

## METODOS EN FARMACOLOGIA CLINICA



Programa Desarrollo de Servicios de Salud  
Organización Panamericana de la Salud  
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud



ENERO 1992

# **METODOS EN FARMACOLOGIA CLINICA**

**Editores:**

**CLAUDIO A. NARANJO**

Profesor,  
Departamentos de Farmacología  
y Medicina  
Universidad de Toronto  
Y  
Jefe,  
Programa de Farmacología Clínica  
Addiction Research Foundation  
Toronto, Canada

**PATRICK du SOUICH**

Profesor,  
Departamento de Farmacología  
Universidad de Montreal  
Montreal, Canada

**USOA E. BUSTO**

Jefe,  
Departamento de Farmacia  
Addiction Research Foundation  
Y  
Profesor Asociado  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Toronto  
Toronto, Canada

"Este libro está especialmente destinado a los estudiantes de América Latina y se publica dentro de los programas de educación de la Organización Panamericana de la Salud, organismo internacional constituido por los países de las Américas, para la promoción de la salud de sus habitantes. Se deja constancia de que este programa está siendo ejecutado con la cooperación financiera del Banco Interamericano de Desarrollo".

© Organización Panamericana de la Salud, 1992

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OPS deberán solicitar la oportuna autorización del Servicio Editorial, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C. La organización dará a estas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países, territorios, ciudades o zonas citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos.

De las opiniones expresadas en la presente publicación responden únicamente los autores.

## AUTORES

Usoa E. Busto, Pharm.D.  
Jefe,  
Departamento de Farmacia  
Addiction Research Foundation  
Y  
Profesor Asociado  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Toronto  
Toronto, Canada

Patrick du Souich, M.D.  
Profesor  
Departamento de Farmacología  
Universidad de Montreal  
Montreal, Canada

Sergio Erill, M.D.  
Director de Investigación  
Laboratorios Dr. Esteve  
Av. Verge de Monserrat, 221  
Barcelona 08026  
España

Claudio A. Naranjo, M.D.  
Profesor,  
Departamentos de Farmacología  
y Medicina  
Universidad de Toronto  
Y  
Jefe,  
Programa de Farmacología Clínica  
Addiction Research Foundation  
Toronto, Canada

Richard I. Ogilvie, M.D.  
Director,  
Divisiones de Farmacología  
Clínica y de Cardiología  
Toronto Western Hospital  
Y  
Profesor,  
Departamentos de Farmacología  
y Medicina  
Universidad de Toronto  
Toronto, Canada

## PROLOGO

El uso racional de los medicamentos contribuye significativamente al bienestar del individuo, y por ende, al de la sociedad. Sin embargo, no es esta una situación fácil de lograr y mantener. Abundan estudios y testimonios que confirman el frecuente uso inapropiado de este insumo crítico, lo cual repercute negativamente en las condiciones de salud de nuestros pueblos así como en los presupuestos familiares e institucionales.

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud han intensificado sus esfuerzos por promover el uso racional de los medicamentos. Para el logro de esta racionalidad, los países requieren contar con profesionales de la salud que comprendan y apliquen los principios básicos de la farmacología clínica y de los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los fármacos. La asesoría y orientación de profesionales capacitados en esta disciplina es fundamental, en actividades de reglamentación y control de productos farmacéuticos, en la preparación de listados de medicamentos y formularios terapéuticos para los distintos niveles de atención, y en la evaluación de la calidad de la atención. De otra manera, las decisiones farmacoterapéuticas en estos campos podrán ser influenciadas por criterios que carecen de sólidos fundamentos científicos.

Reconociendo la limitada disponibilidad de textos y materiales de enseñanza en español sobre los temas citados, la Organización Panamericana de la Salud presenta esta publicación como un aporte hacia la formación de los profesionales de la salud interesados en la farmacología clínica, quienes, sin duda, contribuirán a mejorar las prácticas de prescripción y dispensación de medicamentos en sus respectivos países.

Esta publicación del Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la OPS, se realizó dentro del marco de actividades del Plan de Necesidades Prioritarias de Salud en Centroamérica y Panamá, y ha sido posible gracias al apoyo financiero de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y del Gobierno de Francia y a la dedicación de los autores y editores Dres. Claudio Naranjo y Usoa E. Busto de la Universidad de Toronto y del Dr. Patrick du Souich de la Universidad de Montreal.

Enrique Fefer  
Asesor Regional  
Programa de Medicamentos Esenciales

**Prefacio**

XI

Claudio A. Naranjo

**1. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	1
Métodos para el desarrollo de medicamentos nuevos	2
Purificación de medicamentos a partir de sus fuentes naturales	2
Modificación de la estructura química	4
Substitución con el objeto de reducir los costos	5
Creación "de novo" de medicamentos nuevos	5
Explotación de los efectos colaterales de los medicamentos existentes	6
Legislación y regulaciones sobre medicamentos	6
Regulaciones previas a la salida de un medicamento al mercado	8
Estudios preclínicos de medicamentos nuevos	8
Evaluación de los efectos clínicos: ensayos clínicos	11
Estudios Fase I	12
Estudios Fase II	13
Estudios Fase III	13
Controles de postmercadeo	14
Estudios Fase IV	14
Referencias	15

**2. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	17
Naturaleza del problema	17
Requisitos metodológicos de los ensayos clínicos	18
La necesidad del uso de controles	21
Medición de los efectos del tratamiento	22
El rol del método de distribución al azar	23
Diseño doble ciego	24

Métodos estadísticos para el análisis de los resultados	25
Influencia del cumplimiento del tratamiento en la evaluación de la eficacia de los medicamentos	28
Protocolo del estudio	29
Referencias	35

3. **Como escribir un protocolo**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	37
Problema	37
Un protocolo completo debe incluir	38
Formato de un proyecto de investigación	38
Título	38
Lugar	38
Investigadores	38
Comité científico y de ética	39
Resumen	39
Fundamentos del proyecto	39
Objetivos	39
Definición de los pacientes	39
Diseño experimental y definición del tratamiento	40
Tratamiento concomitante	40
Pruebas clínicas y de laboratorio para evaluar eficacia y toxicidad	41
Mediciones para evaluar la toxicidad	41
Mediciones para evaluar la eficacia	41
Análisis de los datos	41
Aspectos administrativos	42
Identificación del material del estudio	42
Preparación de hojas de trabajo y formularios para recolectar datos	42
Duración del estudio	42
Archivo de datos	43
Consentimiento del paciente	43
Comité institucional de revisión	43
Confidencialidad	43
Confidencialidad de la información sobre el medicamento	43
Confidencialidad de las fichas clínicas y de investigación de los pacientes	43
Reacciones indeseables	44
Firmas de los investigadores	44
Comentarios finales	45



4. **Métodología de ensayos clínicos controlados:  
revisión crítica de artículos publicados**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	46
Métodos empleados en el estudio analizado	47
Criterios diagnósticos	47
Protocolo	47
Seguimiento de los pacientes	48
Análisis estadístico	48
Resultados del estudio	48
Discusión	49
Referencias	50

5. **Estudios de farmacología clínica en voluntarios sanos**

Sergio Erill

Introducción	52
Evaluación de la seguridad en voluntarios sanos	52
Estudios farmacocinéticos	54
Estudios de los efectos de los fármacos	55
Diuresis	56
Efectos antihistamínicos	59
Bloqueadores beta adrenérgicos	61
Efectos sobre el sistema nervioso central	65
Analgesia	67
Agentes antiinflamatorios	69
Otros estudios	71
Referencias	72

6. **Farmacocinética clínica: cinéticas de primer orden y de orden cero**

Patrick du Souich

Introducción	75
Cinética de primer orden	76
Cinética de orden cero	80
Referencias	83

7. **Farmacocinética clínica: absorción de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	84
Velocidad de absorción	84
Cantidad de medicamento absorbido	92
Medicamentos de liberación lenta	94
Factores que regulan la absorción de fármacos	95
Alimentos y absorción de fármacos	99
Factores patológicos que afectan la absorción de fármacos	100
Referencias	103
Apéndice	105

8. **Farmacocinética clínica: Distribución de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	116
Factores que determinan el volumen de distribución	117
Propiedades fisicoquímicas de los fármacos	117
La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas	119
La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas tisulares	125
La perfusión sanguínea tisular	130
Distribución compartamental	131
Factores que modifican la distribución	136
Cambios en las propiedades fisicoquímicas de un medicamento	139
Alteraciones en la fijación a las proteínas plasmáticas	141
Alteraciones en la fijación tisular	143
Alteraciones en la perfusión sanguínea	143
Referencias	144
Apéndice	146

9. **Farmacocinética clínica: Eliminación de fármacos**

Patrick du Souich

Introducción	157
Relación entre distribución, eliminación y vida media de un fármaco	161
Eliminación renal	164
Eliminación hepática	173
Efecto del primer paso	184

Factores que modifican la eliminación de fármacos	188
Referencias	195
Apéndice	197
<b>10. Farmacocinética clínica: estado estacionario o de equilibrio</b>	
Patrick du Souich	
Introducción	213
Acumulación de un medicamento en el organismo tras la administración de dosis múltiples	223
Dosis de carga: concepto y utilidad	225
Efecto de la enfermedad sobre las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario	233
Resumen de las aplicaciones prácticas de la farmacocinética	233
Parámetros cinéticos de absorción	234
Parámetros cinéticos de distribución	235
Parámetros cinéticos de eliminación	236
Parámetros cinéticos de disposición	238
Referencias	239
<b>11. Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia</b>	
Patrick du Souich	
Introducción	240
Farmacocinética y efecto farmacológico	242
Relación entre la constante de eliminación ( $k_{el}$ ) de un medicamento y los cambios en su efecto farmacológico	243
Relación entre dosis, constante de eliminación y duración del efecto farmacológico	247
Relación entre las características de absorción de un medicamento y su efecto farmacológico	250
Efecto farmacológico después de dosis múltiples	253
Respuesta a medicamentos cuya distribución es multicompartmental	257
Relación entre el efecto farmacológico y el logaritmo de las dosis o concentraciones plasmáticas	259
Modelo del efecto fijo	261
Modelo de $E_{max}$	261
Modelo lineal	263
Modelo sigmoideo de $E_{max}$	263
Referencias	264

12. **Interacciones entre medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	266
Interacciones entre medicamentos a nivel de la absorción	267
Efecto de los antiácidos y bloqueadores de los receptores H <sub>2</sub> sobre la absorción de los medicamentos	268
Efecto de los cambios de la motilidad gástrica sobre la absorción de fármacos	270
Efecto de sustancias adsorbentes sobre la absorción de medicamentos	271
Efecto de los antibióticos sobre la absorción de medicamentos	272
Interacciones entre medicamentos a nivel de la distribución	273
Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas plasmáticas	273
Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas tisulares	278
Interacciones por cambios en la perfusión tisular	279
Interacciones por cambios en el transporte al interior de la célula	280
Interacciones entre medicamentos a nivel de la eliminación	280
Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción hepático pequeño	282
Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción hepático elevado	285
Interacciones entre medicamentos a nivel renal	286
Interacciones entre medicamentos y efecto farmacológico	288
Referencias	290

13. **Monitorización de niveles plasmáticos de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	293
Propiedades de los medicamentos a monitorizar	296
El efecto farmacológico debe estar directamente relacionado con las concentraciones plasmáticas	296
El medicamento debe tener un índice terapéutico estrecho	296
El efecto farmacológico del medicamento debe ser difícil de medir	297
Medicamentos que exhiben una cinética dependiente de la dosis administrada	297
Medicamentos que se administran con fines profilácticos	298
Medicamentos con efectos indeseables difíciles de diferenciar de los síntomas de la enfermedad	298

VII

Medicamentos cuya absorción, distribución y eliminación presentan una pronunciada variabilidad interindividual	298
Medicamentos cuya cinética está modulada en gran parte por factores genéticos	299
Características de los pacientes para los que la monitorización de medicamentos es útil	299
Neonatos o pacientes geriátricos	299
Embarazo	300
Obesidad	300
Pacientes con función renal disminuida o inestable	301
Pacientes con insuficiencia hepática avanzada	301
Pacientes con perfusión tisular ineficaz	301
Pacientes que reciben una farmacoterapia combinada compleja	302
Pacientes que reciben medicamentos o sustancias que pueden enmascarar el efecto farmacológico de otro fármaco	302
Otros requisitos para la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos	302
Objetivos específicos de la monitorización de medicamentos	305
Verificar las concentraciones plasmáticas de un medicamento	305
Ajustar la dosis de un medicamento o individualizar la farmacoterapia	305
Verificar el cumplimiento de tratamiento por el paciente	306
Implementación de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos	307
Limitaciones de a la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos	312
Aspectos relevantes de la monitorización de algunos medicamentos	313
Anticonvulsivantes	313
Antidepresivos	315
Antibióticos aminoglicósidos	316
Antiarrítmicos	318
Digoxina	321
Teofilina	324
Litio	326
Referencias	328

14. **Reacciones adversas a medicamentos**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	330
Definiciones, mecanismos y clasificación	331
Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos	335
Métodos de farmacovigilancia	335
Comunicación espontánea a los centros nacionales de farmacovigilancia	336

## VIII

Estudios de cohorte	337
Estudios caso-control	337
Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos	338
Factores asociados con las reacciones adversas a medicamentos	339
Edad	339
Sexo	340
Otros Factores	340
Reacciones adversas importantes detectadas después del caso de la talidomida	341
Evaluación de causalidad en casos individuales de reacciones adversas a medicamentos	342
Determinantes del descubrimiento de eventos adversos inducidos en humanos por un medicamento nuevo	345
Frecuencia relativa de eventos indeseables relacionados con medicamentos y no relacionados con medicamentos	345
Mecanismos de toxicidad inducida por medicamentos	346
Tamaño de la muestra requerida para detectar la enfermedad inducida por medicamentos	346
Métodos para evaluar las reacciones adversas a medicamentos	347
Conclusiones	348
Referencias	348
<b>15. Utilización de medicamentos</b>	
Usoa E. Busto y Claudio A. Naranjo	
Introducción	351
Estudios de utilización de medicamentos orientados a poblaciones	352
Categorías terapéuticas	354
Cálculo de las DDDs/1,000 hab/día	354
Estudios orientados a los pacientes	359
Definición del programa	361
Desarrollo de medidas apropiadas de calidad	361
Recolección de los datos	362
Análisis de los datos	363
Evaluación de los resultados	363
Iniciación de acciones correctivas	364
Reevaluación del uso de medicamentos	364
Referencias	365
Apéndice	367

**16. Importancia de la lista de medicamentos esenciales en la promoción de una terapia racional**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	369
Prescripción irracional	369
Razones de la prescripción irracional	369
Tipos de prescripción irracional de medicamentos	370
Prescripción incorrecta	371
Prescripción inadecuada	372
Prescripción excesiva	372
Prescripción múltiple	373
Submedicación	373
Promoción de una prescripción racional	374
Entrenamiento y supervisión de los trabajadores de la salud	374
Información sobre medicamentos	375
Fuentes de información sobre medicamentos	375
Comisiones regionales y/u hospitalarias de medicamentos	376
El concepto de una lista de medicamentos esenciales	377
Recomendaciones para establecer una lista de medicamentos esenciales	380
Comité de medicamentos	380
Evaluación de los beneficios y seguridad	380
Denominación común internacional (DCI)	380
Calidad	381
Costo	381
Nivel local de experiencia	381
Problemas locales de salud	382
Relación Riesgo/Beneficio	382
Criterios de selección cuando se comparan medicamentos equivalentes	382
Combinaciones de medicamentos a dosis fija	383
Revisión periódica de la lista de medicamentos	383
Ventajas y limitaciones de una lista de medicamentos esenciales	383
Referencias	385

**17. Terapia racional y formularios de medicamentos: factores que influyen en el uso de fármacos**

Usua E. Busto y Claudio A. Naranjo

Introducción	386
Estrategias para modificar el uso de medicamentos	387
Influencia de intervenciones específicas sobre la utilización de medicamentos	388
Intervenciones educativas	388
Intervenciones en la regulación	389
El sistema de formulario	390
Establecimiento de un comité de selección de medicamentos	391

El formulario	393
Adición y retiro de medicamentos del formulario	394
Adiciones al formularios	394
Retiro de medicamentos del formulario	395
Formato del formulario	395
Aspectos educativos de la implementación del formulario	398
Evaluación del efecto de los formularios	398
Referencias	399
Apéndice	401

## 18. Información sobre medicamentos

Usosa E. Busto y Claudio A. Naranjo

Introducción	404
Evaluación de los objetivos	405
Determinación de los recursos necesarios	406
Espacio	406
Personal	406
Recursos de información	407
Revistas	408
Libros	409
Indices y resúmenes	411
Organización y búsqueda de la literatura	412
Implementación de los servicios de información de medicamentos	414
Documentación y evaluación	415
Referencias	416
Apéndice - Formulario de información de medicamentos	418

## 19. Entrenamiento en farmacología clínica

Richard I. Ogilvie

Introducción	420
Cuidado del paciente	421
Educación	422
Investigación	422
Plan para el entrenamiento	424
Cursos - Seminarios	426
Sugerencias de temas para cursos - seminarios	426
Resumen	430



**PREFACIO**

Este texto es el resultado de un largo proceso. En 1984, el Dr. Enrique Fefer, Asesor Regional del Programa de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, me solicitó que efectuara un estudio para determinar el estado actual y las posibilidades de desarrollo de la Farmacología Clínica en Latinoamérica. Una de las conclusiones de ese estudio fue que, si bien había algunos especialistas altamente calificados en esta disciplina en los países latinoamericanos, éstos generalmente trabajaban aislados y sin un apoyo efectivo de sus instituciones. Además, se hizo evidente que faltaban oportunidades para entrenar profesionales jóvenes interesados en la farmacología clínica.

El Dr. Fefer consiguió los recursos necesarios para organizar un Curso Viajero compuesto de Farmacólogos Clínicos experimentados que hablaban castellano y que residían en norteamérica. Se me pidió seleccionar los miembros de la facultad de ese curso y organizar un programa intensivo de una semana sobre el tema. Este texto representa de manera bastante fidedigna el contenido de ese curso.

Gracias al generoso apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, el curso se pudo efectuar entre los años 1986 y 1989 en varios países incluyendo en orden cronológico, Costa Rica, Brazil, Argentina, El Salvador, Honduras y Chile. Han participado en él más de 250 médicos, farmacéuticos o farmacólogos que trabajan en universidades, compañías farmacéuticas o agencias reguladoras de países latinoamericanos. Para el desarrollo de las diversas actividades de este curso contamos con la colaboración generosa de numerosos colegas en los distintos países. Ellos se ocuparon eficientemente de los múltiples aspectos de la organización local.

La ayuda del Programa de Medicamentos Esenciales de la OPS/OMS fue decisiva y pertinente. Este Programa asesora a los gobiernos de Latinoamérica en el desarrollo e implementación de programas nacionales de medicamentos. El contenido de este texto es selectivo y refleja los aspectos metodológicos necesarios para que los profesionales desarrollen una labor efectiva y competente cuando implementan formularios o cuando evalúan medicamentos. Así nosotros nos preocupamos de los métodos para evaluar la eficacia y la toxicidad de los medicamentos, cómo evaluar la

biodisponibilidad y propiedades cinéticas de los fármacos, las modalidades de utilización y las fuentes de información sobre los medicamentos.

Durante el desarrollo de estos cursos tuve la suerte de contar con la ayuda de varios colegas que han sido extraordinarios colaboradores en este proyecto. El Dr. Patrick du Souich, de manera entusiasta y efectiva ha colaborado en varios de estos cursos y ha escrito varios capítulos para el libro. La Dra. Usoa E. Busto ha participado en varias ocasiones en estos cursos y contribuyó con su experiencia en varios capítulos. También el Dr. Sergio Erill escribió el capítulo sobre estudios en voluntarios sanos. El Dr. Richard I. Ogilvie, que fue Presidente, de la Sección de Farmacología de la Unión Internacional de Farmacología IUPHAR, contribuyó con el capítulo sobre entrenamiento en Farmacología Clínica, y también ayudó a conseguir recursos para desarrollar algunos cursos. Tuvimos también la fortuna de contar con la ayuda los Drs. Carlos A. Dujovne y Juan Lertora en algunas ocasiones en que se dictó el curso.

Esperamos que este texto sobre Métodos de Farmacología Clínica, sea una obra útil para aquellos que organicen cursos similares y también para despertar el interés de colegas jóvenes en esta importante disciplina. Agradeceremos a los lectores enviarnos sus comentarios o sugerencias para mejorar el contenido o la organización de este texto.

Debido a la participación relativamente equitativa de los Drs. Naranjo, du Souich, y Busto tanto en la ejecución del curso como en la preparación de este libro, llegamos al acuerdo que el libro sería editado por los tres. La publicación del libro es patrocinada por la Organización Panamericana de la Salud. Agradecemos especialmente la colaboración de la Dra. Inés Ruiz quién tradujo varios capítulos al castellano. También agradecemos la colaboración del Dr. Luis Roldán quién tradujo algunos capítulos y que actuó como corrector de copias de la versión final del libro. Nuestros agradecimientos también se extienden a la Sra. Linda Neuman quién mecanografió la edición final de los capítulos.

Claudio A. Naranjo

Toronto, Febrero de 1991

## CAPITULO 1

**DESARROLLO DE FARMACOS Y REGULACIONES SOBRE MEDICAMENTOS**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

**INTRODUCCION**

El primer uso de medicamentos del que se tiene registro ocurrió hace aproximadamente 4000 años, en las culturas babilonio-asiria y egipcia. Documentos de esos tiempos mencionan un gran número de sustancias, algunas farmacológicamente activas y otras inertes. La administración de estos medicamentos fue a menudo acompañada de rituales, indicando que la magia y lo sobrenatural jugaron un papel importante en el desarrollo del concepto de las enfermedades y su respectivo tratamiento. La preparación de tales remedios y el control de su uso estuvo generalmente en las manos de los sacerdotes, quienes sirvieron como exorcistas, adivinos, curanderos y además funcionaron como agencia reguladora del uso de los medicamentos.

Escritos médicos publicados entre los años 2000 y 1000 A.C. en Egipto, contienen información sobre fórmulas de medicamentos e instrucciones para la preparación de remedios. El énfasis puesto en medicamentos y sus formulaciones, sugiere que en aquellos tiempos se prestaba una mayor atención al aspecto farmacéutico del cuidado médico que en los tiempos de los griegos, época en la cual, el énfasis radicó en el proceso de las enfermedades. Hipócrates (en Grecia, siglo cuarto A.C.) cambió el concepto de enfermedad y enfatizó la simplicidad del tratamiento y su independencia de lo irracional y lo sobrenatural. Galeno (siglo segundo D.C.) creó un sistema de patología y terapéutica que influyó la medicina y la farmacia occidentales durante 1,500 años. Galeno clasificó los medicamentos de acuerdo con la teoría hipocrática de los cuatro humores y describió un gran número de compuestos en uso en su época.

En la Grecia antigua y durante el imperio romano, la responsabilidad de la manufactura de los medicamentos y la regulación de su uso permaneció aún en manos de los médicos,

aunque algunas veces distribuidores les suministraron medicamentos ya preparados. La primera farmacopea propiamente tal, titulada "Dispensatorium" fue publicada en Alemania en 1546. Durante los siglos 15, 16 y 17, se publicaron varias farmacopeas, oficiales y no oficiales, muchas de ellas solamente de uso local. La primera norma oficial para todo un país se publicó en Inglaterra en 1618. Ciencias como la patología celular, biología médica, bacteriología y farmacología experimental se originaron durante el siglo 19 y sentaron las bases para el desarrollo de medicamentos tal como nosotros los conocemos en el presente.

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos nuevos son desarrollados y producidos por corporaciones internacionales con casas matrices con sede en Suiza, Alemania y los Estados Unidos. Nosotros no sabemos cuanto tiempo les tomó a los antiguos egipcios desarrollar sus medicamentos. Actualmente el proceso desde que un medicamento se sintetiza hasta que se vende comercialmente dura aproximadamente 10 años y cuesta alrededor de 100 millones de dólares.

## **MÉTODOS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS NUEVOS**

### **Purificación de medicamentos a partir de fuentes naturales**

Al comienzo los productos naturales fueron la única fuente de medicamentos. Preparados populares han dado indicios de plantas con actividad química importante. Por ejemplo, los alcaloides de la cincona (quinina y quinidina), efedrina, y rawolfia serpentina (cuyo principio activo constituye la reserpina) se descubrieron todos mediante estudio químico sistemático de remedios populares; de la misma manera se descubrió el curare, por medio de estudios similares de un veneno agregado a la punta de las flechas usadas por los nativos sudamericanos.

Los antibióticos son particularmente ilustrativos de la importancia de las fuentes naturales. El primer paso en la identificación y desarrollo de un nuevo antibiótico implica el empleo de sistemas de muestreo a gran escala en los que prácticamente decenas de millares de muestras de suelos se

investigan sistemáticamente en busca de microorganismos con actividad antibacteriana o antimicótica. La ciclosporina, un medicamento inmunosupresor muy importante, se descubrió por una compañía que solicitaba a sus empleados que trajesen una muestra de suelo cada vez que ellos viajasen a un país extranjero. Algunas veces, el descubrimiento de la actividad de un medicamento proviene no de un programa sistemático, sino más bien de una observación hecha con un importante componente de azar, tal es el caso del descubrimiento por parte de Fleming de la actividad antibiótica del *Penicillium notatum*. En la actualidad la purificación de los medios de cultivo y métodos modernos de la química de productos naturales se aplica para aislar, cristalizar, y caracterizar químicamente los ingredientes activos a partir de cultivos fungales crudos. Antibióticos descubiertos de esta manera incluyen la estreptomicina, el cloranfenicol, la neomicina y la eritromicina.

El aislamiento e identificación de alcaloides antileucémicos en la planta vincapervinca (*Vinca rosea*) provee otro ejemplo del azar envuelto en la investigación de medicamentos. Preparaciones crudas de vinca se habían usado en algunas partes del mundo como agentes antidiabéticos. Extractos de la planta se ensayaron en vano en busca de actividad hipoglicémica. Sin embargo, algunos de los animales de experimentación sufrieron leucopenia masiva, de tal manera que este efecto se usó como bioensayo en el proceso que condujo al aislamiento del compuesto activo, la vinblastina. Pruebas de rutina del extracto crudo de la planta en un programa para el descubrimiento de medicamentos anticancerosos reveló actividad contra la leucemia experimental inducida en lauchas. Dicha actividad antileucémica se usó como bioensayo y su uso permitió el aislamiento y la purificación de más de 30 alcaloides diferentes en un lapso de 3 años. Cuatro de ellos, incluyendo la vinblastina, demostraron tener actividad antileucémica.

Descubrimientos en el área de los esteroides son también de interés. Como consecuencia del descubrimiento en 1949 que la cortisona era de valor en el tratamiento de la artritis, se produjo una intensa competencia industrial en busca de una manera económica de producir hormonas esteroidales sintéticas. Después de un par de años de búsqueda intensa, se encontró que ciertos bulbos mexicanos contenían un esteroide, la diosgenina, la cual podía ser

convertida, de manera económica, en progesterona. El precio del gramo de progesterona disminuyó de \$ 80 a \$ 1.75 (dólares); el precio actual es de alrededor de 15 centavos de dólar. Luego se encontró que cierto rizoma podía realizar la hidroxilación en el carbono 11 que se requería para la producción de corticosteroides adrenales a partir de progesterona; de esta manera se definió una vía clara para la producción de corticosteroides adrenales, a bajo costo.

### **Modificación de la estructura química**

La "manipulación molecular" se usa ampliamente para obtener medicamentos nuevos. Con frecuencia esto se hace para producir un producto que se pueda patentar y que compita con otro producto existente en el mercado. Pueden, sin embargo, existir razones más importantes. Ellas incluyen:

1. Modificación con el objeto de mejorar la acción deseable. Por ejemplo, cientos de modificaciones a la molécula de la procaina se han investigado como potenciales fármacos anestésicos locales con la intención de producir un compuesto más estable con una mayor duración de la acción anestésica local.
2. Modificación para alterar la absorción, distribución o eliminación. Se ha invertido gran esfuerzo para encontrar medicamentos derivados que se absorban efectivamente después de la administración oral. El trabajo para desarrollar hormonas progestacionales activas después de la administración oral, resultó en la producción de los anticonceptivos orales.
3. Modificación con el objeto de mejorar la selectividad de la acción. Por ejemplo, la conversión de un nitrógeno terciario en la molécula de atropina, en un nitrógeno cuaternario mediante la adición de un grupo metilo (metatropina), reduce la capacidad del compuesto para cruzar la barrera hematoencefálica, y de esta manera, mejora la selectividad por los efectos periféricos.

La distribución de un medicamento en el cuerpo, y por ende su actividad farmacológica, puede ser influida notablemente mediante modificaciones moleculares. Por ejemplo, la sustitución del átomo de oxígeno en la molécula de pentobarbital por un átomo de azufre produce el tiopental, y convierte la molécula de un agente

anestésico de duración intermedia en un agente de acción ultracorta. Este fenómeno se explica por la marcada solubilidad del tiopental en los lípidos, lo que le permite entrar y salir del cerebro rápidamente.

Las modificaciones estructurales también pueden influir la duración de la acción de un medicamento. Por ejemplo, la procaína puede abolir ciertas arritmias cardíacas, pero por tratarse de un éster se hidroliza rápidamente por el hígado y las esterasas plasmáticas, limitando su valor terapéutico. La simple sustitución del grupo éster por un grupo amida, resulta en procaínamida, la cual posee una mayor resistencia a la hidrólisis resultando en una acción antiarrítmica más prolongada.

#### **Sustitución con el objeto de reducir los costos**

Ejemplos incluyen el dietilestilbestrol, un sustituto económico no esterooidal para los estrógenos naturales, y la metadona, introducida durante la segunda guerra mundial por los alemanes, quienes necesitaban de un reemplazo económico para la morfina.

#### **Creación "de novo" de medicamentos nuevos**

Aunque existen excepciones a la regla (por ejemplo la síntesis de los antagonistas del receptor  $H_2$ , tales como la cimetidina), usualmente no se producen medicamentos nuevos como resultado de un programa altamente racional basado en el conocimiento completo de la relación estructura-actividad. Generalmente, el azar y las observaciones casuales llevan a la identificación de la actividad farmacológica de una molécula específica. En años recientes la mayoría de compañías farmacéuticas han desarrollado programas sistemáticos, utilizando modelos animales con valor predictivo conocido, para seleccionar sustancias químicas en busca de actividades farmacológicas específicas. Por ejemplo, varios antidepresivos nuevos que no provocan los efectos anticolinérgicos de los compuestos tricíclicos, se han desarrollado utilizando este procedimiento; tal es el caso de fluoxetina.

## **Explotación de los efectos colaterales de los medicamentos existentes**

El patrón más común en el desarrollo de medicamentos no es la invención "de novo", sino más bien la explotación de los efectos colaterales de los medicamentos existentes. La explotación astuta de los efectos colaterales de la sulfonamidas condujo al desarrollo de agentes que no son antibacterianos, sino mas bien, diuréticos (inhibidores de la anhidrasa carbónica y tiazidas) y antidiabéticos (sulfonilureas).

## **LEGISLACION Y REGULACIONES SOBRE MEDICAMENTOS**

Las leyes que afectan la producción y el uso de medicamentos varían marcadamente de un país a otro. En general, los requisitos para poner a la venta un medicamento nuevo son más estrictos en los Estados Unidos y Canadá que en Europa, Asia, Africa o Latinoamérica. En años recientes, sin embargo, se ha desarrollado una tendencia mundial para hacer más estrictos los requisitos para aprobar licencias para la venta de medicamentos nuevos. Son varios los factores que influyen en el tipo de legislación relativa al registro de medicamentos que se encuentra en los diferentes países. En general, los siguientes grupos desempeñan un papel importante: las compañías farmacéuticas multinacionales; las compañías productoras de medicamentos genéricos (nacionales o extranjeras); los gobiernos federales; y el público consumidor. Con frecuencia estos grupos tienen intereses y necesidades antagónicas que a veces son difíciles de arbitrar. Algunas de las características de la industria farmacéutica en los países en desarrollo pueden resumirse de la siguiente manera. La industria está dominada por compañías multinacionales que son responsables de gran parte del volumen mundial de ventas a nivel de productores. La influencia de los países en desarrollo en la comercialización de los productos farmacéuticos es mínima, debido a que por ejemplo Latinoamérica representa sólo el 7% del mercado mundial de medicamentos y los otros países en desarrollo otro 7%; mientras que los Estados Unidos representa el 34%, Japón el 24% y



la comunidad Europea casi el 25%.

Como sucede con la mayoría de industrias pertenecientes a capital extranjero, la industria farmacéutica ejecuta únicamente un número limitado de actividades en los países en desarrollo. Las actividades más importantes en estos países están representadas por la manufactura de productos terminados, tales como tabletas, cápsulas, líquidos, ungüentos, polvos e inyectables. La síntesis de productos nuevos, y la investigación y desarrollo de estos productos se efectúan raramente o de manera muy limitada. Sólo una proporción relativamente pequeña de la producción se exporta; la mayor parte de tal exportación se hace por las compañías matrices. La industria del país en desarrollo importa virtualmente todos los materiales químicos básicos para la producción de los medicamentos y además una proporción creciente de productos terminados.

En los países en desarrollo, con muy pocas excepciones, todos los medicamentos nuevos introducidos a partir de 1960, se han descubierto en el extranjero y sólo posteriormente se transfieren, de la casa matriz a la subsidiaria del país, casi en la forma de producto terminado. La lista de innovaciones de la industria farmacéutica de países en desarrollo es pobre en comparación con la de los Estados Unidos o los países europeos, debido a que, en general, se hace relativamente poca investigación farmacológica y farmacéutica básica. En los países en vías de desarrollo, la producción de medicamentos genéricos, es a veces una industria floreciente. Así en algunos de estos países, la exportación de medicamentos genéricos es fuente importante de entrada de divisas. Sin embargo el estado legal de esta industria es materia de agitada controversia. Las leyes de protección de la patente de medicamentos nuevos varían mucho y, en general, en los países en desarrollo no se respetan o son de más corta duración que en los Estados Unidos o en Europa donde la legislación protege la patente por varios años (7 a 10 años).

En general, se ha expresado la opinión que la legislación excesiva impide el desarrollo de nuevos medicamentos. Con frecuencia el retraso en la incorporación de medicamentos nuevos y la menor disponibilidad de algunos medicamentos en los Estados Unidos en comparación con el Reino Unido, se presenta como ejemplo de como la legislación excesiva puede impedir la innovación farmacéutica. Aún más, la existencia de una legislación menos

estricta en algunos países europeos, se cita como una manera apropiada de estimular la investigación farmacológica y la pronta disponibilidad de los medicamentos nuevos. Sin embargo, estos argumentos se ponen en duda cuando se analiza la experiencia de los países del tercer mundo, los cuales se caracterizan por un limitado desarrollo de fármacos nuevos, al mismo tiempo que existe una legislación mínima para el registro de los medicamentos. Este hecho se explica más probablemente por la falta de incentivo intelectual y la falta de las condiciones industriales y tecnológicas apropiadas.

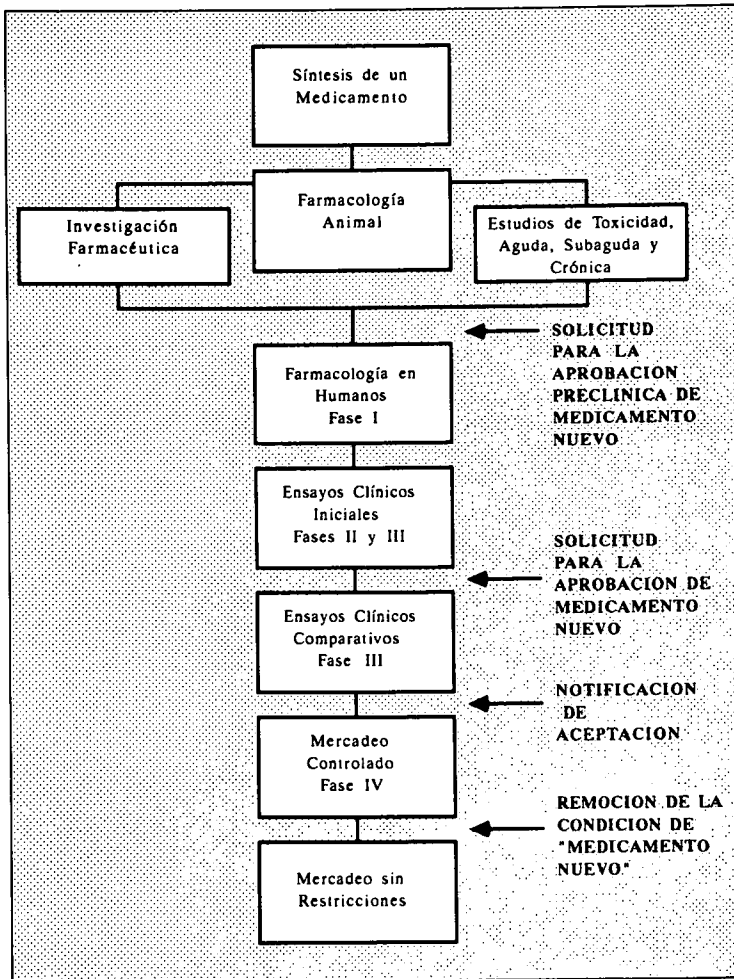
El desarrollo de un medicamento nuevo es un proceso complejo, que depende de varios factores y no sólo de la legislación. Un análisis detallado del tema está más allá del alcance de este capítulo.

## **REGULACIONES PREVIAS A LA SALIDA DE UN MEDICAMENTO AL MERCADO**

### **Estudios preclínicos de medicamentos nuevos**

En los países desarrollados, todo medicamento que no se ha vendido por un tiempo suficiente o en cantidades suficientes para establecer satisfactoriamente su seguridad y efectividad se define como "medicamento nuevo" por la legislación pertinente. Esta misma definición se aplica a cualquier nueva indicación o presentación de cualquier medicamento registrado. (Ver legislación en los Estados Unidos, según describe W.M. Wardell, 1978). Antes de que un medicamento se pueda administrar a los seres humanos, se debe investigar sus actividades farmacológicas y toxicológicas en sistemas in vitro y en animales. Las actividades de los laboratorios farmacéuticos dirigidas al desarrollo de los medicamentos nuevos están organizadas de tal manera que las sustancias químicas se investigan sistemáticamente, dependiendo del tipo de medicamento, utilizando sistemas de prueba bioquímicos, fisiológicos, conductuales y farmacológicos, en la búsqueda de sustancias que posean la actividad deseada. Si la sustancia muestra dicho efecto, entonces se procede con estudios más detallados. De cualquier manera, se requiere una cantidad

enorme de investigación para progresar del descubrimiento inicial hasta obtener un producto terminado. Los químicos se ven en la necesidad de crear o aislar hasta 5,000 sustancias diferentes para lograr obtener un solo medicamento que se introduzca al mercado. El nuevo principio activo se prueba en animales y en humanos, siguiendo la secuencia mostrada en la Figura 1.1 Los estudios preclínicos determinan las acciones farmacológicas de la



**Figura 1.1**

El proceso de desarrollo de medicamentos nuevos y las regulaciones pertinentes.

sustancia, al mismo tiempo que su mecanismo de acción, la especificidad de su efecto, y la toxicidad. Puesto que todo medicamento tiene el potencial de producir efectos tóxicos, se conducen estudios de toxicidad en animales, siguiendo protocolos bien definidos. Se usan pruebas toxicológicas para determinar la toxicidad de un medicamento y/o sus metabolitos en varios sistemas biológicos con el objeto de poder predecir el riesgo potencial en seres humanos. Tradicionalmente, las pruebas de toxicidad consisten de estudios agudos, subagudos y crónicos diseñados para determinar los efectos generales del compuesto sobre sistemas animales. Actualmente existe el requisito de evaluar el efecto del medicamento sobre la reproducción, lo mismo que el potencial carcinogénico o de daño genético. En la actualidad, por ejemplo, el Ministerio de Salud y Bienestar canadiense a través de la División de Protección de la Salud (HPB) y la Administración de Alimentos y Medicamentos en Los Estados Unidos (FDA), requieren que para la mayoría de los medicamentos estas investigaciones se ejecuten antes de iniciar los ensayos clínicos y la promoción de ventas.

No existe acuerdo sobre la necesidad de efectuar todas las pruebas toxicológicas cuando se intenta introducir una nueva forma farmacéutica o aprobar una nueva indicación de un medicamento previamente registrado. Esta materia es, con frecuencia, objeto de discusión entre las agencias reguladoras y las compañías farmacéuticas.

Los estudios agudos de toxicidad son aquellos que implican la administración de una dosis única, o unas pocas dosis administradas con intervalos idénticos, en el lapso de 24 horas. Los estudios de toxicidad de larga duración (subagudos y crónicos) son aquellos que involucran la administración diaria de medicamentos por períodos que varían de unos pocos días a varios años. En general, se requiere que se ejecuten investigaciones en un mínimo de tres especies diferentes de mamíferos (una de las cuales no debe pertenecer a los roedores). Primero se determina la dosis (dosis única) letal mediana aguda ( $LD_{50}$ ). Después se hace una serie de pruebas utilizando diferentes rutas de administración para obtener información sobre el espectro de dosis no tóxicas y las dosis letales, lo cual provee alguna información sobre la dosis aproximada en los seres humanos. Al mismo tiempo se estudia

la absorción, la distribución, el metabolismo, y la eliminación del medicamento.

Los estudios de toxicidad de larga duración están dirigidos a determinar los efectos tóxicos (conductuales, fisiológicos e histopatológicos) cuando un medicamento se administra repetidamente; lo mismo que a determinar la relación dosis respuesta de tales efectos. Es importante también el identificar el órgano blanco del efecto tóxico, evaluar la reversibilidad, y los factores que influyen en tal efecto tóxico (sexo, edad, estado nutricional).

La primera administración del medicamento a los seres humanos, está fundamentada en información obtenida en los estudios en animales; y por tanto, se basa en la creencia de que la toxicidad demostrada en animales, o la falta de la misma, es relevante para los seres humanos (ver capítulo 5). Sin embargo en algunos casos las decisiones tomadas basadas en estos criterios son bastante inciertas. Por tanto, es común el hacer decisiones conservadoras, y considerar la aparición de cualquier efecto tóxico serio en animales como una razón para rechazar la administración del medicamento a los seres humanos. Esta decisión puede ser equivocada, porque algunos tipos de efectos tóxicos son especie específicos siendo probable que, ocasionalmente, nuevos medicamentos potencialmente útiles, se rechacen innecesariamente. Los estudios toxicológicos en animales son en general buenos indicadores de la toxicidad relacionada con la dosis en humanos; mientras que las reacciones adversas no relacionadas con la dosis (reacciones alérgicas o determinadas genéticamente), no se detectan normalmente durante las pruebas tradicionales de toxicidad. De tal manera que la primera administración de un medicamento en seres humanos, aún representa algún riesgo, que debe ser considerado cuidadosamente.

### **Evaluación de los efectos clínicos: ensayos clínicos**

Después que un compuesto nuevo ha pasado la fase de investigación preclínica, se puede iniciar la investigación clínica. El fabricante debe llenar una solicitud para la aprobación preclínica de un medicamento nuevo con el organismo regulador gubernamental correspondiente (eg. FDA en los Estados

Unidos), solicitando permiso para distribuir el medicamento a investigadores calificados para que ejecuten los ensayos clínicos, con el objeto de obtener la evidencia necesaria con relación a la dosis, la eficacia y la seguridad en humanos del nuevo medicamento. La solicitud debe contener la siguiente información: objetivos de la investigación clínica propuesta; nombre del medicamento; estructura química y origen del nuevo medicamento; información con relación a toxicidad, farmacología, y bioquímica (metabolismo del medicamento); contraindicaciones y precauciones; tratamiento propuesto en caso de sobredosis; método, equipo, lugar y controles usados en la manufactura, procesamiento y empacamiento del nuevo producto; evidencias de potencia, pureza y seguridad; los nombres y calificaciones de los investigadores; y las instituciones donde se conducirán los estudios. Una vez que se aprueba la solicitud el medicamento se distribuye con una etiqueta que establece que se trata de un medicamento en investigación y que debe ser usado únicamente por investigadores calificados.

### **Estudios Fase I**

Estos constituyen la primera administración a seres humanos de un medicamento y usualmente se inician después de finalizados los estudios farmacológicos y toxicológicos en animales (ver capítulo 5). El medicamento investigado se administra a voluntarios sanos, primero en dosis única con incrementos graduales, y luego en dosis múltiples hasta cubrir el rango de las posibles dosis terapéuticas. Estos estudios se efectúan para obtener datos sobre seguridad y farmacocinética, puesto que los síntomas relevantes para investigar eficacia raramente están presentes en los voluntarios sanos. La selección de la dosis inicial es difícil. Como se mencionó anteriormente, los estudios en animales sobre el metabolismo y la toxicidad del medicamento (por ejemplo, LD<sub>50</sub>) son de utilidad limitada para la selección de la dosis inicial. Una regla de sentido común es empezar con una dosis que corresponda entre 1/10 y 1/5 de la dosis máxima tolerada (en mg/kg) por la especie animal más sensible, asumiendo un peso promedio de 70 kg para un adulto. La dosis del medicamento se aumenta gradualmente hasta que se alcanza la dosis efectiva estimada o se desarrollan efectos colaterales. El protocolo incluye entre seis y nueve

individuos por dosis. Se utiliza placebo y administración doble-ciego. También se pueden realizar estudios de tolerancia con dosis múltiples en voluntarios sanos, pero puede que sea éticamente más aceptable y más eficiente el ejecutarlos en pacientes.

Los participantes en estudios fase I se hospitalizan y están sometidos a supervisión intensiva, incluyendo examen físico diario, determinación de presión arterial, pulso, registro de electrocardiograma y encefalograma, pruebas funcionales para detectar toxicidad hepática, renal y hematológica. Las reacciones adversas graves durante los estudios fase I son raras. Por ejemplo, en un total de 805 estudios efectuados entre 1964 y 1976 en 29,000 individuos, ocurrieron únicamente 55 casos de reacciones severas, que pudieran considerarse definitiva o probablemente reacciones adversas a los medicamentos en investigación.

### **Estudios Fase II**

Estos constituyen la primera administración del medicamento a pacientes. Se debe evaluar la eliminación del medicamento por el organismo, debido a que los pacientes pueden metabolizarlo de manera diferente a los sujetos sanos. Estos ensayos se clasifican en tempranos y tardíos. Los ensayos fase II tempranos, corresponden a la administración del medicamento a pacientes con el objeto de estudiar el potencial terapéutico y los efectos colaterales. También se hace el intento de determinar los rangos de la dosis para emplearla en ensayos terapéuticos más definitivos. Los ensayos fase II tardíos, están dirigidos a establecer la eficacia del medicamento en reducir las manifestaciones de una enfermedad específica y a comparar su eficacia y efectos indeseables con aquellos de otros medicamentos registrados con propósito similar.

### **Estudios Fase III**

Estos estudios corresponden a los ensayos doble-ciego, controlados con distribución al azar ejecutados en un número suficiente de pacientes con el objeto de proveer información que permita el análisis estadístico de la eficacia y seguridad del medicamento

(ver capítulo 2). Los procedimientos utilizados para evaluar toxicidad clínica son similares a los empleados en estudios fase I. Sin embargo los estudios fase III proveen una mejor información debido a que se utiliza una muestra de población más grande.

Si los estudios en seres humanos indican que el compuesto puede ser un agente terapéutico eficaz y seguro, el fabricante puede presentar una solicitud al Organismo Regulador correspondiente (FDA en los Estados Unidos) para obtener una licencia para comercializar el medicamento nuevo.

La solicitud presentada debe tener información adicional, tal como: resultados en humanos que demuestren la eficacia; uso recomendado; seguridad de su uso; resultados de estudios adicionales en humanos; nombre de patente propuesto, nombre químico y una descripción del medicamento; lista de todos los ingredientes; monografía del producto, etiquetas e instrucciones incluidas con la presentación farmacéutica; y muestras del producto terminado. Las solicitudes de licencia contienen en ocasiones miles de páginas. La información es revisada por la oficina gubernamental correspondiente y por consultores externos. Las licencias de nuevos medicamentos no siempre se aprueban a la primera postulación, y se puede requerir más información o clarificación de la información presentada. Si la documentación es aceptable para la oficina reguladora, entonces se firma un documento que notifica de la aprobación. En los Estados Unidos esta es función del director del FDA. Este documento indica que la agencia reguladora ha encontrado satisfactorio el contenido de la solicitud de licencia y que cumplía con las regulaciones vigentes. En este momento el medicamento ingresa al mercado en la condición de "medicamento nuevo".

## **CONTROLES POSTMERCADERO**

### **Estudios Fase IV**

Estos estudios se hacen después que el medicamento ha recibido una licencia para su comercialización. En los años siguientes al inicio de la venta, el desempeño del medicamento se evalúa ya que



puede suceder que el uso extensivo del producto resulte en el descubrimiento de efectos indeseables relativamente raros, toxicidad crónica desarrollada solamente después de años de exposición (cancer por ejemplo), interacciones con medicamentos previamente desconocidas, usos potenciales nuevos o recomendaciones sobre esquemas de dosificación más apropiados. El fármaco puede permanecer con la denominación de "medicamento nuevo" por varios años hasta que la oficina reguladora tenga confianza de que se ha acumulado información adicional suficiente a partir del uso más amplio, para justificar la liberación del control estricto aplicado a los medicamentos nuevos. Mientras el producto tiene la denominación de medicamento nuevo, el fabricante tiene la obligación de comunicar cualquier información nueva con relación a su seguridad o eficacia. La agencia reguladora posee el derecho de suspender la notificación de aceptación concedida a un medicamento nuevo, si el hacerlo es en beneficio público debido a hallazgos tales como falta de eficacia o toxicidad frecuente y/o seria. De tal manera que la evaluación del desempeño de un medicamento no se suspende cuando el producto obtiene aprobación y la licencia para la comercialización. Los médicos deben evaluar constante y críticamente los efectos clínicos de los medicamentos, antiguos y nuevos.

En resumen en la mayoría de los países, la disponibilidad y uso de medicamentos está controlada por el gobierno a través de una agencia reguladora que mantiene un registro de los productos disponibles y emite normas para controlar su uso.

En general, las regulaciones sobre fabricación, prescripción, dispensación, promoción y control de medicamentos son mucho más estrictas en los países del hemisferio norte que en el hemisferio sur. Una excepción es el control de narcóticos y estupefacientes, ya que la mayoría de los países han ratificado los acuerdos propiciados por la Organización Mundial de la Salud.

## REFERENCIAS

1. Naranjo CA. A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reactions. Drug Info J 1986; 20:387-393.

2. Naranjo CA, Janecek E. Drug Development and Regulations. En: Kalant H, WHE Roschlau, eds. Principles of Medical Pharmacology, Fifth Edition. Toronto: B.C. Decker Inc., 1989: 723-730
3. A Survey of Pharmaceuticals. Molecules and Markets, The Economist, February 7, 1987.
4. Wardell WM, ed. Controlling the use of therapeutic drugs. An international comparison, Washington. DC: American Enterprise Institute, 1978.

## CAPITULO 2

**METODOS DE ENSAYOS CLINICOS DE MEDICAMENTOS: CONCEPTOS ESENCIALES PARA LA EVALUACION DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS.**

Claudio A. Naranjo y Usoa E. Busto

**INTRODUCCION**

Este capítulo es una revisión de los conceptos básicos relacionados con los ensayos clínicos controlados con distribución al azar para evaluar la eficacia de los medicamentos. Se pondrá especial énfasis en aquellos aspectos del diseño de ensayos clínicos que generalmente son ignorados.

**NATURALEZA DEL PROBLEMA**

Los ensayos clínicos se ejecutan con el objeto de obtener una evidencia científica sólida que permita resolver dilemas terapéuticos con relación a la eficacia de tratamientos farmacológicos. La mejor manera de obtener dicha evidencia es a través de ensayos clínicos controlados bien diseñados en los que los diferentes tratamientos a comparar han sido distribuidos al azar.

Un ensayo clínico es un estudio prospectivo en el que se compara, en seres humanos, el efecto y valor de una(s) intervención(es) con un control siendo su principal objetivo el evaluar cual de los dos (o más) tratamientos es más eficaz. Dado que el objetivo es aumentar la probabilidad de identificar el mejor tratamiento, si existe alguno, así como convencer a otros acerca de la validez de las conclusiones, se requiere gran cuidado en el diseño y la conducción del ensayo clínico.

Las propiedades de los ensayos clínicos se muestran en la Tabla 2.1. Los componentes básicos de un ensayo clínico simple son: el tratamiento "A" se compara con el tratamiento "control" o el tratamiento "B". Los tratamientos a evaluar se deben administrar concurrentemente. Después de establecer la condición clínica basal de ambos grupos de individuos a estudiar, se asigna aquellos que

cumplen con las condiciones necesarias para recibir los tratamientos (de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión), a los grupos, "A" y "B" de acuerdo con la distribución al azar. Los resultados de estos tratamientos se observan entonces en ambos grupos. En la práctica clínica usual, el tratamiento se escoge en base al juicio "ad hoc" del médico con la aceptación tácita de parte del paciente. Sin embargo, a menudo, el uso de estos criterios clínicos de selección, introduce sesgos que afectan los resultados obtenidos. Si, por ejemplo, los pacientes que representan alto riesgo de presentar las complicaciones de una enfermedad se excluyen de recibir un tratamiento en particular, este grupo de pacientes obtendrá de manera regular resultados mejores que los obtenidos por el grupo tratado con el otro tratamiento, aunque el primer tratamiento sea completamente inefectivo. La principal contribución de los ensayos clínicos controlados es que el tratamiento se asigna de manera completamente aleatoria a los pacientes que participan, eliminando de esta manera cualquier decisión basada en juicio personal que pudiera sesgar la evaluación de los tratamientos (1).

### **Tabla 2.1**

Características de un ensayo clínico controlado de medicamentos

- 
- 1- Estudio prospectivo.
  - 2- Condiciones basales bien definidas.
  - 3- Una o más intervenciones.
  - 4- Grupo control.
  - 5- Distribución al azar.
  - 6- Doble-ciego.
- 

### **REQUISITOS METODOLOGICOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS**

La Tabla 2.2 muestra los requisitos metodológicos de los ensayos clínicos controlados. Algunos de estos factores requieren atención especial cuando se diseñan estudios y se preparan protocolos para estudiar los efectos de medicamentos. Estos aspectos se analizarán a continuación.

**Tabla 2.2**

Requisitos metodológicos de un ensayo clínico controlado con tratamientos distribuidos al azar

---

**I. En el protocolo**

Material Descriptivo Esencial:

- descripción adecuada del método de selección de pacientes
- registro de los pacientes rechazados (considerados no aceptables)
- descripción adecuada del régimen terapéutico
- descripción adecuada del tratamiento control
- descripción adecuada de los criterios de evaluación de los resultados
- descripción de sistema de seguimiento de pacientes
- registro del índice de deserción

**II. En el diseño del ensayo**

- uso de distribución al azar
- el paciente debe ignorar que tratamiento recibe
- el médico debe ignorar que tratamiento se administra al paciente

**III. En los procedimientos de evaluación**

- evidencia de haber calculado con anterioridad el número de pacientes requerido
  - validar el procedimiento de distribución al azar utilizado
  - validar el procedimiento de doble-ciego
  - estimaciones de cumplimiento con el tratamiento y con el protocolo mediante el uso de métodos objetivos y relevantes
  - uso de un marcador biológico que indique respuesta al tratamiento
  - evaluación de la influencia de factores ajenos que pueden influenciar los resultados (ej. dieta, ejercicio, etc.)
- 

En la actualidad se acepta que cualquier aseveración de que un determinado tratamiento es efectivo debe estar fundamentada en los resultados de varios estudios controlados, con técnica de doble-ciego y con distribución al azar, que hayan sido bien realizados en un número suficiente de pacientes (2). Debe tenerse en consideración que el hecho que el diseño de un estudio sea de tipo doble-ciego y con distribución al azar, no garantiza que los resultados sean científicamente válidos o que tengan significado clínico. Se debe poner atención especial a la descripción adecuada

de los pacientes, de los tratamientos y de los diferentes procedimientos usados que se listan en la Tabla 2.2.

Las características de los sujetos que participan en el estudio deben estar claramente descritas. Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio deben ser suficientemente explícitos para evitar confusiones. Aún más, cuando se determina que un paciente no puede participar en el estudio, es necesario registrar las razones de tal decisión. Idealmente, la muestra de pacientes incluidos en el estudio debe representar adecuadamente el curso natural y la severidad de la enfermedad o la condición a estudiar, para que permita la extrapolación de los resultados a la población general. Este objetivo se lograría mejor seleccionando al azar la muestra a estudiar. Esto es casi imposible de obtener en la práctica ya que, generalmente, la disponibilidad de pacientes que acepten participar en el estudio y que cumplan con los criterios de selección, impone restricciones, que pueden limitar la generalización de los resultados. Cuanto más restrictivos los criterios de inclusión y exclusión, tanto más difícil será generalizar los resultados.

Se debe especificar claramente todas las condiciones del régimen terapéutico. Para poder hacer comparaciones que tengan significado, se requiere que para cada medicamento investigado se disponga de un medicamento de control. El control puede ser un placebo o un control positivo, es decir un medicamento que es efectivo en esa enfermedad y que generalmente es el actual tratamiento de elección. Puesto que los resultados terapéuticos pueden ser influenciados por factores no farmacológicos, el uso de controles tratados con placebo es con frecuencia esencial. Tanto el medicamento investigado, como el medicamento control (cuando es un control positivo) deben ser administrados en dosis generalmente aceptadas como efectivas. La dosis administrada puede ser fija o variable. Una dosis fija facilita el análisis de los datos, pero crea dificultades en la extrapolación de los resultados a situaciones donde se usa una amplia gama de dosis. Si bien una dosis variable impone la necesidad de una muestra de estudio más grande que permita la creación de grupos estratificados para el análisis de los datos tiene, sin embargo, la ventaja de ser más similar a la situación clínica real. El uso simultáneo de cualquier otra terapia (por ejemplo: cualquier tipo de

intervención psicosocial o dieta especial), debe normalizarse con el objeto de evitar que sea difícil detectar la diferencia de los efectos del medicamento investigado con los del medicamento control. Idealmente, todos los pacientes deben recibir el mismo tratamiento concurrente, administrado con la misma diligencia. Se debe conocer la biodisponibilidad tanto del medicamento investigado, como del medicamento control. La falta de eficacia puede ser el resultado de absorción inadecuada, que conduce a la obtención de niveles bajos del medicamento en el sitio de acción. Se requiere que se disponga de procedimientos para estimar el grado de cumplimiento con el protocolo por parte del paciente. Cuando este factor no se controla adecuadamente, los resultados del ensayo pueden ser más una reflexión de la falta de cumplimiento con el protocolo o el tratamiento que con el resultado del efecto de los medicamentos. Este problema se revisará en mayor detalle más adelante.

#### **LA NECESIDAD DEL USO DE CONTROLES**

Un componente básico inherente a cualquier diseño experimental es el uso de controles, esto es, un grupo de pacientes cuyas respuestas se utilizan como referencia para evaluar los efectos del tratamiento que se investiga. El uso de controles no implica necesariamente que se haya utilizado distribución al azar y que se trate de un ensayo clínico con distribución al azar. Los controles pueden ser simultáneos o históricos. El grupo control puede estar constituido por pacientes que no reciben tratamiento, que reciben placebo, o que reciben un tipo diferente de tratamiento considerado efectivo.

La utilización de controles seleccionados por cualquier método diferente al de distribución al azar se basa, ya sea en la creencia de que los grupos control y tratado son idénticos con respecto a todas las variables importantes para el estudio con excepción del tratamiento que se investiga, o en que el investigador tiene la posibilidad de controlar por todas las diferencias relevantes. En la última situación se asume que se conocen todos los factores que afectan el pronóstico de la enfermedad. En la práctica, ésta es una condición difícil de satisfacer y usualmente el uso de controles no seleccionados al

azar, introduce sesgos importantes en los resultados. Actualmente se acepta en general que los pacientes del grupo control deben ser seleccionados al azar y ser investigados simultáneamente con el grupo tratado (1).

### MEDICION DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO

Los criterios que se van a utilizar para determinar los efectos del tratamiento deben estar claramente definidos y deben ser evaluados de manera reproducible. Cualquiera sean los criterios usados para evaluar los efectos, es importante enfatizar que una de las tareas más importantes en cualquier estudio, es la recolección de información correcta acerca de las variables dependientes primarias y secundarias. La Tabla 2.3 contiene un resumen de los factores que se deben considerar en la evaluación de las variables que miden la respuesta al tratamiento.

**Tabla 2.3**

Evaluación de las variables que miden la respuesta al tratamiento

- 
1. Se debe especificar con anticipación las variables que se pretende investigar, la diferencia a detectar y la magnitud de la misma.
  2. La variable primaria que mide la respuesta debe poder evaluarse en todos los sujetos.
  3. Las variables que miden respuesta deben poder evaluarse sin sesgo.
  4. Las variables que miden respuesta se deben evaluar de la manera más completa posible.
- 

Generalmente se pueden obtener datos razonablemente precisos y reproducibles a través del empleo de una serie de instrumentos tales como: datos recolectados por el mismo paciente; información obtenida de fuentes colaterales (por ejemplo, a través de familiares); empleo de métodos objetivos (por ejemplo, determinación de la concentración de un medicamento en sangre u orina). Los pacientes deben evaluarse a intervalos regulares con el objeto de determinar el posible desarrollo de efectos beneficiosos o tóxicos atribuibles al régimen terapéutico. Se



deben establecer claramente los procedimientos utilizados para ejecutar el seguimiento de los pacientes. Los criterios usados para considerar un paciente como perdido al seguimiento o que ha abandonado el estudio deben estar claramente especificados y cada caso particular debe documentarse. En general, una evaluación de todos estos datos por un investigador no involucrado en el estudio, provee una confirmación independiente de los resultados.

### **EL ROL DEL METODO DE DISTRIBUCION AL AZAR**

Debido a que raramente se conocen todos los factores que pueden afectar la respuesta a los tratamientos evaluados, se ha propuesto el empleo del método de distribución al azar para asignar el tratamiento que cada paciente va a recibir, lo cual permite hacer inferencias estadísticas válidas sin requerir que se hagan consideraciones especiales. Distribución al azar es un procedimiento que, dentro de los límites del diseño experimental, asegura que todos los tratamientos disponibles tengan una probabilidad igual de ser asignados a cada paciente.

El método de distribución al azar ofrece tres ventajas importantes:

1. Elimina sesgos en la asignación de los tratamientos. Esto implica que la comparación entre tratamientos no será invalidada debido a la selección, consciente o inconsciente, de pacientes de un tipo determinado para recibir un tratamiento en particular.
2. Tiende a equilibrar los grupos a comparar en las co-variables (factores pronósticos), ya sea que éstos se conozcan o no. La importancia de este equilibrio es que los tratamientos investigados tienden a ser verdaderamente comparables.
3. Garantiza la validez de las pruebas de significación estadística, que se usan para comparar las diferencias entre los tratamientos.

La validez de los niveles de significación determinados utilizando el proceso de selección al azar, no requiere que los diferentes tratamientos sean absolutamente comparables en relación a todos los factores que pueden afectar el pronóstico (1). Sin embargo, si se identifica una variable que tiene un efecto pronunciado en el pronóstico pero que no se ha usado en la

estratificación, es aconsejable que los efectos de esta variable se analicen separadamente, o bien que se aplique alguna técnica de ajuste durante el análisis.

### **DISEÑO DOBLE CIEGO**

Esta técnica tiene el propósito fundamental de controlar los diferentes factores psicológicos que pudieran sesgar los resultados, cuando se observa y mide la respuesta a un tratamiento determinado. Preferencias conscientes o inconscientes, expectativas, deseos, temores y otras condiciones emocionales presentes en el investigador y/o en el paciente deben ser adecuadamente controlados si se quiere detectar el efecto terapéutico real de un medicamento. Factores ajenos al efecto terapéutico son de particular importancia cuando existe un componente subjetivo que puede afectar las comparaciones. Estos factores pueden tener efecto positivo o negativo en el paciente, dependiendo de la actitud, tanto del investigador como del paciente, hacia la enfermedad. La mayoría de los pacientes quieren complacer al investigador y recuperarse de la enfermedad. Por otra parte, además del deseo de beneficiar al paciente, el investigador puede tener opiniones preconcebidas, ya sea en favor, o en contra del tratamiento o experimento. El diseño doble ciego reduce de manera efectiva la influencia de factores extra-terapéuticos. Tanto el investigador como el paciente, ignoran (son "ciegos") si el paciente está recibiendo un placebo o el medicamento que se investiga. Sin embargo, debe tenerse en consideración que el diseño doble-ciego per se no elimina los sesgos, mas bien lo que hace es distribuirlos de manera equitativa, de tal manera que el sesgo por si solo, no puede ser responsable de los resultados. El método, por tanto, evita la obtención de resultados falsamente positivos; pero al mismo tiempo, puede reducir la sensibilidad de las observaciones y conducir a la obtención de resultados falsamente negativos (3).

## METODOS ESTADISTICOS PARA EL ANALISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis estadístico es un requisito esencial para cualquier estudio que pretenda evaluar la eficacia de medicamentos. En un ensayo clínico controlado con distribución al azar, como en cualquier otro tipo de experimento, se investiga la probabilidad de que la Hipótesis Nula ( $H_0$ ) sea verdadera (es decir, la probabilidad que los tratamientos comparados no difieran).

Cuando nosotros aplicamos una prueba estadística y calculamos el nivel de significación (el valor  $p$ ), en verdad estamos calculando la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta. La hipótesis nula establece que no existe diferencia entre las respuestas del grupo tratado y las del grupo control.

De esta manera:

a)  $H_0: P_c - P_t = 0$ , donde

$P_c$  = proporción de pacientes que respondieron al tratamiento control

$P_t$  = proporción de pacientes que respondieron al tratamiento investigado.

b) Si  $p < \alpha$  (la probabilidad del error tipo I), entonces, rechazamos  $H_0$ . Decimos entonces que existe una diferencia significativa entre los tratamientos. Sin embargo, cuando se aplica este tipo de razonamiento se puede incurrir en dos tipos de errores. El error tipo I, que es llamado falso positivo (el hecho de rechazar  $H_0$  cuando es verdadera), y el error tipo II, falso negativo (el hecho de aceptar  $H_0$  cuando es falsa).

El error tipo I puede ocurrir cuando repetimos varias veces las pruebas estadísticas con el objeto de establecer si existe una diferencia estadísticamente significativa. Por ejemplo, si repetimos veinte veces la misma prueba estadística en el mismo conjunto de datos, estamos aumentando del 5% al 20% la probabilidad de detectar una diferencia significativa. Con el objeto de mantener el mismo nivel nominal de significación de 5%, debemos realmente cambiar el nivel de significación estadística al 1%. Este ajuste se corrige por el número de comparaciones (4).

El error tipo II ocurre frecuentemente debido a que se utiliza una muestra muy pequeña de pacientes para efectuar la investigación. La estimación del tamaño apropiado de la muestra (es decir, el número apropiado de pacientes requerido para hacer

comparaciones válidas de los tratamientos), es un aspecto muy importante durante el planeamiento de un ensayo clínico. Este asunto generalmente recibe poca atención, si es que no es olvidado por completo por los investigadores. Con frecuencia se encuentran publicaciones de ensayos clínicos con resultados negativos, en los cuales las conclusiones no están suficientemente fundamentadas debido a que el pequeño tamaño de la muestra de pacientes usada en el estudio aumenta la probabilidad de error tipo II (2). Discutiremos brevemente los factores que se deben considerar cuando se hace una estimación del número de individuos requeridos en cada grupo de tratamiento en un ensayo clínico de medicamentos.

Fleiss (5) ha descrito un método para determinar el tamaño mínimo de la muestra necesario para detectar una diferencia entre dos grupos de pacientes analizados como proporciones de individuos que responden a un tratamiento. El procedimiento requiere que se pueda estimar los siguientes valores:

$P_1$  = proporción de pacientes en los que el tratamiento 1 ( $T_1$ ) es efectivo.

$P_2$  = proporción de pacientes en los que el tratamiento 2 ( $T_2$ ) es efectivo.

$f$  = fracción de pacientes que no responde a  $T_1$ , pero que responde a  $T_2$ .

Entonces:  $P_2 = P_1 + f(1-P_1)$ .

Se debe especificar la magnitud de la diferencia a investigar, por ejemplo,  $f = 0.25$  (una mejoría del 25% con respecto a la respuesta inducida por  $T_1$ );  $f = 0.50$  (una mejoría del 50% con respecto a la respuesta inducida por  $T_1$ ).

Debemos también especificar :

$\alpha$  = la probabilidad del error tipo I;

$\beta$  = la probabilidad del error tipo II; y

$1-\beta$  = el poder de la prueba estadística.

Los dos ejemplos mostrados en la Tabla 2.4, ilustran estos conceptos:

- a) Si se asume que  $P_1 = 0.50$  (50% de los pacientes mejoran como resultado del  $T_1$ ) y que  $T_2$  causa una mejoría adicional de 25%, entonces:  $P_2 = 0.65$ ,  $\alpha = 0.05$  (queremos detectar la diferencia con una significación de 5%) y  $1-\beta = 0.80$  (queremos tener 80%

de probabilidad de detectar la diferencia). Por lo tanto, según la Tabla 2.4, necesitaríamos un mínimo de 182 pacientes por grupo.

- b) Si se asume que el medicamento nuevo ( $T_2$ ) es más efectivo y produce una mejoría adicional del 50% en la proporción de pacientes que responden al tratamiento  $T_1$ , entonces  $P_2 = 0.75$ . Y si los otros factores permanecen constantes ( $P_1 = 0.50$ ,  $\alpha = 0.05$ ,  $1-\beta = 0.80$ ). Entonces, según la Tabla 2.4, necesitamos un mínimo de 65 pacientes por grupo para detectar la diferencia existente entre los dos tratamientos.

**Tabla 2.4**

Ejemplo del cálculo del tamaño de la muestra por grupo de experimentación en los ensayos clínicos controlados, cuando se calculan las diferencias estadísticas con prueba de dos colas sobre la proporción de pacientes que responden a tratamiento\*

$P_2$	$\alpha$	$P_1 = 0.50$			
		0.90	Poder ( $1-\beta$ )		0.50
			0.80	0.70	
<b>A. <math>f = 0.25</math></b>					
	0.01	334	265	221	157
0.65	0.02	294	230	189	131
	0.05	239	182	146	96
<b>B. <math>f = 0.50</math></b>					
	0.01	117	94	79	57
0.75	0.02	103	82	68	48
	0.05	85	65	53	36

\* Modificado de Fleiss JL: *Statistical Methods for Rates and Proportions*, Second Edition. John Wiley & Sons, New York, 1981.

En otras palabras, cuanto más grande la diferencia que esperamos detectar (es decir, cuanto más potente el medicamento nuevo), tanto menor es el número de pacientes requerido para el estudio.

Por supuesto existen otros métodos que se pueden utilizar en el cálculo del tamaño de la muestra, pero su discusión está fuera del alcance de este texto. El lector interesado puede consultar el libro publicado por Colton (6) o el artículo de Clark y Downie (1966) (7).

Todavía se encuentran numerosos ensayos clínicos que intentan evaluar la eficacia de tratamientos nuevos, que no calculan el número de pacientes requerido para detectar la diferencia entre los tratamientos investigados.

Otro punto importante de considerar es que se debe verificar si el empleo de distribución al azar permitió la obtención, antes del inicio de la terapia, de grupos comparables en todas las características que pudieran influenciar los resultados del tratamiento. También es importante probar la validez del procedimiento doble-ciego. Si un paciente o el terapeuta adivina que tratamiento está recibiendo el paciente, este hecho debe ser registrado y se debe evaluar su influencia en los resultados.

Como ya se mencionó con anterioridad, se debe hacer lo posible por evaluar si los pacientes cumplieron con los regímenes terapéuticos asignados. La adherencia al protocolo se debe evaluar de acuerdo con los relatos del mismo paciente, haciendo un recuento del medicamento devuelto en cada visita, usando información obtenida de colaterales (ej. familiares), y también a través de métodos objetivos (ej. concentraciones plasmáticas de los medicamentos). Los resultados obtenidos se deben analizar estadísticamente y la posible influencia de estos factores en los resultados debe evaluarse.

Es importante también mencionar que en la actualidad se considera importante ejecutar análisis estadísticos no sólo de los pacientes que completan el estudio, sino también en todos aquéllos que fueron asignados al azar a los tratamientos que se comparan. Este último procedimiento se denomina análisis por intención de tratamiento.

#### **INFLUENCIA DEL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LA EVALUACION DE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS**

La calidad del cumplimiento del tratamiento debe ser considerada cuidadosamente al interpretar los resultados de los ensayos clínicos. Variaciones en este aspecto pueden resultar en diferencias espúreas en el efecto aparente de dos medicamentos, que de hecho poseen igual efecto terapéutico. Aun más, cuando los

pacientes que no acataron al régimen terapéutico se excluyen del análisis, es posible, por error, considerar eficaz un medicamento que es inefectivo (8).

## **PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Este aspecto será considerado con más detalle en el capítulo 3. Todo ensayo clínico bien diseñado requiere de un protocolo, el cual puede ser considerado como un acuerdo escrito entre el investigador, el paciente que participa en la investigación y la comunidad científica. En otras palabras no se debería efectuar un estudio clínico sin tener un protocolo. El protocolo debe contener la información básica, el objetivo específico y una descripción del diseño y organización del ensayo (Tabla 2.5). Se debe considerar que un protocolo bien diseñado, si se implementa de manera descuidada, puede conducir a resultados que no se pueden interpretar. No es necesario incluir todos los detalles de como se implementará el protocolo, si se dispone de un manual de procedimientos que contenga dicha información. El protocolo también sirve como un documento para ayudar en la comunicación entre todos aquellos que participan en un ensayo clínico. Por supuesto, el protocolo debe permanecer accesible a otras partes interesadas.

El protocolo se debe preparar antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, y debe mantenerse esencialmente sin cambios, excepción hecha de pequeñas actualizaciones. Cualquier cambio se debe pensar y justificar cuidadosamente. Raramente se debe iniciar revisiones mayores que puedan alterar el curso del ensayo clínico. La Tabla 2.5 muestra un resumen del contenido de un protocolo sugerido por Friedman y cols (11). Mayores detalles de como preparar un protocolo se dan en el capítulo 3.

De la discusión anterior se desprende que un protocolo diseñado con el objeto de evaluar la eficacia clínica de un medicamento, debe contener varios de los aspectos mencionados en la Tabla 2.5. Debido a que los ensayos controlados de medicamentos son considerados como la mejor metodología disponible para la evaluación de nuevos tratamientos, es necesario familiarizarse

completamente con estas técnicas para poder analizar la literatura publicada, así como también para diseñar nuevas investigaciones. La experiencia nos ha enseñado que es de gran ayuda el utilizar listas de chequeo, como la publicada por Weintraub y Wardell en 1982 (Tabla 2.6), cuando se evalúan estudios clínicos de medicamentos.

### **Tabla 2.5**

Resumen del contenido de un protocolo

---

#### **A. Bases Teóricas del estudio**

#### **B. Objetivos**

1. Pregunta fundamental y variable primaria que mide respuesta
2. Preguntas secundarias y variables secundarias que miden respuesta
3. Hipótesis de subgrupos

#### **C. Diseño del estudio**

1. Población a estudiar
  - a) Criterios de Inclusión y Exclusión
  - b) Cálculo del tamaño de la muestra
2. Procedimientos para reclutar sujetos
  - a) Consentimiento informado
  - b) Evaluación de Elegibilidad
  - c) Evaluación basal (previa a tratamientos)
  - d) Asignación de tratamientos
3. Intervención
  - a) Descripción y procedimientos administrativos
  - b) Mediciones de cumplimiento con protocolo y tratamientos
4. Visitas de seguimiento: frecuencia y contenido
5. Procedimientos para recolectar datos
  - a) Entrenamiento
  - b) Recolección de datos
  - c) Control de recolección de datos y control de calidad
  - d) Análisis de los datos

#### **D. Organización**

1. investigadores participantes
2. procedimientos administrativos del estudio
  - a) comités y subcomités
  - b) comité de procedimientos y vigilancia de calidad de datos

#### **Apéndices**

definición de los criterios de entrada  
 definición de la variables que miden respuesta

---



Tabla 2.6

Lista de chequeo para la evaluación de los efectos clínicos de los medicamentos

Características específicas	Discutido	Evaluación
Titulo, autor y referencia bibliográfica		
<b>I. Aspectos Generales</b>		
Objetivo: eficacia, toxicidad, ambos: explicación y aspectos prácticos:	_____	_____
Estudio Fase: I, II, III, IV, otro	_____	_____
Tipo: experimento	_____	_____
estudio epidemiológico: prospectivo o retrospectivo (caso-control)	_____	_____
terapéutico	_____	_____
profiláctico	_____	_____
sintomático	_____	_____
Diseño: comparaciones en el mismo paciente (entrecruzamiento, cuadrado latino, grupos con distribución al azar)	_____	_____
comparaciones entre pacientes (no entrecruzamiento, dirección única, grupos paralelos)	_____	_____
Objetivo: principal	_____	_____
secundario	_____	_____
<b>II. Población</b>		
Tipo (pacientes, voluntarios sanos)	_____	_____
Criterios de inclusión	_____	_____
Criterios de exclusión	_____	_____
Comparabilidad de los grupos de tratamiento:	_____	_____
Aspectos demográficos (edad, raza, sexo)	_____	_____
Criterios pronósticos	_____	_____
Etapa de la enfermedad	_____	_____
Respuesta al tratamiento	_____	_____
Enfermedad asociada	_____	_____
Es posible generalizar resultados (en base a las similitudes de los pacientes con la población general)	_____	_____
Consentimiento Informado	_____	_____

Tabla 2.6 (Continuación)

Lista de chequeo para la evaluación de los efectos clínicos de los medicamentos

Características específicas	Discutido	Evaluación
<b>III. Tratamientos Comparados</b>		
Razón para seleccionar la dosis en base al peso corporal, cantidad/tiempo.	_____	_____
Fija o flexible (si flexible, ¿cuál es la regla para el ajuste de la dosis?) Dosis única o varios niveles de dosis.	_____	_____
Forma de dosis y/o ruta de administración	_____	_____
Intervalo entre dosis y/o horas de administración	_____	_____
Tratamientos adjuntos (¿prohibidos?, o si permitidos, ¿normalizados?)	_____	_____
Duración del tratamiento	_____	_____
Lugar (hospital, ambulatorio)	_____	_____
Información con relación al medicamento: lote, biodisponibilidad, cambios en formulación con relación a preparaciones previas, similaridad entre controles y preparaciones investigadas)	_____	_____
<b>IV. Detalles del Diseño Experimental</b>		
Controlado?	_____	_____
Controles: Activos o inactivos concurrentes o históricos	_____	_____
Asignación de Tratamientos:		
Con distribución al Azar (¿equilibrado?)	_____	_____
Pareado	_____	_____
Estratificación o minimización	_____	_____
Con o sin período de limpieza	_____	_____
Periodicidad de las evaluaciones (programa de visitas, exámenes de laboratorio, evaluaciones)	_____	_____
Inicio y terminación del tratamiento	_____	_____

**Tabla 2.6 (Continuación)**

Lista de chequeo para la evaluación de los efectos clínicos de los medicamentos

Características específicas	Discutido	Evaluación
<b>V. Cumplimiento</b>		
Del tratamiento por parte de los pacientes	_____	_____
Del protocolo por parte de los investigadores	_____	_____
<b>VI. Recolección de datos</b>		
Medidas usadas para evaluar el logro de los objetivos (¿apropiadas?, ¿suficientemente sensibles?, ¿ejecutadas al tiempo apropiado?)	_____	_____
Observadores (¿Quiénes?, ¿constantes o variables?)	_____	_____
Método de recolección (¿normalizado?, ¿reproducibile?)	_____	_____
<b>Efectos Adversos</b>		
Subjetivos (¿reportados espontáneamente o después de preguntas dirigidas?)	_____	_____
Exámenes de laboratorio investigando toxicidad (¿ejecutados al tiempo apropiado?)	_____	_____
<b>VII. Controles para minimizar sesgos</b>		
Observadores imparciales ("ciegos")	_____	_____
Pacientes desconocedores del tratamiento recibido ("ciegos")	_____	_____
Evaluador imparcial, pero médico tratante informado (no "ciego") del tratamiento que el paciente ha recibido	_____	_____
Análisis estadístico ciego (hecho sin identificar los grupos de tratamiento)	_____	_____

Tabla 2.6 (Continuación)

Lista de chequeo para la evaluación de los efectos clínicos de los medicamentos

Características específicas	Discutido	Evaluación
<b>VIII. Análisis de los Datos</b>		
Comparabilidad de los diferentes grupos de tratamiento (al principio y al final del estudio)	_____	_____
Datos incompletos o perdidos	_____	_____
Pacientes perdidos a seguimiento o pacientes incluidos violando protocolo	_____	_____
Razones	_____	_____
Efecto en los resultados	_____	_____
¿se ha considerado el grado de cumplimiento de tratamiento?	_____	_____
Pruebas estadísticas	_____	_____
Si se han observado diferencias, ¿tienen éstas significado clínico?	_____	_____
Si no se han demostrado diferencias, ¿es esto debido al poder del estudio?	_____	_____
<b>IX. Evaluación General</b>		
¿Existe algún error "fatal" que invalide los resultados?	si ___ no ___	
¿Se justifican las conclusiones?	si ___ no ___	
¿Son los resultados significativos o extrapolables?	si ___ talvez ___ no ___	
¿Son más los beneficios que los riesgos?	si ___ talvez ___ no ___	
COMENTARIOS GENERALES _____		
_____		
_____		
_____		

Adaptado de Weintraub M., Wardell W.M., Drug Therapy, 1982

**REFERENCIAS**

1. Byar DP, Simon RM, Friedewald WT, Schlesselman JJ, DeMets DL, Ellengerg JC, Gail MH, Ware JH: Randomized clinical trials. Perspectives on some recent ideas. *New Engl J Med* 1976; 295: 74-80.
2. Friedman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR: The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial. *New Engl J Med* 1978; 299: 690-694.
3. Modell W, Houde RW: Factors influencing clinical evaluation of drugs with special reference to the double-blind technique. *JAMA* 1958; 167: 2190-2199.
4. McPherson K: Statistics: The problem of examining accumulating data more than once. *New Engl J Med* 1974; 290: 501-502.
5. Fleiss JL: Chapter 3. Determining sample sizes needed to detect a difference between two proportions. In: *Statistical Methods for Rates and Proportions*, second edition. J. Wiley & Sons, New York, 1981. 33-49.
6. Colton T: Chapter 4. Inference on means. In: *Statistics in Medicine*. Little, Brown and Co., Inc., Boston, 1974. 142-146.
7. Clark CJ, Downie CC: A method for the rapid determination of the number of patients to include in a controlled clinical trial. *Lancet* 1966; 2: 1356-1357.
8. Feinstein AR: Clinical biostatistics. XXX. Biostatistical problems in "compliance bias". *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 846-857.
9. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Toronto: Little Brown and Co., 1985.

10. Meinert CL. Clinical Trials. Design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press, 1986.
11. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. Second Edition. Massachusetts: PSG Publishing Company, 1985.

## CAPITULO 3

**COMO ESCRIBIR UN PROTOCOLO**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

**INTRODUCCION**

La enseñanza de este tema, "como escribir un protocolo", se desarrolla en una sesión en la que participan los dos autores usando la técnica de "role-playing". Uno de ellos actúa como el Director de un grupo de Farmacología Clínica en un país del hemisferio sur. El otro como el Director de Investigación de la compañía farmacéutica "Wonder Drugs Inc." de los Estados Unidos de América.

Se presenta un problema a los estudiantes y se les pide preparar un protocolo de acuerdo con las recomendaciones especificadas más abajo. Después se discute cada aspecto de este protocolo.

**PROBLEMA**

Una compañía farmacéutica en rápida expansión y con sede en California (Wonder Drugs, Inc.), ha desarrollado un nuevo medicamento ansiolítico (Mercedes Benzo). En base a los experimentos iniciales se ha concluido que el medicamento es seguro. Los estudios de fase I y II en seres humanos, sugieren que el medicamento es efectivo. La compañía está interesada en comercializar el medicamento y necesita, por tanto, conducir un estudio de fase III.

Debido a su prestigio profesional se ha sugerido su nombre como posible investigador. Si usted está interesado en el proyecto, a la compañía le gustaría que preparara un protocolo de acuerdo con las siguientes instrucciones.

## **UN PROTOCOLO COMPLETO DEBE INCLUIR**

1. Resumen del estudio. Incluya una descripción sencilla del estudio (no más de 200 palabras).
2. Detalles del proyecto de investigación: no más de diez (10) páginas mecanografiadas y no más de dos (2) páginas de referencias.
3. Consideraciones éticas y de seguridad del medicamento. Provea nombre y firma del oficial administrativo correspondiente.
4. Curriculum Vitae del investigador principal y co-investigadores.
5. Hoja del Presupuesto. Asegúrese de su exactitud.
6. Lista de investigadores no asociados al proyecto que puedan revisar el proyecto.

## **FORMATO DE UN PROYECTO DE INVESTIGACION**

### **Título**

El título del protocolo debe ser claro y preciso. En el se debe describir brevemente el estudio a conducir, incluyendo el tratamiento con medicamentos, la condición a estudiar y el diseño del estudio.

### **Lugar**

Provea el nombre y la dirección de la institución donde se investigará el medicamento. Incluya los nombres y direcciones de todas las otras facilidades que estarán involucradas en el cuidado de los pacientes (laboratorio clínico, radiología etc.).

### **Investigadores**

Especifique los nombres del investigador principal y de los co-investigadores; identifique los investigadores secundarios, secretaria y a la persona responsable de los registros clínicos y de investigación.



**Comité científico y de ética**

Especifique quienes constituirán el comité de ética, y el comité responsable de la aprobación del proyecto experimental (comité científico). Incluya el nombre dado por su institución a estos comités.

**Resumen**

Prepare un resumen del proyecto de investigación que incluya objetivos, identificación de los pacientes y de los tratamientos, diseño experimental y las variables clínicas y de laboratorio que se van a determinar.

**Fundamentos del proyecto**

Haga una presentación breve de las razones para conducir este estudio clínico tomando en consideración el conocimiento previo y los motivos que le hacen creer que el estudio es relevante e importante.

**Objetivos**

Los objetivos deben definir y establecer clara y específicamente que es lo que el estudio pretende lograr. De esta manera se establece el punto de referencia para las conclusiones que se espera documentar con el presente estudio.

**Definición de los pacientes**

En esta sección se debe proveer los criterios para seleccionar los pacientes adecuados para el propósito del estudio. Se debe proveer una definición precisa de los pacientes o sujetos de investigación, incluyendo criterios diagnósticos de la condición a tratarse o los criterios usados para poner en evidencia la susceptibilidad y exposición a cierta condición contra la cual, se estudiará un agente profiláctico. También se deben incluir los criterios para determinar la etapa o severidad de la condición a

estudiar, la edad y el sexo de los pacientes y las pruebas de laboratorio confirmatorias del diagnóstico. Dé una lista clara, específica y precisa de los criterios para incluir y excluir pacientes.

### **Diseño experimental Y definición del tratamiento**

Establezca claramente el diseño experimental a emplear utilizando términos que gocen de aceptación general tales como estudio multicéntrico con distribución al azar estratificado, estudio completo con distribución al azar o con entrecruzamiento de tratamientos. Indique si el estudio es controlado, doble ciego, simple ciego o abierto. Establezca el número de pacientes o sujetos necesarios para lograr los objetivos del estudio. Defina como se asignará los pacientes a los diferentes grupos de investigación de manera de reducir los sesgos. Indique si fuese necesario, como se estratificaría el estudio, para asegurar compatibilidad, en el grupo control y tratado, de variables tales como edad, sexo, gravedad y duración de la enfermedad y uso de otros medicamentos además de los medicamentos investigados.

Indique los tratamientos que ha de recibir el paciente incluyendo períodos de "limpieza". Establezca las condiciones basales, períodos de estudio y seguimiento, si es pertinente. Establezca, para cada fase del estudio, la dosis o las diferentes dosis, preparación farmacéutica, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento a ser administrado a los sujetos de investigación. Defina todos los medicamentos que deben ser proporcionados (medicamentos de investigación y controles), dosis específicas, frecuencia de dosificación, hora de administración y duración del tratamiento.

### **Tratamiento concomitante**

Especifique los medicamentos prohibidos durante el estudio debido a incompatibilidad o interacciones medicamentosas, o interferencia con las evaluaciones a realizar durante el estudio. Mencione si se administrará simultáneamente algún tratamiento específico para la condición objeto del estudio, si se permitirá algún tratamiento suplementario para la condición original y

administración simultánea de tratamiento para alguna condición secundaria. No se debe permitir la investigación de medicamentos no especificados en el protocolo.

### **Pruebas clínicas y de laboratorio para evaluar eficacia y toxicidad**

Describa breve, pero claramente, como se evaluará la eficacia y la toxicidad del medicamento. Se debe identificar toda prueba clínica o de laboratorio que se utilizará para documentar la eficacia y la toxicidad en el estudio. En general esto comprende la definición de que es lo que se medirá, por quien y cuando se medirá. El horario de las determinaciones debe incluir hora, relación con la administración del medicamento investigado, y frecuencia de las mediciones durante el estudio.

Se deben dar instrucciones específicas por ejemplo, sobre el uso de mediciones hechas por un observador, los métodos de autoevaluación por parte del paciente, etc.

Si existen instrucciones especiales para el paciente, relacionadas a los formularios para recolectar datos que se llevan a la casa, éstas deben ser descritas de tal manera que se entiendan claramente.

#### **Mediciones para evaluar la toxicidad**

Esta sección del protocolo debe describir todas las mediciones (e.j. exámenes de laboratorio) que se tomarán para detectar cualquier efecto tóxico producido por el medicamento investigado.

#### **Mediciones para evaluar la eficacia**

Especifique si los métodos, cuantitativos o cualitativos, usados para determinar eficacia están basados en mediciones objetivas. Si la evaluación se basa en respuestas subjetivas, explique como están graduadas. Si se requiere de una descripción larga y complicada de las medidas objetivas y/o subjetivas empleadas, inclúyala en un apéndice.

#### **Análisis de los datos**

Se deben incluir las preguntas específicas que este estudio ha tratado de responder así como una discusión breve de los métodos

estadísticos a utilizar.

Señale las facilidades con que se cuenta para el procesamiento y análisis de los datos. Identifique la magnitud de la diferencia que el tamaño de la muestra permite identificar, y establezca la probabilidad de su detección al nivel de significación estadística especificado. Determine el número de pacientes a estudiar para evitar errores de tipo II tal como se explicó en el capítulo 2.

## **Aspectos administrativos**

### **Identificación del material del estudio**

Provea la siguiente información pertinente al empaque del medicamento investigado: número de pacientes en cada grupo de tratamiento; número de tabletas/dosis por paciente; número de frascos de tabletas o unidades para inyección; número total de tabletas/frascos/unidades de inyección requeridos de cada medicamento. Si se requiere placebos, dé la misma información. Provea una lista de la información que debe imprimirse en las etiquetas: instrucciones para el paciente, número del paciente, nombre del medicamento, número de la semana.

### **Preparación de hojas de trabajo y formularios para recolectar datos sobre los casos.**

Especifique como se recolectará la información sobre las distintas variables. Incluya los formularios en los apéndices.

### **Duración del estudio**

Indique la duración estimada del estudio. Si se trata de un estudio multicéntrico, especifique si la duración estimada se aplica a todos los investigadores en el estudio.

### **Archivo de datos**

De acuerdo con la legislación pertinente en la mayoría de los países, todos los registros relacionados al estudio clínico, deben ser retenidos por el investigador durante cierto tiempo después de que el estudio ha sido concluido (por ejemplo, durante 5 a 10 años). Al momento de finalizar el estudio, el monitor clínico debe recordar por escrito al investigador sobre su obligación de mantener los registros.

### **Consentimiento del paciente**

Todo protocolo debe atenerse a las normas de obtener un "consentimiento informado" del paciente. Aun más, todo protocolo debe incluir un formulario de consentimiento informado. Este debe estar escrito en lenguaje sencillo y no técnico para facilitar la comprensión el paciente.

### **Consejo Institucional de Revisión**

Es necesario que todos los estudios sean aprobados por el Comité de Ética. Los estudios deben cumplir con las normas estipuladas en la Declaración de Helsinki. En varias instituciones se cuenta también con Comités de Ensayos Clínicos que revisan los aspectos científicos del estudio.

### **Confidencialidad**

#### **Confidencialidad de la información sobre el medicamento**

El investigador debe mantener la confidencialidad de toda la información que le entregue la compañía farmacéutica y transmitirá dicha información al comité de expertos en su institución, en el entendido de que se mantendrá la confidencialidad. No se debe circular ningún documento sin la autorización previa de la compañía farmacéutica.

#### **Confidencialidad de las fichas clínicas y de investigación de los pacientes**

Al firmar el protocolo, el investigador acepta que, dentro de las restricciones de las regulaciones locales y tomando en cuenta consideraciones de la Institución donde se efectuará el proyecto y del Comité de Ética, la compañía farmacéutica puede consultar y/o copiar documentos (tales como: informes de laboratorio, electrocardiogramas, informes radiológicos, etc) con el objeto de verificar la información contenida en los formularios donde se registran los datos de los pacientes. La identidad del paciente no se debe revelar durante estos procedimientos.

### Reacciones Indeseables

En vista de la importancia de informar a la agencia reguladora nacional de todas las reacciones indeseables graves, sin importar su relación con el medicamento investigado, incluya en todo protocolo de estudio clínico la siguiente petición:

**CUALQUIER REACCION GRAVE\* O ALARMANTE, INCLUYENDO MUERTE DEBIDA A CUALQUIER CAUSA, QUE OCURRA A CUALQUIER PACIENTE O SUJETO PARTICIPANDO EN ESTE ESTUDIO (O DENTRO DE 14 DIAS DESPUES DE LA SUSPENSION DEL TRATAMIENTO), ESTE RELACIONADA O NO CON EL MEDICAMENTO INVESTIGADO, DEBE SER INFORMADA INMEDIATAMENTE A LA "COMPAÑIA FARMACEUTICA", QUIEN A SU VEZ TIENE LA OBLIGACION DE INFORMAR A LA AGENCIA REGULADORA NACIONAL.**

\* En la determinación de la gravedad de una reacción se debe considerar lo siguiente:

Una reacción adversa grave es aquella que constituye un riesgo definido o incapacidad para el paciente (o su descendencia) incluyendo, (pero no limitado) a los efectos adversos que puedan o que realmente resultasen en uno o más de lo siguiente:

- Muerte
- Reducción en la expectativa de vida
- Un evento que, si bien puede responder al tratamiento sin dejar secuelas, es agudo y representa una amenaza para la vida.
- Incapacidad prolongada o permanente para reasumir una vida normal.
- Interferencia con la capacidad de resolver problemas futuros de salud.

-Todos los pacientes que han descontinuado el tratamiento debido a una reacción adversa seria, deben ser observados por un tiempo razonable.

### Firmas de los Investigadores

Un protocolo aprobado debe ser fechado y firmado por los investigadores principal y asociados. Para este propósito, un investigador asociado es una persona calificada, usualmente un

médico, que es responsable de la administración de medicamentos; de la firma de los formularios de investigación clínica; de hacer diagnósticos o evaluaciones terapéuticas; él a su vez responde al investigador principal. Esta definición no incluye, por ejemplo, enfermeras, técnicos de laboratorio, estudiantes de medicina, secretarías y personal encargado de los registros de los pacientes.

### **Comentarios finales**

De la descripción del proceso involucrado en la preparación de un protocolo, se deduce que tanto este aspecto como la ejecución de un proyecto de investigación clínica son bastante complejos. La preparación de un buen protocolo es una de las partes más importantes en la investigación clínica de un fármaco y el tiempo que se invierte en prepararlo produce dividendos importantes al momento de conducir el estudio. Generalmente se necesitan varios borradores antes de que un protocolo aparezca en su forma final.

Es importante también cumplir con estándares adecuados en la práctica clínica, en las determinaciones de laboratorio y en la mantención de formularios de recolección de datos que documenten los procedimientos experimentales. Los investigadores calificados son responsables del cumplimiento de todas estas normas antes los comités científico y ético, la compañía farmacéutica y los organismos reguladores. Estos organismos efectúan auditorías periódicas para asegurar el cumplimiento con las leyes, regulaciones y normas éticas. Un investigador puede ser descalificado si es negligente o incompetente y así puede perder su derecho a efectuar estudios clínicos.

## CAPITULO 4

**METODOLOGIA EN ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS: REVISION CRITICA DE ARTICULOS PUBLICADOS**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

**INTRODUCCION**

Con el objeto de proveer una oportunidad de aplicar los conceptos presentados en capítulos anteriores (ver capítulos 2 y 3), se les pidió a los estudiantes que efectuasen una evaluación crítica de un artículo publicado recientemente en una de las revistas médicas mas prestigiosas. Este capítulo analiza dicho artículo poniendo énfasis en los aspectos metodológicos. La intención de los autores de este capítulo no ha sido otra que la de presentar un ejercicio académico. No se debe atribuir otra intención a sus comentarios, ya que se sabe bien que muchas veces algunos datos no se incluyen en los manuscritos publicados en revistas biomédicas por decisiones editoriales ajenas a los autores. Razones relacionadas con la legislación relativa a la reproducción de publicaciones no nos permiten reproducir el artículo analizado. Por eso para que el lector pueda seguir los comentarios presentados en este capítulo se requiere que previamente revise en detalle el siguiente artículo:

"Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. N. Eng. J. Med. 1986; 314: 150-152." Este artículo ha sido seleccionado porque brinda la oportunidad de analizar una serie de aspectos relativos a los ensayos clínicos controlados. Los comentarios que se discuten a continuación se refieren al análisis de dicho artículo hecho durante el ejercicio efectuado en el curso.

**La hipótesis principal** en el artículo fue que el uso precoz de glucocorticosteroides en la sala de emergencia podría eliminar la necesidad de hospitalización en algunos pacientes asmáticos. De esta manera, la respuesta primaria se midió por la proporción de pacientes que requirieron hospitalización.



La hipótesis secundaria fue que la función pulmonar evaluada utilizando tanto escalas subjetivas como criterios objetivos (es decir pruebas pulmonares funcionales como FVC, FEV<sub>1</sub>), debería mostrar una pronta mejoría con la administración de esteroides.

## **METODOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO ANALIZADO**

### **Criterios Diagnósticos**

Participaron en el estudio analizado pacientes adultos a quienes el médico de emergencia había diagnosticado que padecían de asma aguda. Habría sido apropiado que se incluyera una descripción más precisa de como se estableció el diagnóstico de asma. Si bien se provee una lista de los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes, habría sido necesario dar detalles más precisos con respecto a la aplicación de estos criterios.

### **Protocolo**

El protocolo del estudio en cuestión provee una descripción detallada y adecuada de las condiciones basales de los pacientes; de la forma de evaluación de las variables primaria y secundaria; de la forma en que los medicamentos fueron prescritos y administrados; del uso de los procedimientos de distribución al azar y doble ciego; así como también acerca del uso concomitante de otros tipos de medicamentos.

Sin embargo, el artículo no muestra información sobre el uso concomitante de terapia no farmacológica, la cual es bien sabido, puede alterar los resultados del tratamiento del asma.

Si bien es cierto que se da información acerca de la duración de la permanencia del paciente en la sala de emergencia; no se suministra una descripción adecuada acerca de: a) criterios de hospitalización (ej.: cómo y cuando se clasificó a un paciente como refractario al tratamiento); y b) cuál fue la conducta terapéutica seguida en los pacientes que no respondieron al tratamiento.

### **Seguimiento de los pacientes**

Aunque en el manuscrito se deja claro que se hizo un esfuerzo por determinar la condición de los pacientes después de terminado el estudio, sólo fue posible obtener esta información en el 58% de los casos.

### **Análisis Estadístico**

Si bien se presenta una descripción general de los métodos estadísticos paramétricos y no-paramétricos empleados durante el análisis de los datos, el artículo no provee el valor real de los parámetros estadísticos que muestra en la Tabla 2 del manuscrito que se está analizando, mostrando únicamente el valor de p. La forma de calcular estos parámetros se muestra más abajo en la Tabla 4.1 de este capítulo.

### **RESULTADOS DEL ESTUDIO**

Las características de los participantes al inicio del estudio se muestran en la Tabla 1 del manuscrito analizado. Los miembros del grupo tratado (los que recibieron metilprednisolona) y los del grupo control son comparables en todas las variables presentadas. Habría sido apropiado presentar también información con respecto a otras variables que pudieran haber influenciado los resultados (ej.: frecuencia de los ataques de asma anteriores, gravedad de tales ataques, respuesta a los tratamientos previos, uso de tratamientos profilácticos durante las dos semanas antes de la evaluación). Es probable que esta información haya estado disponible, pero no fue incluida en el manuscrito final posiblemente porque el editor consideró que no había espacio disponible en la revista.

La Tabla 2 del manuscrito analizado, entrega información sobre los sujetos al momento de salida de la sala de emergencia. Todas las variables comparadas (ej.: proporción de pacientes admitidos, FVC, FEV<sub>1</sub>, índices subjetivos) mostraron que el grupo tratado con

prednisolona respondió mejor que el grupo control. Desafortunadamente la Tabla 2 en el manuscrito analizado no da el valor de cada prueba estadística. Por esta razón durante el ejercicio se recalculó el número de pacientes, en cada grupo. De esta manera podemos calcular la proporción de pacientes admitidos en cada grupo. Para ésto usamos un test de chi cuadrado. Los cálculos obtenidos se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 4.1**

Medicamento	Numero de Sujetos		Total
	Hospitalizados	No Hospitalizados	
Metilpred-nisolona	9	39	48
Placebo	23	26	49
Total	32	65	97

El valor obtenido para Chi cuadrado fue 9.13, grado de libertad = 1,  $p < 0.005$ . De esta manera la proporción de pacientes hospitalizados fue significativamente menor en el grupo que recibió metilprednisolona. Fue de mucha utilidad para los estudiantes el darse cuenta de que los valores pueden ser recalculados usando los datos originales que aparecen en el artículo original.

La Tabla 3 del manuscrito sugiere que no existió diferencia en los otros medicamentos administrados a los pacientes. Desafortunadamente, no se da información con respecto a las dosis administradas de cada medicamento. De esta manera es imposible hacer un juicio definitivo sobre la posible contribución de este factor.

## DISCUSION

Los autores del artículo analizado concluyen que sus datos demuestran una clara mejoría en el curso clínico de los pacientes asmáticos que se presentan a la sala de emergencia y son tratados precozmente con glucocorticosteroides intravenosos. Los puntos

principales en la discusión fueron la comparación con estudios previos, en particular con el estudio publicado por McFadden et al, (Am. J. Med. 60:52-59, 1976), cuyos resultados negativos pueden tener como causa probable la presencia de un error tipo II debido al pequeño tamaño de la muestra ( $n = 9$  o  $10$  por grupo de tratamiento). Los autores del artículo que hemos analizado establecen claramente que no corrigieron los análisis estadísticos para permitir comparaciones múltiples; pero como la variable dependiente principal (es decir, la proporción de pacientes admitidos) es altamente significativa, este problema no es tan crucial.

Los autores también mencionan que la selección de la dosis fue arbitraria, pero que su intención fue asegurar que se produjera un efecto clínicamente importante. Ellos comentan, correctamente, que es posible extrapolar sus resultados a otros pacientes que buscan tratamiento en las salas de emergencia.

En conclusión, los estudiantes y el moderador de la discusión concluyeron que si ellos hubieran estado a cargo de la revisión del artículo, habrían escrito a los autores pidiéndoles clarificación de los puntos mencionados. La decisión de aceptar o rechazar el artículo, se hubiera hecho después de obtener respuesta satisfactoria a dichas preguntas.

Es difícil saber si la falta de información que determinó estas preguntas se debió a una omisión real de los autores del manuscrito o a que los árbitros que revisaron el artículo para aprobar su publicación pensaron que dicha información no era importante y, así, se omitió en el manuscrito publicado. Este ejercicio se caracteriza generalmente por una discusión animada y práctica sobre como evaluar artículos publicados.

El lector debe revisar las referencias listadas en este ejercicio.

## REFERENCIAS

1. Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. N Eng J Med 1986; 314: 150-152.

2. Hawkins C, Sorgi M. Research: How to plan, speak and write about it. New York: Springer-Verlag, 1985.
3. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. Second Edition. Massachusetts: PSG Publishing Company Inc., 1985.
4. Meinert CL. Clinical Trials: Design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press, 1986.
5. Spilker B, Schoenfelder J. Presentation of clinical data. New York: Raven Press, 1990.
6. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1985.

## CAPITULO 5

**ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA EN VOLUNTARIOS SANOS**

Sergio Erill

**INTRODUCCION**

Los estudios en voluntarios sanos ofrecen una contribución sustancial al conocimiento científico de la farmacología clínica. Aunque la mayoría de los fármacos se desarrollan para usarse en sujetos enfermos (los contraceptivos orales y los agentes de diagnóstico son buenos ejemplos de posibles excepciones), la evaluación de los efectos o de la cinética de los medicamentos en voluntarios sanos entrega datos muy útiles para decidir su patrón de uso o, al menos, para diseñar los ensayos clínicos iniciales de eficacia terapéutica.

Hay tres tipos principales de estudios en voluntarios sanos. Uno de ellos está especialmente centrado en la seguridad, es decir, en la evaluación del posible efecto lesivo de un fármaco en el hombre, y se realiza poco después de haber completado los estudios farmacológicos y toxicológicos pertinentes. Otro tipo de estudios se centran en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos en el organismo y también se realizan tempranamente en el estudio de un nuevo fármaco en el hombre. Finalmente también hay otros estudios en que se ponen de manifiesto y se miden los efectos farmacológicos. Estos estudios pueden ayudar a establecer las potencias relativas, al comparar con fármacos de referencia, para así seleccionar las posologías adecuadas en las evaluaciones, en pacientes.

**EVALUACION DE LA SEGURIDAD EN VOLUNTARIOS SANOS**

Los estudios preclínicos de nuevos fármacos incluyen la evaluación de la toxicidad en diferentes especies animales y generalmente entregan información considerable sobre el potencial tóxico de los compuestos. Sin embargo, los resultados de los

estudios no pueden extrapolarse al hombre y es necesario evaluar la seguridad en seres humanos. La descripción de cómo se realizan estos estudios sobrepasa el alcance de este capítulo, pero vale la pena mencionar que las dosis inicialmente evaluadas son pequeñas y la supervisión es extrema, para así evitar cualquier posible accidente. Hay muchos métodos para calcular la primera dosis a evaluar en el hombre y algunos de ellos se basan en datos como los valores de la  $DL_{50}$  y los efectos farmacológicos del producto, en animales de experimentación. Así en un texto clásico de referencia (1) se establece que la primera dosis en el hombre debería ser menor de  $1/600$  de la  $DL_{50}$  más pequeña en cualquiera de las especies utilizadas, no debería exceder  $1/60$  de la mayor dosis tolerada por la especie más sensible en el estudio de toxicidad sub-aguda y también debería ser inferior a  $1/60$  de la  $DE_{50}$ , en cualquier especie, para la propiedad farmacológica particular en estudio.

Es importante enfatizar que no existen algoritmos definitivos para calcular esta dosis. Probablemente, el equivalente humano a la dosis mínima efectiva en la mayoría de las especies de animales más sensibles, es una buena cantidad de sentido común en el momento de elegir la dosis inicial en el ser humano. Consideraciones similares valen para la elección de la magnitud y la frecuencia de los incrementos de la dosis en los estudios iniciales con dosis múltiples (2). Es obvio que seguir una progresión aritmética de la dosis sería proceder en forma segura pero demasiado lenta, mientras que, el duplicar las dosis entraña el riesgo de moverse, en un solo escalón, de una dosis segura límite a una tóxica. Aunque se han recomendado progresiones sofisticadas (como la de Fibonacci), los esquemas rígidos no pueden sustituir a las decisiones sensatas que se basan en el patrón de la respuesta farmacológica en los animales, los efectos observados en el hombre y la consideración cuidadosa de los datos farmacocinéticos disponibles. El problema planteado por la evaluación de la toxicidad de entidades químicas nuevas no se limita a la elección de las dosis. Hay fármacos para los que es tan claro el potencial de toxicidad severa, que los estudios de seguridad en los individuos que no se beneficiarán con ellos parecen ser éticamente insostenibles. En algunos casos, por ejemplo, los agentes alquilantes, el enfoque parece claro y la evaluación del potencial tóxico en el hombre se hace en pacientes

en los que puede esperarse cierto beneficio. Sin embargo, la situación puede ser más confusa y se pueden mencionar algunos antiaritmicos como ejemplos de casos donde hay bases para discutir sobre la participación de pacientes o voluntarios sanos durante la evaluación inicial de la seguridad.

Sería erróneo presumir que los estudios iniciales de la seguridad de los fármacos en el hombre implican un gran riesgo. Está muy claro que el riesgo real es muy limitado si los pacientes se seleccionan de manera adecuada y si los estudios se realizan en forma cuidadosa (3). Sin embargo, cabe la posibilidad de que ocurra un accidente grave, y es obvio que es necesario mantener y mejorar las medidas de seguridad para con los voluntarios sanos o los pacientes que participan en estos estudios (4).

#### **ESTUDIOS FARMACOCINETICOS**

Los estudios sobre absorción, distribución y eliminación de los nuevos fármacos se realizan, rutinariamente, en voluntarios sanos. Hace años se daba por sentado que estas investigaciones debían realizarse cuando había evidencia que el fármaco era bien tolerado por el hombre y que se había demostrado su eficacia terapéutica. Generalmente se aceptaba también la validez de los datos obtenidos en voluntarios para extrapolarlos a pacientes. Se suponía, además, que en mayor o menor medida, los datos de poblaciones particulares, como pacientes geriátricos o con insuficiencia renal, se obtendrían durante el uso clínico. Actualmente la situación es muy diferente. Los investigadores de la industria farmacéutica generalmente concuerdan en que los estudios de seguridad se diseñan y se conducen mejor cuando se dispone de datos farmacocinéticos en el hombre. La extrapolación de los datos obtenidos en estudios con voluntarios a la población de pacientes está sujeta a muchos requisitos y algunas agencias reguladoras están considerando que es necesario incluir estudios farmacocinéticos en varios tipos de pacientes como requerimiento para el registro de nuevos fármacos (5).

Es obvio que los diseños de rigurosos protocolos, que frecuentemente se requieren para los estudios farmacocinéticos, y la naturaleza misma de estos estudios, imponen limitaciones a cómo debe estudiarse la cinética de un fármaco en ciertas poblaciones



de pacientes y que siempre son necesarios los estudios en voluntarios sanos. Sin embargo, la consideración obligada del paciente como sujeto último, hace que los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos deben diseñarse como una manera de obtener una fuente de datos básicos respecto a la cantidad absorbida y velocidad de absorción, características principales de la distribución en el organismo, y de los mecanismos y velocidad de eliminación. Estos datos proveerán una guía para la evaluación de la seguridad y de la eficacia terapéutica, y alertarán sobre posibles problemas durante el uso clínico.

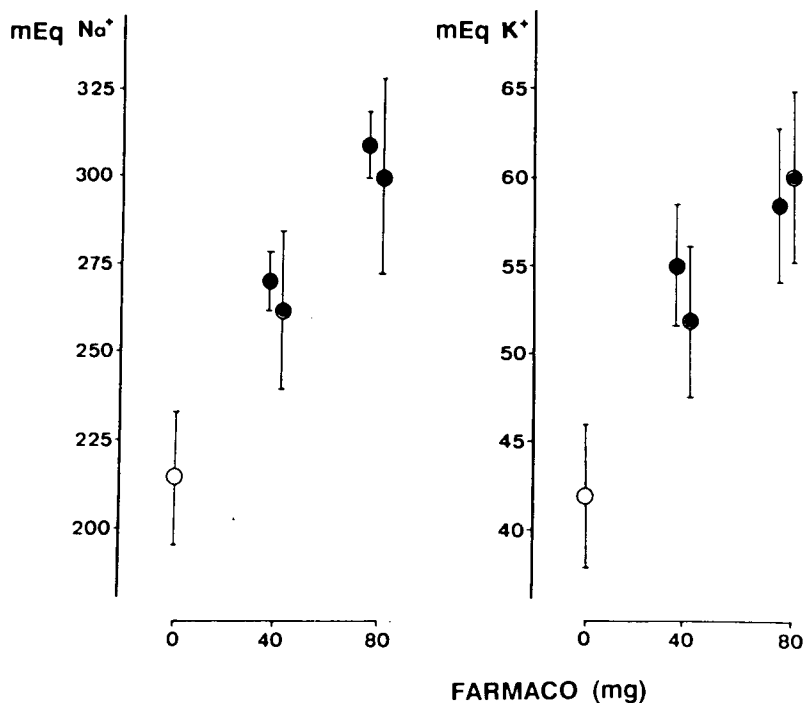
#### **ESTUDIOS DE LOS EFECTOS DE LOS FARMACOS**

Algunos estudios en voluntarios sanos están destinados a poner en evidencia y medir un efecto farmacológico, tal como: diuresis, bloqueo beta adrenérgico, antagonismo de las pápulas producidas por la histamina, etc. Estos estudios demostrarán que un efecto farmacológico descubierto en animales de experimentación se produce también en el hombre y ofrecerán datos cuantitativos sobre su intensidad y la dosis necesaria para hacerlo evidente. Cuando se ensayan diferentes dosis de un fármaco nuevo y de otro de referencia, las curvas dosis-respuesta pueden dar información sobre las potencias relativas y, también, sobre el paralelismo, o no paralelismo del aumento del efecto resultante del incremento de la dosis. Es evidente que esto no es sólo un juego académico, sino una fuente de datos muy útiles para elegir las dosis de los ensayos clínicos de eficacia terapéutica o para estimar los problemas asociados con el uso de dosis altas, como pudieran ser necesarias en algunas condiciones.

Desafortunadamente, no son muchos los efectos farmacológicos en el hombre que pueden medirse en forma directa sin causar una molestia o riesgos mínimos y en realidad, el lento progreso en este campo puede mencionarse como un punto débil en el desarrollo de la farmacología clínica. Sin embargo, pueden presentarse suficientes ejemplos que ilustran el potencial de estos estudios.

## Diuresis

La medición del volumen de orina y de los electrolitos urinarios es tan simple que la evaluación de los diuréticos en el hombre sano viene rápidamente a la mente como uno de los ejemplos más simples de estudios de efectos farmacológicos en voluntarios sanos. La Figura 5.1 muestra los resultados de un estudio muy sencillo. En él, a 5 voluntarios sanos se les administró, en un orden determinado al azar, dosis únicas de furosemda, azosemda (un fármaco estructuralmente relacionado con la furosemda) y placebo, a intervalos de una semana, en una comparación doble ciego cruzada. Se dieron dos dosis, 40 y 80 mg, de cada fármaco y se recolectó orina por 12 horas después de su administración. Durante el período del estudio la hidratación se mantuvo administrando una solución de NaCl al 0.14% en una dosis de carga de 300 mL, seguida por 100 mL cada hora durante 6 horas. Este

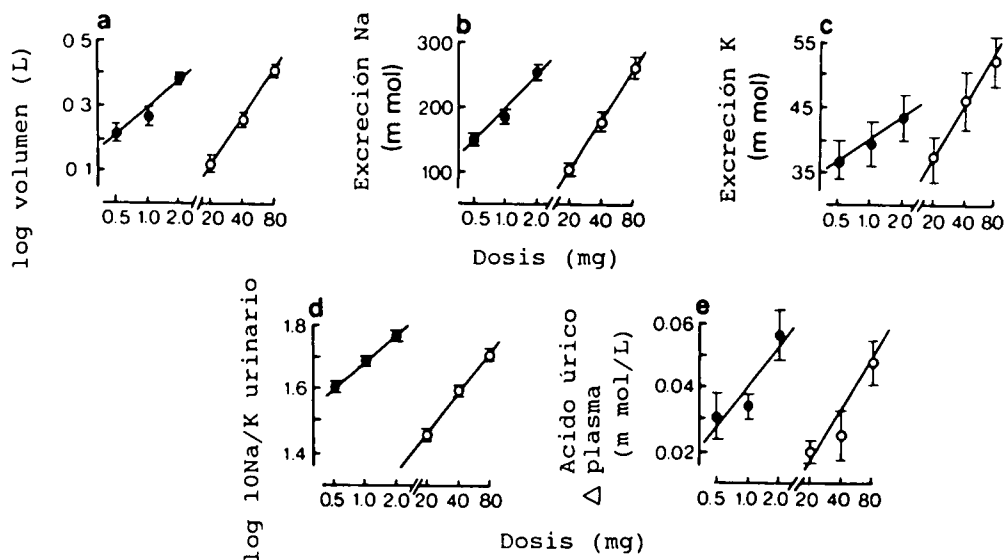


**Figura 5.1**

Excreción urinaria en 12 horas (promedio  $\pm$  ES) de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en 5 voluntarios sanos tratados con placebo (○) y dosis de 40 y 80 mg de furosemda (●) y azosemda (⊙).

experimento sencillo mostró que no existen diferencias importantes entre ambos fármacos en cuanto a potencia diurética, aún cuando la medición del volumen de orina hecha cada hora, indicó que el efecto de la azosemida era menor.

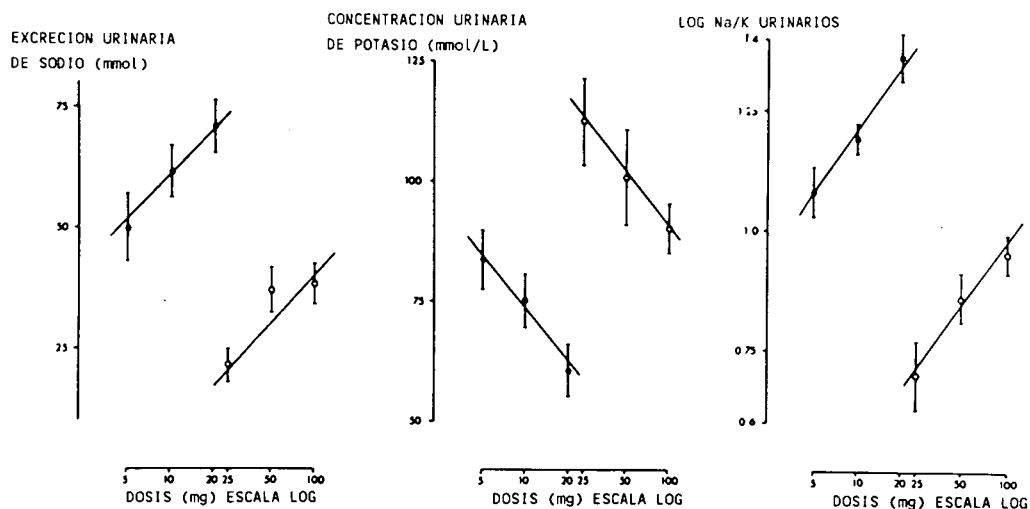
En la Figura 5.2 se presenta otro ejemplo. En este estudio (6), la disociación de las estimaciones de potencias para la excreción de sodio y potasio, sugieren que la bumetanida puede causar una menor pérdida de potasio que la furosemida, un aspecto que merece evaluarse bien en el uso clínico, ya que puede representar una ventaja en los casos en que la pérdida de este catión es particularmente indeseable, como en la enfermedad hepática crónica.



**Figura 5.2**

Curvas dosis-respuesta del logaritmo de las dosis de bumetanida (●) y furosemida (○) versus (a) logaritmo del volumen, (b) excreción de sodio, (c) excreción de potasio, (d) log 10 Na/K urinario y (e) ácido úrico plasmático. Resultados expresados como promedios  $\pm$  ES obtenidos en 12 sujetos. Datos de Ramsay et al. (16), reproducidos con autorización de Blackwell Scientific Publ.

La Figura 5.3 ilustra un estudio más sofisticado del efecto diurético, en el que se evaluaron las potencias relativas de dos diuréticos ahorradores de potasio, amilorida y triamtereno, en 12 voluntarios sanos pretratados con fludrocortisona para crear un estado de exceso de mineralocorticoides (7). La espironolactona tiene escasa influencia cuantificable sobre la excreción urinaria de electrolitos en condiciones normales y se necesitó de este pretratamiento para obtener curvas dosis-respuestas a este fármaco. Es interesante que, aún cuando se obtuvieron curvas paralelas, las estimaciones de potencia no correspondieron a los datos clínicos, tal vez debido a la distinta naturaleza, no competitiva y competitiva, de los antagonistas de mineralocorticoides evaluados.



**Figura 5.3**

Curvas logarítmicas dosis-respuesta para amilorida (●) y espironolactona (○) 10 y 20 horas después de tratamiento, respecto de la excreción urinaria de sodio; concentración urinaria de potasio y logaritmo 10 Na/K urinarios. Resultados promedios  $\pm$  ES en 12 sujetos. Datos de McInines (7), reproducidos con permiso de The CV Mosby Co.

## Efectos antihistamínicos

Los bloqueadores de los receptores  $H_1$  de la histamina son fármacos ampliamente usados en el tratamiento sintomático de diversas reacciones de hipersensibilidad. Ya que la inyección intradérmica de histamina produce rápidamente una tríada característica de fenómenos (manchas roja localizadas, eritema y pápula) conocida como la "respuesta triple". La inhibición de algunos de estos efectos, de preferencia el eritema, ofrece una manera sencilla de estudiar los antihistamínicos en el hombre y de evaluar el curso en el tiempo de los efectos y sus potencias relativas.

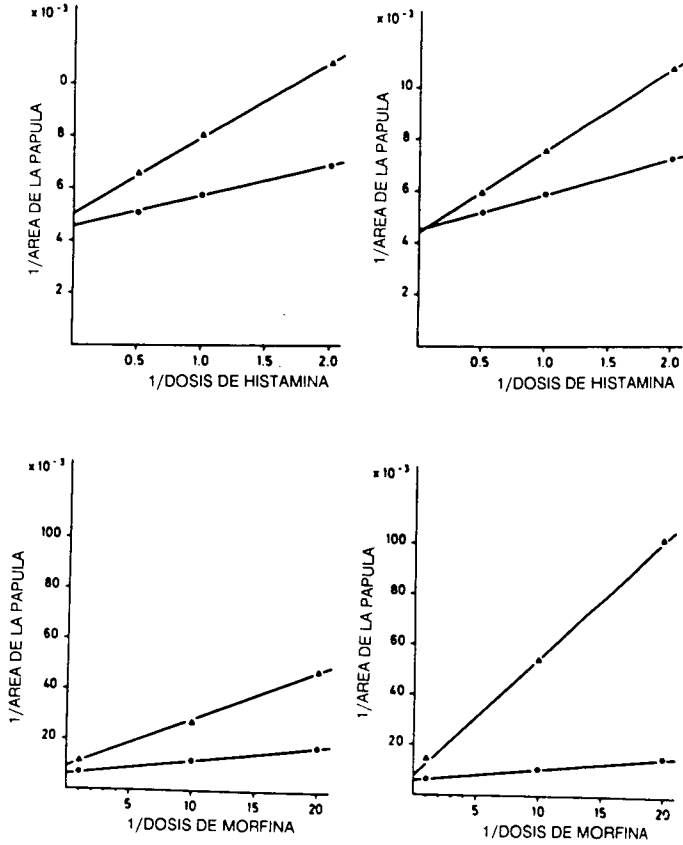
Los antihistamínicos producen varios efectos colaterales en el hombre y la prevención del mareo por movimiento es una propiedad muy útil de algunos derivados. Por otra parte, los efectos sedantes, que en el caso del prurito pueden ser beneficiosos, son a menudo considerados como indeseables ya que pueden dificultar la realización de varias actividades. La Tabla 1 muestra algunos de los resultados de un estudio (8) en que se compararon los efectos antihistamínicos y sobre el SNC del BW 825C, un nuevo antihistamínico, con los de un fármaco de referencia, la triprolidina y el placebo. Aunque a las dosis evaluadas ambos fármacos activos parecieron ser aproximadamente equipotentes como antihistamínicos, sus efectos en una prueba de vigilancia, así como sobre otras pruebas de la actividad del SNC, fueron muy diferentes.

**Tabla 8.1**

Efectos antihistamínicos (area promedio de eritema en  $mm^2$ ) a las 2 hrs 15 min después del fármaco y estado de vigilancia (número promedio de las señales acústicas detectadas) en el período de 1 a 2 horas después de la administración de BW 825C, triprolidina y placebo a 12 voluntarios sanos (adaptado de Cohen et al (8)).

Fármaco y dosis	Eritema por histamina ( $mm^2$ )	Número de señales detectadas
Placebo	4.78	20.5
Tripolidina 25 mg	4.48*	16.1*
Tripolidina 5 mg	4.43*	12.7*
BW 825C 2 mg	4.40*	21.1
BW 825C 4 mg	4.33*	17.6

\*Estadísticamente diferente de placebo ( $p < 0.05$ ).



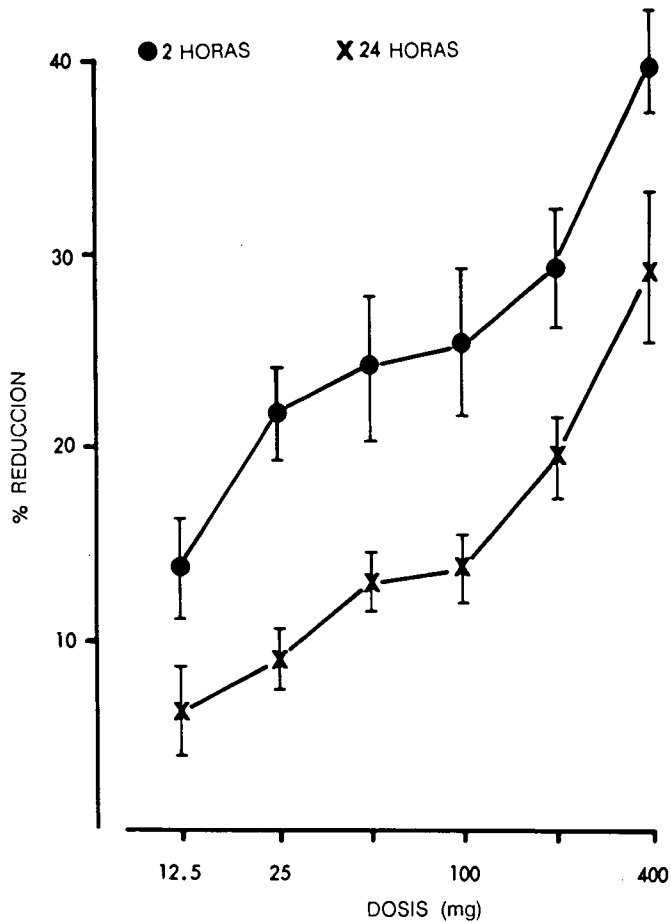
**Figura 5.4**

Gráfico doble recíproca que muestra el antagonismo de los efectos de histamina (arriba) y morfina (abajo) (pápulas inducidas mediante inyección intradérmica), por astemizol, 45 mg p.o. 30 min antes (izquierda) u oxatomiida, 60 mg p.o. 120 min antes (derecha). Los círculos corresponden a placebo y los triángulos al principio activo. Los datos son promedios  $\pm$  ES obtenidos en 6 sujetos. Datos de Saucedo y Erill (9), reproducidos con autorización de The CV Mosby Co.

Las "respuestas triples" típicas también se producen por agentes que liberan histamina desde los mastocitos. La morfina es uno de estos fármacos y la inhibición de sus efectos, cuando se inyecta por vía intradérmica en cantidades minúsculas, puede usarse para evidenciar los efectos en el hombre de los fármacos que inhiben la liberación de histamina "in vitro" o en animales de experimentación. Algunos de estos fármacos también son bloqueadores de los receptores a la histamina y es esencial probar que las dosis evaluadas son equipotentes como antihistamínicos, para poner de manifiesto el efecto adicional estabilizante de los mastocitos. La Figura 5.4 muestra los resultados de un estudio en que se compararon en el hombre el astemizol, un antagonista de receptores  $H_1$  y la oxatomida, un antagonista de receptor  $H_1$  que además presenta efectos estabilizantes de mastocitos (9). A las dosis estudiadas, los efectos inhibitorios de ambos fármacos sobre las pápulas producidas por la histamina fueron muy parecidos, mientras que la potencia de la oxatomida contra las pápulas inducidas por morfina fue claramente mayor que la del astemizol.

### **Bloqueadores beta adrenérgicos**

El bloqueo de beta adrenorreceptores es otra acción farmacológica que puede ser evaluada rápidamente en el hombre. Los adrenorreceptores cardíacos tienen un papel principal en el control de la frecuencia cardíaca, y por esto la inhibición de la taquicardia inducida por el ejercicio o por la infusión de isoprenalina es un método establecido para el estudio de los bloqueadores beta en el hombre. La Figura 5.5 reproduce los resultados de uno de estos estudios (10), en el que 5 sujetos hicieron ejercicio antes y a las 2 y 24 horas después de la administración de atenolol. Se evaluaron seis dosis diferentes y se determinó al azar el orden de la dosis, manteniendo un intervalo de al menos 10 días entre cada dosis. Es evidente que se obtuvieron buenas curvas dosis-repuesta lo que permitió alcanzar conclusiones sólidas sobre los efectos de este fármaco en el hombre.

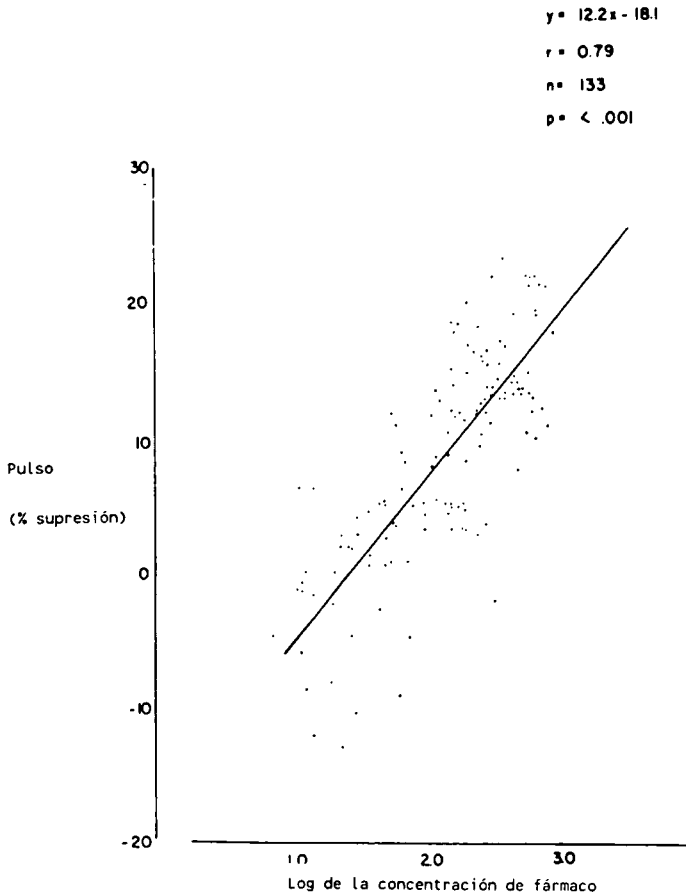


**Figura 5.5**

Media del porcentaje promedio de reducción de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en 5 individuos que recibieron, por vía oral, 6 dosis de atenolol y realizaron pruebas de esfuerzo a los 2 y 24 horas. Datos de Brown y cols (10). Reproducidos con autorización de The CV Mosby Co.

Comunmente se admite que, para una vasta mayoría de los fármacos, los efectos farmacológicos a un tiempo dado son una función de la cantidad de fármaco en el plasma, y a menudo se buscan las relaciones concentración-efecto para agregar más consistencia a las observaciones farmacológicas o a las mediciones farmacocinéticas. En la Figura 5.6 se observa un reflejo de este tipo de observaciones, donde el efecto farmacológico - inhibición de la taquicardia posterior al ejercicio - y las concentraciones plasmáticas de otro bloqueador beta adrenérgico, el bevantolol, mostraron una clara correlación positiva (11).

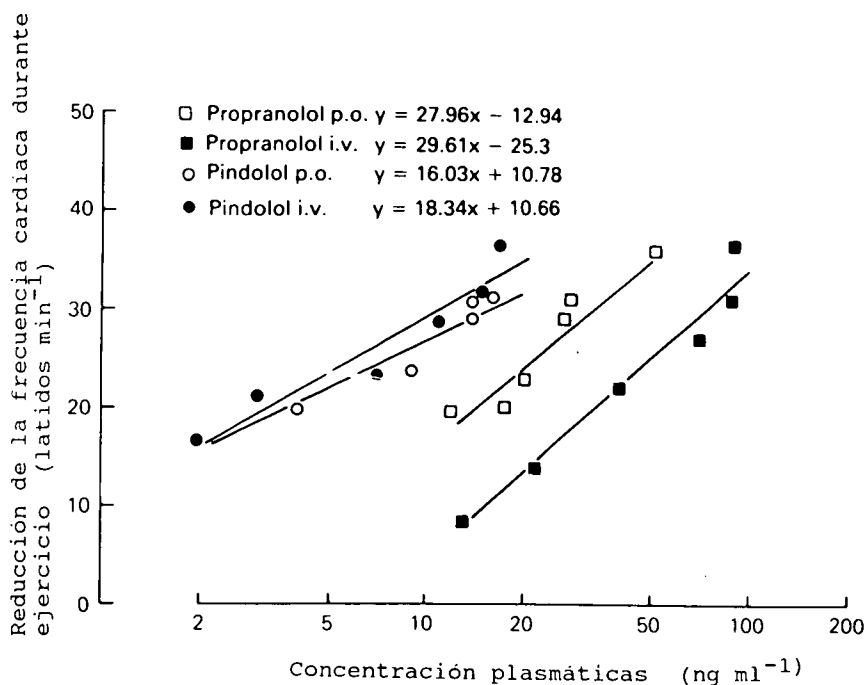




**Figura 5.6**

Relación entre el logaritmo de la concentración plasmática de bevantolol y el porcentaje de reducción de la frecuencia cardiaca post-ejercicio en 6 voluntarios sanos. Datos de McNeil y cols. (11). Reproducido con permiso de Raven Press.

La consideración cuidadosa de la relación entre los efectos farmacológicos y la concentración plasmática de los fármacos en voluntarios sanos, puede entregar información muy pertinente con respecto a los efectos observados en el uso terapéutico. La Figura 5.7 muestra un ejemplo particularmente interesante. Se



**Figura 5.7**

Relación log concentración-respuesta tras la administración por vía oral o intravenosa de pindolol y propranolol. Los resultados son las medias de las observaciones en el mismo grupo de 8 sujetos (en "y" se expresan latidos  $\text{min}^{-1}$  y en "x" es el log de la concentración plasmática). De Carruthers y cols (2). Reproducido con el permiso de Blackwell Scientific Publ.

sabe, desde hace años, que el pindolol exhibe una duración de acción más larga que el propranolol, aún cuando las vidas medias de ambos medicamentos parecen ser similares. Podría argüirse que el metabolito 4-hidroxi del propranolol contribuye al efecto farmacológico, y que éste tiene una vida media más corta que el fármaco, pero esto no explica, en forma completa, la observación farmacológica. Para esclarecer este asunto se estudiaron, en 8 voluntarios sanos, las relaciones entre concentración plasmática y respuesta a propranolol y pindolol, por vía oral e intravenosa, en un estudio cruzado doble ciego. Al representar gráficamente la disminución de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en función de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, quedó claro que las curvas concentración-respuesta del pindolol eran de menor pendiente que las del propranolol y esto, podría ser la

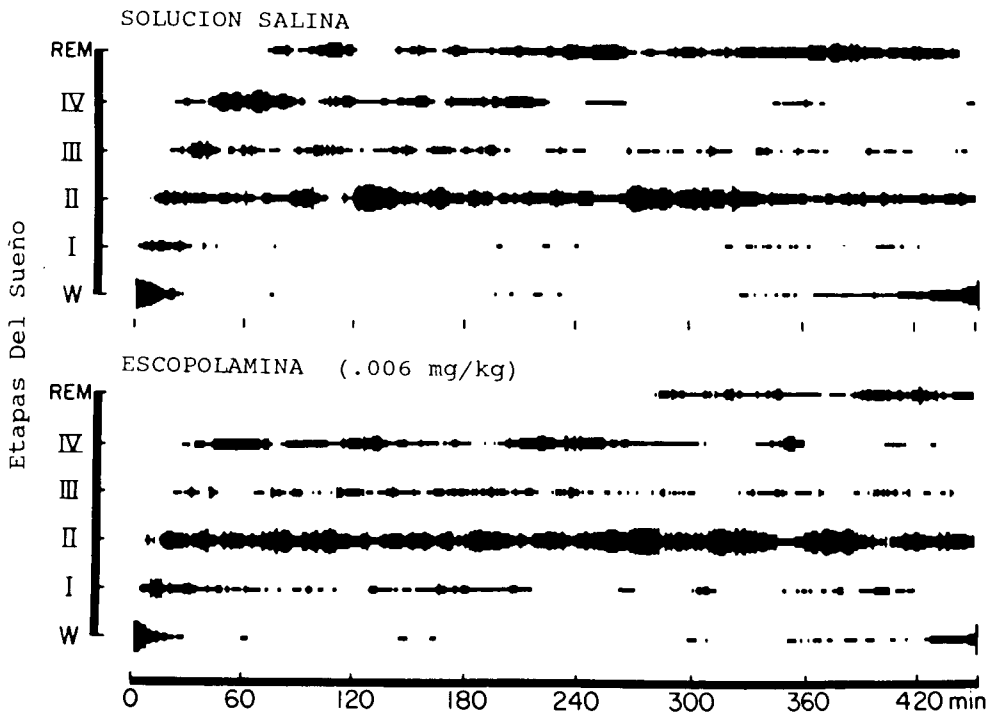
causa, al menos en parte, de la mayor duración del efecto del pindolol. Además aún cuando no hay diferencias entre las curvas concentración-respuesta del pindolol oral e intravenoso, éstas en el caso del propranolol, fueron paralelas y la curva para el propranolol oral estaba desplazada hacia la izquierda de la del fármaco intravenoso. Esto podría interpretarse como un reflejo de la actividad bloqueadora beta adrenérgica de los metabolitos del propranolol (12).

### **Efectos sobre el sistema nervioso central**

A veces los estudios en voluntarios sanos se llevan a cabo con el fin de medir los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central. En la práctica clínica los fármacos pueden usarse para aliviar la ansiedad, combatir el insomnio, sobreponerse a la depresión o mejorar la función mental de los pacientes sicóticos, y es difícil pensar en estudios en voluntarios sanos que puedan aportar información útil sobre estos usos. Sin embargo, el contar con datos de los efectos sobre el sistema nervioso central puede ayudar a comprender el perfil de los efectos farmacológicos, útiles o adversos, de un fármaco dado y en algunos casos, como para analgésicos similares a la morfina y aún otros agentes, puede entregar información valiosa sobre el potencial de abuso.

Los estudios de actividades sobre el sistema nervioso central pueden ser muy sencillos y en el pasado se promovió el uso de cuestionarios para predecir efectos ansiolíticos sobre la base de sedación, cuando se consideraron fármacos esencialmente similares a los sedantes-hipnóticos convencionales. Sin embargo, habitualmente se prefiere usar técnicas más sofisticadas para realizar este tipo de estudios en voluntarios sanos. El registro de la actividad eléctrica del cerebro de sujetos en reposo o bajo condiciones especiales, como sueño o estimulación sensorial (respuestas visuales evocadas, respuestas somatosensoriales evocadas, etc.), ofrece datos objetivos que pueden ser de considerable interés aún cuando la mayoría de las veces no pueden interpretarse en términos de relevancia clínica inmediata. Por ejemplo, los estudios de EEG durante el sueño en voluntarios sanos, aún cuando no sustituyen a las evaluaciones en individuos con insomnio, ofrecen información valiosa sobre los efectos de muchos fármacos que pueden o no usarse como hipnóticos (Figura

5.8). Por otro parte, se dice que el análisis, mediante ordenador, del EEG de voluntarios sanos predice cuatro tipos diferentes de efectos farmacológicos, con aplicaciones terapéuticas directas (neurolepticos, ansiolíticos, antidepresivos y psicoestimulantes) (14).



**Figura 5.8**

Efectos de la escopolamina sobre la distribución de las etapas del sueño en el hombre (8 voluntarios sanos). En el eje "x" se representa el tiempo transcurrido entre el inicio del registro y el despertar 450 minutos más tarde. En el eje "y" se representa el número de individuos en una fase determinada del sueño; cada cuadrado representa un sujeto. Datos de Sagalés y cols. (13). Reproducido con el permiso de The CV Mosby Co.

Tal como se mencionaba a veces los estudios en voluntarios sanos se realizan para evaluar efectos no deseados, como la sedación o efectos sobre el comportamiento inducidos por algunos ansiolíticos presuntamente específicos, pero la relevancia de los

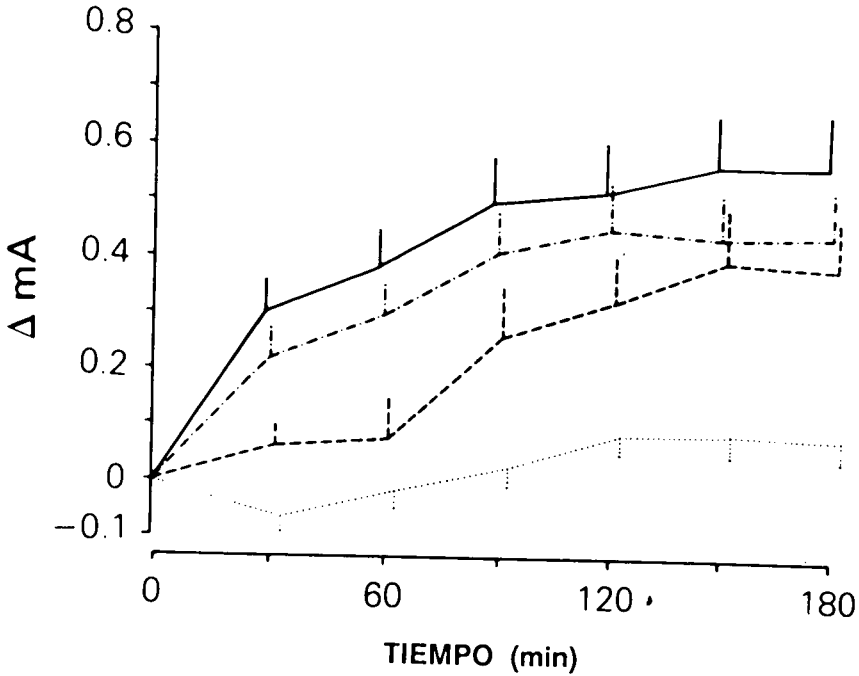
resultados obtenidos es muy controvertida, ya que durante el uso clínico, el patrón y la intensidad de los efectos laterales pueden estar relacionados con la condición que se está tratando. Consideraciones similares se aplican en parte, al estudio del potencial de abuso de las benzodiacepinas en voluntarios sanos, ya que probablemente estas propiedades son moduladas por el estado del organismo y de la situación en que se encuentran los individuos cuando disponen del fármaco. Por esta razón, para este tipo de estudio se prefieren voluntarios con historia de abuso de sedantes. Obviamente, esto se asemeja mucho al uso de individuos con historias de adicción a los opiáceos para el estudio del potencial de abuso de narcóticos.

### **Analgesia**

La evaluación de fármacos analgésicos en voluntarios sanos puede citarse como un ejemplo de estudios de naturaleza algo diferente a los ya mencionados. Dado que el dolor está ausente en el hombre en condiciones normales, la necesidad de producirlo experimentalmente lleva a una situación en que podría ser más apropiado considerar el estudio como una evaluación en un modelo experimental, más que como una simple puesta en evidencia de un efecto farmacológico en el hombre.

Los estudios de analgésicos en voluntarios sanos que usan diferentes métodos para producir dolor experimental se iniciaron hace años pero su posible utilidad fue refutada por su incapacidad, en manos de la mayoría de los investigadores, para identificar los fármacos valiosos o para obtener relaciones dosis-efecto apropiadas. Además, la demostración de que con diseño experimental y controles adecuados la evaluación del dolor clínico en pacientes, era una manera confiable y reproducible para cuantificar el poder analgésico, hizo aún más impopular el estudio experimental del dolor provocado (15).

Sin embargo, la posibilidad de recurrir a voluntarios sanos nuevamente ha sido motivo de discusión en años recientes. Es evidente que estos estudios ofrecen las ventajas teóricas de controlar mejor las variables confundentes, facilitar el reclutamiento de los sujetos, y también, permitir un ensayo rápido. Se han buscado nuevos diseños experimentales para evitar las antiguas críticas, y conseguir modelos adecuados que permitan



**Figura 5.9**

Tolerancia al dolor cutáneo inducido por electricidad en voluntarios sanos. Cambios promedios  $\pm$  ES a partir de datos basales ( $\Delta$  mA) 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min después de la administración de 150 mg de diclofenaco (—), 75 mg de diclofenaco (---), 60 mg de codeína (-.-) y placebo (...). Datos de Stacker y cols. (16). Reproducidos con permiso de Blackwell Scientific Publ.

alcanzar resultados útiles decidir sobre un posible estudio clínico posterior y seleccionar las dosis que se emplearán en tales ensayos.

Una de las desventajas de los estudios experimentales sobre dolor en voluntarios sanos es que algunos individuos identifican perfectamente a los analgésicos opiáceos, en tanto que no siempre diferencian los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos de los de un placebo. Desde este punto de vista, parece muy interesante la publicación de un método, basado en la inducción de dolor cutáneo por medio de electricidad que permite discriminar en forma confiable los efectos de dosis únicas de 75 y 150 mg de

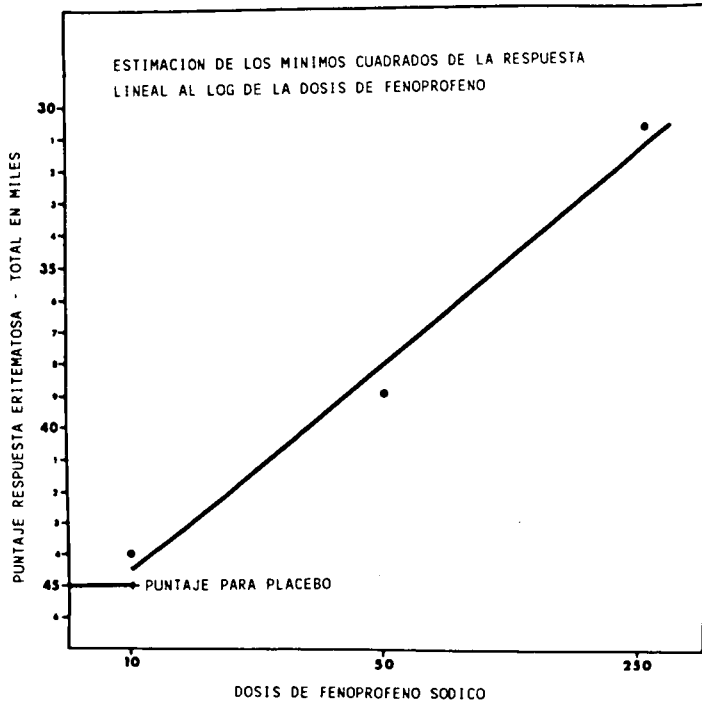
diclofenaco sódico y de 60 mg de codeína, de los de un placebo (16). En este estudio (Figura 5.9), participaron 48 sujetos sanos, y cada uno recibió, de manera doble ciego, al azar y en cuatro experiencias, cada uno de los tratamientos. Cada experiencia comprendió una serie de ocho mediciones, dos antes y seis después de administrado el fármaco, realizadas a intervalos de 30 minutos. Es interesante señalar que el diclofenaco sódico produjo aumentos dosis-dependientes en el umbral y tolerancia al dolor inducido eléctricamente por medio de electrodos fijados al lóbulo de la oreja, y también al dolor inducido térmicamente. Se encontró también que 60 mg de codeína fueron superiores al placebo y que sus efectos analgésicos se situaron entre los de las dosis de 75 y 150 mg de diclofenaco sódico.

#### **Agentes antiinflamatorios**

También aquí, la medición de la actividad farmacológica requiere de la presencia de un elemento patológico, que en este caso es la inflamación. En el caso de animales de laboratorio se han diseñado varios modos de producir inflamación de manera adecuada para la evaluación de nuevos fármacos, capaces de ofrecer relaciones dosis-efecto cuantitativas, pero no es fácil pensar en pruebas que puedan emplearse en el estudio de antiinflamatorios en el hombre. No obstante, uno de los tests desarrollados en animales puede adaptarse para el estudio de antiinflamatorios en el hombre. La irradiación ultravioleta de la piel del cobayo albino produce un eritema que es retardado, de manera dosis-dependiente, por agentes antiinflamatorios no esteroideos. Varios años atrás se introdujo una prueba similar para el estudio de este tipo de fármacos en el hombre y se evaluaron dosis de aspirina, indometacina y fenoprofeno. En esta prueba (17) se hicieron 8 exposiciones a luz ultravioleta, de 10 segundos de duración, sobre áreas de piel del abdomen anterior, y cada sitio de exposición fue observado a intervalos de 15 minutos, durante 7 horas. Se usó una escala empírica para evaluar las respuestas (en términos de ninguna, posible, definitiva, intensa, ampollas) y a las unidades de la escala se les asignó un puntaje de 0, 1, 2, 3 y 4, respectivamente. La suma de todas las observaciones daba una medición de la respuesta.

Con el uso de un número limitado de sujetos esta prueba hizo

posible diferenciar las dosis de 50 y 70 mg de indometacina, o de 650, 975 y 1300 mg de aspirina, del placebo. Cuando el estudio se repitió en 20 individuos que recibieron placebo o tres dosis diferentes de fenoprofeno administradas en distintos días, produjo una relación dosis-respuesta (Figura 5.10). El eritema que se desarrolla después de una irradiación ultravioleta depende de una activación del metabolismo del ácido araquidónico y de una síntesis aumentada de prostaglandinas, y esto sugiere que usando esta técnica también puede evidenciarse el efecto en el hombre de otros antiinflamatorios no esteroideos.



**Figura 5.10**

Eritema en respuesta a la irradiación ultravioleta en voluntarios sanos tratados con placebo y diferentes dosis de fenoprofeno. Datos de Gruber y cols. (17). Reproducido con permiso de The CV Mosby Co.



## Otros estudios

La inducción de estados anormales para evaluar efectos farmacológicos en el hombre no se limita al dolor y a la inflamación. Mediante diferentes maneras puede producirse ansiedad experimental, como por ejemplo haciendo ver películas desagradables o realizando cálculos aritméticos bajo "estrés" por ruido; pero a menudo es difícil cuantificar el "estrés" aplicado y la reproducibilidad de los resultados es pobre, ya que el estímulo del "estrés" se debilita con las repeticiones. En relación a esto, es interesante que se haya desarrollado una técnica muy sencilla, la retroalimentación auditiva retardada, que es una prueba útil y reproducible para la evaluación de los efectos anti-estrés en voluntarios sanos (18). En esta técnica el sujeto debe leer un texto mientras escucha cada palabra dicha por él con un retraso de 0,1 segundo o más. Esto se experimenta como una situación extremadamente estresante para los voluntarios sanos, y el estrés, que se asocia a cambios definitivos cardiovasculares y en la resistencia eléctrica cutánea, es rápidamente reversible y reproducible.

También pueden mencionarse como ejemplos los efectos anticinetóticos en voluntarios sanos. De hecho un importante estudio de esta condición, sus mecanismos subyacentes y la eficacia de los fármacos, se realizó en hombres jóvenes enrolados en la marina estadounidense que tenían respuestas vestibulares normales a la irrigación calórica. Se evaluaron los sujetos en una centrifuga y en estudios acrobáticos y se observaron efectos muy claros de varios fármacos simpaticomiméticos, antihistamínicos y anticolinérgicos (19). De manera similar, se han evaluado los efectos antieméticos de la metoclopramida en voluntarios sanos que habían recibido apomorfina por vía intravenosa (20) y en la literatura referente a la evaluación de efectos farmacológicos en el hombre abundan los ejemplos de uso de agentes biológicamente activos, como histamina, etanol y otros.

Es imposible o inapropiado, resumir las muchas posibilidades ofrecidas por los estudios en voluntarios sanos al desarrollo del conocimiento profundo sobre los efectos de los fármacos en el hombre y consecuentemente, a la farmacología clínica. Es evidente que a pesar que se ha avanzado mucho, aún es muy poco comparado con lo que se podría lograr, y es obvio que aún quedan muchos

problemas por resolver. Estos problemas no son sólo teóricos, sino también tácticos y éticos, pero ninguno debería verse como una limitante o una carga pesada. "El estudio adecuado de la humanidad es el hombre", es una frase de Alexander Pope que Harry Gold escogió para definir por primera vez la farmacología clínica (21). Esta es una senda que aún vale la pena caminar.

#### REFERENCIAS

1. Nodine JH. Stages of drug evaluation in man: General principles of experimental design. In: Nodine JH, Siegler PE (eds.). Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964: 89-95.
2. Blackwell B. For the first time in man. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 812-823.
3. Zarafonietis CJD, Riley PA, Willis PW, Power LF, Werbelow J, Farhat L, Beckwith W, Marks BH. Clinically significant adverse effects in a Phase I testing program. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 127-132.
4. Editorial. Research on healthy volunteers. Lancet 1986; II: 900-901.
5. Brazzell RK, Colburn WA. Controversy I. Patients on healthy volunteers for pharmacokinetic studies. J Clin Pharmacol 1986; 26: 242-247.
6. Ramsay LE, McInnes GT, Hettiarachchi J, Shelton J, Scott P. Bumetanide and furosemide: A comparison of dose-response curves in healthy men. Br J Clin Pharmacol 1978; 5: 243-247.
7. McInnes GT. Relative potency of amiloride and spironolactone in healthy man. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 472-477.

8. Cohen AF, Hamilton MJ, Liao SHT, Findlay JWA, Peck AW. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of BW825C: A new antihistamine. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 197-204.
9. Saucedo R, Erill S. Morphine-induced skin wheals: A possible model for the study of histamine release. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 365-370.
10. Brown HC, Carruthers SG, Johnston GD, Kelly JG, McAinsh J, McDevitt DG, Shanks RG. Clinical pharmacologic observations on atenolol, a beta-adrenoceptor blocker. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 524-534.
11. McNeil JJ, Drummer OH, Anderson AIE, Louis WJ. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of bevantolol (CI-775) in normal volunteers. *J Cardiovas Pharmacol* 1986; 8: 1201-1207.
12. Carruthers SG, Pacha WL, Aellig WH. Contrasts between pindolol and propranolol concentration-response relationships. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 417-420.
13. Sagales T, Erill S, Domino EF. Differential effects of scopolamine and chlorpromazine on REM and NREM sleep in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1969; 10: 522-529.
14. Itil TM. The discovery of antidepressant drugs by computer-analyzed human cerebral bioelectrical potentials (CEEG). *Prog Neurobiol* 1983; 20: 185-249.
15. Lasagna L. Analgesic methodology: A brief history and commentary. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 373-376.
16. Stacker G, Steinringer H, Schneider S, Mittelbach G, Inklehner S, Gaupmann G. Experimental pain induced by electrical and thermal stimulation of the skin in healthy man: Sensitivity to 75 and 150 mg diclofenac sodium in comparison with 50 mg codeine and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 35-43.

17. Gruber CM, Ridolfo AS, Nickander R, Mikulaschek WM. Delay of erythema of human skin by anti-inflammatory drugs after ultraviolet radiation. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 109-113.
18. Badian M, Appel E, Rupp W, Sittig W, Taeuber K. Standardized mental stress in healthy volunteers induced by delayed auditory feedback (DAF). *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 171-176.
19. Wood CD, Graybiel A. A theory of motion sickness based on pharmacological reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 22: 621-629.
20. Klein RL, Militello TE, Ballinger CM. Anti-emetic effect of metoclopramide. Evaluation in humans. *Anaesth Analg* 1968; 47: 259-264.
21. Gold H. The proper study of mankind is man. *Am J Med* 1952; 12: 619-620.

## CAPITULO 6

**FARMACOCINETICA CLINICA: CINETICAS DE PRIMER ORDEN  
Y DE ORDEN CERO**

Patrick du Souich

**INTRODUCCION**

Cuando un fármaco llega a la circulación sistémica, después de su administración enteral o parenteral, varios procesos tales como la distribución en los tejidos y la eliminación por el hígado, el riñón o las heces, influenciarán la disponibilidad del fármaco en la sangre. Estos procesos tienen lugar durante un período determinado de tiempo y por esto, pueden medirse y expresarse como velocidades. La ciencia que mide y cuantifica las velocidades de absorción, distribución y eliminación de un medicamento en el organismo se llama **farmacocinética**.

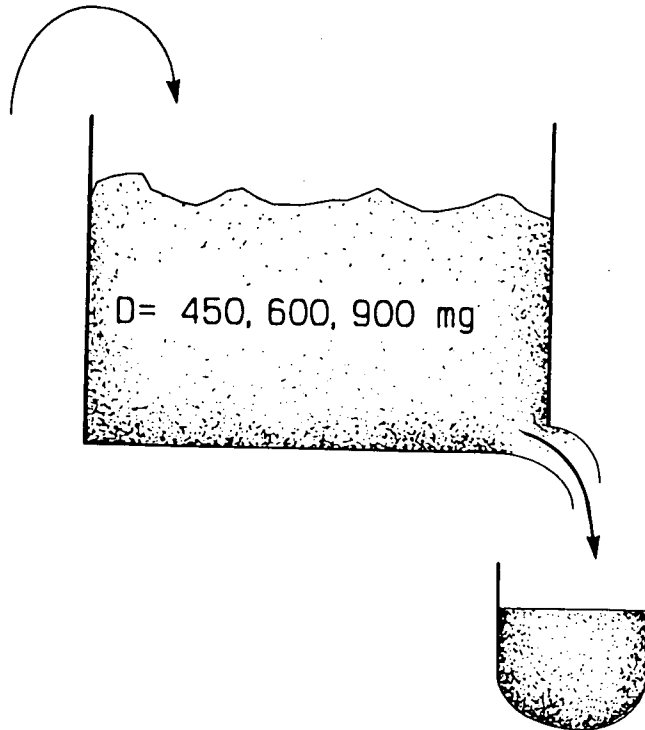
La administración de un fármaco tiene por objetivo la obtención de un efecto terapéutico. Como se supone que la respuesta o efecto de un fármaco está estrechamente relacionado a las concentraciones plasmáticas del fármaco, es posible predecir que los cambios en las concentraciones plasmáticas producirán, consecuentemente, cambios en la actividad del medicamento.

Los cambios en el efecto del fármaco a través del tiempo también pueden medirse usando métodos cinéticos simples. El conocimiento de los parámetros cinéticos que gobiernan las concentraciones plasmáticas y, de esta manera, el efecto del fármaco, es de una gran ayuda para elegir la dosis apropiada a administrar, el intervalo y la vía de administración de un fármaco y todo ello con el objetivo de obtener el efecto óptimo.

En los próximos tres capítulos se discutirán los aspectos más relevantes de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Para comprender cómo estos procesos afectan las concentraciones plasmáticas de un fármaco, primero deberían recordarse los conceptos de cinética de primer orden (lineal) y de orden cero (no lineal).

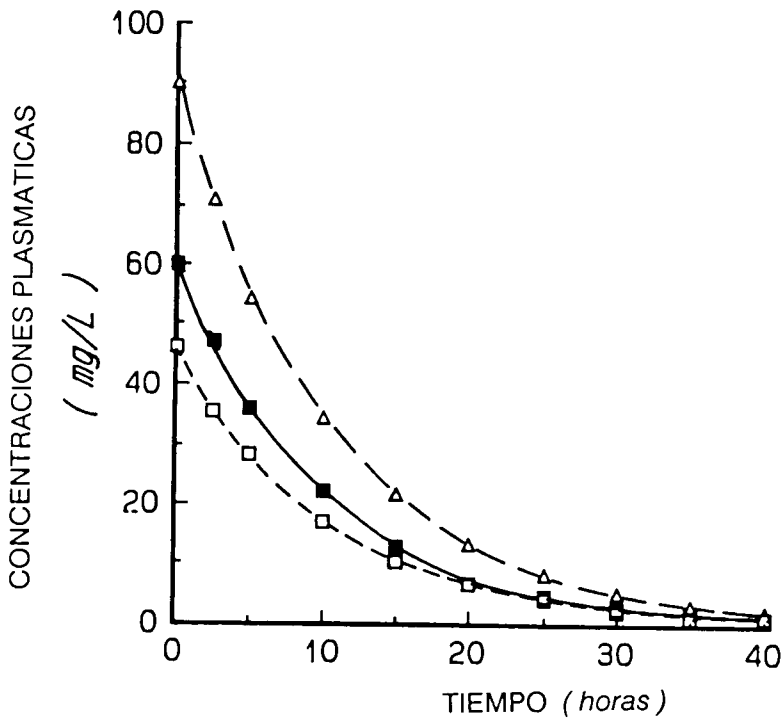
**CINETICA DE PRIMER ORDEN**

Se dice que la cinética de un fármaco es de primer orden o lineal cuando las velocidades de absorción, distribución y eliminación cambian en forma proporcional a las variaciones de la dosis que falta por absorberse o las concentraciones plasmáticas. Por ejemplo, se puede representar al cuerpo humano como un recipiente lleno de agua (Figura 6.1), en el cual se pone una sustancia que se disuelve uniforme e instantáneamente, para luego eliminarse lentamente. Así a tiempo 0, se introducen 600 mg de un fármaco en el recipiente que contiene 10 L de agua. Si a continuación, a intervalos diferentes de tiempo, se toman muestras del contenido del recipiente y se determina la concentración del fármaco, se observará que las concentraciones del fármaco en solución disminuyen en función del tiempo (Tabla 6.1).

**Figura 6.1**

Recipiente lleno de agua donde se introdujeron 450, 600 o 900 mg de un medicamento. El medicamento se disolvió instantánea y homogéneamente en el agua y en seguida se eliminó lentamente.

Cuando los valores de estas concentraciones se representan gráficamente en escala decimal (Figura 6.2), es evidente que a medida que pasa el tiempo, las disminuciones en las concentraciones por intervalo de tiempo, se hacen más pequeñas. Así en las primeras 5 horas, las concentraciones disminuyen de 60 a 36.3 mg/L, una diferencia de 23.7 mg/L; en las 5 horas finales, las concentraciones disminuyeron de 1.72 a 1.03 mg/L, una diferencia de sólo 0.69 mg/L. Estos valores demuestran que a medida que decaen las concentraciones de fármaco, su velocidad de eliminación también disminuye. Esto es, la velocidad de cambio de las concentraciones de fármaco en función del tiempo ( $dC/dt$ ), tal como lo ilustra la Tabla 6.1, tiene un valor promedio para las primeras 5 horas de 4.74 mg/hr, mientras que para las últimas 5 horas es de 0.14 mg/hr.



**Figura 6.2**

Representación gráfica, en escala decimal, de la disminución de las concentraciones plasmáticas del medicamento en función del tiempo, después de la administración de 450 mg (□), 600 mg (■) ó 900 mg (△).

Tabla 6.1

Cambios en la concentración del medicamento en función del tiempo en el recipiente.

TIEMPO (h)	CONCENTRACION (mg/L)	DISMINUCION DE LA CONCENTRACION	dC/dt (mg/h)
0,0	60,0	0,0	----
2,5	47,0	13,0	5,20
5,0	36,3	10,7	4,28
10,0	22,0	14,3	2,86
15,0	13,1	8,9	1,78
20,0	7,9	5,2	1,04
25,0	4,5	3,4	0,68
30,0	2,8	1,7	0,34
35,0	1,7	1,1	0,22
40,0	1,0	0,7	0,14

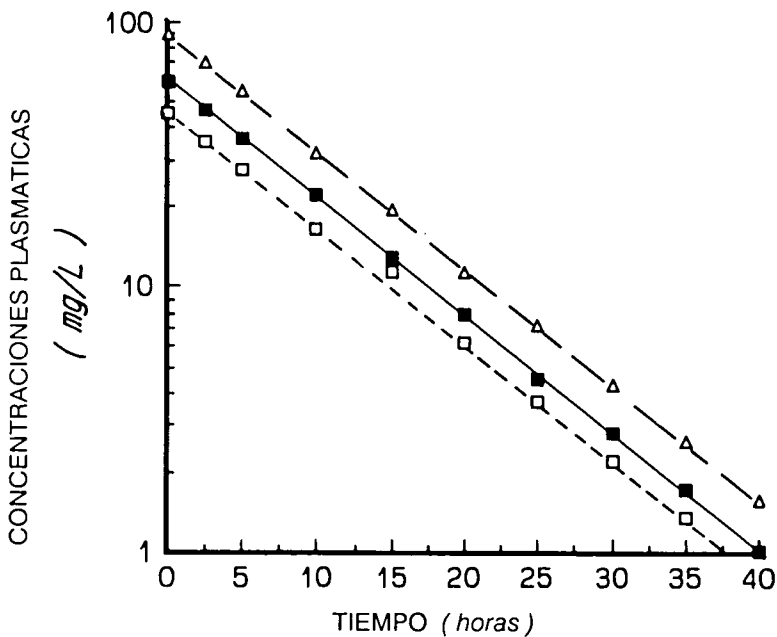
La cinética de primer orden también se puede describir usando la relación entre  $dC/dt$  y las concentraciones plasmáticas. Cuando la razón entre  $dC/dt$  y las concentraciones plasmáticas no cambia en el tiempo, indica que la cinética del fármaco es de primer orden o lineal. Este método es útil para evaluar la linealidad de la cinética del fármaco, pero es limitado ya que sólo permite analizar la cinética del fármaco entre el rango de concentraciones estudiadas (esto es, en el ejemplo, 60 mg/L o menos). Cuando la linealidad se extrapola a concentraciones más altas, las conclusiones a que se llega pueden ser imprecisas y por esta razón, éste método tiene una aplicación limitada.

Cuando las concentraciones plasmáticas individuales del fármaco de la Tabla 6.1, se presentan en un gráfico semilogarítmico (Figura 6.3), la caída de las concentraciones está representada por una línea recta. A partir de lo expuesto previamente, se deduce que una línea recta sugiere que los cambios en la concentración del fármaco ocurren de modo proporcional a las variaciones en  $dC/dt$ . Por este motivo, es lícito considerar la cinética de este fármaco como lineal entre las concentraciones de 60 mg/L y de 1 mg/L.

Supongamos ahora que en el mismo recipiente se introducen 900 mg del fármaco, en vez de 600 mg, y que luego, para determinar las concentraciones de fármaco a diferentes tiempos se analiza la solución tal como se ha descrito anteriormente. Cuando estos resultados se representan gráficamente en escala decimal (Figura 6.2), se puede observar que la caída inicial en las



concentraciones plasmáticas es más rápida después de la dosis de 900 mg que después de la observada tras la dosis de 600 mg. Cuando estas concentraciones se representan en escala semilogarítmica (Figura 6.3), se obtiene una línea recta que es paralela a la producida con la dosis de 600 mg. En otras palabras, las pendientes son idénticas. Estos resultados sugieren que la cinética del fármaco permanece lineal entre las dosis de 600 y 900 mg.



**Figura 6.3**

Representación gráfica, en escala semilogarítmica, de la disminución de las concentraciones plasmáticas de un medicamento en función del tiempo, después de la administración de 450 mg (□), 600 mg (■) ó 900 mg (Δ). La apariencia de las curvas sugiere que la cinética del medicamento es de primer orden para concentraciones plasmáticas menores de 90 mg/L.

En términos prácticos, si alguien desea estudiar la cinética de un fármaco a la dosis de 600 mg, es recomendable confirmar la linealidad de la cinética administrando también una dosis más alta (por ejemplo 900 mg) y una más baja (por ejemplo 450 mg). En las

Figuras 6.2 y 6.3 se muestra el perfil de caída de las concentraciones del fármaco. Las pendientes son idénticas, lo que sugiere que la cinética es lineal entre las dosis de 450 y 900 mg.

Otra manera de estimar la linealidad de la cinética de un fármaco, es calculando la razón entre la concentración (C) a un tiempo dado (t) y la dosis, y luego comparar este cociente con las razones calculadas al mismo tiempo después de otras dosis. Si las razones son iguales, la cinética es de primer orden. Esto puede ilustrarse matemáticamente mediante la relación:

$$C_{t450}/D_{450} = C_{t600}/D_{600} = C_{t900}/D_{900}$$

Otro método más seguro para estimar la linealidad se basa en el principio de la superposición, que establece que la cinética de un fármaco es dosis-independiente, esto es, lineal o de primer orden, cuando el cociente del valor del área bajo la curva de las concentraciones función del tiempo (ABC) dividido por la dosis (D) se mantiene inalterado por el aumento o la disminución de la dosis. Esto puede demostrarse mediante la expresión siguiente:

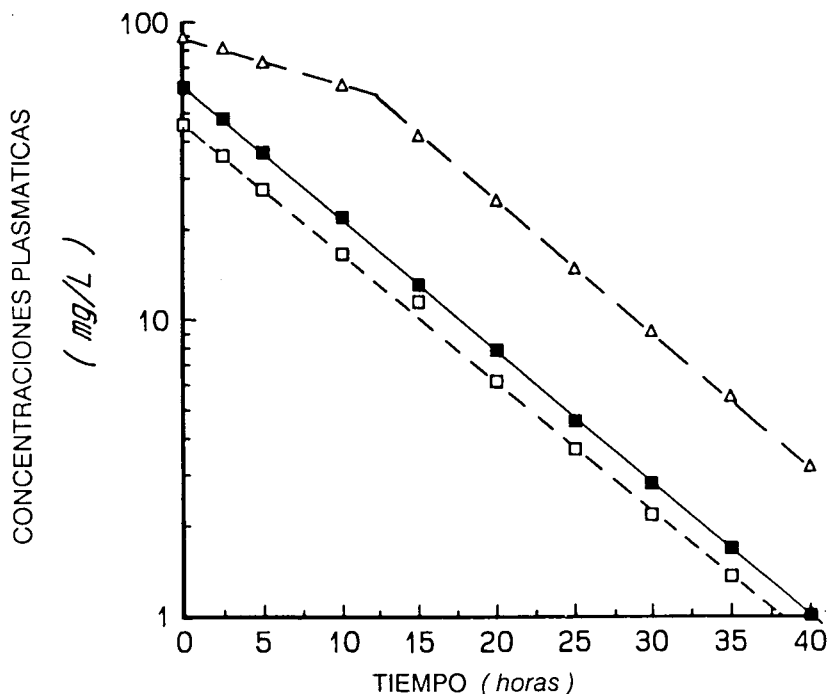
$$ABC_{450}/D_{450} = ABC_{600}/D_{600} = ABC_{900}/D_{900}$$

#### CINETICA DE ORDEN CERO

La eliminación del fármaco desde el recipiente hipotético puede, a veces, implicar un proceso activo, tal como un proceso enzimático (por ejemplo la biotransformación). Si la dosis de un fármaco genera concentraciones plasmáticas altas, el número disponible de sitios de unión dentro del sistema enzimático puede estar sobrepasado o saturado, de manera que  $dC/dt$  no puede aumentar en la misma proporción en que se elevan las concentraciones plasmáticas. En esta situación, las concentraciones de fármaco aumentan, pero sin un aumento proporcional en  $dC/dt$ .

Supongamos primero que el umbral a partir del cual se satura la capacidad enzimática en el recipiente se encuentra situado alrededor de concentraciones de 60 mg/L. Después de la administración de una dosis de 450 ó 600 mg, la cinética del fármaco modelo aparecerá como lineal (Figura 6.4). Sin embargo,

después de la administración de una dosis de 900 mg, aparecerá una fase inicial en que las concentraciones plasmáticas declinan en forma más lenta hasta que alcanzar el umbral de 60 mg/l. A partir de éste momento, la caída en las concentraciones ocurre mucho más rápidamente.



**Figura 6.4**

Representación gráfica, en escala semilogarítmica, de la disminución de las concentraciones plasmáticas de un medicamento en función del tiempo, después de la administración de 450 mg (□), 600 mg (■) ó 900 mg (△). La apariencia de las curvas sugiere que la cinética del medicamento es de orden cero a concentraciones plasmáticas mayores de 60 mg/L.

Como se puede apreciar en la Figura 6.4, la pendiente de la fase inicial es menos pronunciada que aquella que se observa después de 10 horas. En este caso, la razón entre  $dC/dt$  y las concentraciones del fármaco no es constante, siendo menor durante las primeras 10 horas (0,63 ml/hr), para ir aumentando luego y mantenerse constante en 0,96 ml/hr. Por esta razón, la cinética del fármaco modelo puede describirse como de primer orden para las

dosis de 450 mg y 600 mg y de orden cero o no lineal o dosis-dependiente, para la dosis de 900 mg.

Cuando la cinética es de orden cero, las razones entre Ct o ABC y dosis diferirán de acuerdo a la dosis. En este caso:

$$C_{t450}/D_{450} = C_{t600}/D_{600} < C_{t900}/D_{900}$$

$$ABC_{450}/D_{450} = ABC_{600}/D_{600} < ABC_{900}/D_{900}$$

Es importante definir si la cinética de un fármaco es o no lineal, ya que sólo es posible predecir los cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo, y/o las dosis, cuando la cinética es de primer orden. Es más, los cálculos rutinarios sólo pueden aplicarse cuando la cinética de un fármaco es de primer orden. Cuando un fármaco exhibe una cinética de orden cero (aún si con dosis bajas la cinética es de primer orden), es arriesgado usar los métodos cinéticos clásicos, pues el umbral de linealidad generalmente es muy variable y está mal definido. Además, cuando la cinética es de orden cero es imposible interpretar los datos calculados y la aplicación de los principios del ajuste posológico genera datos muy imprecisos.

Por otro lado, aún cuando la cinética sea de orden cero, a veces el decaimiento de las concentraciones plasmáticas describe una línea recta. Por ello, suponer la linealidad de la cinética de un fármaco basándose en la presencia de una línea recta, puede llevar a interpretaciones erróneas. Dicho de otra manera, la linealidad de la cinética de un fármaco no debería establecerse solamente en base a la apariencia de la caída de las concentraciones plasmáticas.

El objetivo de la administración de fármacos es producir efectos farmacológicos. Se acepta que, como regla, este efecto se alcanzará tan pronto como las concentraciones plasmáticas de un fármaco alcancen un determinado valor. Algunos fármacos, que se administran en una sola dosis por ejemplo analgésicos, generalmente producen su efecto terapéutico sin producir efectos adversos. Sin embargo, cuando el efecto del fármaco se tiene que mantener durante un periodo prolongado, como es el caso de antihipertensivos, anticonvulsivantes, broncodilatadores y antiarrítmicos, entre otros, existe un alto riesgo de observar efectos adversos. Esto es particularmente cierto con aquellos

medicamentos que poseen un estrecho margen terapéutico: es decir que la razón entre la concentración mínima tóxica (CMT) y la concentración mínima efectiva (CME) es pequeña. Como consecuencia de ello, para fármacos que se utilizan en forma crónica, fluctuaciones pequeñas en su absorción, distribución y eliminación pueden convertirse en factores importantes en el momento de determinar la efectividad del fármaco. El resultado terapéutico puede depender de la selección cuidadosa de la dosis.

Por esto es muy importante comprender cómo los cambios en las concentraciones plasmáticas están gobernados. Con el fin de interpretar adecuadamente los datos cinéticos, se necesita primero establecer si la cinética del fármaco es de primer orden, al menos para el rango de las dosis empleadas en la práctica clínica. En los capítulos siguientes se describirán los parámetros cinéticos que regulan las concentraciones plasmáticas, y se discutirán determinadas características fisiológicas y patológicas que pueden determinar o modificar los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos.

#### REFERENCIAS

1. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
2. Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Appleton Century Crofts. Connecticut: Norwalk, 1985.
3. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics Inc. Washington: Spokane, 1986.

## CAPITULO 7

**FARMACOCINETICA CLINICA: ABSORCION DE MEDICAMENTOS**

Patrick du Souich

**INTRODUCCION**

La absorción describe el paso de un fármaco desde el tracto gastrointestinal, músculo, piel, mucosa bucal, pulmón, etc. hacia la sangre. Cuando un medicamento se administra por vía enteral, el valor de las concentraciones plasmáticas y consecuentemente, la respuesta al fármaco, dependerán de la velocidad con que ocurre la absorción y de la cantidad absorbida. Por lo tanto, existen dos aspectos críticos en la absorción de un medicamento: la velocidad a la que ocurre la absorción del medicamento y la cantidad de medicamento absorbido que alcanza la circulación sistémica.

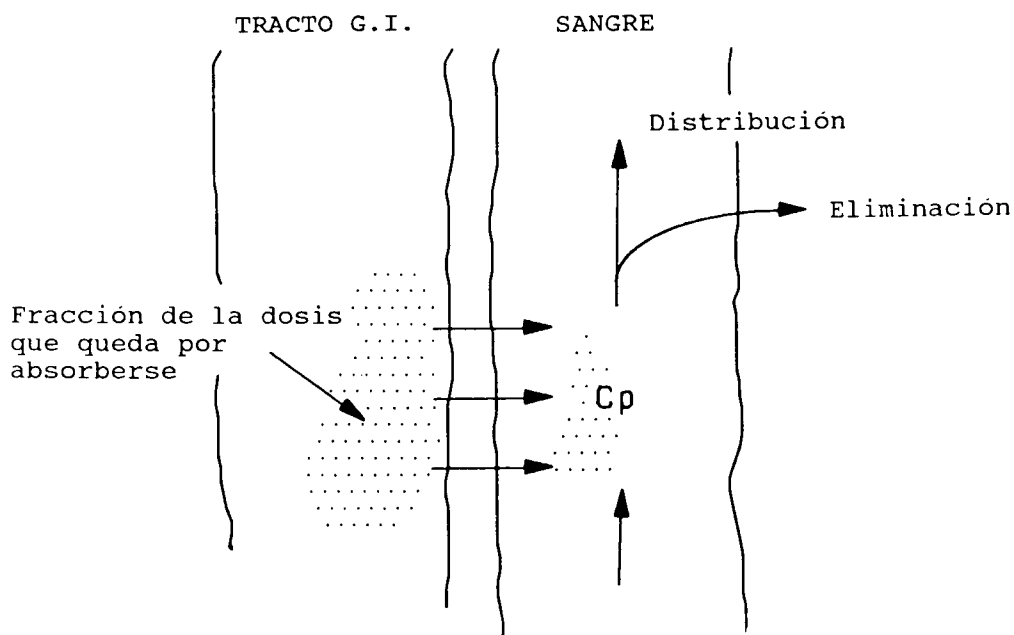
**VELOCIDAD DE ABSORCION**

Si se supone que la absorción de un fármaco modelo ocurre por difusión pasiva en el intestino delgado y que, una vez que llega a la sangre, se distribuye hacia los tejidos y órganos en forma instantánea, su eliminación desde el organismo también comenzará casi inmediatamente después de su administración. Bajo estas condiciones teóricas, la cantidad de fármaco absorbido por unidad de tiempo o la velocidad de absorción ( $dD/dt$ ) de la dosis oral ( $D$ ) dependerá:

- a. de la cantidad de medicamento que queda para absorberse,
- b. de las propiedades fisicoquímicas del fármaco: grado de ionización, liposolubilidad y peso molecular; la absorción será tanto más rápida cuanto más liposoluble sea, más pequeña sea y menos ionizada esté la molécula,
- c. de la superficie del intestino capaz de absorber el fármaco: a mayor superficie expuesta al fármaco, más rápida será la absorción, y
- d. de la presencia de una gradiente de concentración entre el

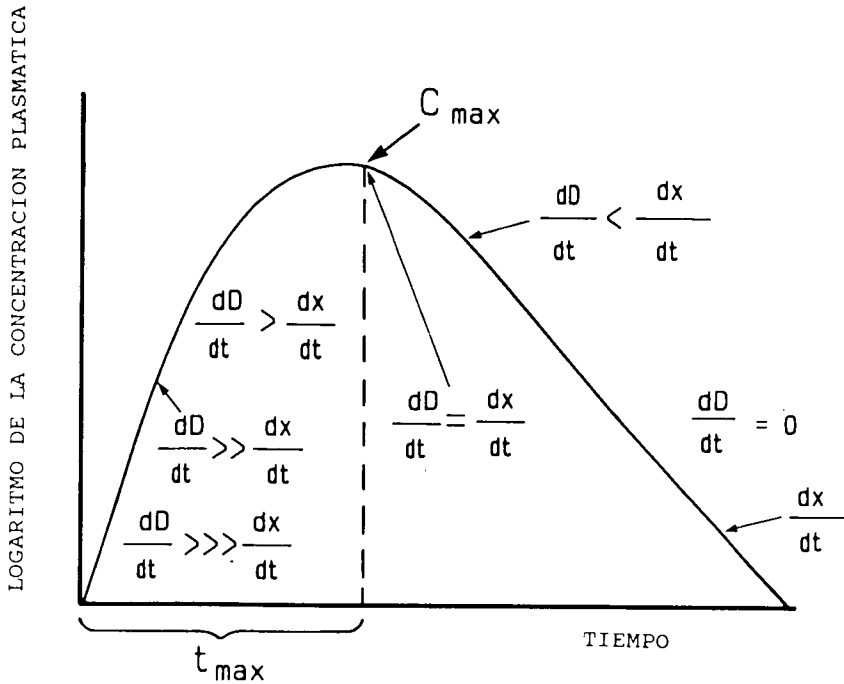
tracto gastrointestinal y la sangre; este gradiente de concentración depende: 1) de la fracción no absorbida de la dosis, 2) del tamaño del volumen de distribución ( $V$ ) y 3) de la velocidad de eliminación del fármaco ( $dX/dt$ ) (Figura 7.1).

Cuando un medicamento se administra por vía oral y toda la dosis se encuentra en el tracto gastrointestinal, la relación  $dD/dt$  generada será mayor que  $dX/dt$ , por ésto, la absorción será rápida y las concentraciones plasmáticas se elevarán rápidamente (Figura 7.2). Sin embargo, a medida que pasa el tiempo y se absorbe más y más fármaco, la  $D$  remanente por absorberse disminuirá y consecuentemente, la velocidad de absorción,  $dD/dt$ , disminuirá. Debido a ello, el aumento en la concentración plasmática ocurrirá en forma más lenta. En algún momento, el valor de  $dD/dt$  se aproximará al de  $dX/dt$  y entonces, las concentraciones plasmáticas del fármaco cambiarán sólo levemente. En el momento en que  $dD/dt = dX/dt$ , la velocidad de absorción iguala a la velocidad de eliminación



**Figura 7.1**

Las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado por vía oral dependen de su velocidad de absorción, velocidad de eliminación y de su volumen de distribución.



**Figura 7.2**

Cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de un medicamento administrado por vía oral. Las velocidades de absorción y eliminación corresponden, respectivamente, a  $dD/dt$  y  $dx/dt$ ,  $C_{max}$  es la concentración plasmática máxima observada y  $t_{max}$  es el tiempo requerido para alcanzar esa concentración.

y así, la concentración plasmática permanece momentáneamente inalterada, alcanzando su valor máximo ( $C_{max}$ ). El tiempo requerido para alcanzar esto se llama  $t_{max}$ .

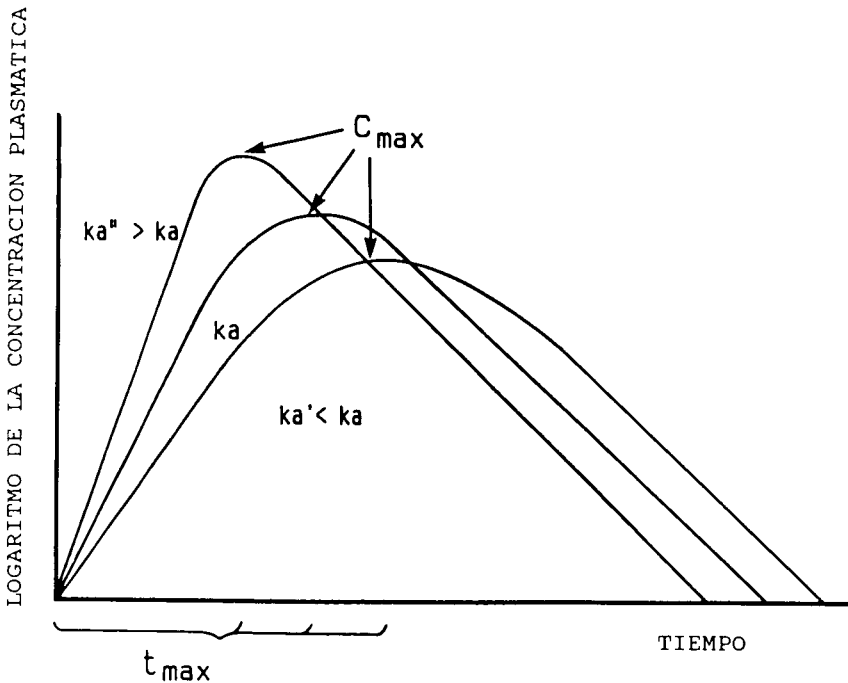
Después de alcanzada la concentración máxima, sólo queda una pequeña cantidad de la dosis por absorberse, de manera que en esta fase, la velocidad de absorción será pequeña. Por otro lado, a partir de ahora, la gradiente de concentración depende esencialmente de la eliminación del fármaco. Eventualmente, cuando la totalidad de la dosis se haya absorbido,  $dD/dt$  será igual a cero. Entonces, los cambios en las concentraciones plasmáticas sólo dependerán de  $dx/dt$ . Por esta razón, esta fase final se llama fase de eliminación.



La velocidad de absorción,  $dD/dt$ , es igual al producto de la dosis que queda por absorberse ( $D$ ) y la constante de velocidad de absorción o constante de absorción ( $k_a$ ), que es específica para cada fármaco:

$$dD/dt = D \cdot k_a \quad (\text{Ecuación 7.1})$$

La velocidad de eliminación del fármaco ( $dX/dt$ ) es igual al producto de la cantidad de medicamento en el cuerpo ( $X$ ) y la constante de velocidad de eliminación del fármaco o constante de



**Figura 7.3**

Efectos de los cambios de la constante de absorción ( $k_a$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo requerido para alcanzar esa concentración ( $t_{max}$ ) y la pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado por vía oral.  $k_a'$  y  $k_a''$  representan, respectivamente, valores más lentos y más rápidos que  $k_a$ .

eliminación ( $k_{el}$ ):

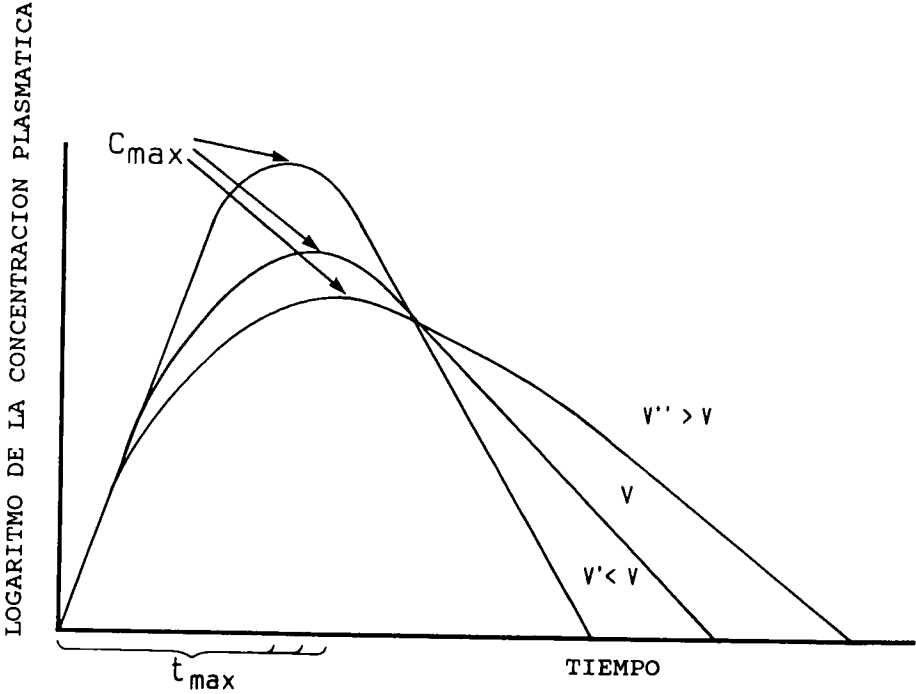
$$dX/dt = X \cdot k_{el} \quad (\text{Ecuación 7.2})$$

Generalmente, el valor de  $k_a$  es mucho mayor que el de  $k_{el}$ . Mientras el producto  $D \cdot k_a$  se mantenga mayor que el de  $X \cdot k_{el}$ , la concentración plasmática aumentará. Cuando  $D \cdot k_a$  sea igual a  $X \cdot k_{el}$ , la concentración plasmática se mantendrá sin cambios ( $C_{max}$ ) y cuando  $D \cdot k_a$  será menor que  $X \cdot k_{el}$ , la concentración plasmática disminuirá.

La velocidad de absorción juega un papel importante en la determinación de las concentraciones plasmáticas. Consideremos una situación donde la velocidad de absorción aumenta, a causa de un incremento en  $k_a$ , pero en la que la constante de eliminación permanece constante. Poco después de la administración del fármaco, el valor de  $dD/dt$  será elevado y consecuentemente, las concentraciones plasmáticas aumentarán muy rápidamente (Figura 7.3), como también lo hará  $dX/dt$ . Como la dosis del fármaco se absorbe muy rápidamente,  $dD/dt$  mostrará inicialmente una elevación rápida pero volverá a disminuir también rápidamente, por lo que dentro de un pequeño lapso de tiempo, igualará a  $dX/dt$ . Por esto, cuando  $k_a$  aumenta, también lo hace  $C_{max}$  pero el  $t_{max}$  disminuye. A la inversa, cuando  $k_a$  disminuye,  $dD/dt$  y las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente y de igual manera,  $dX/dt$  también aumenta lentamente. El resultado neto será una disminución en  $C_{max}$  y un aumento en  $t_{max}$  (Figura 7.3).

Generalmente el efecto farmacológico aumenta o disminuye en proporción a la magnitud de  $k_a$ . La relevancia clínica de los cambios en la constante de absorción dependerá del índice terapéutico del fármaco administrado.

A partir de las relaciones matemáticas antes mencionadas, está claro que la velocidad de absorción de un fármaco puede ser determinada indirectamente utilizando los valores de  $C_{max}$  y  $t_{max}$ . Sin embargo, debe recordarse que  $C_{max}$  y  $t_{max}$  también están influenciados por los factores que gobiernan la eliminación y la distribución del fármaco. Por ejemplo, cuando aumenta el volumen de distribución de un fármaco ( $V$ ), ello conlleva a la disminución de las concentraciones plasmáticas observadas poco después de su absorción (Figura 7.4). Esto es,  $C_{max}$  disminuirá y consecuentemente, también lo hará  $dX/dt$ . En la práctica, a pesar



**Figura 7.4**

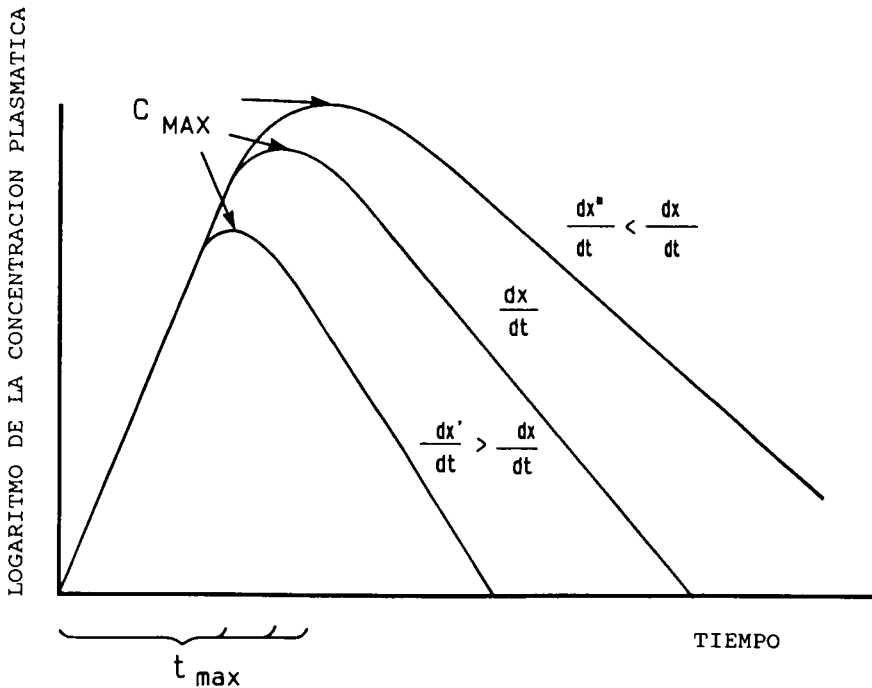
Efectos de los cambios en el volumen de distribución ( $V$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo para alcanzar esa concentración ( $t_{max}$ ) y la pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado por vía oral.  $V'$  y  $V''$  representan, respectivamente, valores menores y mayores que  $V$ .

de un aumento teórico en la gradiente de concentración entre el tracto gastrointestinal y la sangre, una disminución en  $C_{max}$  no afecta a la velocidad de absorción. Ello se debe a que la cantidad de fármaco en el tracto gastrointestinal es inmensa en comparación a los pocos microgramos que se encuentran presentes en la sangre, por lo tanto, la velocidad de absorción está determinada esencialmente por la cantidad de fármaco remanente en el tracto gastrointestinal y no por su destino en el organismo.

Por otro lado, al aumentar el volumen de distribución y disminuir las concentraciones plasmáticas,  $dx/dt$  será más lenta, lo que hace que  $dD/dt$  tiene que disminuir más para igualar a  $dx/dt$ . Por esta razón, el tiempo necesario para alcanzar la  $C_{max}$  aumentará levemente. Por el contrario, cuando el volumen de distribución de un fármaco disminuye,  $C_{max}$  y  $dx/dt$  se elevarán, y se necesitará menos tiempo para que  $dD/dt$  iguale a  $dx/dt$ , es decir

que  $t_{\max}$  será más corto.

La importancia de los cambios en el volumen de distribución de un fármaco sobre  $C_{\max}$  y  $t_{\max}$  dependerá de la magnitud de su distribución. Los cambios en  $t_{\max}$  serán mínimos cuando el fármaco confiere al organismo las características de un modelo de un compartimiento, porque su distribución es generalmente pequeña y rápida. En cambio, las variaciones en  $t_{\max}$  serán más significativas cuando un fármaco confiere al cuerpo las características de dos o más compartimientos teóricos.



**Figura 7.5**

Efecto de los cambios en la velocidad de eliminación ( $dx/dt$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{\max}$ ), el tiempo requerido para alcanzar esa concentración ( $t_{\max}$ ) y la pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado por vía oral.  $dx'/dt$  y  $dx''/dt$  representan, respectivamente, valores más rápidos y más lentos que  $dx/dt$ .

Por el contrario, los cambios en  $C_{\max}$  pueden ser más significativos cuando el fármaco se distribuye en un volumen pequeño que cuando lo hace en un gran volumen, de manera que aún fluctuaciones pequeñas pueden ejercer una influencia considerable sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco. A la inversa, cuando un fármaco tiene un volumen de distribución grande, se necesitan grandes variaciones en el volumen para que se produzca un efecto notorio sobre las concentraciones plasmáticas.

Cuando la velocidad de eliminación aumenta, por ejemplo como consecuencia de una inducción enzimática, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo ( $dX/dt$ ) aumenta y como resultado,  $C_{\max}$  disminuye (Figura 7.5). El tiempo requerido para que  $dD/dt$  iguale a  $dX/dt$  disminuye y por esta razón, también se reducirá  $t_{\max}$ . Por otra parte, si la velocidad de eliminación disminuye,  $C_{\max}$  aumentará y  $dD/dt$  tardará más en igualar a  $dX/dt$  lo que conllevará un aumento en el  $t_{\max}$ .

De esta discusión puede concluirse que:

- a. los valores de las concentraciones plasmáticas de un fármaco dependen de varios procesos que ocurren en forma simultánea, tales como la absorción, la distribución y la eliminación,
- b. sólo cuando se toman en cuenta simultáneamente todos estos procesos, es posible interpretar adecuadamente la importancia de la absorción sobre  $C_{\max}$  y  $t_{\max}$ , y
- c. como regla general, el proceso que genera la velocidad más alta, en relación a los otros procesos, será el que ejercerá la mayor influencia sobre las concentraciones plasmáticas. Por ejemplo, durante las primeras etapas después de la administración oral, como la velocidad de absorción es superior a las velocidades de distribución y de eliminación, la absorción determina el aumento en las concentraciones plasmáticas.

Con el fin de obtener una información adecuada respecto de la velocidad de absorción del fármaco al interpretar  $C_{\max}$  y  $t_{\max}$ , es necesario considerar las interrelaciones existentes entre estos dos parámetros, las constantes de absorción y eliminación y los numerosos factores implicados en la distribución y eliminación de un fármaco administrado por vía oral. Estas relaciones pueden encontrarse resumidas en la Tabla 7.1.

Como lo revela la Tabla 7.1,  $k_a$  no está afectada por cambios en

Tabla 7.1

Influencia de la constante de absorción ( $k_a$ ), de la distribución (V) y de la constante de eliminación ( $k_{el}$ ) sobre  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y ABC.

		$k_a$	$C_{max}$	$t_{max}$	$k_{el}^*$	ABC
$k_a$	↑	-	↑	↓	↔	↔
	↓	-	↓	↑	↔	↔
V	↑	↔	↓	↑	↓	↔
	↓	↔	↑	↓	↑	↔
$k_{el}^*$	↑	↔	↓	↓	-	↓
	↓	↔	↑	↑	-	↑

↑ aumento, ↓ disminución, ↔ sin cambios

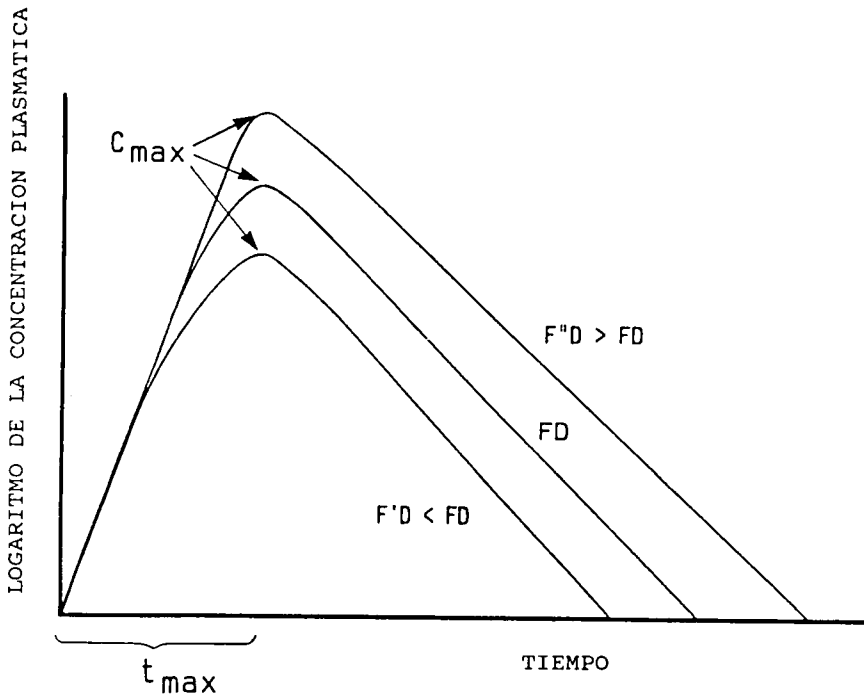
\*cuando el fármaco se distribuye en un sólo compartimiento, en otros casos  $k_{el}$  se designará por  $\beta$ ,  $\tau$ , o simplemente z.

la distribución o eliminación del medicamento. Por ésto,  $k_a$  es el parámetro que refleja con mayor precisión la velocidad de absorción. En el apéndice de este capítulo, se describe como calcular  $k_a$ .

#### CANTIDAD DE MEDICAMENTO ABSORBIDO

Cuando la cinética de un fármaco es de primer orden, las concentraciones plasmáticas del fármaco variarán en proporción a la cantidad absorbida (FD). En otras palabras, cuando la cantidad absorbida aumenta, las concentraciones plasmáticas y la  $C_{max}$  aumentan; cuando la cantidad absorbida disminuye, las concentraciones plasmáticas y la  $C_{max}$  disminuirán. Las variaciones en la cantidad absorbida no influirán sobre el valor de  $t_{max}$ . Así, la intensidad del efecto farmacológico puede aumentar o disminuir en función de la cantidad absorbida, pero no cambiará el tiempo requerido para alcanzar la respuesta máxima (Figura 7.6).

Como las concentraciones plasmáticas de un fármaco están directamente relacionadas con la cantidad absorbida, los valores de las concentraciones plasmáticas pueden utilizarse para calcular



**Figura 7.6**

Efecto de los cambios en la cantidad de medicamento absorbido ( $FD$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo necesario para alcanzar esa concentración ( $t_{max}$ ) y sobre la pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas de un medicamento administrado por vía oral.  $FD'$  y  $FD''$  representan, respectivamente, valores menores y mayores que  $FD$ .

la cantidad absorbida. Con el fin de lograr el máximo de precisión es necesario considerar todas las concentraciones plasmáticas. Esto puede hacerse calculando el área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas versus el tiempo.

Cuando se desea determinar la cantidad absorbida de un nuevo fármaco o evaluar una formulación, es necesario comparar el  $ABC_{oral}$  observado después de la administración oral del fármaco con la  $ABC_{i.v.}$  del mismo fármaco administrado por vía intravenosa, que representa la absorción del 100% de la dosis. Si no fuera posible administrar el medicamento por vía intravenosa, el  $ABC_{oral}$  debería compararse con la de un estándar bien establecido, administrado por vía oral, para el cual ya se conoce su absorción.

La fracción de una dosis de un fármaco que alcanza la circulación sistémica, después de su administración por vía oral,

se denomina biodisponibilidad y se designa con la letra F. De esta manera, la cantidad de medicamento que llega a la circulación sistémica puede obtenerse multiplicando F por D. Cuando el valor de F se obtiene comparando el  $ABC_{\text{oral}}$  con el  $ABC_{\text{i.v.}}$ , el valor obtenido se denomina biodisponibilidad absoluta. Sin embargo, si F se determina comparando el  $ABC_{\text{oral}}$  del fármaco con el  $ABC_{\text{oral}}$  de un estándar aceptado, F se llama biodisponibilidad relativa.

En el apéndice del Capítulo 7 se muestra el método utilizado generalmente para calcular F.

### MEDICAMENTOS DE LIBERACION LENTA

La duración del efecto de un fármaco está directamente relacionada con el tiempo que el medicamento permanece en la sangre o con su vida media. Algunos medicamentos tienen una vida media corta y deben administrarse frecuentemente (por ejemplo, cada 3 a 4 horas).

Muchos pacientes no cumplen fielmente con un régimen terapéutico que necesita de administración frecuente. Cuando no lo hacen, las concentraciones sanguíneas del fármaco disminuyen y el efecto terapéutico se ve comprometido, al menos parcialmente. Otros fármacos, cuyo índice terapéutico (razón entre la concentración plasmática máxima que puede tolerarse y la concentración mínima necesaria para producir una respuesta satisfactoria) es muy estrecho o bajo, requieren la administración frecuente de dosis bajas, a fin de evitar concentraciones demasiado elevadas o demasiado bajas que produzcan toxicidad o disminución del efecto, respectivamente. También en esta situación, la disminución en el cumplimiento del tratamiento disminuirá los beneficios terapéuticos.

Los medicamentos de liberación sostenida pueden contribuir a resolver estos problemas. Al liberar lentamente el fármaco (como una infusión), la absorción se ve enlentecida lo que disminuirá la razón entre las concentraciones máxima y mínima. Las vidas medias de esos fármacos pueden parecer aumentadas ya que la fase de absorción es muy larga, coincidiendo con la de eliminación, prolongando así los efectos y generando concentraciones sanguíneas más uniformes. Esta acción sostenida permite aumentar los intervalos entre las dosis, lo que mejorará tanto el cumplimiento



con el tratamiento como el riesgo-beneficio de muchos fármacos.

Existe un límite a la ventaja teórica de una formulación de liberación sostenida y éste está determinado por su biodisponibilidad. Una liberación extremadamente lenta puede disminuir la biodisponibilidad de un fármaco si la absorción no se ha completado durante el tiempo de tránsito en el intestino delgado. Ello se debe a que la absorción de un fármaco es más eficiente en el intestino delgado que desde el colon. Así, si un fármaco llega al colon antes de que su absorción se haya terminado, la biodisponibilidad puede verse reducida. Además, si la eliminación del fármaco es rápida, la absorción no debe ser demasiado lenta para poder alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas.

Bajo ciertas circunstancias, es posible que las formulaciones de liberación lenta produzcan mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas que los preparados convencionales. Las formulaciones de liberación lenta pueden ser más sensibles a la presencia de alimentos que pueden alterar el volumen y las características fisicoquímicas de los fluidos intestinales o de la flora bacteriana intestinal que puede afectar el metabolismo del medicamento. Por otro lado, la biodisponibilidad de fármacos administrados en formulaciones de liberación lenta puede verse sustancialmente alterada si éstos se absorben en una superficie específica y limitada del tracto gastrointestinal o si son metabolizados por la mucosa intestinal.

En conclusión, las formulaciones de liberación lenta tienen ventajas bien definidas, pero para ser usadas con seguridad se requieren estudios más extensos para identificar cualquier factor que potencialmente pueda modificar la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido.

#### **FACTORES QUE REGULAN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS**

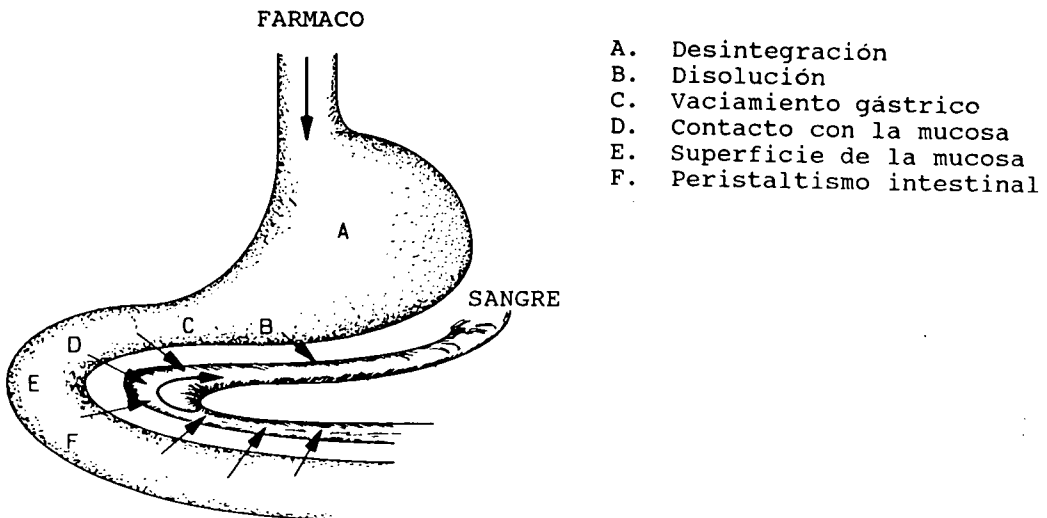
La absorción de fármacos es un proceso complejo que comprende varias etapas, pudiendo cualquiera de ellas alterar la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbido.

Para que un fármaco se absorba, primeramente debe disolverse en los fluidos intestinales. Después se deberá evacuar del estómago para poder ponerse en contacto con la mucosa del intestino delgado

donde, debido a la amplia superficie, se absorbe la mayor parte de la dosis. El tiempo necesario para que el medicamento se disuelva y llegue a los sitios de absorción determinará la velocidad de absorción (Figura 7.7).

Una forma farmacéutica oral debe permitir que el fármaco entre en contacto con los fluidos gastrointestinales para que pueda disolverse. Por ésto, la forma farmacéutica debe desintegrarse y liberar al principio activo. Cuando la forma farmacéutica es líquida, el proceso de disolución es directo y muy rápido, pero cuando el principio activo está en un comprimido o en una cápsula, la disolución ocurre a una velocidad más lenta.

En el estómago, la velocidad de disolución de las bases débiles es más rápida que la de ácidos débiles. En el intestino delgado, sucede lo inverso, es decir, la velocidad de disolución es más lenta para las bases débiles y más rápida para los ácidos débiles. Por esta razón, los ácidos débiles se absorben sólo lentamente



**Figura 7.7**

Factores que pueden afectar la velocidad de absorción o la cantidad absorbida de un medicamento administrado por vía oral.

desde el estómago, e inversamente, la disolución de bases débiles poco solubles es mínima una vez que han sido evacuadas del estómago.

Aunque una fracción pequeña de la dosis se absorberá desde el estómago, la mayor parte se absorberá una vez evacuado del estómago. Por lo tanto, la velocidad de absorción del fármaco dependerá de la velocidad de vaciamento gástrico. Cuando el vaciamento gástrico es rápido, el fármaco permanecerá en el estómago durante un breve período de tiempo, limitando así la capacidad del estómago para absorberlo.

El vaciamento gástrico está sujeto a enorme variabilidad debido a que está influenciado por muchos factores, incluyendo:

- a. el contenido gástrico; si éste aumenta, la velocidad de vaciamento disminuye, de manera que los alimentos sólidos disminuirán más la velocidad de vaciamento gástrico que los líquidos; la velocidad de vaciamento gástrico se reduce aún más cuando el alimento sólido contiene lípidos o ácidos grasos, tiene una osmolaridad alta (por ejemplo, concentración alta de electrolitos o hidrogeniones), tiene un pH bajo o cuando la temperatura del alimento es alta,
- b. la postura corporal; el vaciamento gástrico parece ser más rápido cuando la persona está de pie que cuando está sentada o acostada; además, se ha teorizado que el yacer sobre el lado izquierdo retardará más el vaciamento gástrico que al hacerlo sobre el lado derecho,
- c. el estado mental; la tensión o la ansiedad pueden aumentar la velocidad de vaciamento gástrico, pero la depresión puede reducirla, y
- d. la presencia de medicamentos; los fármacos con efectos depresores sobre el sistema nervioso central o el alcohol, disminuirán la velocidad de vaciamento gástrico, mientras que el café, el tabaco y la metoclopramida, la aumentarán.

Como consecuencia de existir múltiples factores que influyen la velocidad de vaciamento gástrico es difícil predecir el estado actual de este proceso. Es más, el vaciamento gástrico es el factor que más influye sobre la variabilidad inter e intraindividual en la velocidad de absorción de los fármacos.

Una vez que el fármaco disuelto se evacúa del estómago, tiene que entrar en contacto con la mucosa del intestino delgado. Sin embargo, la presencia de alimentos o fluidos de alta osmolaridad

(como Coca-Cola) aumentará la viscosidad de los fluidos intestinales, lo que disminuye la velocidad de absorción del fármaco. La presencia de sustancias que pueden formar quelatos con el fármaco (medicamentos, cationes, etc.) disminuirá la solubilidad y reducirá la cantidad absorbida. Un peristaltismo intestinal acelerado, al acortar el tiempo que el medicamento está en contacto con la mucosa, también puede interferir con la cantidad absorbida. Como los alimentos disminuyen la velocidad del vaciamiento pero aumentan la peristalsis intestinal, el resultado neto del efecto de los alimentos sobre la velocidad o la cantidad de medicamento absorbido es difícilmente previsible.

Cualquiera de los factores que influyen sobre la velocidad o la cantidad absorbida de un fármaco, potencialmente pueden tener repercusiones clínicas. Como se discutió previamente, la velocidad de absorción ( $dD/dt$ ) depende tanto de  $k_a$  como de la cantidad de fármaco presente en el sitio de absorción. Por otra parte, la cantidad de fármaco presente en el sitio de absorción depende del tiempo de desintegración de la forma farmacéutica, del tiempo de disolución del principio activo, del tiempo requerido para el vaciamiento gástrico y de la cantidad de fármaco que está en contacto con la mucosa intestinal. Si existe un retraso en cualquiera de estos procesos, también se retardará la absorción y con ello, la elevación de las concentraciones plasmáticas será menor.

Algunos fármacos y componentes de los alimentos no se absorben por difusión, sino por un mecanismo conocido como transporte activo. Tales sustancias dependen de transportadores específicos que se encuentran en lugares específicos y delimitados del intestino delgado. La absorción de estos fármacos puede alterarse por saturación de los transportadores, por inhibición competitiva al existir varias sustancias capaces de fijarse al transportador, o a causa de una motilidad intestinal rápida, de manera que el medicamento puede verse arrastrado lejos de los sitios de absorción. La Tabla 7.2 lista sustancias que se absorben por transporte activo.

**Tabla 7.2**

Sustancias absorbidas mediante transporte activo

Aminoácidos	Levodopa	Tiamina
5-Fuorouracilo	Metildopa	Treonina
Galactosa	Penicilamina	Uracilo
Glucosa	Sales biliares	Vitaminas
Iones	Serina	

**ALIMENTOS Y ABSORCION DE FARMACOS**

Como regla general, los alimentos disminuyen la velocidad de absorción de los fármacos al retardar el vaciamiento gástrico. La interacción alimento-fármaco puede, potencialmente, afectar la actividad farmacológica de medicamentos tal es como algunos antibióticos, la digoxina, los antiinflamatorios no esteroideos y el acetaminofeno.

En algunos casos, los alimentos no sólo reducen la velocidad de absorción, sino también, la cantidad de fármaco absorbido, y ello debido a una disminución en la solubilidad del fármaco por formación de complejos o quelatos con los componentes de los alimentos. Se sabe que esto sucede con fármacos anticolinérgicos, digoxina y ciertos antibióticos, incluyendo tetraciclinas, lincomicina, rifampicina y ketoconazol.

Por el contrario, los alimentos también pueden aumentar la biodisponibilidad de algunos fármacos como la riboflavina, las tiazidas, la griseofulvina, la eritromicina y la nitrofurantoína. Las razones que explican el aumento en la velocidad de absorción y en la cantidad absorbida continúan siendo poco claras, pero podrían estar relacionadas con el hecho de que alimentos que contienen grasas facilitarían la disolución de estos fármacos en el contenido intestinal y además prolongarían el contacto con la mucosa del intestino delgado.

Los alimentos también aumentan la biodisponibilidad de ciertos fármacos, cuya eliminación depende del flujo sanguíneo, como son los beta bloqueadores, los antagonistas del calcio, ciertos antiaritmicos y analgésicos, la hidralazina, etc. Probablemente, en esta situación se hallan implicados varios factores, tales como

un aumento transitorio del flujo sanguíneo esplácnico, una disminución del metabolismo intestinal y/o cambios en el pH gástrico, factores que contribuyen a aumentar la cantidad absorbida de estas sustancias básicas.

En muchos casos la variación interindividual en las concentraciones plasmáticas, después de la administración de preparados con cubierta entérica o de liberación lenta, se asocia con la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. Ello se debe a que la desintegración de estas formulaciones es dependiente de pH, siendo más rápida a pH elevado; los alimentos elevarán el pH del estómago y del intestino delgado.

Es importante enfatizar que la mayoría de los datos disponibles en la literatura sobre las interacciones alimentos-fármacos, han sido generados mediante observaciones hechas después de la administración de una dosis única de un fármaco. Poco se sabe sobre las repercusiones de las interacciones alimentos-fármacos tras la administración de dosis múltiples, esto es, cuando se ha alcanzado el estado estacionario.

De la discusión anterior pueden obtenerse dos conclusiones importantes. La primera es que, con el objeto de alcanzar la respuesta terapéutica óptima y la más predecible, los fármacos deberían administrarse con el estómago vacío, es decir en ayunas. Ahora bien, bajo ciertas circunstancias, cuando los medicamentos pueden producir efectos adversos sobre el tubo digestivo (antiinflamatorios, algunos antibióticos, sulfato de litio, etc.) es recomendable administrarlos después de las comidas. La segunda es que debería disponerse de información del efecto de los alimentos sobre la cinética del medicamento administrado una y múltiples veces, en ayunas y tras la administración de alimentos, ya que en la realidad, la mayoría de los fármacos no se administran a pacientes en ayunas.

#### **FACTORES PATOLOGICOS QUE AFECTAN LA ABSORCION DE FARMACOS**

La información disponible acerca del efecto de las enfermedades sobre la absorción de medicamentos es no sólo escasa si no también frecuentemente contradictoria. Los efectos de las condiciones patológicas son variables, primero porque dependen del grado de severidad de la enfermedad, y segundo, porque la absorción del

fármaco en consideración puede ser afectada por cualquier otro medicamento tomado por el paciente en forma concomitante.

Cualquier cambio en el pH gástrico o duodenal puede afectar las velocidades de desintegración, de disolución y la de absorción de un fármaco al alterar la proporción de fármaco ionizado. Por ejemplo, la hipo o aclorhidria, condición frecuente en los ancianos, el uso de antiácidos, de bloqueadores  $H_2$  o de anticolinérgicos, aumentará el pH gástrico. Por el contrario, el pH gástrico es usualmente más bajo en los pacientes en ayunas o en aquellos con úlcera duodenal. Consecuentemente, en estas situaciones la absorción de medicamentos puede verse modificada.

La edad puede influenciar la velocidad de absorción al retardar el vaciamiento gástrico. Además, existen datos que sugieren que enfermedades tales como: la migraña, la depresión, el hipotiroidismo, la gastroenteritis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa y la úlcera gástrica retardan el vaciamiento gástrico. Los fármacos siguientes también reducen la velocidad de vaciamiento gástrico: agentes anticolinérgicos (atropínicos y muscarínicos), hidróxido de aluminio y la mayoría de los depresores del sistema nervioso central (narcóticos, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos, antipsicóticos), así como el alcohol.

Cuando el vaciamiento gástrico se retarda, el fármaco permanece más tiempo en el estómago. En estas condiciones, fármacos como la penicilina y la eritromicina, que son inestables en los fluidos gástricos, son rápidamente hidrolizados. Por ello, la cantidad absorbida de estos medicamentos disminuye si el vaciado gástrico es lento.

La gastroenterocolitis aguda, la diarrea crónica inflamatoria o no inflamatoria y el síndrome de malabsorción, ejercen sólo efectos menores sobre la absorción de fármacos, aún en presencia de diarrea severa. La velocidad de absorción de la digoxina puede estar disminuida en los pacientes con síndrome de malabsorción, pero la causa parece estar más bien relacionada con la disminución en la velocidad de disolución que en la dificultad para cruzar la barrera intestinal.

Se dispone de poca información referente al efecto de la cirugía gastrointestinal sobre la absorción de fármacos. Se ha demostrado que la gastrectomía parcial con vagotomía disminuye la velocidad de absorción de fármacos poco liposolubles, tales como

sulfonamidas, tetraciclina y digoxina. La resección quirúrgica de porciones del intestino delgado y las operaciones de cortocircuito para tratar la obesidad, reducen la biodisponibilidad de algunos medicamentos. Se necesitan estudios adicionales para definir más precisamente el efecto de la cirugía gastrointestinal sobre la absorción de medicamentos, y en ausencia de estos estudios, la administración de medicamentos a pacientes con cirugía gastrointestinal exige una estrecha vigilancia del efecto o de las concentraciones plasmáticas.

Se ha sugerido que la velocidad de absorción de algunos fármacos (por ejemplo, procaïnamida y furosemida) se encuentra reducida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y cor pulmonale y ello probablemente se debe al edema de la mucosa intestinal. Se dispone de poca información respecto del efecto de la hipertensión portal sobre la absorción de fármacos en los pacientes con cirrosis hepática.

Generalmente, los cambios fisiológicos que afectan el flujo sanguíneo gastrointestinal no modifican la velocidad de absorción de sustancias poco liposolubles, ya que éstas son en general absorbidas lentamente. Sin embargo, cambios en el flujo sanguíneo gastrointestinal podrían modificar la velocidad de absorción de fármacos liposolubles ya que su absorción es en general rápida. El aumento del flujo sanguíneo, causado por alimentos, teóricamente puede aumentar la velocidad de absorción de algunos fármacos liposolubles.

Aunque no está confirmado, se puede predecir que en situaciones que ponen en peligro la vida, tales como, septicemia, shock, hipoxia e hipercapnia, coma, etc., la absorción gastrointestinal de fármacos se alterará debido a un vaciamiento gástrico lento, a una motilidad intestinal disminuida, a cambios en el pH gastrointestinal y a una disminución en el flujo sanguíneo gastrointestinal. Bajo estas circunstancias, también puede estar alterada la absorción intramuscular.

Es importante recordar que la circulación enterohepática depende de la integridad de la flora bacteriana intestinal. Los antibióticos absorbidos en forma deficiente, al erradicar la flora intestinal, interferirán con la hidrólisis de fármacos conjugados y por ésto, la reabsorción del medicamento no podrá tener lugar. La reducción de la circulación enterohepática tendrá como consecuencia el aumento del clearance y consecuentemente, también



disminuirán la respuesta farmacológica; esto ha sido demostrado para los fármacos siguientes: antibióticos, anticoagulantes, anticonceptivos, digoxina y antiinflamatorios no esteroídales.

Muchos fármacos interactúan con otros en el tracto gastrointestinal y consecuentemente, afectan su biodisponibilidad. Por ejemplo, las mezclas de caolin-pectina, las mezclas antidiarréicas con subsalicilato de bismuto y las resinas, como la colestiramina o el clorhidrato de colestipol, al adsorber al fármaco, disminuirán la cantidad de fármaco absorbido. Además, los antiácidos con aluminio, calcio y magnesio y las sales ferrosas, al formar complejos con algunos medicamentos, pueden también reducir la cantidad del medicamento absorbida. Los laxantes y los agentes humectantes pueden afectar la absorción de fármacos de liberación lenta al acortar el tiempo de tránsito y al aumentar la velocidad de erosión de la cápsula o la permeabilidad a la humedad.

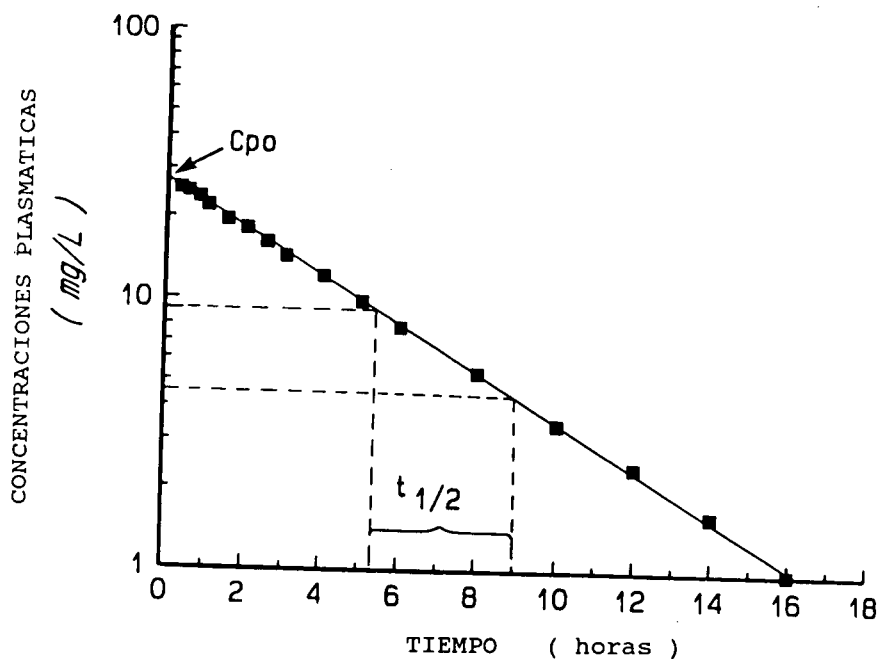
Quando se administran dosis elevadas de ciertos fármacos, se pueden inducir síndromes similares a los de malabsorción, tal como sucede por ejemplo con la neomicina, la difenilhidantoína, el aminosalicilato, el metotrexato y el 5-fluorouracilo. Paralelamente, la neomicina parece disminuir la absorción de algunos medicamentos, mientras que el 5-fluorouracilo aumenta la absorción de sustancias absorbidas en forma deficiente.

## REFERENCIAS

1. Gibaldi, M, Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Third edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
2. Cadwallader, DE. Biopharmaceutics and drug interactions. Third edition. New York: Raven Press, 1983.
3. Sjöqvist F, Borgå O, Orme M.L'E. Fundamentals of clinical pharmacology. En: G.S. Avery ed. Drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. Sydney: Adis Press, 1980: 1-61.
4. Prescott LF, Nimmo WS. Drug absorption. New York: Adis Press, 1981.

5. Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG. Pharmacokinetic basis for drug treatment. New York: Raven Press, 1984.
6. Calvo R, Sarabia S, Carlos R, du Souich P. Sulphametazine absorption and disposition: effect of surgical procedures for gastroduodenal ulcers. Biopharm. Drug Disp 1987; 8: 115-124.

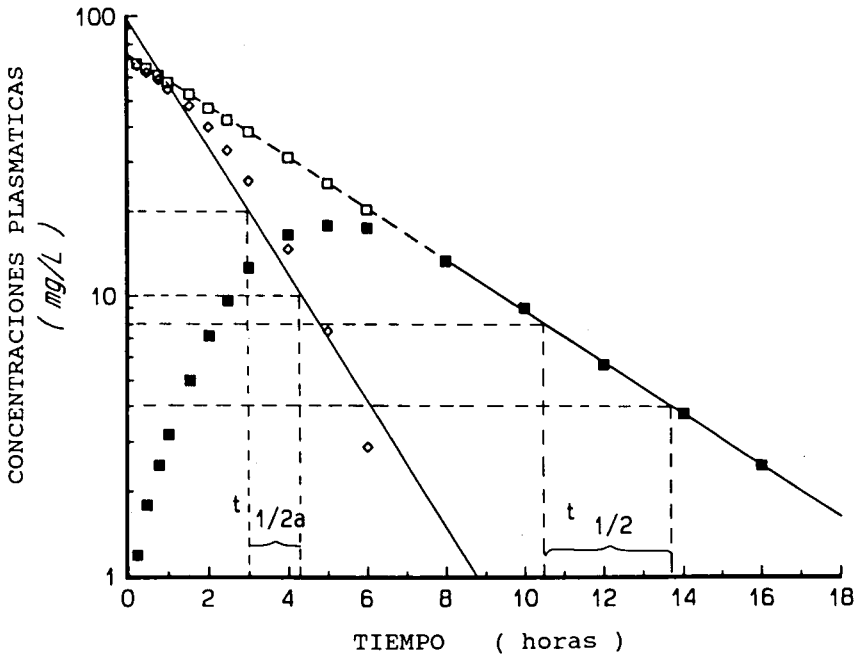
## APENDICE DEL CAPITULO 7

**Figura 7.8**

Cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo después de la administración intravenosa del FARMACO 1, que confiere al organismo las características de un modelo con un compartimiento.  $t_{1/2}$  representa la vida media y  $C_{p0}$  la concentración plasmática extrapolada al tiempo 0.

Supóngase un FARMACO 1 que se administra a una serie de voluntarios sanos, por vía intravenosa a la dosis de 1,000 mg y en otra ocasión, por vía oral a la dosis de 2,000 mg. Se obtienen muestras sanguíneas a diferentes tiempos (Tabla 7.3.) a fin de determinar las concentraciones de FARMACO 1 ( $C_1$ ). Para distinguir las distintas fases de la cinética de FARMACO 1, de absorción, de distribución y de eliminación, primeramente los valores individuales o promedios de  $C_1$  deben representarse gráficamente en escala semilogarítmica. Tras la administración endovenosa, la caída de  $C_1$  se representa como una línea recta (Figura 7.8), lo

que sugiere que la distribución del fármaco se realiza de una manera muy rápida; esto permite suponer que el fármaco confiere al organismo las características de un modelo con un compartimiento abierto. Tras la administración oral (Figura 7.9), el examen de la curva permite obtener el valor de  $C_{\max}$  de 17.7 mg/L a un  $t_{\max}$  de 5 horas y sugiere que, después de una dosis oral única, la fase de absorción terminará en algún momento entre las 6 y 8 horas.



**Figura 7.9**

Cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo después de la administración oral del FARMACO 1 (■), el cual confiere al organismo las características de un modelo con un compartimiento.  $t_{1/2a}$  y  $t_{1/2}$  son las vidas medias de absorción y de eliminación. ( $t_{1/2a}$ ) representa la extrapolación de la fase de eliminación y (□,--) representa las concentraciones residuales.

Tabla 7.3

Concentraciones plasmáticas de FARMACO 1 ( $C_1$ ), después de su administración a la dosis de 1,000 mg i.v. y 2,000 mg per os (p.o.).

TIEMPO (hr)	$C_1$ i.v. (mg/L)	$C_1$ p.o. (mg/L)	$C_1$ extrapolada (mg/L)	$C_1$ residual (CR) (mg/L)
0.25	25.7	1.2	68.4	67.2
0.5	24.8	1.8	64.9	63.1
0.75	23.5	2.5	61.9	59.1
1	22.1	3.2	58.5	55.3
1.5	19.6	5.0	52.6	47.6
2	18.0	7.2	47.4	40.2
2.5	16.2	9.7	42.6	32.9
3	14.5	12.7	38.4	25.9
4	12.0	16.5	31.1	14.6
5	9.7	17.7	25.2	7.5
6	7.9	17.5	20.4	2.9
8	5.3	13.3		
10	3.5	9.0		
12	2.4	5.7		
14	1.6	3.8		
16	1.0	2.5		

Ya que el FARMACO 1 cumple con las características de un modelo de un compartimiento abierto, puede suponerse que su distribución es instantánea (ver Capítulo 8). Por ésto, durante la fase de absorción, los cambios en  $C_1$  son el resultado neto de la absorción, que tiende a hacer aumentar  $C_1$  y la eliminación, que tiende a hacerla disminuir. Así, para caracterizar el efecto neto de la absorción, debe "sustraerse" la influencia de la eliminación del efecto de la fase de absorción.

El método más simple de calcular los parámetros cinéticos que definen la absorción es usar un programa de computación, tal como el NONLIN. Sin embargo, si no se dispone de este medio, estos valores pueden estimarse manualmente usando el método de los residuos. Este método resuelve una curva en sus diferentes componentes exponenciales; los principios de este método se detallan a continuación.

A cualquier tiempo ( $t$ ),  $C_1$  queda definida por la ecuación siguiente:

$$C_1 = \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.3})$$

donde, F es la fracción de la dosis absorbida, D la dosis administrada, V el volumen aparente de distribución,  $k_{el}$  la constante de eliminación, y  $k_a$  la constante de absorción.

Una vez pasado un cierto período de tiempo,  $e^{-k_a t}$  tenderá a cero, mientras que  $e^{-k_{el}t}$  permanece como término finito. Así la ecuación 7.3 puede reducirse a:

$$C_1 = \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.4})$$

La ecuación 7.4 describe los cambios de  $C_1$  cuando se ha completado la absorción, esto es, en la fase de eliminación. Transformando la ecuación 7.4 a logaritmo natural y luego a logaritmo decimal, obtenemos:

$$\ln C_1 = \ln \left[ \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} \right] e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.5})$$

como  $\ln = 2.303 \log 10$ , la ecuación 7.5 puede ser transformada a

$$\log C_1 = \log \left[ \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} \right] - \frac{e^{-k_{el}t}}{2.303} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.6})$$

Cuando el  $C_1$  se representa gráficamente en el eje de las ordenadas y el tiempo (t) en el de las abscisas, la ecuación 7.6 definirá una línea recta (Figura 7.10), cuya pendiente será igual a  $-k_{el}/2.303$  y cuya intersección con el eje de las ordenadas, al extrapolar la línea recta hasta tiempo cero o el eje de ordenadas, es igual a  $\log k_a FD/V(k_a - k_{el})$ .

Suponiendo que el total de la dosis se absorbe instantáneamente y que la distribución también es instantánea, la línea extrapolada, de tiempo 0 a infinito, representa la caída de  $C_1$  resultado de la eliminación del fármaco. La diferencia entre los valores de  $C_1$  observados sobre la línea extrapolada a tiempos 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5 y 6 (valores definidos por la ecuación 7.6) y los valores reales o experimentales

observados a los mismos tiempos (Tabla 7.3) definidos por la ecuación 7.3, dará como resultado una serie de concentraciones residuales (CR). Los cambios de CR en el tiempo pueden definirse por una ecuación que es el resultado de sustraer de la ecuación 7.4 la ecuación 7.3:

$$CR = \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} (e^{-k_a t}) \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.7})$$

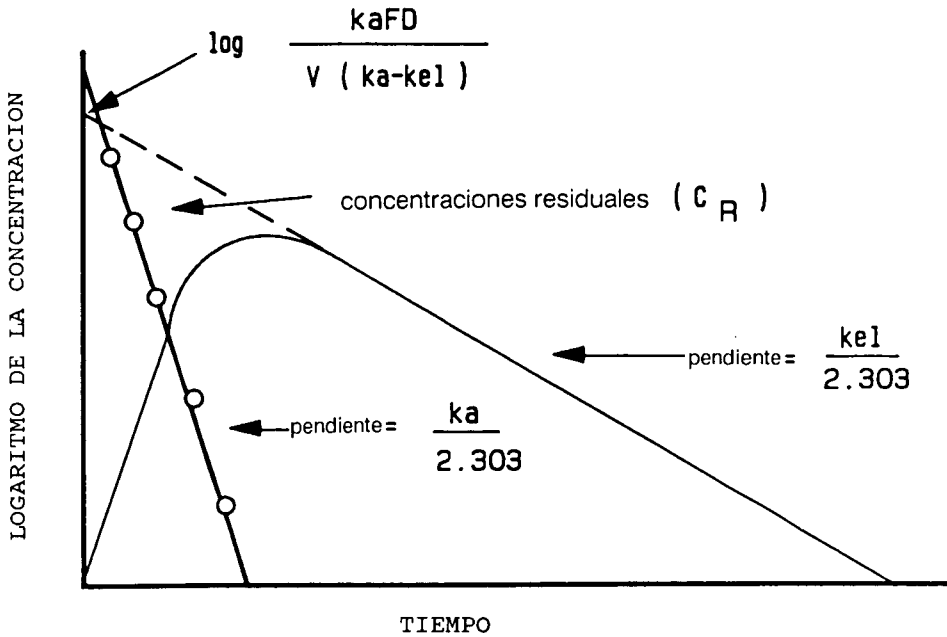
Transformando la ecuación 7.7 a logaritmos decimales se obtiene:

$$\log CR = \log \left[ \frac{k_a FD}{V(k_a - k_{el})} \right] - \frac{k_a t}{2.303} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 7.8})$$

Teóricamente los valores de CR representan los cambios de  $C_1$  resultado de la absorción del FARMACO 1, sin ninguna influencia de la eliminación. Cuando el log CR se representa gráficamente sobre el eje de las ordenadas y el tiempo (t) en el de las abcisas, la ecuación 7.8 representará una línea recta (Figura 7.10), cuya pendiente es igual a  $-k_a/2.303$  y cuya intersección con el eje de las ordenadas es igual al  $\log k_a FD/V(k_a - k_{el})$ . La pendiente de la línea puede determinarse por regresión lineal de los valores de las concentraciones residuales en función del tiempo y así, podemos calcular el valor de  $k_a$ , ya que la pendiente es igual a  $k_a/2.303$ . El signo puede omitirse ya que sólo indica la dirección de la recta.

Volviendo al ejemplo, los valores de  $C_1$  que se han representado gráficamente en escala semilogarítmica (Figura 7.9), forman una línea recta que define la fase de eliminación (entre las 8 y 16 horas); extrapolando estos valores hasta el eje de las ordenadas (línea punteada), pueden determinarse los valores que corresponden a los tiempos reales de muestreo. Los valores extrapolados de  $C_1$  para cada uno de los puntos se encuentran en la Tabla 7.3. Las concentraciones residuales correspondientes (CR) se calculan restando de los valores extrapolados para cada tiempo los valores de  $C_1$  observados o experimentales. Los valores de CR así calculados (Tabla 7.3), se representan gráficamente sobre la misma escala semilogarítmica (Figura 7.10, círculos vacíos). Como puede apreciarse, los valores de CR definen una línea, cuya pendiente es

igual a  $k_a/2.303$ .



**Figura 7.10**

Cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo, después de la administración oral de un medicamento que confiere al organismo las características de un modelo con un compartimento. Las pendientes de la fase de eliminación (--) y de las concentraciones residuales (-o-) reflejan las constantes de eliminación y de absorción, respectivamente.

La manera más precisa para calcular la pendiente es por análisis de regresión lineal. Si no se dispone de un programa, el valor de  $k_a$  puede estimarse gráficamente utilizando la relación entre la constante de absorción y la vida media de absorción ( $t_{1/2a}$ ).

$$k_a = \frac{0.693}{t_{1/2a}} \quad (\text{h}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 7.9})$$



La vida media de absorción se define como el tiempo necesario para que la mitad de la cantidad de fármaco remanente en el tracto gastrointestinal sea absorbido. La caída de las concentraciones residuales está directamente relacionada con la cantidad que falta por absorberse, de manera que, el  $t_{\frac{1}{2}a}$  puede estimarse a partir de la velocidad de caída de CR. Esto se logra, primeramente, definiendo la línea recta que se ajusta mejor a las concentraciones residuales. Luego, se tiene que estimar el tiempo requerido para que un cualquier concentración disminuya a la mitad. Como se muestra en la Figura 7.9, el tiempo necesario para que CR descienda de 20 mg/L a 10 mg/L es de 80 minutos o 1.33 horas. Por lo tanto,  $k_a = 0.5198 \text{ hr}^{-1}$ .

Conociendo la  $t_{\frac{1}{2}a}$ , se puede predecir el tiempo requerido para absorber la mayor parte del fármaco. Por definición, después de un  $t_{\frac{1}{2}a}$  queda por absorberse el 50% de la dosis remanente; después de dos  $t_{\frac{1}{2}a}$ , queda el 25%; después de tres  $t_{\frac{1}{2}a}$ , quedan por absorberse el 12.5%, etc. Generalmente, se acepta que después de cinco o seis  $t_{\frac{1}{2}a}$ , casi todo el fármaco estará absorbido.

En el ejemplo discutido, después de 8 horas queda por absorberse menos del 2% de la dosis. Por ésto, la decisión de considerar que la fase de eliminación comienza a las 8 horas es aceptable.

La constante que refleja la velocidad de eliminación ( $k_{el}$ ) también es inversamente proporcional a la vida media del fármaco:

$$k_{el} = \frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}} \quad (\text{h}^{-1}) \quad \text{Ecuación 7.10)}$$

La  $t_{\frac{1}{2}}$  del FARMACO 1 puede calcularse gráficamente, teniendo presente que  $t_{\frac{1}{2}}$  es el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco en el cuerpo se reduzca a la mitad, es decir, para que los valores de  $C_1$  disminuyan a la mitad. Por esta razón, es posible estimar gráficamente la  $t_{\frac{1}{2}}$  del FARMACO 1 utilizando la Figura 7.9: basta con seleccionar una concentración, por ejemplo, 8 mg/L y determinar el tiempo transcurrido hasta que la concentración se reduce a 4 mg/L. En el ejemplo presente, la  $t_{\frac{1}{2}}$  es igual a 200 minutos o 3.33 hrs y la  $k_{el}$  es igual a  $0.2079 \text{ h}^{-1}$ . Para aumentar la precisión,  $k_{el}$  debería determinarse por análisis de regresión lineal.

Para calcular la cantidad absorbida del FARMACO 1 dado por vía oral, se comparan los valores de  $C_1$  obtenidos después de la administración oral con aquellos obtenidos después de la administración intravenosa. Para hacer ésto, es necesario corregir los valores de  $C_1$  por la dosis administrada. Ya que se ha supuesto que la cinética del FARMACO 1 es de primer orden, los valores de  $C_1$  deberían ser proporcionales a la dosis o a la cantidad absorbida. Después de la administración intravenosa del FARMACO 1, el 100% de la dosis entra en el organismo. Por ésto, la razón entre  $C_1$  oral corregido y  $C_1$  i.v. corregido a cualquier tiempo indicará la fracción de la dosis absorbida.

Sin embargo, el método descrito anteriormente para calcular la cantidad absorbida, puede ser inadecuado, ya que el valor de una sola concentración puede ser impreciso; por lo que se recomienda utilizar todos los valores de  $C_1$  y esto se hace calculando el área bajo la curva de concentración plasmáticas versus tiempo (ABC). El ABC se estima integrando las concentraciones plasmáticas desde tiempo cero a infinito, esto es, cuando todo el fármaco ha sido eliminado y  $C_1 = 0$ .

Es posible calcular manualmente el ABC usando el método de los trapecios, que considera que el ABC está compuesto por múltiples trapecios, cada uno de los que queda determinado por el intervalo de tiempo entre las muestras sanguíneas. Por esta razón, la base del trapecio es el intervalo de tiempo y su altura es el promedio de dos concentraciones plasmáticas. Existirán tantos trapecios como valores de concentraciones plasmáticas. La suma de las áreas de los trapecios determinará el ABC entre tiempo 0 y el tiempo en que se tomó la última muestra (16 horas). Volviendo al ejemplo del FARMACO 1, los cálculos se hacen de la manera siguiente:

$$\begin{aligned}
 ABC_{0 \rightarrow 16} &= \frac{(1.2 + 0)}{2} \cdot (0.25 - 0) + \frac{(1.2 + 1.8)}{2} \cdot (0.5 - 0.25) + \frac{(1.8 + 2.5)}{2} \\
 &\cdot (0.75 - 0.5) + \frac{(2.5 + 3.2)}{2} \cdot (1 - 0.75) + \frac{(3.2 + 5.0)}{2} \cdot (1.5 - 1) + \\
 &\frac{(5.0 + 7.2)}{2} \cdot (2 - 1.5) + \frac{(7.2 + 9.7)}{2} \cdot (2.5 - 2) + \frac{(9.7 + 12.5)}{2} \\
 &\cdot (3 - 2.5) + \frac{(12.5 + 16.5)}{2} \cdot (4 - 3) + \frac{(16.5 + 17.7)}{2} \cdot (5 - 4) + \\
 &+ \frac{(17.7 + 13.3)}{2} \cdot (8 - 6) + \frac{(13.3 + 9.0)}{2} \cdot (10 - 8) + \frac{(9.0 + 5.7)}{2} \\
 &\cdot (12 - 10) + \frac{(5.7 + 3.8)}{2} \cdot (14 - 12) + \frac{(3.8 + 2.5)}{2} \cdot (16 - 14) \\
 &= 149.45 \text{ mg h/L}
 \end{aligned}$$

Es necesario estimar el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  sumando el  $ABC_{0 \rightarrow 16}$  al área comprendida entre la última concentración ( $C_{16}$ ) y tiempo infinito ( $ABC_{16 \rightarrow \infty}$ ), cuando las concentraciones serán iguales a cero. El  $ABC_{16 \rightarrow \infty}$  se calcula dividiendo la última concentración ( $C_{16}$ ) por la constante de eliminación ( $k_{e1}$ ):

$$ABC_{0 \rightarrow \infty} = ABC_{0 \rightarrow 16} + \frac{C_{16}}{k_{e1}} \quad (\text{mg hr/L}) \quad (\text{Ecuación 7.11})$$

Tras la administración oral de una dosis de 2,000 mg del FARMACO 1, el valor del  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  es de 161.48 mg hr/L.

El paso siguiente, es calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  del FARMACO 1 administrando por vía intravenosa a la dosis de 1,000 mg. Una vez conocidos los valores de  $C_1$ , es recomendable representar gráficamente los valores de  $C_1$  en escala semilogarítmica, para así ver la apariencia de la caída de  $C_1$  al administrar una dosis más pequeña y por otra vía. Como se muestra en la Figura 7.8, los valores de  $C_1$  en función del tiempo determinan una línea recta, sugiriendo que el FARMACO 1 confiere las características de un modelo de un compartimiento abierto y que su cinética es lineal, al menos hasta una concentración de 26 mg/L.

El  $ABC_{0 \rightarrow 16}$  del FARMACO 1, tras su administración intravenosa, se estima aplicando el método de los trapecios entre las concentraciones estimadas a tiempo 0 y 16 horas, tal como se ha descrito. El  $ABC_{0 \rightarrow 16}$  calculado es igual a 124.71 mg hr/L.

Para estimar  $k_{e1}$ , se procede como se dijo anteriormente. El método más preciso consiste en calcular la pendiente por análisis de regresión lineal y después multiplicar el valor absoluto de la pendiente por 2.303. El valor de  $k_{e1}$  también puede calcularse estimando  $t_{1/2}$  a partir del gráfico y usando luego la ecuación 7.8. A partir de la Figura 7.8, el  $t_{1/2}$  estimado es de 205 minutos o 3.42 horas; entonces  $k_{e1}$  será igual a  $0.2028 \text{ hr}^{-1}$ .

Una vez conocido el  $k_{e1}$ , se puede calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  del FARMACO 1 administrado por vía intravenosa a la dosis de 1000 mg; el valor de  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  será de  $124.71 + 1/0.2028 = 129.64 \text{ mg hr/L}$ .

Para calcular la cantidad absorbida o biodisponibilidad absoluta del FARMACO 1 ( $F$ ), se usa la ecuación siguiente:

$$F = \frac{ABC_{p.o.}}{ABC_{i.v.}} \cdot \frac{D_{i.v.}}{D_{p.o.}} \quad (\text{Ecuación 7.12})$$

El valor calculado de F para el FARMACO 1 es 0.62, lo que significa que sólo el 62% de la dosis oral llega a la circulación sistémica. Si se supone que el FARMACO 1 no sufre metabolismo pre-sistémico intestinal o hepático, entonces puede concluirse que sólo se absorbe el 62% de la dosis administrada.

En algunos casos, la cantidad absorbida de un fármaco puede estimarse por medio de una sola recolección de orina, pero para ello el fármaco no tiene que metabolizarse y debe ser exclusivamente eliminado por la orina. La orina debe recogerse durante un período de tiempo suficientemente largo para asegurar que el total de la dosis se ha eliminado. La cantidad absorbida de este fármaco puede calcularse usando la ecuación siguiente:

$$F = \frac{X_u}{D} \quad (\text{Ecuación 7.13})$$

donde,  $X_u$  es la cantidad de fármaco recuperada en la orina.

Cuando un fármaco se metaboliza y/o se elimina en forma simultánea por varias vías, es necesario llevar a cabo dos experimentos: uno, en el que el fármaco se administra por vía intravenosa y otro, en el que se da por vía oral. Para calcular la cantidad absorbida de este fármaco también pueden usarse los datos urinarios:

$$F = \frac{X_u \text{ oral}}{X_u \text{ i.v.}} \cdot \frac{D_{i.v.}}{D_{\text{oral}}} \quad (\text{Ecuación 7.14})$$

donde,  $X_u \text{ oral}$  y  $X_u \text{ i.v.}$  son las cantidades de fármaco inalterado recuperadas en la orina tras su administración por vía oral e intravenosa, respectivamente.

Cuando la absorción de un fármaco es muy lenta, o cuando se utiliza una formulación de liberación sostenida, el valor calculado de F puede ser más preciso si se emplean los datos urinarios que utilizando las ABCs (ecuación 7.12). En estos casos es recomendable calcular F usando ambos métodos.

A partir de los datos obtenidos tras las administraciones oral e intravenosa del FARMACO 1, pueden hacerse las siguientes observaciones:

- (1) la administración del FARMACO 1 por vía oral no afecta el  $t_{1/2}$ .
- (2) para obtener el mismo efecto, es necesario que la dosis administrada por vía oral sea casi 40% mayor que la dosis administrada por vía intravenosa.
- (3) la absorción del FARMACO 1 es lenta y el efecto máximo no puede alcanzarse antes de las 5 horas.

Estas observaciones confirman que la vía de administración no afecta la linealidad de la cinética del FARMACO 1. Por otra parte, cuando la absorción de un fármaco es lenta e incompleta, tal como sucede con el FARMACO 1, su absorción es más vulnerable a los cambios del pH gastrointestinal, de la velocidad del vaciado gástrico y del peristaltismo intestinal, a la presencia de alimentos, a las enfermedades o a las interacciones con otros fármacos, factores todos ellos que incrementarán la variabilidad interindividual. En consecuencia, cuando vaya a utilizarse un fármaco que reúne características semejantes al FARMACO 1, habrá que tener en cuenta que la presencia de estos factores pueden modificar su absorción y con ello la respuesta farmacológica.

El conocer la velocidad de absorción y la cantidad absorbida de un medicamento será de una gran ayuda para la selección de la dosis a administrar, del intervalo de administración y poder predecir los factores que potencialmente podrían alterar las características de su absorción.

#### REFERENCIAS

1. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. J Swarbrick ed., New York: Marcel Dekker Inc., 1982.

## CAPITULO 8

**FARMACOCINETICA CLINICA: DISTRIBUCION DE MEDICAMENTOS**

Patrick du Souich

**INTRODUCCION**

El volumen de distribución de un fármaco (V) se define como el volumen teórico de los fluidos o tejidos corporales en los que el fármaco se disuelve o fija, respectivamente.

Una vez que un fármaco se absorbe y llega a la circulación, es transportado por todo el organismo. Los fármacos, en su gran mayoría, cruzan el endotelio vascular y entonces, teóricamente, pueden distribuirse en los espacios intersticial o intracelular. Por esta razón, para una dosis dada, la cantidad de fármaco remanente en la sangre variará de acuerdo a la magnitud de la distribución del fármaco en el espacio extravascular. En otras palabras, las concentraciones plasmáticas de un fármaco serán bajas cuando éste se acumule en los tejidos o espacios fuera del intravascular.

El volumen de distribución puede también definirse como la constante de proporcionalidad entre las concentraciones plasmáticas de un fármaco (Cp) y la cantidad de fármaco existente en el cuerpo (X) a un tiempo dado:

$$X = V \cdot C_p \quad (\text{mg}) \qquad \qquad \qquad (\text{Ecuación 8.1})$$

La distribución y de ahí, la magnitud del volumen de distribución, influenciarán la respuesta a un fármaco. En general, la respuesta guarda relación directa con las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, cuando las concentraciones plasmáticas cambian debido a modificaciones del volumen de distribución, resulta difícil predecir esta respuesta. Así, cuando el volumen de distribución de un fármaco aumenta, las concentraciones plasmáticas disminuirán, pero los cambios en la respuesta farmacológica dependerán del tejido a expensas del cual se realiza el cambio en el volumen de distribución; así, si el volumen de

distribución aumenta a expensas del órgano blanco, el efecto farmacológico aumentará, a pesar de que las concentraciones plasmáticas del fármaco hayan disminuido; por otro lado, si el volumen de distribución aumenta porque el tejido adiposo aumenta, la respuesta farmacológica disminuirá ya que en este tejido no existen receptores capaces de desencadenar una respuesta. Es decir, modificaciones en el volumen de distribución acarrearán cambios en las concentraciones plasmáticas que no forzosamente guardarán relación directa con los cambios en la respuesta farmacológica.

En la práctica clínica, las repercusiones de las variaciones en el volumen de distribución de un fármaco sobre la respuesta farmacológica son tan impredecibles, que cuando se sospechan variaciones en la distribución del fármaco la respuesta farmacológica debe monitorizarse muy estrechamente ya que los cambios en las concentraciones pueden no ser de utilidad para ajustar la dosis. Los factores que regulan el volumen de distribución son múltiples y es esencial reconocer y comprender cada uno de ellos para así poder predecir el efecto de la patología sobre la distribución de un medicamento.

#### **FACTORES QUE DETERMINAN EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION**

El volumen de distribución de un fármaco queda determinado por características dependientes del fármaco y del organismo y por la relación entre estos dos:

1. Las propiedades fisicoquímicas del medicamento.
2. La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas.
3. La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas tisulares.
4. La perfusión sanguínea tisular.

A continuación, estos cuatro factores van a ser discutidos detalladamente.

#### **Propiedades fisicoquímicas de los fármacos**

Las membranas que separan los diversos espacios del organismo

están compuestas principalmente de lípidos. Por ésto, cualquier sustancia que deba cruzar estas membranas tiene que ser liposoluble. Un fármaco altamente liposoluble se distribuye cruzando rápidamente la barrera hemato-encefálica, la placenta, el pericardio y las membranas peritoneales, y será capaz de llegar y penetrar casi cualquier célula del organismo. Teóricamente, mientras más liposoluble es el fármaco, mayor será su volumen de distribución.

La solubilidad de un fármaco también depende de su grado de ionización. Para los ácidos débiles, la razón entre fármaco ionizado y no ionizado disminuirá cuando disminuya el pH y crecerá cuando aumente el pH corporal. Para las bases débiles, la razón entre fármaco no ionizado y ionizado aumentará cuando se incremente el pH y disminuirá cuando se reduzca el pH. Los ácidos y bases fuertes son poco influenciados por los cambios en el pH corporal, a menos que, los cambios sean extremos, lo que es difícilmente compatible con la vida. Generalmente, cuando el cociente entre fármaco ionizado y no ionizado disminuye, el volumen de distribución aumenta.

El peso molecular de un fármaco puede ser un factor limitante de su distribución. Los fármacos con peso molecular de hasta 4,000 a 5,000 daltons se difunden rápidamente fuera del sistema vascular para distribuirse en el espacio intersticial. Sin embargo y dependiendo de su liposolubilidad, medicamentos con pesos moleculares superiores a 600 o 700 daltons llegarán con mayor dificultad a espacios tales como, la placenta, el fluido cerebroespinal, el fluido pericárdico, las secreciones bronquiales y los espacios intracelulares, ya que es necesario cruzar una barrera membranosa.

Las moléculas hidrosolubles pequeñas así como los iones, se difunden libremente a través de los poros acuosos de las membranas celulares. Los fármacos hidrosolubles con un peso molecular de 50 o más daltons no pueden atravesar membranas, como por ejemplo la cerebroespinal, y requieren de la participación de mecanismos de transporte.

En principio, las moléculas liposolubles son capaces de atravesar cualquier membrana. Teóricamente, las sustancias con peso molecular de hasta 2,000 daltons pueden cruzar la mayoría de las membranas, si se mantienen en contacto con ellas durante un



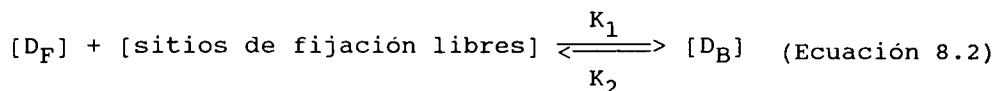
periodo de tiempo suficientemente largo. Este intervalo de tiempo es inversamente proporcional a la liposolubilidad del fármaco.

**La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas.**

Cuando un fármaco se fija a una proteína plasmática, el peso molecular del complejo aumenta dramáticamente, a valores superiores a 40,000 daltons. Obviamente, estos grandes complejos fármaco-proteína no pueden difundir fuera del sistema vascular. Por esta razón, la fijación a proteínas plasmáticas es otro factor limitante de la distribución de los fármacos. Sólo el fármaco libre o no fijado a proteínas plasmáticas puede tener acceso a los tejidos y a los receptores ubicados fuera del sistema vascular y así producir un efecto farmacológico.

La unión a proteínas puede implicar enlaces iónicos, de Van der Waals, de hidrógeno o hidrofóbicos. La albúmina (peso molecular de 69,000 daltons) es la proteína a la cual se une la mayoría de los fármacos, especialmente los que son ácidos o neutros. Otras proteínas plasmáticas que participan en la fijación de medicamentos son las globulinas y la glicoproteína alfa 1 ácida (peso molecular 40,000 daltons), a las que se unen los fármacos básicos, y la transcortina, a la que se unen los corticosteroides, la tiroxina y la vitamina B<sub>12</sub>.

La interacción fármaco-proteína puede considerarse como una reacción simple reversible:



donde,  $[D_F]$  es la concentración de fármaco libre o no fijado,  $[\text{sitios de fijación libres}]$  es la concentración remanente de proteína libre,  $[D_B]$  es la concentración del complejo fármaco-proteína y  $K_1$  y  $K_2$  son las constantes de la velocidad de asociación y disociación, respectivamente. Cuando las concentraciones plasmáticas cambian, por ejemplo si aumentan,  $[D_F]$  aumentará e instantáneamente, también crecerá proporcionalmente  $[D_B]$ . Si la fijación a la proteína es un proceso de primer orden, el equilibrio representado por la ecuación 8.2 se mantendrá

siempre. En este equilibrio, la constante de afinidad o de asociación ( $K_A$ ) puede definirse mediante la ecuación siguiente:

$$K_A = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[D_B]}{[D_F] [\text{sitios de fijación libres}]} \quad (\text{Ecuación 8.3})$$

El valor de las constantes de velocidad  $K_1$  y  $K_2$  es en general elevado, ya que el equilibrio se alcanza casi instantáneamente. La constante de afinidad varía desde cero, cuando todo el fármaco se halla libre, hasta 10 cuando todo el fármaco se halla fijado a las proteínas plasmáticas. Cuando la constante de afinidad es alta, el equilibrio en la ecuación 8.2 se desplaza hacia la derecha; cuando los valores de la concentración de los sitios de fijación libres y de la constante de afinidad son bajos, el equilibrio se desplaza hacia la izquierda, ya que la mayor parte de la concentración del fármaco se halla libre.

El número de sitios de fijación libres es igual a  $(n[P] - [D_B])$ , donde  $n$  es el número de sitios de fijación por mol de proteína y  $[P]$  es la concentración molar de proteína. Consecuentemente, la ecuación 8.3 puede transformarse en:

$$K_A = \frac{[D_B]}{[D_F] (n[P] - [D_B])} \quad (\text{Ecuación 8.4})$$

Al reorganizar la ecuación 8.4 se obtendrá:

$$[D_F] = \frac{[D_B]}{K_A (n[P] - [D_B])} \quad (\text{Ecuación 8.5})$$

La ecuación 8.5 muestra que la concentración de sitios de fijación libres depende de la concentración de fármaco fijado, de la constante de afinidad y del número de sitios de fijación aún disponibles en la proteína.

Es importante recordar que, una vez alcanzado el equilibrio, los cambios en  $[D_F]$  van acompañados de variaciones proporcionales en  $[D_B]$ ; de esta manera, los factores que cambian con las enfermedades o las interacciones de fármacos son:

1. disminución de la concentración de proteínas y por ende del número de sitios de fijación, y

2. disminución de la afinidad de los sitios de fijación al medicamento, es decir una reducción de la  $K_A$ .

Así, la fijación de un medicamento a las proteínas plasmáticas depende de la afinidad de la proteína por el fármaco y del número de sitios de fijación. En general, la repercusión de la enfermedad o de una interacción medicamentosa sobre la fijación de un medicamento a las proteínas plasmáticas es un aumento de la concentración de medicamento libre o no fijado.

Debido a que el número de sitios de fijación en una proteína es limitado,  $[D_F]$  también dependerá de las concentraciones tanto del fármaco como de la proteína. La ecuación 8.5 indica que cuando disminuye  $K_A$  o el número de sitios de fijación libres o cuando aumenta mucho la concentración del fármaco,  $[D_B]$  y  $(n[P]-[D_B])$  disminuyen y así  $[D_F]$  aumenta. Por otro lado, cuando aumenta la afinidad o los sitios de fijación libres,  $[D_F]$  disminuirá.

Habitualmente, la magnitud de la fijación de un medicamento a las proteínas plasmáticas se expresa en términos de la fracción de fármaco libre o no fijado en el plasma ( $f_p$ ). La fracción de fármaco libre queda definida por la siguiente ecuación:

$$f_p = \frac{[D_F]}{[D_F] + [D_B]} \quad (\text{Ecuación 8.6})$$

Sabemos que  $[D_F] + [D_B]$  es igual a la concentración plasmática total,  $[D_T]$ , por lo que la ecuación 8.6 puede transformarse a:

$$f_p = \frac{[D_F]}{[D_T]} \quad (\text{Ecuación 8.7})$$

Al sustituir, en la ecuación 8.7, el valor de  $[D_F]$  definido en la ecuación 8.3, se obtendrá:

$$f_p = \frac{[D_B]}{K_A [D_T] (n[P] - [D_B])} \quad (\text{Ecuación 8.8})$$

Si a una determinada dosis, un fármaco no ocupa todos los sitios de fijación, el aumento de  $[D_T]$  acarreará un incremento proporcional en  $[D_B]$ . Por esto, de acuerdo a la ecuación 8.8, cuando hay un exceso de sitios de fijación,  $f_p$  dependerá

principalmente de la afinidad de la proteína por el fármaco ( $K_A$ ).

Como se discutirá posteriormente, la enfermedad puede afectar tanto la  $K_A$  como el número de sitios de fijación libres. Más aún, la mayoría de las interacciones entre fármacos son competitivas y a pesar de un exceso teórico de sitios de fijación, acarrearán una disminución en el número de sitios de fijación disponibles. Cuando un paciente presenta una hipoproteïnemia,  $n[P]$  puede decrecer dramáticamente, relativamente más que  $[DB]$ , por lo que el número de sitios de fijación libres,  $(n[P]-[DB])$ , disminuye de una manera todavía más importante. El resultado neto es un incremento en  $f_p$ .

La importancia de la fijación de un fármaco a las proteínas plasmáticas sobre su distribución, puede ilustrarse con un ejemplo. Supongamos que se administran 100 mg de un fármaco por vía intravenosa y que el 80% de su concentración plasmática está fijada a las proteínas plasmáticas. Por otro lado, se sabe que este fármaco se distribuye únicamente en el compartimiento extracelular y no se fija a las proteínas del espacio intersticial.

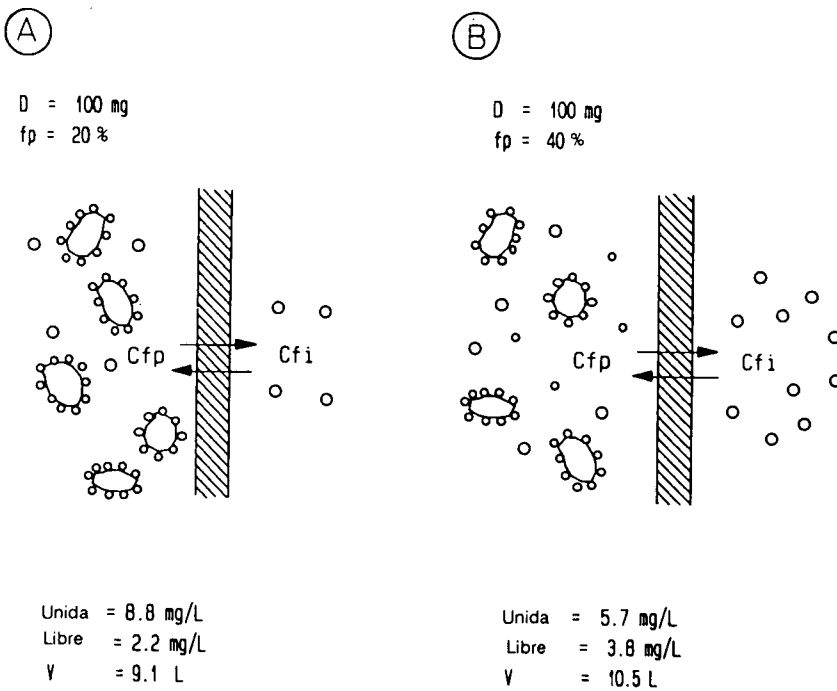
Fisiológicamente, el volumen de distribución del fármaco en el compartimiento extravascular es 1,5 veces mayor que el volumen del compartimiento vascular (el compartimiento vascular comprende 8 litros y el espacio intersticial 12 litros). Por esta razón, del 20% de fármaco libre, 12% saldrá del sistema vascular al espacio intersticial. La cantidad de fármaco libre en el espacio intersticial estará en equilibrio con la cantidad de fármaco no fijado que permanece en el compartimiento vascular (Figura 8.1, panel A).

Suponiendo que el fármaco no se elimina, su concentración (fármaco libre + fijado) en el compartimiento vascular será 11 mg/L. Utilizando la relación  $X = V \cdot C_p$ , donde  $X$  es igual a la dosis y al no haber eliminación, puede calcularse el volumen aparente de distribución ( $V$ ): 9.1 litros.

Supongamos ahora que un proceso patológico disminuye la fracción de fármaco fijado a las proteínas plasmáticas del 80% a 60%. Del 40% no fijado, 24% difundirán hacia el espacio intersticial (Figura 8.1, panel B). La concentración sanguínea total será de 9.5 mg/L y el volumen de distribución estimado de 10.5 litros. Es decir, que una reducción del 25% de la fijación a las proteínas plasmáticas ha acarreado una disminución del 16% en

la concentración en el compartimiento vascular porque el volumen de distribución ha aumentado en la misma proporción.

Resumiendo, el aumento en la fracción libre plasmática de un fármaco conlleva un aumento en su volumen de distribución. En consecuencia, una mayor cantidad de fármaco llega a los tejidos o a los órganos, lo cual puede, eventualmente, influenciar el efecto farmacológico así como el tiempo requerido para eliminar el medicamento.



**Figura 8.1**

Influencia de la fijación de un medicamento a proteínas plasmáticas sobre su volumen de distribución ( $V$ ). **PANEL A:** se ponen 100 mg ( $D$ ) en el plasma, al lado izquierdo de la membrana, donde el 20% del medicamento permanecerá sin fijarse ( $f_p$ ); al estado de equilibrio, la concentración plasmática libre ( $C_{fp}$ ) será igual a la concentración de medicamento libre en el espacio intersticial ( $C_{fi}$ ) y en ese momento, el valor de  $V$  será de 9.1 L. **PANEL B:**  $f_p$  ha aumentado a 40%, explicando el aumento del  $V$  a 10.5 L.

Tabla 8.1

Volumen de distribución promedio (V) y fijación a proteínas plasmáticas de algunos fármacos.

FARMACO	% FIJADO	V (L/kg)
Cloroquina	55*	230
Antidepresivos tricíclicos	94*	8.3-40
Fenotiazinas	97	20
Digoxina	25	10
Diltiazem	80 - 90*	5-10
Meperidina	58	4.2
Bloqueadores beta-adrenérgicos	13 - 93	1.2-4.2
Verapamil	90*	1-4
Amfotericina	90	4.0
Clortalidona	75	3.9
Benzodiazepinas	45 - 99	0.3-3.2
Morfina	35	3.2
Quinidina	71*	2.7
Triamtereno	48	2.5
Cimetidina	19	2.1
Procainamida	16	1.9
Trimetoprin	70	1.8
Hidralazina	87	1.6
Etambutol	25	1.6
Rifampicina	89	1.6
Carbamazepina	82	1.4
N-acetil procainamida	10	1.4
Lidocaína	51*	1.1
Tetraciclinas	65 - 87	0.4-1.4
Nifedipina	96*	0.6-1.1
Acetaminofeno	20	0.95
Indometacina	90	0.93
Cloramfenicol	53	0.92
Fenobarbital	51	0.88
Hidroclorotiazida	64	0.83
Litio	0	0.79
Disopiramida	68	0.78
Eritromicina	73	0.72
Clindamicina	94	0.66
Fenitoína	89	0.64
Isoniazida	0	0.61
Prazocina	93	0.60
Penicilinas	18 - 94	0.1-1.1
Primidona	19	0.59
Digitoxina	90	0.51
Teofilina	56	0.50
Prednisona	93	0.48
Vancomicina	< 10	0.43
Metotrexato	45	0.40
Aminoglucósidos	0 - 10	0.21-0.26
Cefalosporinas	14 - 84	0.12-0.25
Sulfonamidas	50 - 95	0.15-0.21
Clorotiazida	95	0.20
Tolbutamida	93	0.15
Acido acetilsalicílico	49	0.15
Acido valproico	93	0.13
Clofibrato	47	0.11
Furosemida	96	0.11
Warfarina	99	0.11

\* fijado a la alfa-1-glicoproteína ácida además de a la albúmina

Lo inverso también es válido: si disminuye la fracción de fármaco libre en el plasma, el volumen aparente de distribución disminuirá y las concentraciones plasmáticas aumentarán en la misma proporción. Por ésto, cabe esperar que el efecto farmacológico disminuya.

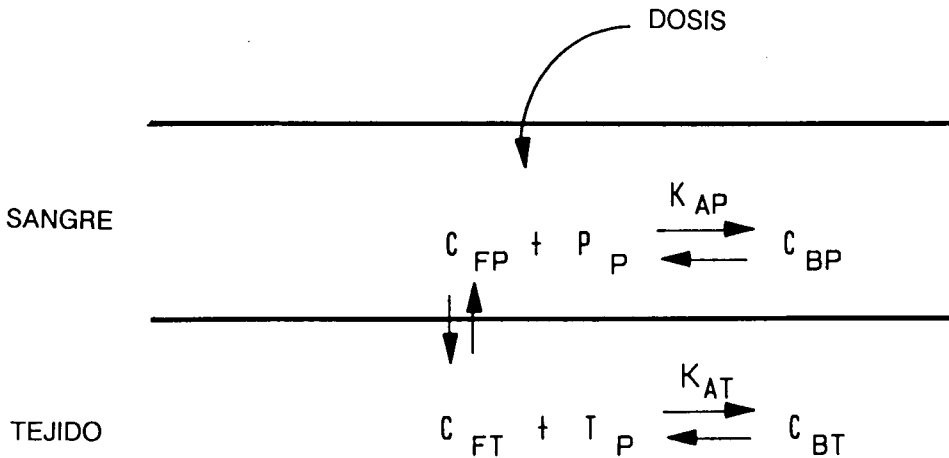
Los cambios en la fracción de fármaco libre pueden tener repercusiones importantes para los medicamentos que se fijan altamente a las proteínas plasmáticas (Tabla 8.1), ya que la cinética y la intensidad en la respuesta farmacológica de estos medicamentos dependen de la fracción libre. Por ejemplo, supongamos que un proceso patológico disminuye la fracción fijada de un medicamento del 96% al 92%, lo que acarreará un aumento de la fracción libre del 4% al 8%, es decir un aumento relativo del 100%; consecuentemente, la respuesta farmacológica se verá muy aumentada.

Como puede apreciarse en la Tabla 8.1, la magnitud del volumen aparente de distribución de un fármaco no siempre guarda una relación inversa con la fracción libre del medicamento. Ello se debe a que el volumen de distribución también depende de las características físico-químicas del fármaco y de la importancia de la fijación del mismo a las proteínas tisulares. Como lo revela la tabla, los fármacos básicos tienden a tener volúmenes de distribución más grandes que los ácidos, debido a su mayor liposolubilidad y a su elevada fijación a las proteínas tisulares.

#### **La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas tisulares.**

Por lo discutido hasta ahora, la fracción del fármaco no fijado a proteínas plasmáticas se puede difundir hacia afuera del compartimiento vascular y así entrar en contacto con las proteínas del espacio intersticial y en una fase ulterior con los diferentes tejidos del organismo. Una vez en contacto con proteínas del espacio intersticial (principalmente albúmina) o de los tejidos, el fármaco puede fijarse a ellas, estableciendo una reacción reversible, definida también por la ecuación 8.2.

Es decir, que una vez que el medicamento libre ha salido del compartimiento vascular, dependiendo de su liposolubilidad, podrá entrar en contacto con múltiples tejidos y diferentes sitios de fijación, a los que se unirá, estableciéndose rápidamente un equilibrio entre la fracción libre y la fijada (Figura 8.2). Al cabo de un corto intervalo de tiempo, se va a alcanzar el equilibrio global en la distribución, de manera que la concentración del fármaco libre en el plasma es el resultado, por un lado, de la competencia entre las múltiples constantes de afinidad de las proteínas ubicadas en la sangre y en los tejidos, y por otro lado, del número de sitios de fijación libres.



**Figura 8.2**

Destino de un medicamento introducido a la sangre. La concentración plasmática libre ( $C_{FP}$ ) se fija a las proteínas del plasma ( $P_P$ ) para establecer un equilibrio con la concentración fijada a las proteínas plasmáticas ( $C_{BP}$ ).  $C_{FP}$  se distribuye en los tejidos ( $C_{FT}$ ), donde se fija a las proteínas tisulares ( $T_P$ ) para alcanzar un equilibrio con la concentración fijada a tejidos ( $C_{BT}$ ).  $K_{AP}$  y  $K_{AT}$  son las constantes de afinidad de las proteínas plasmáticas y tisulares por el medicamento.



Es posible concebir que cada tejido que contiene sitios de fijación, poseerá su propia  $K_A$  para un fármaco en particular. Cuando el valor de la constante de afinidad de las proteínas plasmáticas es mayor que el de las constantes de las proteínas tisulares, una proporción significativa de la dosis administrada del fármaco permanecerá en el plasma, fijada a las proteínas plasmáticas; como consecuencia de ello, el volumen de distribución será relativamente pequeño, aún si el fármaco es muy lipofílico. Por otro lado, si la afinidad del fármaco por las proteínas tisulares es mayor que aquella de las proteínas plasmáticas, el fármaco se desplazará hacia los tejidos y se fijará a ellos. El resultado de ello es que las concentraciones plasmáticas de este fármaco serán bajas, pero su volumen de distribución será grande.

Los volúmenes aparentes de distribución muy grandes, tales como los de la cloroquina, los antidepresivos tricíclicos, la digoxina, etc. (Tabla 8.1), se deben a una afinidad muy alta de los tejidos por estos fármacos y a un gran número de sitios de fijación libres. La fijación a las proteínas tisulares explica por qué el volumen aparente de distribución de un fármaco rara vez coincide con los volúmenes fisiológicamente definidos, tales como, el volumen corporal de agua, la masa muscular o el peso corporal.

La cantidad total de fármaco en el organismo ( $X$ ) en cualquier momento dado será igual a su cantidad en el plasma ( $X_p$ ) más la existente en los tejidos ( $X_t$ ):

$$X = X_p + X_t \quad (\text{Ecuación 8.9})$$

De acuerdo a la ecuación 8.1, la ecuación 8.9 puede transformarse en:

$$V \cdot C_p = V_p \cdot C_p + V_t \cdot C_t \quad (\text{Ecuación 8.10})$$

donde,  $V$  es el volumen total de distribución del fármaco,  $V_p$  es el volumen plasmático y  $V_t$  es el volumen real de agua fuera del plasma, que comprende los volúmenes intersticial e intracelular, en los que el fármaco puede distribuirse, y  $C_p$  y  $C_t$  son las concentraciones promedios plasmática y extravascular, respectivamente. Al dividir todos los términos de la ecuación 8.10 por  $C_p$  obtenemos:

$$V = V_p + V_t \frac{C_t}{C_p} \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.11})$$

La ecuación 8.7 establecía la relación entre la fracción de fármaco libre en el plasma ( $f_p$ ) y las concentraciones de fármaco libre [ $D_F$ ] y total [ $D_T$ ]; esta ecuación puede aplicarse también a los tejidos, de manera que:

$$f_t = \frac{C_{ft}}{C_t} \quad (\text{Ecuación 8.12})$$

donde  $C_{ft}$  es la concentración de medicamento libre en los tejidos.

Cuando el equilibrio haya sido alcanzado, la concentración de fármaco libre en el plasma ( $C_p$ ) debe ser igual a la concentración de fármaco libre en el espacio extravascular, o sea,  $C_p = C_t$ . Por esta razón:

$$f_p \cdot C_p = f_t \cdot C_t \quad (\text{Ecuación 8.13})$$

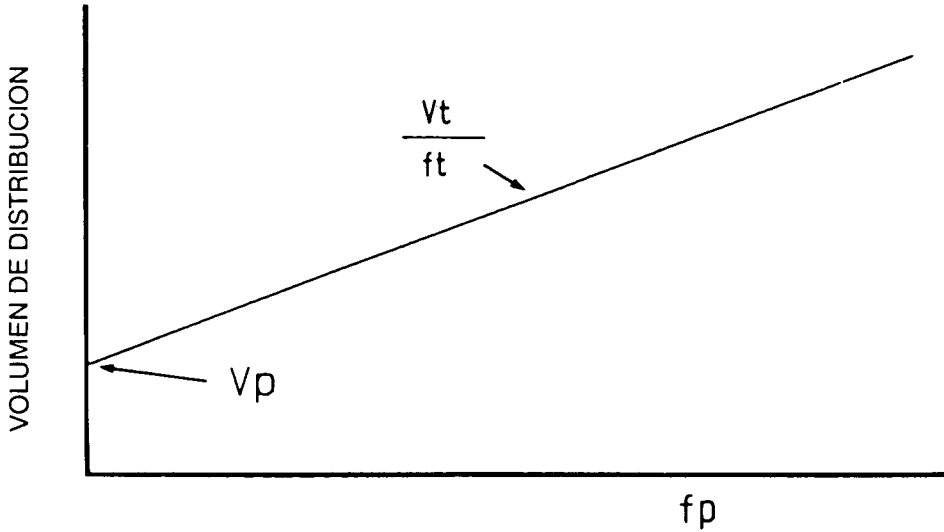
Al reorganizar la ecuación 8.13, se obtiene:

$$\frac{C_t}{C_p} = \frac{f_p}{f_t} \quad (\text{Ecuación 8.14})$$

Sustituyendo un término de la igualdad de la ecuación 8.14 en la ecuación 8.11 se obtiene:

$$V = V_p + V_t \frac{f_p}{f_t} \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.15})$$

La ecuación 8.15 predice que el volumen total de distribución de un fármaco aumentará cuando la fracción de fármaco libre en el plasma aumenta, o cuando la fracción libre en los tejidos disminuye, esto es, cuando aumenta la fijación a las proteínas tisulares. Aún más, si  $V_t$  está modificado por la edad, la obesidad, el embarazo o la enfermedad, el volumen total de distribución de un fármaco cambiará. Por otra parte, cuando la fijación a las proteínas plasmáticas y a las proteínas tisulares



**Figura 8.3**

Volumen aparente de distribución en función de la fracción de medicamento que no está fijado a proteínas del plasma ( $f_p$ ).  $V_p$  es el volumen plasmático,  $V_t$  es el volumen del agua corporal y  $f_t$  es la fracción de medicamento no fijado a las proteínas tisulares.

cambia en igual proporción, lo que puede ocurrir con fármacos que se unen tanto a la albúmina plasmática como a la tisular, el volumen de distribución total no se verá afectado ya que  $f_p$  y  $f_t$  cambian por igual.

La ecuación 8.15 describe una línea recta al representar gráficamente los cambios de  $V$  función de  $f_p$  (Figura 8.3). La pendiente de esta línea puede utilizarse para determinar el cociente  $V_t/f_t$ ; la intersección con el eje de las ordenadas corresponderá con el volumen plasmático. La importancia de conocer estos parámetros radica en el hecho de que como  $V_t$  no puede ser mayor que el agua corporal (aproximadamente 40 litros en un adulto), un cociente muy grande indica una elevada fijación a tejidos, es decir que  $f_t$  es muy pequeño.

La razón  $V_t/f_t$  puede determinarse de otra manera, pero para

ello hay que suponer que el volumen plasmático no está afectado por la enfermedad o por las condiciones experimentales y que su valor para un hombre de 70 kg es igual a 4 litros. Además hay que conocer el valor de la  $f_p$  del fármaco. Reorganizando la ecuación 8.15 se observa:

$$\frac{V_t}{f_t} = \frac{(V - 4)}{f_p} \quad (\text{Ecuación 8.16})$$

Esta relación es importante para comprender las características de distribución de un fármaco. Ya que el valor de  $V_t$  no puede ser mayor que el de agua extravascular (agua intersticial + agua intracelular que es equivale a unos 40 litros para un adulto de 70 kg de peso), si el fármaco no penetra en las células,  $V_t$  debe ser inferior a 40 litros. Cuando la razón  $V_t/f_t$  es mayor que 40 litros, el fármaco debe de estar fijado a las proteínas tisulares. Cuanto mayor sea el valor de esta razón, mayor será el grado de fijación del fármaco a las proteínas tisulares, suponiendo que el fármaco es liposoluble.

#### **La perfusión sanguínea tisular.**

La magnitud del flujo sanguíneo hacia los órganos tiene un papel importante en la determinación de la velocidad de distribución. Los fármacos alcanzarán rápidamente concentraciones altas en los órganos bien perfundidos, tales como el corazón, el hígado, los pulmones, los riñones, el bazo y el cerebro. Por el contrario, los mismos fármacos se acumularán mucho más lentamente en los órganos y tejidos poco perfundidos, tales como el músculo, la piel, el tejido adiposo y el hueso. El flujo sanguíneo puede llegar a ser un factor limitante de la velocidad de distribución de los fármacos liposolubles, los que habitualmente cruzan muy rápidamente las barreras membranosas.

Se entiende por redistribución de un fármaco, al proceso de salida del fármaco de unos tejidos para volver a la sangre o bien para ir a distribuirse a otros tejidos, una vez alcanzado el equilibrio en la distribución. La importancia de la redistribución de un fármaco radica en el hecho que este proceso modula la respuesta farmacológica de un medicamento. La velocidad de

redistribución de un fármaco en el organismo queda determinada por la perfusión tisular, las constantes de afinidad de los tejidos por el fármaco y la velocidad de eliminación del mismo. En general, la redistribución tiene lugar para mantener el equilibrio entre los tejidos y la sangre cuando las concentraciones plasmáticas disminuyen debido al proceso de eliminación.

En otras ocasiones la redistribución de un fármaco se rige por mecanismos más complejos. Por ejemplo, el tiopental se une más firmemente al tejido adiposo que al cerebro. Sin embargo, y a pesar de un número elevado de sitios de fijación libres en el tejido adiposo, el tiopental se distribuye rápidamente en el cerebro por ser éste un órgano bien perfundido y al ser el tiopental altamente liposoluble, cruza en forma rápida la barrera hematoencefálica. Por esta razón, el tiopental ejerce un efecto farmacológico prácticamente inmediato. Simultáneamente a la acumulación del tiopental en el cerebro, y gracias a la perfusión tisular, se distribuye en el tejido adiposo. Al existir un gran número de sitios de fijación en el tejido adiposo, el tiopental rápidamente se redistribuye desde el cerebro al tejido adiposo. El resultado neto es un efecto muy corto en el sistema nervioso central, efecto que es independiente de la velocidad de eliminación del tiopental.

#### **DISTRIBUCION COMPARTAMENTAL**

Tal como se muestra en la Tabla 8.2, la perfusión tisular varía mucho entre los diferentes tejidos. Algunos órganos, que representan un pequeño porcentaje del peso corporal total, reciben un volumen de sangre por unidad de tiempo muy grande en relación a su peso. Así estos órganos bien perfundidos reciben entre 20 y 150 veces más sangre por gramo de tejido que el tejido muscular, el adiposo, la piel o los huesos. Las diferencias en la perfusión sanguínea influyen de manera significativa la velocidad de distribución de los fármacos y explican por qué algunos fármacos alcanzan, casi instantáneamente, altas concentraciones en ciertos órganos.

La distribución y acumulación de fármacos en los diversos tejidos se muestra en la Tabla 8. 2.

La distribución y acumulación de fármacos en los tejidos mal irrigados requiere más tiempo. La cantidad total de fármaco que llega a estos tejidos también depende de la velocidad de eliminación. Si la eliminación es muy rápida puede que no exista suficiente tiempo para completar la distribución. Bajo estas circunstancias, después de una dosis única, sólo una pequeña cantidad del fármaco se acumulará en estos órganos pobremente perfundidos.

**Tabla 8.2**

Perfusión tisular y peso de los órganos

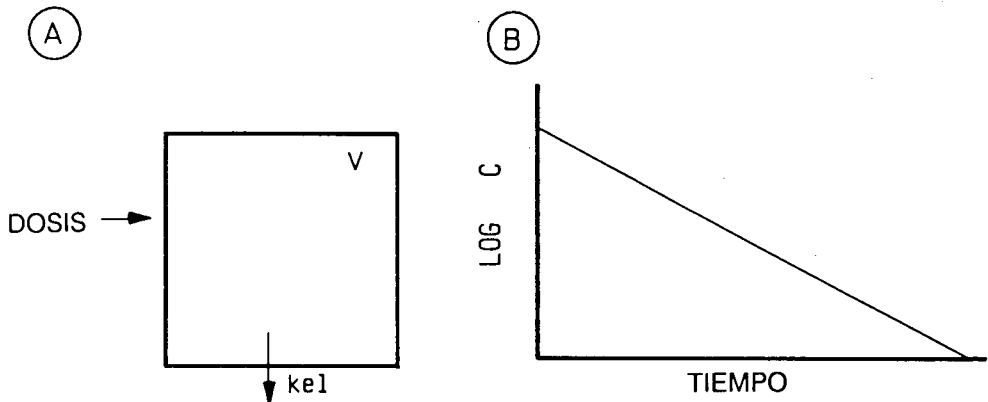
ORGANO	% DEL VOLUMEN CORPORAL	FLUJO SANGUINEO (mL/min)	% DEL DEBITO CARDIACO	FLUJO POR GRAMO DE PESO
Músculo	42.0	750	15	0.03
Piel	18.0	300	6	0.02
Hueso	16.0	250	5	0.02
Grasa	10.0	200	4	0.03
Hígado	2.3	1500	30	0.77
Cerebro	2.0	700	14	0.50
Pulmón	0.7	5000	100	3.85
Corazón	0.5	200	4	0.57
Riñones	0.4	1300	25	4.64

Si un fármaco se acumula únicamente en órganos bien perfundidos, su distribución será rápida y el equilibrio se alcanzará casi inmediatamente. Por otra parte, si un fármaco se acumula tanto en órganos bien perfundidos como en órganos poco perfundidos, la distribución en los primeros será rápida, mientras que la distribución en los últimos será mucho más lenta. El equilibrio final se alcanzará cuando se complete la distribución en los órganos mal perfundidos, lo que requerirá un intervalo de tiempo mucho más largo.

Si se supone que un fármaco se distribuye casi exclusivamente en la sangre y en los tejidos bien perfundidos. Después de la administración intravenosa, este fármaco se distribuirá casi instantáneamente y teóricamente de una manera homogénea entre la sangre y estos órganos bien perfundidos. Esta distribución rápida también se realizará en los órganos de eliminación, por lo que su

eliminación comenzará muy rápidamente tras su administración. Para este tipo de fármacos que se distribuyen en los órganos bien perfundidos, la velocidad de eliminación determina la caída de las concentraciones plasmáticas ya que la distribución ocurre inmediatamente después de la administración, es decir a tiempo cero. Como se presupone una distribución homogénea entre la sangre y los órganos bien perfundidos, el proceso de redistribución no se tomará en cuenta, por lo que la caída de las concentraciones plasmáticas refleja la fase de eliminación.

Para un tratamiento matemático simple, se supone que los fármacos que se distribuyen esencialmente en los órganos bien perfundidos, lo hacen, instantánea y homogéneamente, entre los



**Figura 8.4**

PANEL A: Modelo para un medicamento que confiere al organismo la característica de un compartimiento;  $V$  es el volumen aparente de distribución y  $k_{el}$  es la constante de eliminación. PANEL B: Caída de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de un medicamento administrado por vía intravenosa, confiriendo al organismo las características de un modelo abierto de un compartimiento.

órganos bien perfundidos y la sangre. Por esta razón, el modelo farmacocinético de estos fármacos se representa mediante un compartimiento (Figura 8.4, panel A), a partir del cual, tiene lugar la eliminación del mismo.

Cuando la caída de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo, de un fármaco que se distribuye según un modelo monocompartimental, se representa en escala semilogarítmica, se observa una línea recta, donde la distribución teóricamente ocurre a tiempo cero y la caída de las concentraciones sólo se debe a la eliminación (Figura 8.4, panel B). Esta línea recta puede describirse por la ecuación monoexponencial siguiente:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 8.17})$$

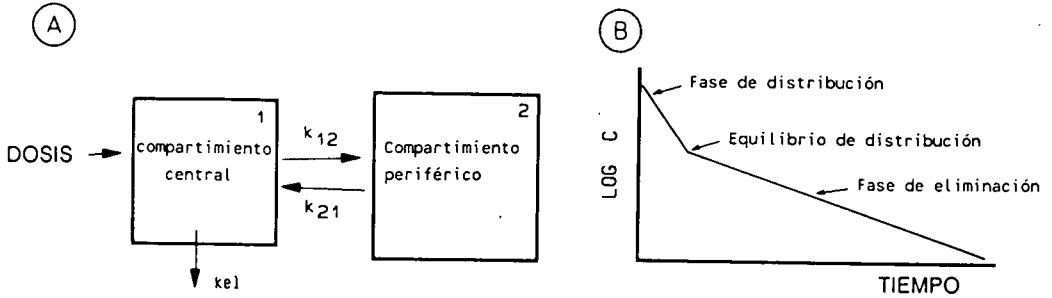
Cuando un fármaco se administra por vía oral y se supone que la distribución ocurre instantáneamente en un compartimiento, su cinética está gobernada por dos procesos: la absorción y la eliminación. En este caso, la caída de las concentraciones plasmáticas puede definirse por una ecuación biexponencial:

$$C_t = \frac{FD \cdot k_a}{V (k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 8.18})$$

Muchos fármacos se distribuyen tanto en órganos bien perfundidos como en los poco irrigados. Como ya se ha mencionado, la distribución en los órganos bien perfundidos es instantánea, mientras que en los mal perfundidos es mucho más lenta. Por esta razón, se considera que estos fármacos se distribuyen en dos compartimientos bien definidos: 1) el central (también llamado compartimiento 1), que comprende los órganos bien perfundidos, y 2) el compartimiento periférico (también denominado compartimiento 2) que incluye los tejidos poco perfundidos (Figura 8.5, panel A).

Generalmente, los órganos responsables de la eliminación de fármacos se encuentran en el compartimiento central. Otros órganos (como el cerebro y la placenta), que se encuentran aislados del sistema vascular por una barrera efectiva importante y eficaz, quedan en general incluidos en el compartimiento periférico, a pesar de ser órganos bien perfundidos.





**Figura 8.5**

**PANEL A:** Modelo para un medicamento que confiere al organismo la característica de dos compartimientos;  $k_{el}$  es la constante de eliminación, y  $k_{12}$  y  $k_{21}$  son las constantes de transferencia entre los compartimientos. **PANEL B:** Caída de la concentración plasmática en función del tiempo de un medicamento administrado por vía intravenosa, que confiere al organismo las características de un modelo abierto de dos compartimientos.

A tiempo cero, toda la dosis administrada por vía intravenosa se encuentra en el compartimiento central, lo que genera concentraciones altas en el plasma y en los órganos bien perfundidos. Se crea así un importante gradiente de concentración entre el compartimiento central y los órganos mal perfundidos, lo que activa la difusión del fármaco al compartimiento periférico. Eventualmente, se alcanzará un equilibrio de la distribución entre la concentración de fármaco libre en el plasma y la de fármaco libre en todos los tejidos periféricos.

Después de la administración intravenosa de un fármaco existe

un periodo, la fase de distribución, en el que las concentraciones plasmáticas totales decaen muy rápidamente debido a la difusión hacia los tejidos periféricos y simultáneamente, a la eliminación (Figura 8.5, panel B).

Una vez que se ha alcanzado el equilibrio de distribución, la disminución en las concentraciones plasmáticas está gobernada por dos procesos: 1) la eliminación, y 2) la redistribución del fármaco, fenómeno que depende de la magnitud del compartimiento periférico, esto es, de la cantidad de fármaco fijado a los tejidos. La eliminación progresiva del fármaco desde el compartimiento central desplaza el equilibrio hacia la izquierda. Así, con el fin de mantener el equilibrio existente con el compartimiento periférico, el fármaco libre debe transferirse desde el compartimiento periférico al central. La velocidad de transferencia queda determinada por la afinidad del fármaco por los tejidos de manera que, cuando la constante de afinidad es alta, la velocidad de transferencia hacia el compartimiento central es lenta.

La acumulación de un fármaco en el compartimiento periférico acarrea la existencia de una menor cantidad de fármaco en el compartimiento central, lo que se en concentraciones plasmáticas bajas así como una velocidad de excreción ( $dE/dt$ ) baja. En consecuencia, independiente de la capacidad del organismo en eliminar el fármaco, cuando un fármaco se distribuye extensamente, el tiempo requerido para la excreción será largo. En esta situación, el valor absoluto de la pendiente de la fase donde predomina la eliminación será pequeño. Esto significa que la velocidad de caída de las concentraciones plasmáticas de la fase donde predomina la eliminación es inversamente proporcional a la magnitud del volumen de distribución.

Algunos fármacos (por ejemplo, el propranolol, el diltiazem, la lidocaína, etc) tienen un gran volumen de distribución y además se eliminan rápidamente del organismo. Cuando la primera fase de la caída de las concentraciones plasmáticas de ese tipo de fármaco se representa gráficamente en función del tiempo, la pendiente será grande debido a la distribución y eliminación simultánea. La segunda fase de la caída de las concentraciones plasmáticas puede llegar a ser casi plana debido al gran volumen de distribución. Fármacos que se acumulan en tejidos mal vascularizados como el

músculo (digoxina) o tejido adiposo, incluyendo el cerebro y el tejido adiposo periférico (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, etc), se distribuyen lentamente. Por el contrario, la velocidad de distribución de fármacos que se distribuyen en volúmenes relativamente pequeños (teofilina, furosemda, gentamicina, etc), será rápida.

En resumen, el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de distribución depende de las características físicoquímicas del fármaco, de la perfusión tisular y del número de sitios de fijación ocupados por el fármaco. Cuanto mayor sea la cantidad de fármaco distribuido en los tejidos periféricos más tiempo tardará en alcanzarse el equilibrio.

La representación gráfica en escala semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de un fármaco que se distribuye de acuerdo a un modelo de dos compartimientos, exhibe dos fases: la primera fase llamada de distribución y la segunda fase denominada de eliminación (Figura 8.5, panel B). Debe enfatizarse que cada fase se relaciona tanto con el proceso de eliminación como con el de distribución; naturalmente, la distribución ejerce una mayor influencia durante la primera fase, mientras que la eliminación generalmente tiene un rol más importante en la segunda.

La caída de las concentraciones plasmáticas de un fármaco que se distribuye de acuerdo a un modelo de dos compartimientos abiertos está matemáticamente definida por una ecuación biexponencial, en la que uno de los exponenciales representa la fase de distribución y el otro, la de eliminación:

$$C_t = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 8.19})$$

Cuando un fármaco que se distribuye según un modelo de dos compartimientos abiertos se da por vía oral, los cambios en las concentraciones plasmáticas se definen matemáticamente con una ecuación triexponencial, en la que cada exponente corresponde a cada uno de los procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación.

$$C_t = A' \cdot e^{-k_a t} + B' \cdot e^{-\alpha t} + C' \cdot e^{-\beta t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 8.20})$$

La mayoría de los fármacos administrados por vía intravenosa se

definen adecuadamente mediante un modelo de dos compartimientos abierto. Sin embargo, cuando un fármaco tiene un volumen de distribución muy grande, su cinética se define mejor por un modelo de tres compartimientos abierto. La mayoría de los fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica y ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central, se distribuyen de acuerdo a un modelo de dos compartimientos.

Cuando los fármacos se administran por vía oral es más difícil caracterizar la fase de distribución, ya que los tres procesos cinéticos (absorción, distribución y eliminación) ocurren simultáneamente. Las fases de distribución y de eliminación podrán ser individualizadas cuando sus respectivas velocidades difieran en forma significativa. Por esta razón, la cinética de un gran número de fármacos administrados por vía oral en general se representa adecuadamente por un modelo con un compartimiento abierto.

En la práctica, el modelo cinético que mejor se adapta a los datos experimentales es a menudo determinado por el protocolo experimental, esto es, por el esquema de muestreo sanguíneo. Como la distribución se completa en un lapso de tiempo generalmente corto, poco después de la administración del fármaco deben tomarse un número suficiente de muestras de sangre para caracterizar la fase de distribución, por ejemplo 5 o 6 muestras. Si el protocolo experimental no incluye un número adecuado de muestras de sangre durante la primera fase, puede ser imposible definir con precisión la fase de distribución. Si esto ocurre, puede que sólo sea posible tratar los datos de acuerdo a un modelo monocompartamental, cuando en realidad, habría sido más preciso usar un modelo con dos compartimientos abierto.

Debería agregarse que si, en raras ocasiones, los modelos de 3 ó 4 compartimientos abiertos describen mejor un modelo experimental o anatómico, estos modelos complicados pocas veces presentan una ventaja clara, por la dificultad que existe en definir cada una de las fases cinéticas del fármaco.

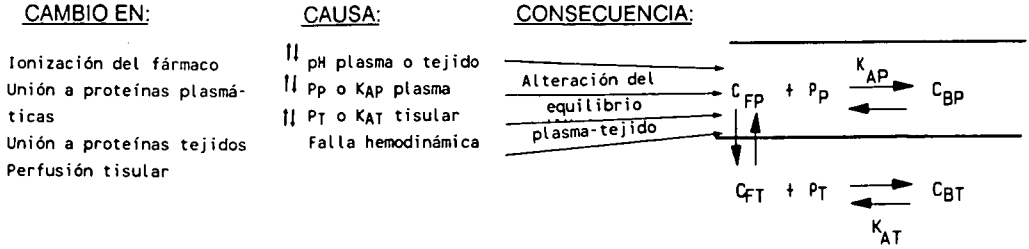
## **FACTORES QUE MODIFICAN LA DISTRIBUCION**

En un adulto joven y sano, bajo condiciones normales, la cantidad de fármaco que se acumula en cada órgano depende del número de sitios de fijación, de la afinidad de estos sitios por el fármaco, de las características de perfusión de los tejidos y de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma. La suma de los volúmenes parciales, determinados para cada tejido, constituye el volumen total de distribución. Ciertas condiciones fisiológicas (senescencia, embarazo, etc) o patológicas (obesidad, desnutrición, shock, hipoxemia aguda, etc) pueden producir cambios en la perfusión sanguínea y en las características de fijación del fármaco a los tejidos o a las proteínas plasmáticas. Como resultado, pueden alterarse el volumen de distribución y el efecto farmacológico. Por ejemplo, como consecuencia de la arteriosclerosis, la perfusión sanguínea hacia varios órganos puede estar disminuida en los ancianos; sin embargo, también se reduce la razón entre tejido magro y tejido adiposo.

Por regla general, cualquier condición fisiológica o patológica que modifique las propiedades fisicoquímicas de un fármaco, su fijación a las proteínas plasmáticas o tisulares, o la perfusión tisular, puede alterar la distribución de un fármaco (Figura 8.6).

### **Cambios en las propiedades fisicoquímicas de un medicamento**

La liposolubilidad y el peso molecular de un fármaco son constantes que no se afectan por cambios fisiológicos o patológicos. Sin embargo, el grado de ionización y la polaridad del fármaco se pueden modificar por cambios en el pH sanguíneo o tisular. Un descenso en el pH plasmático, secundario a acidosis metabólica o respiratoria, acarreará una disminución en la razón de fármaco ionizado sobre el no ionizado en los que son ácidos débiles (barbitúricos, fenitoína, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico, etc.), desplazando el equilibrio hacia la forma no ionizada. El aumento de la forma no ionizada del medicamento producirá un incremento del volumen de distribución del fármaco ya que este puede ahora atravesar barreras lipídicas o membranas con más facilidad.



**Figura 8.6**

Los cambios del pH plasmático o tisular, de los sitios de fijación a las proteínas plasmáticas o tisulares ( $P_p$  o  $P_T$ ), de la constante de afinidad plasmática o tisular ( $K_{AP}$  o  $K_{AT}$ ), o la disminución del gasto cardíaco, cambiarán el grado de ionización del medicamento, su fijación a proteínas plasmáticas o tisulares y la perfusión de los tejidos, respectivamente, factores que, potencialmente, modificarán la distribución del medicamento.

Por el contrario, un incremento en el pH plasmático acarreará un aumento en el cociente del fármaco no ionizado sobre el ionizado de bases débiles (benzodiazepinas, quinidina, lidocaína, anfetaminas, etc.). También aumentará la fracción de fármaco capaz de cruzar las barreras membranosas y por ésto, puede aumentar el volumen de distribución de un fármaco básico. La situación inversa también es válida: cuando el pH aumenta o desciende se reducirá la cantidad de ácido o base, respectivamente, que es capaz de cruzar una barrera membranosas, reduciéndose así, sus volúmenes de distribución.

### Alteraciones en la fijación a las proteínas plasmáticas

Muchas situaciones fisiológicas y patológicas afectan la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas, ya sea modificando el número de sitios de fijación o la constante de afinidad. Tal como listado en la Tabla 8.3, muchas condiciones pueden disminuir la concentración de albúmina, lo que conlleva una disminución del número de sitios de fijación.

Estas condiciones disminuirán potencialmente el número de sitios de fijación libres de las proteínas plasmáticas y reducirán así la fijación de fármacos a la albúmina. Estos cambios producirán un aumento del volumen de distribución de estos fármacos. Muchos medicamentos se fijan a la albúmina y por esta razón, su cinética depende de la concentración de la albúmina.

**Tabla 8.3.**

Condiciones que modifican la concentración de las proteínas plasmáticas.

CONDICION	CAUSA
Dilución	Embarazo, insuficiencia cardíaca, cor pulmonale, etc.
Disminución de la síntesis	Desnutrición, inflamación, tumores, cirrosis hepática, envejecimiento, etc
Pérdidas renales	Nefrosis, glomerulonefritis.

En condiciones de estrés, tales como, trauma, infarto al miocardio y enfermedades infecciosas, la fracción libre de fármacos básicos que se fijan a la alfa-1-glicoproteína ácida disminuirá, pues el estrés induce un aumento en la concentración de esta proteína reactiva.

La disminución del número de sitios de fijación también puede ser relativa, como sucede cuando sustancias exógenas o endógenas compiten con el fármaco por los sitios de fijación; en el caso de que la concentración del fármaco es inferior a la de sustancia competidora o que la proteína tiene mucha mayor afinidad por ésta última, el fármaco será desplazado del sitio de fijación. Este es

el mecanismo de acción de muchas interacciones medicamentosas; un mecanismo similar puede observarse en pacientes con insuficiencia renal que retienen sustancias endógenas que se fijan a la albúmina.

En casos excepcionales, dosis altas de fármacos pueden saturar los sitios de fijación y así aumentar la fracción libre del fármaco. Como ya se discutió previamente, un aumento en la fracción de fármaco libre producirá un incremento en su volumen de distribución, lo que puede ocasionar una mayor respuesta farmacológica y eventualmente, producir manifestaciones tóxicas.

Los metabolitos de los medicamentos presentan estructuras químicas muy parecidas a la sustancia madre y pueden fijarse a los mismos sitios de fijación que los fármacos que los originaron. Si la constante de afinidad por el metabolito es superior a la de la sustancia madre, el primero desplazará al último. Los metabolitos acetilados de las sulfonamidas y de la dapsona, y los metabolitos hidroxilados de los antidepresivos tricíclicos, compiten y desplazan de sus sitios de fijación a los compuestos originales. Este fenómeno se puede ver potenciado en los pacientes con insuficiencia renal, ya que los metabolitos al ser más polares, dependen de una buena función renal para su eliminación.

En algunos casos, la fracción libre de un fármaco cambiará debido a una alteración en el receptor o sitio de fijación. La enfermedad puede modificar la estructura de los sitios de fijación y disminuir la afinidad del receptor por el fármaco. En los pacientes con insuficiencia renal la afinidad de la albúmina por un gran número de fármacos ácidos se encuentra disminuida, en parte debido a la carbamilación de la albúmina expuesta a concentraciones elevadas de urea.

Cuando una condición patológica modifica la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas, también puede cambiar la fijación a proteínas ubicadas en otros espacios anatómicos. Se sabe que existen grandes cantidades de albúmina en el espacio intersticial. Los fármacos que tienen acceso a este espacio se fijarán a la albúmina. Si la enfermedad altera la fijación de un fármaco a la albúmina plasmática, cabe suponer que cambios similares podrán ocurrir en el espacio intersticial. De acuerdo a la ecuación 8.15, cambios similares en la fracción de fármaco libre en el plasma y en los tejidos, no afectarán el valor del



volumen de distribución. Aunque el valor del volumen de distribución permanezca constante, el efecto farmacológico puede verse modificado, ya que existen cambios en la fracción de fármaco libre.

### **Alteraciones en la fijación tisular**

Las modificaciones en el volumen de los tejidos, secundarios a envejecimiento o enfermedad, cambiarán el número de sitios tisulares de fijación y alterarán el volumen de distribución de un fármaco. Así, con la edad aumenta la masa de tejido adiposo y disminuye la masa de tejido muscular; estos cambios fisiológicos aumentan el volumen de distribución de fármacos que se acumulan en el tejido adiposo (diazepam y otros fármacos liposolubles) y disminuyen el de sustancias que se unen al músculo (digoxina).

En los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, existe una reducción en la fijación de determinados fármacos a tejidos periféricos, tal como se ha comunicado para la digoxina y la lidocaína, respectivamente. Consecuentemente, el volumen total de distribución de estos fármacos se halla reducido. La repercusión de esta situación sobre el efecto farmacológico no se puede predecir, pues depende no solo de los tejidos específicamente implicados sino también de los órganos que aceptarán el medicamento durante su redistribución. Por ejemplo, si en pacientes con insuficiencia renal, la digoxina que no se ha fijado al músculo esquelético va ahora a fijarse al corazón y al cerebro, la respuesta farmacológica aumentará así como la toxicidad, pero si el exceso de digoxina se fija en órganos que no contienen receptores activos, el efecto farmacológico no cambiará.

### **Alteraciones en la perfusión sanguínea.**

La perfusión sanguínea tisular está modificada frecuentemente por condiciones patológicas agudas, tales como hipotensión, shock, fiebre, hipoxia e hipercapnia, y por ciertas enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, cor pulmonale o arteriosclerosis. Existe poca información referente a la repercusión de cambios en

la perfusión tisular sobre la distribución y el efecto farmacológico de los medicamentos. Sin embargo, en clínica debe tenerse presente que en situaciones patológicas agudas que comprometan la irrigación y/o la oxigenación tisular, como las mencionadas arriba, la reacción de homeostasis del organismo es asegurar una perfusión que permita preservar los órganos vitales. Es decir, estas condiciones patológicas agudas van a inducir una redistribución de la sangre aumentando la perfusión de órganos supradiafragmáticos a expensas de los órganos infradiafragmáticos y de otras estructuras tales como la piel, el tejido subcutáneo, los huesos y los músculos. Esta redistribución de la sangre puede acarrear una acumulación del fármaco en ciertos órganos (corazón y cerebro) donde la manifestación de efectos adversos es frecuente.

#### REFERENCIAS

1. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.
2. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
3. Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacokinetics in clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1985.
4. Reidenberg MM, Erill S. Drug-protein binding. New York: Praeger, 1986.
5. Jusko WJ, Gretch M. Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics. Drug Metab Rev 1976; 5: 43-140.
6. Gibaldi M, McNamara PJ. Apparent volumes of distribution and drug binding to plasma proteins and tissues. Eur J Clin Pharmacol 1978; 13: 373-378.
7. Erill S, Calvo R, Carlos R. Plasma protein carbamylation and decreased acidic drug protein binding in uremia. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 612-618.

8. Benet LZ. The effect of disease states on drug pharmacokinetics. Washington: American Pharmaceutical Association, 1976.
9. Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG. Pharmacokinetic basis for the drug treatment. New York: Raven Press, 1984.

### APENDICE DEL CAPITULO 8

En este Apéndice se ilustrará el cálculo del volumen de distribución de un fármaco. Cuando un fármaco se administra por vía endovenosa, es posible calcular directamente su volumen de distribución. Sin embargo, para calcular el volumen de distribución de un fármaco administrado por vía oral, primeramente, es necesario conocer la cantidad del mismo que alcanza la circulación sistémica, es decir la cantidad absorbida.

El volumen aparente de distribución (V) de un fármaco es una constante de proporcionalidad entre la concentración plasmática (Cp) y la cantidad de fármaco en el organismo (X). Es fácil calcular V, usando la relación que se señala a continuación, si se supone que el fármaco se distribuye homogéneamente en un solo compartimiento:

$$V = \frac{X}{C_p} \text{ (L)} \quad \text{(Ecuación 8.21)}$$

Sin embargo, en la relación 8.21, es difícil calcular la cantidad de fármaco remanente en el organismo (X) a un tiempo determinado. Si el fármaco se distribuye en un solo compartimiento, la distribución es instantánea y a tiempo 0, el fármaco ya está homogéneamente distribuido en los órganos bien perfundidos y en la sangre. Si el fármaco se administra por vía intravenosa, puede extrapolarse el valor de X, de manera que a tiempo 0, X es igual a la dosis (D) ya que aún no ha comenzado su eliminación. Por esta razón, en la práctica, puede utilizarse para calcular V la relación siguiente:

$$V = \frac{D}{C_{p0}} \text{ (L)} \quad \text{(Ecuación 8.22)}$$

donde Cp0 es la concentración plasmática teórica a tiempo 0.

Como se muestra en la Figura 7.8, Cp0 se puede determinar gráficamente prolongando la línea que representa las concentraciones plasmáticas del FARMACO 1, es decir la fase de eliminación, hasta su intersección con el eje de las ordenadas. Esta intersección definirá a Cp0. En el caso del FARMACO 1, el

valor extrapolado de  $C_{p0}$  es de 27.1 mg/L. Al ser la dosis intravenosa administrada de 1,000 mg, entonces:

$$V = 1,000 \text{ mg} / 27.1 \text{ mg/L} = 36.95 \text{ L}$$

El método empleado para calcular el volumen de distribución del FARMACO 1 es muy simple, pero es de uso limitado ya que sólo puede aplicarse cuando el fármaco se administra por vía intravenosa y se distribuye en un solo compartimiento. Ello se debe a que a excepción de estas circunstancias, la intersección de la línea que representa la fase de eliminación extrapolada hasta el eje de las ordenadas no representa  $C_{p0}$  y la ecuación 8.22 deja de ser válida.

Si un fármaco se administra por vía oral, aún cuando se distribuya en un solo compartimiento, la extrapolación de la fase de eliminación hacia el eje de las ordenadas no representa a  $C_{p0}$ , sencillamente porque a tiempo 0,  $C_{p0} = 0$ . De hecho, la intersección es una relación compleja, tal como lo muestra la ecuación 7.3.

Usualmente, el volumen de distribución de un fármaco se calcula usando la ecuación siguiente:

$$V = \frac{F \cdot D}{ABC \cdot k_{el}} \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.23})$$

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa,  $F = 1$  y cuando se distribuye en un modelo de dos compartimientos abierto,  $k_{el}$  debe reemplazarse por  $\beta$ . La ecuación 8.23 es denominada ecuación "modelo independiente" ya que permite calcular  $V$  cuando el fármaco se administra ya sea por vía oral o por vía intravenosa. El modelo farmacocinético o el número de compartimientos utilizados para describir la caída de las concentraciones plasmáticas no implica ningún cambio sustancial en la ecuación. Sólo la constante de eliminación ( $k_{el}$  para un modelo de un compartimiento) se reemplazará por el valor de la pendiente (multiplicado por 2.303) de la última fase de la caída de las concentraciones plasmáticas que determina una línea recta, fase que se denomina  $\beta$  para un modelo de dos compartimientos,  $\tau$  para uno de tres compartimientos o simplemente "z" que se utiliza independientemente del número de compartimientos.

Volviendo al ejemplo descrito en el capítulo 7, cuando el FARMACO 1 se administra por vía oral, es posible calcular V con los datos disponibles, ya que el valor de F es conocido (0.62). Así, V será igual a:

$$V = (0.62 \cdot 2,000 \text{ mg}) / (161.48 \text{ mg/L} \cdot 0.2079 \text{ h}) = 36.9 \text{ L}$$

El valor calculado es comparable al estimado para el FARMACO 1 después de su administración intravenosa.

**Tabla 8.4**

Concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 después de la administración intravenosa de 400 mg y los valores residuales correspondientes a la fase de distribución.

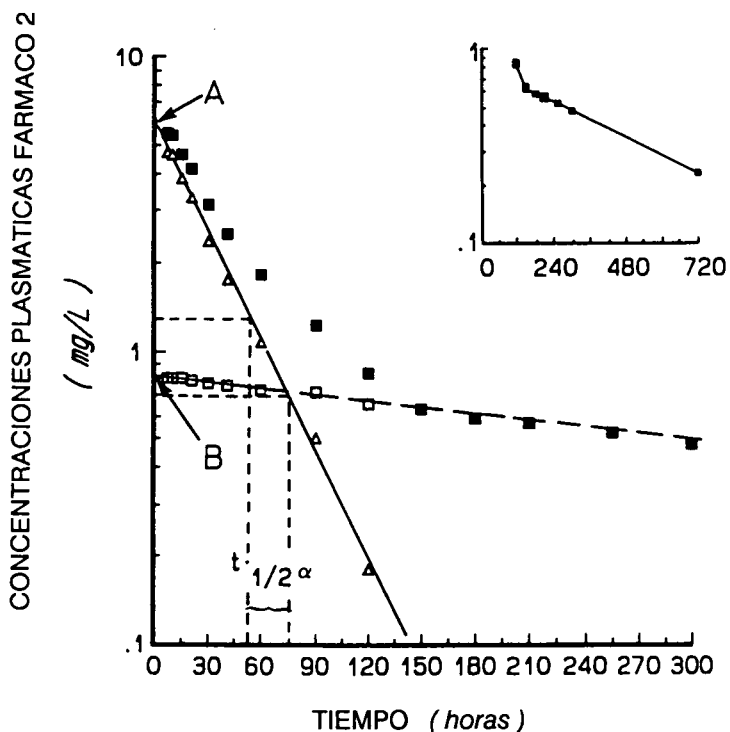
Tiempo (minutos)	Concentración FARMACO 2 (mg/L)	Concentración extrapolada (mg/L)	Concentración residual (mg/L)
7	5.50	0.81	4.69
10	5.40	0.80	4.60
15	4.60	0.80	3.80
20	4.10	0.79	3.31
30	3.10	0.78	2.33
40	2.50	0.76	1.74
60	1.80	0.74	1.06
90	1.21	0.72	0.50
120	0.84	0.66	0.18
150	0.63		
180	0.59		
210	0.56		
255	0.52		
300	0.48		
720	0.23		

Cuando un fármaco se distribuye en un compartimiento, la distribución es, por definición, instantánea. Sin embargo, cuando un fármaco se distribuye de acuerdo a modelos multicompartimentales se necesitará de cierto tiempo para alcanzar el equilibrio de distribución con los diferentes compartimientos o tejidos. Es útil determinar el tiempo requerido para alcanzar este equilibrio, que se puede calcular estimando primero la llamada constante de distribución.

Supóngase que el FARMACO 2 se administra por vía intravenosa a

la dosis de 400 mg a un voluntario sano. Se toman muestras de sangre a 0, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 255, 300 y 720 minutos y la orina se recolecta durante los siguientes intervalos: 0-3, 3-6, 6-9, 9-12, 12-16, 16-24 y 24-48 horas. El FARMACO 2 se cuantifica en las muestras por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Las concentraciones plasmáticas observadas se muestran en la Tabla 8.4.

Como ya se mencionó, el primer paso es representar gráficamente las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 en una escala semilogarítmica (Figura 8.7). Tal como lo muestra la figura, la caída de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 exhibe dos fases bien definidas: de 0 a 120 minutos (la fase donde predomina



**Figura 8.7**

Concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 en función del tiempo después de su administración intravenosa. A y B son las intersecciones de las extrapolaciones de las concentraciones residuales ( $\Delta$ — $\Delta$ ) y de la fase terminal ( $\blacksquare$ — $\blacksquare$ ) con el eje de las ordenadas.  $t_{\frac{1}{2}\alpha}$  es la vida media de la fase de distribución.

la distribución) y de 150 a 720 minutos (la fase donde predomina la eliminación). Siempre debe recordarse que la disminución de las concentraciones plasmáticas, en cada fase, depende tanto de la distribución como de la eliminación del fármaco. Por esta razón, para caracterizar la fase de distribución debe restarse la contribución de la eliminación sobre la caída de las concentraciones plasmáticas. De nuevo se aplica el principio del método de los residuos, ya descrito en el Apéndice del Capítulo 7.

La línea que representa la fase de eliminación (de 150 a 720 minutos) se extrapola al eje de las ordenadas. Los valores teóricos que quedan comprendidos entre los 7 y 120 minutos, pueden determinarse sobre esta línea (Tabla 8.4, tercera columna). Luego, los valores extrapolados se restan de las concentraciones obtenidas experimentalmente, generando así, las concentraciones residuales (Tabla 8.4, cuarta columna).

Los valores residuales se representan gráficamente en escala semilogarítmica (Figura 8.7). La línea recta representa la caída de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 al distribuirse hacia el compartimiento periférico. La vida media de desaparición de estas concentraciones puede ser determinada gráficamente, tal como se muestra en la figura 8.7. El valor de  $t_{\frac{1}{2}\alpha}$  que resulta es aproximadamente de 24.4 minutos. La constante de distribución ( $\alpha$ ) puede calcularse usando la relación:

$$\alpha = \frac{0,693}{t_{\frac{1}{2}\alpha}} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 8.24})$$

Para el FARMACO 2, la constante de distribución ( $\alpha$ ) es igual a 0.0284 min. Esto significa que la fracción de la dosis de FARMACO 2 que se distribuye en el cuerpo por cada minuto es de 0.0284. La distribución se completará en 190 minutos (7 veces  $t_{\frac{1}{2}\alpha}$ ).

Un medio más preciso para calcular el valor de  $\alpha$  consiste en estimar la pendiente de la línea residual utilizando un programa estadístico de análisis de regresión lineal y multiplicar el valor obtenido por 2.303. Entonces,  $t_{\frac{1}{2}\alpha}$  puede determinarse usando la ecuación 8.24. A veces es útil conocer la velocidad de transferencia desde el compartimiento central hacia el periférico o viceversa (Figura 8.5). En primer lugar deben calcularse las constantes de velocidad de distribución intercompartamentales,  $k_{12}$



y  $k_{21}$ , estimando la constante de disposición del FARMACO 2 ( $\beta$ ). Con este propósito, a partir de la caída de las concentraciones plasmáticas entre 150 y 720 minutos se determina la pendiente de la fase de eliminación. Ya que sólo se conoce un número reducido de concentraciones plasmáticas en la fase de eliminación, el método gráfico para determinar  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  es menos preciso. Por ésto, la pendiente debería calcularse usando un programa de regresión lineal. Para el FARMACO 2, la pendiente es de 0.00077, que al multiplicarla por 2.303 dará el valor de  $\beta = 0.0018 \text{ min}^{-1}$ . Entonces, al usar la relación:

$$t_{\frac{1}{2}\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (\text{min}) \quad (\text{Ecuación 8.25})$$

es posible calcular la  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  del FARMACO 2, que es igual a 385 minutos. A partir de la figura 8.7 pueden determinarse gráficamente otros dos parámetros: la intersección de la fase de eliminación extrapolada con el eje de las ordenadas (B) y la intersección de la línea formada por las concentraciones residuales con el eje de las ordenadas (A). En el ejemplo presente,  $A = 5.79 \text{ mg/L}$  y  $B = 0.82 \text{ mg/L}$ .

Mediante las ecuaciones que se indican a continuación, es posible calcular las constantes de transferencia intercompartimentales,  $k_{12}$  y  $k_{21}$ , y la constante de eliminación,  $k_{el}$ :

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + \cdot \beta \alpha}{A + B} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 8.26})$$

$$k_{el} = \frac{\beta \cdot \alpha}{k_{21}} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 8.27})$$

$$k_{12} = \beta + \alpha - k_{el} - k_{21} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 8.28})$$

donde:  $k_{21}=0.0051 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{el}=0.0100 \text{ min}^{-1}$  y  $k_{12}=0.0151 \text{ min}^{-1}$ . Más amplia información sobre la derivación de estas ecuaciones puede encontrarse en el libro de Gibaldi y Perrier (1).

Reordenando la ecuación 8.27 se obtiene:

$$\beta = \frac{k_{e1} \cdot k_{21}}{\alpha} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 8.29})$$

La ecuación 8.29 confirma que la constante de disposición  $\beta$ , asociada a un modelo de dos compartimientos es una constante híbrida, ya que depende tanto de la eliminación ( $k_{e1}$ ) como de la distribución ( $k_{21}/\alpha$ ) del fármaco, razón por la que debería denominarse constante de eliminación sino de disposición.

Para que el volumen de distribución del FARMACO 2 pueda determinarse es necesario calcular primero el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  por medio del método de los trapecios, tal como se describió en el Apéndice del Capítulo 7. Después de haber calculado el ABC de 0 a 720 minutos, debe calcularse el ABC de 720 a  $\infty$  minutos. El  $ABC_{720 \rightarrow \infty}$  se calcula dividiendo el valor de la concentración a los 720 minutos por  $\beta$ :

$$ABC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C dt + \frac{C_{\infty}}{\beta} \quad (\text{mg min/L}) \quad (\text{Ecuación 8.30})$$

El  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  calculada para el FARMACO 2 es 647 mg. min/L. Una manera más fácil, pero menos precisa, para calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  es utilizando la ecuación siguiente:

$$ABC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (\text{mg min/L}) \quad (\text{Ecuación 8.31})$$

El valor del  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  obtenido utilizando la ecuación 8.31 es de 659 mg · min/L.

El volumen aparente de distribución del FARMACO 2 (V) debería calcularse usando la ecuación 8.22, en la cual  $k_{e1}$  debe ser reemplazado por  $\beta$ :

$$V = \frac{F \cdot D}{ABC \cdot \beta} \quad (\text{L}) \quad (\text{Ecuación 8.32})$$

El volumen aparente de distribución del FARMACO 2 que resulta, identificado como  $V_{\beta}$  o  $V_{d\text{área}}$ , es de 344 L.

Con estos datos es también posible calcular los volúmenes aparentes de distribución de los compartimientos central ( $V_1$ ) y

periférico ( $V_2$ ). Además, puede predecirse, sin administrar dosis múltiples del fármaco, el volumen aparente de distribución en el estado estacionario ( $V_{SS}$ ). Las ecuaciones que se usan son:

$$V_1 = \frac{D}{A + B} \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.33})$$

$$V_{SS} = V_1 + \frac{(k_{21} + k_{12})}{k_{21}} \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.34})$$

$$V_2 = V_{SS} - V_1 \quad (L) \quad (\text{Ecuación 8.35})$$

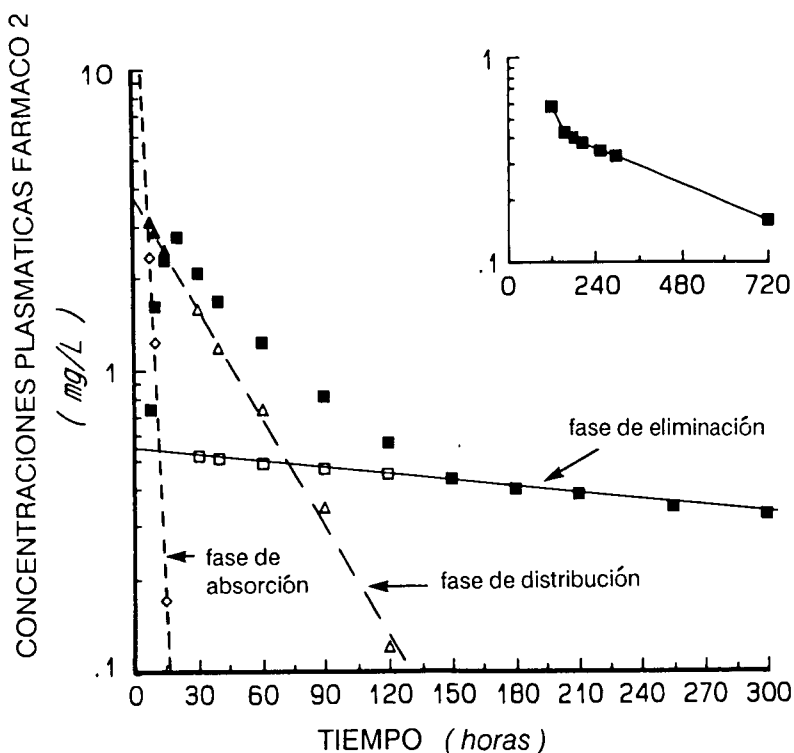
Para el FARMACO 2,  $V_1 = 61$  L,  $V_{SS} = 240$  L y  $V_2 = 179$  L. El  $V_{SS}$  tiene importancia práctica porque representa, con mayor exactitud, el valor real del volumen de distribución del fármaco. Generalmente,  $V_{SS}$  es menor que  $V$ .

Suponiendo ahora que se administra por vía oral una dosis de 400 mg del FARMACO 2 y que se toman muestras de sangre a 0 (control), 7, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 255, 300 y 720 minutos después de la administración.

En la Figura 8.8 se encuentran representados gráficamente, en escala semilogarítmica, los valores de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2. Se notan tres fases bien diferenciadas: 1) una elevación rápida entre 0 y 20 minutos, que esencialmente representa la absorción, pero que ciertamente está influenciada por la distribución y la eliminación del fármaco, 2) una fase entre los 20 y 120 minutos, que principalmente representa la distribución del FARMACO 2 que también está influenciada por la eliminación, y 3) una fase entre los 150 y 720 minutos, que esencialmente refleja a la eliminación del fármaco, pero también su redistribución.

Puede utilizarse el método de los residuos para caracterizar las fases de absorción y distribución. Para comprender el procedimiento, hay que recordar que los cambios de las concentraciones en función del tiempo están definidas por una ecuación triexponencial (Ecuación 8.20). De la última fase, definida por  $C' \cdot e^{-\beta t}$ , por regresión lineal de las concentraciones en función del tiempo, se obtendrá una pendiente que multiplicada por 2.303, dará  $\beta$ . Como primer paso, deben

separarse las fases de distribución y de absorción de la fase de eliminación. Se procede como se indica a continuación: se extrapola la línea que representa la fase de eliminación hacia el eje de las ordenadas. Sobre esta línea extrapolada se determinan los valores correspondientes a 7, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 y 120 minutos (Figura 8.8) y se restan de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 observadas experimentalmente en los mismos intervalos de tiempo. Es decir, de la ecuación triexponencial se ha restado el producto  $C' \cdot e^{-\beta t}$  por lo que los valores residuales son definidos por una ecuación biexponencial,  $A' \cdot e^{-k_a t} + B' \cdot e^{-\alpha t}$ .



**Figura 8.8**

Cambio de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 en función del tiempo, después de su administración oral. La extrapolación al eje de las ordenadas del tramo lineal terminal ( $\square$ — $\square$ ) permite estimar las concentraciones residuales ( $\triangle$ — $\triangle$ ) de la fase de distribución. Al restar los valores observados de la fase de absorción de las concentraciones residuales, es posible estimar las concentraciones residuales que reflejan la fase de absorción ( $\diamond$ — $\diamond$ ).

Tabla 8.5

Concentraciones plasmáticas del FARMACO 2 después de la administración oral de 400 mg y los valores residuales correspondientes a la fase de distribución y de absorción.

Tiempo (minutos)	FARMACO 2 (mg/L)	extra- polada (mg/L)	Concentración		residual 2
			residual 1 (mg/L)	extra- polada	
7	0.74	0.545	0.195	3.140	2.945
10	1.63	0.540	1.090	2.890	1.800
5	2.32	0.535	1.785	2.520	0.735
20	2.78	0.527	2.253		
30	2.11	0.520	1.590		
40	1.70	0.510	1.190		
60	1.22	0.495	0.725		
90	0.82	0.470	0.350		
120	0.57	0.445	0.125		
150	0.43				
180	0.40				
210	0.38				
255	0.35				
300	0.33				
720	0.16				

Estos valores residuales se representan gráficamente en escala semilogarítmica. Cuando la absorción se ha completado, la segunda fase de esta línea residual, fase  $\alpha$ , está definida por el exponencial  $e^{-\alpha t}$ , por lo que  $\alpha$  será igual al producto de la pendiente por 2.303. Utilizando de nuevo el método de los residuos, primero se extrapolará esta fase  $\alpha$  hasta su intersección con el eje de las ordenadas y se marcarán las concentraciones a tiempos de 7, 10, y 15 minutos; seguidamente, se van a restar estos valores extrapolados de los observados a los mismos tiempos en la primera residual. Es decir, de la ecuación biexponencial se ha restado  $B' \cdot e^{-\alpha t}$ , por lo que la segunda residual viene definida por la ecuación  $A' \cdot e^{-k_a t}$ . Calculando la pendiente de esta segunda residual y multiplicándola por 2.303 obtendremos  $k_a$  (Tabla 8.5 y Figura 8.8).

El paso siguiente es calcular los valores de las vidas medias de absorción, de distribución y de eliminación. Dado que las pendientes son muy pronunciadas, el método gráfico es impreciso, por lo que una vez que se conocen las pendientes, se multiplican por 2.303 para obtener  $\beta$ ,  $\alpha$  y  $k_a$  (0.0017, 0.0279 y  $0.1741 \text{ min}^{-1}$ ,

respectivamente). Con estos valores es fácil estimar las  $t_{1/2\beta}$ ,  $t_{1/2\alpha}$  y  $t_{1/2\text{abs}}$  (407, 57.3 y 3.98 minutos, respectivamente).

Cuando se interpretan estos valores se puede concluir que la administración oral del FARMACO 2 no afecta su distribución o eliminación, pues estos resultados son muy similares a los obtenidos después de su administración intravenosa. Aún más, también puede concluirse que la absorción del FARMACO 2 es muy rápida, ya que a los 20 minutos, el tiempo en que se alcanza la  $C_{\text{max}}$ , se ha absorbido casi 98% de la dosis administrada.

Para evaluar la biodisponibilidad del FARMACO 2 debe calcularse el  $ABC_{0-\infty}$  después de la administración oral, mediante el método de los trapecios, y compararla al valor resultante tras la administración intravenosa. Después de la administración oral, para el FARMACO 2, el valor del  $ABC_{0-\infty}$  es de 241 mg min/L. Por esto,  $F = 0.65$ , es decir que 65% de la dosis administrada llega a la circulación sistémica.

Ahora es posible calcular el volumen aparente de distribución del FARMACO 2 ( $V$ ) usando la ecuación 8.32, obteniéndose un volumen de 363 L; valor muy parecido al obtenido después de la dosis intravenosa.

Cuando un fármaco confiere al organismo las características de un modelo de dos compartimientos abierto y se administra por vía oral, los cálculos de las constantes de transferencia y de los volúmenes de los compartimientos central y periférico, son complejos y bastante imprecisos. Generalmente estos valores sólo se determinarán, a menos que se use un programa computacional, cuando el fármaco se administra por vía intravenosa.

## REFERENCIAS

Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics. J Swarbrick (ed), Marcel Dekker Inc., New York, 1982.

## CAPITULO 9

## FARMACOCINETICA CLINICA: ELIMINACION DE FARMACOS

Patrick du Souich

## INTRODUCCION

Para un fármaco administrado por vía intravenosa, la eliminación comienza muy pronto tras su administración, ya que la distribución del fármaco en el compartimiento central se realiza muy rápidamente. Durante la fase de distribución, la eliminación contribuye a la disminución de las concentraciones plasmáticas, sin embargo, una vez que la distribución ha llegado a un equilibrio, el proceso de eliminación pasa a ser la determinante principal de la caída de las concentraciones plasmáticas y del efecto del fármaco.

Cualquier aumento en la velocidad de eliminación conllevará una reducción del  $t_{max}$  y el  $C_{max}$ , y también producirá un aumento en el valor de la pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas. Cuando la velocidad de eliminación disminuye, aumentan  $t_{max}$  y  $C_{max}$ , y la pendiente de la caída de las concentraciones disminuye (Figura 9.1). De este modo, un aumento en la velocidad de eliminación reducirá la intensidad y la duración del efecto farmacológico; por el contrario, una disminución en la velocidad de eliminación aumentará en la intensidad y la duración de la acción farmacológica.

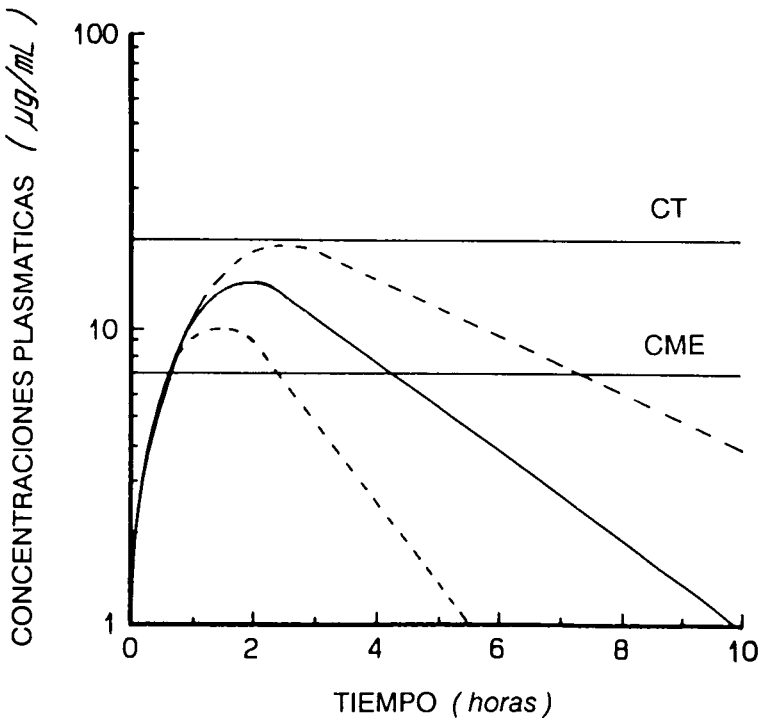
Antes de discutir los factores que regulan la eliminación de los fármacos, se deben entender los términos que se usan para caracterizar la eliminación.

La **velocidad de excreción** ( $dX/dt$ ) es la cantidad de fármaco eliminada por unidad de tiempo y se expresa en términos de masa por unidad de tiempo, por ejemplo, mg/hr. La velocidad de excreción es una variable que depende de las concentraciones del fármaco y de la capacidad del órgano para eliminarlo es decir del clearance. La expresión matemática de esta relación es:

$$dX/dt = C \cdot Cl \quad (\text{mg/hr})$$

(Ecuación 9.1)

El **clearance** (Cl) se define como el volumen depurado (limpiado) de un fármaco por unidad de tiempo y se expresa como volumen por unidad de tiempo, por ejemplo mL/min. El clearance es el parámetro que mejor describe la capacidad del organismo para eliminar una sustancia, ya sea por medio de un proceso activo, por ejemplo por metabolismo, o por un proceso pasivo, como es la filtración glomerular. El clearance es una constante, la que no debe ser afectada por los cambios en las concentraciones plasmáticas. El clearance sólo es variable cuando la cinética no es de primer orden, debido a la administración de una dosis elevada o a que la enfermedad altera la capacidad del órgano para eliminar el fármaco.



**Figura 9.1**

Influencia de la velocidad de eliminación sobre las concentraciones plasmáticas máximas y sobre la pendiente determinada por la caída de las concentraciones. Un aumento en la velocidad de eliminación debería reducir la respuesta farmacológica y una disminución debería aumentarla. CT y CME son los umbrales determinados, respectivamente, por las concentraciones tóxica y mínima efectiva.



La **constante de eliminación** ( $k_{el}$ ) es la fracción de fármaco eliminada por unidad de tiempo y se expresa como el valor recíproco del tiempo ( $\text{min}^{-1}$ ). La constante  $k_{el}$  tiene su origen en la razón:

$$k_{el} = \frac{dx/dt \text{ (mg/min)}}{X \text{ (mg)}} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 9.2})$$

Por definición,  $k_{el}$  es una constante y cuando la cinética es de primer orden, no está afectada por los cambios en las concentraciones plasmáticas.

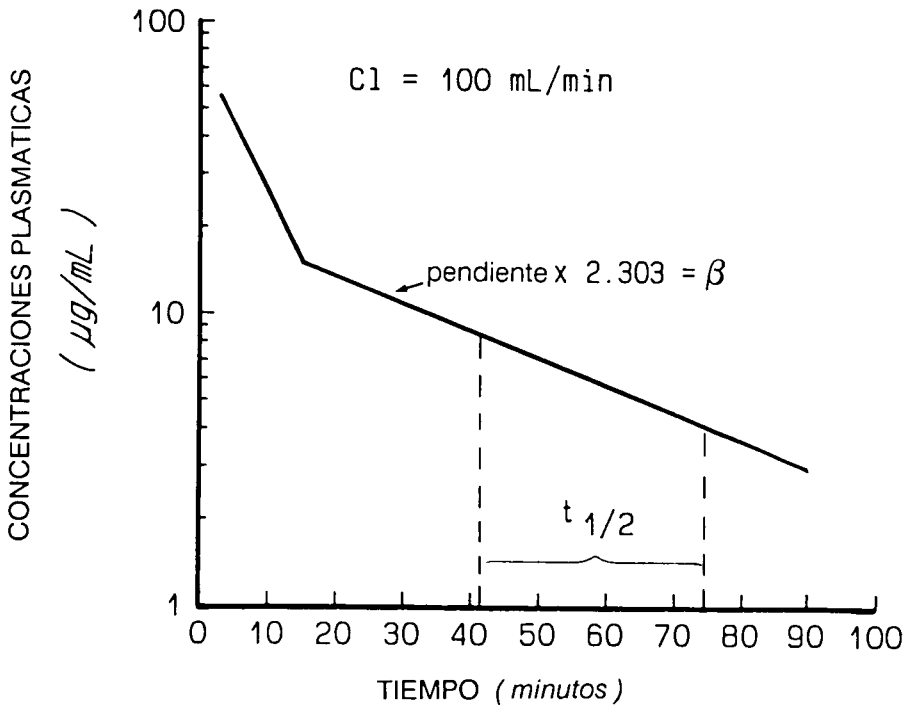
La **vida media** ( $t_{1/2}$ ) es el tiempo requerido para eliminar la mitad de la cantidad de fármaco existente en el organismo, o lo que es lo mismo, el tiempo necesario para reducir las concentraciones plasmáticas a la mitad de su valor. La vida media de un fármaco, expresada en unidades de tiempo, es una constante y su valor no debe ser afectado por cambios en las concentraciones plasmáticas. La vida media está directamente relacionada con el volumen de distribución, e inversamente, con el clearance del fármaco.

La **constante de disposición** ( $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\delta$ , o simplemente  $z$ ) es un parámetro híbrido que refleja los cambios en las concentraciones plasmáticas en función de la eliminación y la distribución de un fármaco. Es una constante y se expresa como el recíproco del tiempo ( $\text{min}^{-1}$ ), y no está afectada por los cambios en las concentraciones plasmáticas. La constante de eliminación ( $k_{el}$ ) refleja directamente la eliminación de medicamentos cuya distribución es pequeña y muy rápida; la constante de disposición refleja en cambio el resultado neto de las influencias de la eliminación y de la redistribución sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco. La constante de disposición sólo puede aplicarse para fármacos que se distribuyen en dos o más compartimientos, es decir aquellos en los que la distribución es grande y lenta.

Para ilustrar las diferencias entre todos estos términos, puede suponerse un fármaco cuya fracción libre en plasma es igual a la unidad y que es exclusivamente eliminado por filtración glomerular. En un sujeto que tiene una filtración glomerular de 100 mL/min, el clearance del fármaco también será de 100 mL/min.

Esto significa que cada minuto, 100 mL de sangre serán depurados del fármaco.

A los 5 minutos después de la administración intravenosa del fármaco, la concentración es del orden de  $40 \mu\text{g/mL}$ , es decir que 100 mL de sangre contienen  $4,000 \mu\text{g}$  del fármaco (Figura 9.2). Por esta razón, a los 5 minutos, el riñón excretará  $4,000 \mu\text{g}/\text{minuto}$  del fármaco. A los 40 minutos, la concentración plasmática es de  $8.2 \mu\text{g}/\text{mL}$  o de  $820 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$  y el riñón excretará  $820 \mu\text{g}/\text{min}$ . El clearance del medicamento, es decir la filtración glomerular, no ha sido afectado por los cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco.



**Figura 9.2**

Cambio de las concentraciones plasmáticas de un medicamento en función del tiempo, después de su administración intravenosa a un individuo que tiene una velocidad de filtración glomerular de  $100 \text{ mL}/\text{min}$ . El fármaco no se fija a las proteínas plasmáticas y sólo es eliminado a través del riñón.  $Cl$  es el clearance sistémico del medicamento,  $\beta$  es la constante de disposición y  $t_{1/2}$  es la vida media de eliminación.

La vida media y la constante de disposición,  $\beta$ , se determinan a partir de la pendiente de la curva. Como se muestra en la figura 9.2, la  $t_{1/2}$  y  $\beta$  son iguales para concentraciones de 15 o de 3  $\mu\text{g/mL}$ , pues la pendiente es la misma a todo lo largo de la caída de las concentraciones plasmáticas.

#### RELACION ENTRE DISTRIBUCION, ELIMINACION Y VIDA MEDIA DE UN FARMACO

La distribución, la eliminación y la vida media de un fármaco están estrechamente relacionadas. Teniendo en cuenta que las concentraciones plasmáticas están relacionadas con el volumen de distribución ( $V$ ) y la cantidad de fármaco en el organismo ( $X$ ):

$$C = \frac{X}{V} \quad (\mu\text{g/L}) \quad (\text{Ecuación 9.3})$$

la ecuación 9.1 puede transformarse a:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{V} \cdot Cl \quad (\mu\text{g/min}) \quad (\text{Ecuación 9.4})$$

Reordenando la ecuación 9.4 se obtiene:

$$\frac{dX/dt}{X} = -\frac{Cl}{V} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 9.5})$$

Sustituyendo el valor del primer término por  $k_{el}$  (Ecuación 9.2), se obtiene:

$$k_{el} = -\frac{Cl}{V} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 9.6})$$

Cuando un fármaco confiere al organismo las características de un modelo de dos compartimientos abierto, la ecuación 9.6 se transforma en:

$$\beta = \frac{Cl}{V} \text{ (min}^{-1}\text{)} \quad \text{(Ecuación 9.7)}$$

Tanto  $k_{el}$  como  $\beta$  mantienen una relación inversa con la vida media del fármaco, tal como fue definido por las ecuaciones 7.7 y 8.24. Por esta razón, las ecuaciones 9.6 y 9.7 pueden transformarse en:

$$t_{1/2} = \frac{V \cdot 0.693}{Cl} \text{ (min)} \quad \text{(Ecuación 9.8)}$$

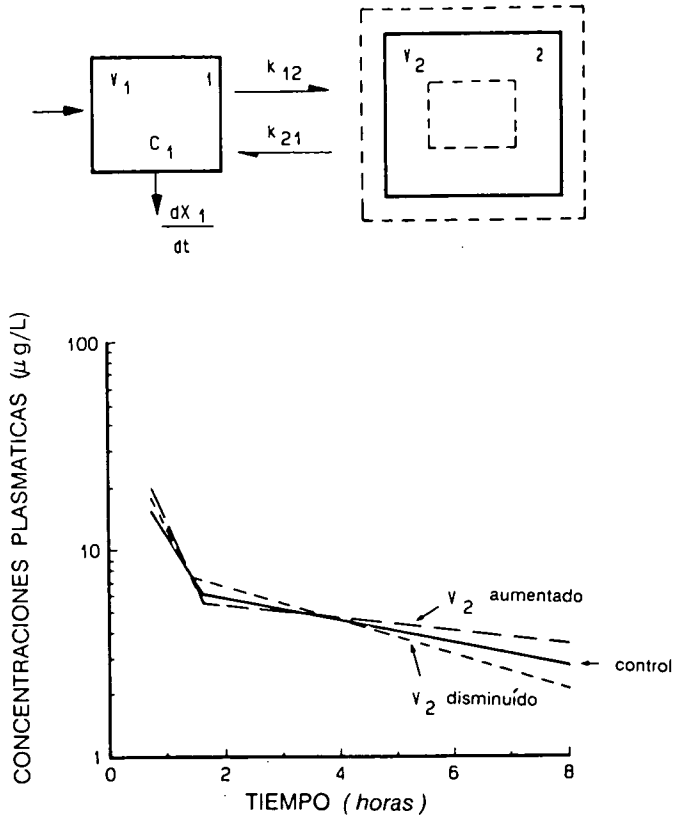
Las ecuaciones 9.6, 9.7 y 9.8 muestran que el tiempo requerido para que un medicamento sea eliminado completamente del organismo, será largo si el volumen de distribución es grande. Por ejemplo, los fármacos como la quinacrina, los antidepresivos tricíclicos y la meperidina, tienen una  $t_{1/2}$  larga a causa de un gran volumen de distribución, a pesar de que su clearance es elevado.

Las ecuaciones 9.6, 9.7 y 9.8 muestran que el tiempo requerido para que un medicamento sea eliminado completamente del organismo, será largo si el volumen de distribución es grande. Por ejemplo, los fármacos como la quinacrina, los antidepresivos tricíclicos y la meperidina, tienen una  $t_{1/2}$  larga a causa de un gran volumen de distribución, a pesar de que su clearance es elevado.

La figura 9.3 ilustra la dependencia entre la  $t_{1/2}$  y la distribución. Una vez que una dosis  $D$  de fármaco se ha distribuido, es decir, que se ha alcanzado el equilibrio de distribución, una fracción de  $D$  se encontrará en el compartimiento periférico y el resto de  $D$  permanecerá en el central; la fracción de la dosis que se encuentra en el compartimiento central es la responsable del valor de la concentración plasmática ( $C_1$ ). Esta concentración plasmática determinará la velocidad de excreción ( $dx/dt$ ). La pendiente de la caída de las concentraciones plasmáticas dependerá del clearance y de la distribución.

Cuando el volumen de distribución es muy grande, esto es, cuando  $V_2$  es muy grande, la mayor parte de la dosis del fármaco se hallará en el compartimiento periférico y la menor, en el compartimiento central. Del mismo modo,  $C_1$  y  $dx/dt$  serán más pequeñas. Por ésto, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo disminuirá y se requerirá más tiempo para eliminar la

totalidad de la dosis. Estos cambios se traducen por un aplanamiento de la curva y por una prolongación de la  $t_{1/2}$ .



**Figura 9.3**

Influencia de los cambios del volumen de distribución del compartimento periférico ( $V_2$ ) sobre la pendiente determinada por la caída de las concentraciones plasmáticas en el compartimento central ( $C_1$ ).  $V_1$  es el volumen del compartimento central,  $\frac{dX_1}{dt}$  es la velocidad de eliminación del medicamento desde el compartimento central, y  $k_{12}$  y  $k_{21}$  son las constantes de transferencia entre los compartimentos.

Por el contrario, cuando el volumen de distribución es pequeño, esto es, cuando  $V_2$  es pequeño, la mayor proporción de la dosis del fármaco permanecerá en el compartimiento central. De este modo,  $C_1$  será alta y  $dx/dt$  será rápida. Cuando la velocidad de excreción del fármaco es más rápida, una mayor cantidad del fármaco se elimina por unidad de tiempo y por ésto, el tiempo requerido para eliminar la dosis disminuye. La pendiente que resulta de la caída de las concentraciones plasmáticas será mayor y la vida media será más corta. Tal como se muestra en la figura 9.3, la vida media de un fármaco cambia si varía el volumen de distribución; ahora bien, el clearance no se modificará.

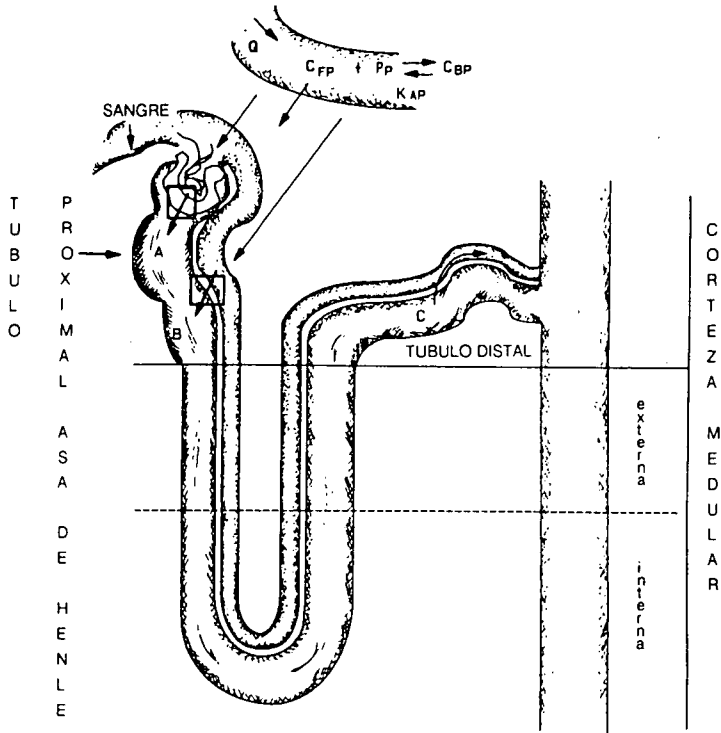
Siempre haciendo referencia a la relación entre la distribución y la cinética de un fármaco, es importante hacer notar que, una vez alcanzado el estado estacionario o de equilibrio tras múltiples administraciones, los cambios en el volumen de distribución influenciarán las concentraciones máxima y mínima, pero no la concentración plasmática promedio (ver Capítulo 10). Además, los cambios en el volumen de distribución no afectan el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC), porque cualquier modificación inicial del ABC se compensa con variaciones que ocurren al final de la cinética (ver figura 9.3). Esto puede confirmarse matemáticamente cuando la ecuación 8.32 se expresa:

$$ABC = \frac{F \cdot D}{V \cdot \beta} \quad (\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}) \quad (\text{Ecuación 9.9})$$

Cuando  $V$  aumenta,  $\beta$  disminuye y cuando decrece  $V$ ,  $\beta$  aumenta, de manera que el denominador no está afectado por cambios de  $V$  y así el ABC permanece constante.

## ELIMINACION RENAL

Los riñones, específicamente los nefrones funcionales, actúan como filtros selectivos para eliminar las sustancias hidrosolubles indeseables. Los nefrones tienen la capacidad de filtrar la sangre, extraer las sustancias nocivas que ella contiene y reemplazar en la sangre las sustancias o fluidos necesarios.



**Figura 9.4**

Representación esquemática de la excreción renal de medicamentos, que resulta de la filtración glomerular (A), secreción tubular (B) y reabsorción tubular (C). La eficiencia del riñón para depurar el medicamento está asociada al flujo sanguíneo renal ( $Q$ ), la concentración de medicamento no fijado a las proteínas plasmáticas ( $C_{fp}$ ), la actividad del sistema de transporte en el túbulo proximal y la liposolubilidad del medicamento, que determinará su reabsorción tubular.  $P_p$  corresponde a la concentración de las proteínas plasmáticas,  $C_{BP}$  es la concentración de medicamento fijado a esas proteínas y  $K_{AP}$  es la constante de afinidad de las proteínas por el medicamento.

La filtración ocurre en el glomérulo, a través de poros de unos 40 Å de diámetro. Las sustancias con pesos moleculares inferiores a 5,000 daltons y el agua, filtran hacia el lumen tubular por un mecanismo de difusión pasiva. Las proteínas, los fármacos unidos a ellas y las células sanguíneas, permanecen en la sangre, a menos que, la membrana glomerular esté dañada.

El túbulo proximal, por medio de transporte activo, secreta hacia el lumen sustancias endógenas y fármacos. La secreción de fármacos implica la unión de ellos a una proteína, el transportador. Esta unión se caracteriza por una constante de afinidad del transportador tubular por el fármaco. El asa descendente de Henle reabsorbe el agua y secreta úrea y cloruro de sodio; la rama ascendente reabsorbe el ión cloruro, luego hace lo mismo con el ión sodio. En el túbulo distal sustancias liposolubles son reabsorbidas hacia la sangre por medio de difusión pasiva. Finalmente, agua, sodio, potasio e hidrogeniones, son reabsorbidos en el túbulo colector como efecto de la hormona antidiurética y la aldosterona.

La eficiencia de los nefrones para eliminar fármacos depende de la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular (Figura 9.4).

1.- La filtración glomerular de un sustrato está limitada por:

- la cantidad de sustrato que llega al glomérulo, esto es, por la concentración plasmática y el flujo plasmático renal,
- el grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas (sólo un sustrato no unido puede ser filtrado), y
- el número de glomérulos activos.

Estos factores pueden relacionarse matemáticamente como:

$$FG = VFG \cdot C_f \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.10})$$

donde, FG es la velocidad de filtración de un fármaco a través del glomérulo, VFG es la velocidad de filtración glomerular (aproximadamente 130 mL/min en un adulto joven) y  $C_f$  es la concentración de fármaco libre o no unido. Se sabe que  $C_f = f_p \cdot C$ , donde  $f_p$  es la fracción de fármaco libre en el plasma y C es la concentración plasmática total del fármaco (libre + unido). Así, la ecuación 9.10 puede transformarse en:



$$FG = f_p \cdot VFG \cdot C \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.11})$$

FG es la velocidad de filtración o de excreción de un fármaco por filtración glomerular o  $dE/dt$ . Por definición, la razón entre  $dE/dt$  y  $C$  define al clearance glomerular de un sustrato ( $Cl_R$ ). Por esta razón, el  $Cl_R$  de un fármaco que es filtrado por el glomérulo ( $Cl_{RG}$ ) queda definido por:

$$Cl_{RG} = f_p \cdot VFG \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.12})$$

La ecuación 9.12 indica que el clearance renal por filtración glomerular de un fármaco depende tanto de la velocidad de filtración glomerular como de la fracción de fármaco libre en el plasma. Cuando un fármaco se elimina exclusivamente por filtración glomerular y no está unido a las proteínas plasmáticas, su clearance es idéntico a la velocidad de filtración glomerular. Como la creatinina endógena y la inulina satisfacen estos dos criterios, estas dos sustancias se usan en clínica para evaluar la velocidad de filtración glomerular.

2.- La **secreción tubular** de un sustrato está limitada por:

- la cantidad de fármaco que llega al túbulo proximal ( esto es, el flujo sanguíneo y la concentración plasmática del fármaco),
- la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, y
- la actividad del sistema de transporte, la que está determinada por la constante de afinidad del transportador por el fármaco y el número de transportadores disponibles.

Si la constante de afinidad del transportador por el fármaco es mayor que aquella de las proteínas plasmáticas, el fármaco será, literalmente, succionado hacia el túbulo y la unión a proteínas del plasma no será un factor limitante a la secreción tubular. Por otra parte, si la afinidad de las proteínas plasmáticas por el sustrato es mayor que aquella del transportador, sólo el fármaco libre será secretado por el túbulo.

La velocidad de secreción de un fármaco por el túbulo proximal, que puede definirse en términos de clearance ( $Cl_{ST}$ ), puede representarse por medio de la siguiente ecuación:

$$Cl_{ST} = \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.13})$$

donde,  $Q$  es el flujo sanguíneo renal y  $Cl_I$  es la actividad del transportador, la que se denomina **clearance intrínseco de secreción tubular renal**.

La secreción tubular es un proceso activo, lo que implica que el transporte puede llegar a saturarse, hace posible la inhibición competitiva y por otro lado, supone que los transportadores puedan mostrar especificidad estructural por el sustrato. De hecho, parece que en el túbulo proximal existen transportadores específicos para los aniones, para los cationes y para las sustancias neutras.

3.- La **reabsorción tubular** de un sustrato es un proceso pasivo, por ésto, está limitado por las características fisicoquímicas del fármaco y por la presencia de una gradiente de concentración. Como a lo largo del nefrón tiene lugar una concentración progresiva del fluido intraluminal, los niveles de solutos aumentan de manera considerable, por lo que, virtualmente, la gradiente de concentración entre el fluido intraluminal y la sangre existe siempre. Así, los factores que gobiernan la reabsorción tubular de un fármaco son su liposolubilidad y su grado de ionización.

Es importante recordar que el grado de ionización depende del  $pK_a$  del fármaco y del pH de la orina. Para los ácidos débiles, la razón entre fármaco ionizado y no ionizado disminuirá cuando el pH de la orina sea bajo; a la inversa, para las bases débiles, la razón entre fármaco no ionizado y ionizado aumentará cuando se eleve el pH urinario; en ambas situaciones se facilita así el paso de fármaco a través del epitelio tubular.

Para la mayoría de los fármacos, el valor del clearance renal ( $Cl_R$ ) es el resultado neto de los tres factores descritos arriba: la fracción de fármaco libre que se filtra en el plasma, una cierta cantidad del fármaco podrá ser eliminado por excreción tubular y otra, al llegar al túbulo distal, podrá ser reabsorbida. El clearance renal de un fármaco se define por la expresión siguiente:

$$Cl_R = (Cl_{RG} + Cl_{ST})(1 - FR) \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.14})$$

donde, FR es la fracción de fármaco filtrado y secretado que es reabsorbido.

Tomando en cuenta las ecuaciones que definen a la filtración (ecuación 9.12) y a la secreción (ecuación 9.13), la ecuación 9.14 puede transformarse en:

$$Cl_R = (f_p \cdot VFG + \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I}) \cdot (1 - FR) \text{ (mL/min)} \quad \text{(Ecuación 9.15)}$$

Al reordenar la ecuación 9.15 se obtiene:

$$Cl_R = f_p \left( VFG + \frac{Q \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I} \right) (1 - FR) \text{ (mL/min)} \quad \text{(Ecuación 9.16)}$$

Si una alta proporción del fármaco está fijada a las proteínas del plasma y/o la actividad del transportador es baja, el producto  $f_p \cdot Cl_I$  es muy pequeño y mucho menor que Q. De este modo, el término  $f_p \cdot Cl_I$  puede cancelarse del denominador de la ecuación 9.16, sin que el valor de la ecuación cambie de forma significativa. De manera similar, Q puede anularse al encontrarse en el numerador y en el denominador de la fracción remanente, lo que lleva a la expresión simplificada:

$$Cl_R = f_p (VFG + Cl_I) (1 - FR) \text{ (mL/min)} \quad \text{(Ecuación 9.17)}$$

De ahí que, para un fármaco que presenta una fijación elevada a las proteínas plasmáticas y que se secreta en forma deficiente por el túbulo proximal (ver tabla 9.1), el clearance renal depende de la fracción libre del medicamento y de la reabsorción tubular. Esta relación es importante porque, en la práctica clínica,  $f_p$  cambia frecuentemente. Es más, la reabsorción tubular también es muy variable, ya que depende de los cambios en el pH urinario. En consecuencia, los cambios en  $f_p$  y en  $(1-FR)$  pueden alterar significativamente la cinética y dinámica de los fármacos o de los metabolitos que se eliminan fundamentalmente por el riñón.

Cuando la secreción tubular es de poca importancia para la eliminación renal (Tabla 9.1) y la reabsorción tubular es mínima, debido al pH urinario o a la baja liposolubilidad del fármaco, la

Tabla 9.1

Coefficiente de extracción renal de algunos fármacos y porcentaje promedio de compuesto no modificado excretado en la orina.

BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Acebutolol (40%)	Amoxicilina (52%)	Cefalexina (91%)
Amikacina (98%)	Ampicilina (82%)	Cefalotina (52%)
Atenolol (85%)	Cefazolina (80%)	Cefamandol (96%)
Bleomicina (68%)	Cefotaxima (61%)	Cefapirina (48%)
Ceftazimidina (84%)	Clonidina (62%)	Cefoxitin (78%)
Clortalidona (65%)	Clorotiazida (92%)	Cefradina (86%)
Digoxina (60%)	Dicloxacilina (60%)	Cloxacilina (75%)
Gentamicina (90%)	Furosemida (66%)	Etambutol (79%)
Kanamicina (90%)	Metotrexato (85%)	Meticilina (88%)
Litio (95%)	Procainamida (67%)	Oxacilina (54%)
Moxalactam (76%)	Ranitidina (69%)	Penicilina (80%)
Netilmicina (90%)	Ticarcilina (92%)	
Sulfisoxazol (50%)	Trimetoprim (85%)	
Tetraciclina (60%)		
Tobramicina (90%)		

ecuación 9.17 puede reducirse a:

$$Cl_R = f_p (VFG + Cl_I) \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.18})$$

La capacidad de la secreción tubular puede ser estimada despejando, en la ecuación 9.18, el  $Cl_I$ :

$$Cl_I = \frac{Cl_R}{f_p} - VFG \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.19})$$

Es posible bloquear la secreción tubular de determinados ácidos y bases débiles administrando probenecid y cimetidina, respectivamente, ya que estas sustancias se secretan por el túbulo; la proteína transportadora tubular posee una gran afinidad por ellas. En presencia de un inhibidor, el término  $Cl_I$  puede cancelarse de la ecuación 9.17. Después de reordenar la ecuación resultante es posible estimar la reabsorción tubular del fármaco:

$$Cl_R = f_p \cdot VFG - f_p \cdot VFG \cdot FR \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.20})$$

y:

$$FR = 1 - \frac{Cl_R}{f_p \cdot GFR} \quad (\text{Ecuación 9.21})$$

La ecuación 9.21 nos permite calcular la fracción de fármaco filtrado que se reabsorbe en el túbulo distal.

Cuando un fármaco se secreta muy activamente a través del túbulo proximal (Tabla 9.1), la unión a proteínas no será un factor limitante pues, en este caso, el transportador tubular posiblemente presentará una mayor afinidad por el fármaco que la que tienen las proteínas plasmáticas. En este caso, el valor de  $Cl_I$  es mucho mayor que  $Q$ . Por esta razón, el valor de la ecuación 9.16 no se modificará en forma sustancial si  $Q$  se suprime del denominador, obteniéndose:

$$Cl_R = f_p \left( VFG + \frac{Q \cdot Cl_I}{f_p \cdot Cl_I} \right) (1 - FR) \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.22})$$

La ecuación 9.22 puede simplificarse aún más, resultando:

$$Cl_R = (f_p \cdot VFG + Q) (1 - FR) \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.23})$$

La ecuación 9.23 indica que, para fármacos secretados muy activamente por el túbulo, el clearance renal depende principalmente del flujo sanguíneo renal. Sin embargo, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco (liposolubilidad y grado de ionización) y del pH de la orina, la reabsorción tubular también puede ser un factor importante. La filtración glomerular será un factor importante cuando la fracción de fármaco libre en el plasma aumenta.

Puede considerarse el ejemplo del ácido p-aminohipúrico (PAH) que se secreta rápidamente por el túbulo proximal. Todo el PAH que llega al túbulo se extrae de la sangre, no quedando nada de él en la vena eferente. Por otro lado, el PAH se fija muy firmemente a la albúmina plasmática que, tanto su  $f_p$  como su filtración glomerular, son prácticamente igual a cero. Como el PAH es poco liposoluble, la reabsorción tubular será mínima. Por esta razón, para el PAH la ecuación 9.23 se reduce a:

$$Cl_R \approx Q \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.24})$$

Esta ecuación indica que el valor del clearance del PAH es similar al valor del flujo plasmático renal. Por esta razón, el PAH se usa experimentalmente para determinar el valor de Q. Hay muchas maneras de calcular el flujo plasmático renal, una de ellas consiste en administrar una dosis de carga intravenosa única de PAH y recolectar la orina hasta que se recupere toda la dosis de PAH. Se toma una muestra de sangre en el punto medio del intervalo de recolección de la orina. Entonces, el clearance de PAH ( $Cl_{PAH}$ ) puede calcularse usando la ecuación siguiente:

$$Cl_{PAH} = \frac{U_{PAH} \cdot V}{C_{PAH} \cdot \tau} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.25})$$

donde,  $U_{PAH}$  y  $C_{PAH}$  son las concentraciones de PAH en la orina y en plasma, respectivamente,  $V$  es el volumen de orina (mL) recolectado y  $\tau$  es el intervalo de tiempo (min) durante el cual se recolectó la orina.

El valor del  $Cl_{PAH}$  también recibe el nombre de **flujo plasmático renal efectivo** (FPRE). En el hombre, el FPRE promedio es de 650 mL/min, y en la mujer es de 600 mL/min.

Para calcular el flujo sanguíneo renal (FSR) se usa la siguiente relación:

$$FSR = \frac{FPRE}{1 - HCT} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.26})$$

donde, HCT es el hematocrito.

Para la mayoría de los fármacos (excepto ciertas penicilinas que se comportan como el PAH), la excreción renal es el resultado neto de la filtración glomerular más la secreción tubular menos la reabsorción tubular. Para los fármacos que no se fijan a las proteínas plasmáticas, si el valor del clearance renal es inferior al de la filtración glomerular o clearance de inulina, ello sugiere que el clearance renal está determinado por la reabsorción tubular que reduce el efecto de la filtración glomerular y de la secreción tubular. Cuando el clearance renal es semejante al valor de la filtración glomerular, ello sugiere que la eliminación renal está principalmente determinada por la filtración glomerular y,

secundariamente, por la secreción tubular cuya contribución tiene que ser anulada por una reabsorción tubular de similar envergadura. Finalmente, cuando el clearance renal de un fármaco es mayor que el valor de la filtración glomerular, la eliminación renal está determinada por la secreción tubular y la filtración glomerular, aunque parte del fármaco pueda reabsorberse en el túbulo distal.

Experimentalmente, modificando el pH urinario y usando competidores tubulares (como probenecid o cimetidina), es posible caracterizar los procesos específicos de excreción renal de un fármaco.

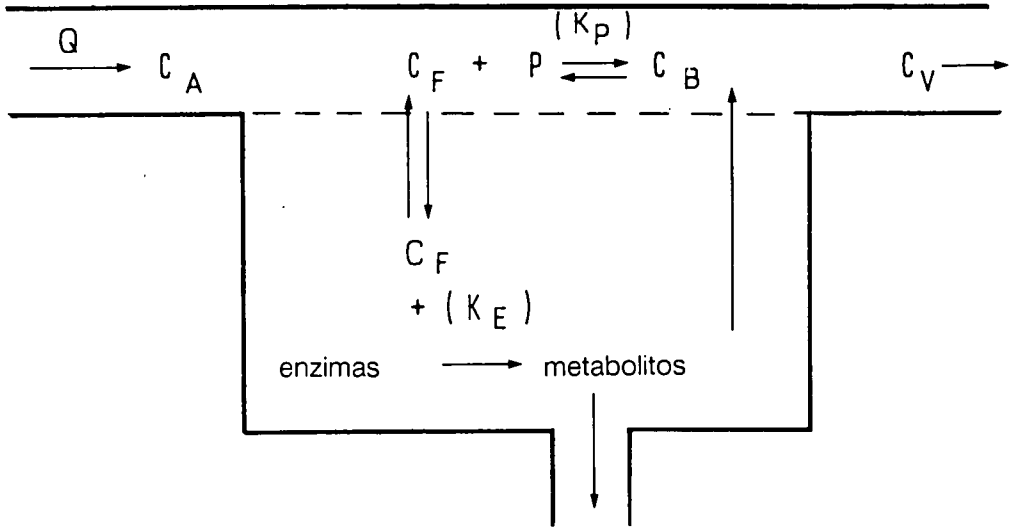
#### **ELIMINACION HEPATICA**

El hígado contiene un número muy grande de unidades funcionales llamados hepatocitos. El hígado recibe un gran volumen de sangre, aproximadamente 1.500 mL/min en un adulto, del que 75% es sangre venosa, que llega a través de la vena porta, y 25% es sangre arterial que procede de la arteria hepática. Los hepatocitos están en estrecho contacto con el árbol biliar, donde se secretan muchos compuestos.

Los sistemas enzimáticos en los hepatocitos metabolizan muchos fármacos, convirtiéndolos en compuestos más polares o más hidrosolubles, tras lo que pueden ser secretados hacia la bilis o vuelven a la sangre.

Los fármacos y otros xenobióticos sufren tres tipos generales de reacciones: oxidación/reducción, hidrólisis y conjugación. Las reacciones de oxidación/ reducción se llevan a cabo mediante enzimas ubicadas en el retículo endoplásmico o microsomas. Estas son las enzimas del sistema de oxidasas de función mixta o el sistema citocromo P-450. Las reacciones de hidrólisis tienen lugar en el citosol y las de conjugación, tanto en los microsomas como en el citosol.

La eficiencia del hígado para eliminar los fármacos depende de tres factores (Figura 9.5):



**Figura 9.5**

Representación gráfica de la eliminación hepática de medicamentos. La eficiencia del hígado para depurar un medicamento está asociada al flujo sanguíneo hepático ( $Q$ ), la concentración arterial del medicamento ( $C_A$ ), la concentración de medicamento no fijada en el plasma ( $C_F$ ) y la actividad del sistema enzimático del hígado.  $P$  corresponde a la concentración de las proteínas plasmáticas,  $C_B$  es la concentración de medicamento fijado a las proteínas plasmáticas,  $K_P$  y  $K_E$  son las constantes de afinidad de las proteínas plasmáticas y de las enzimas hepáticas por el medicamento, respectivamente.

1. La cantidad de fármaco ( $X_H$ ) que llega al hígado por unidad de tiempo. La  $X_H$  depende del flujo sanguíneo venoso y arterial al hígado ( $Q$ ) y de la concentración de fármaco en la sangre ( $C_A$ ):

$$X_H = Q \text{ (mL/min)} \cdot C \text{ (mg/mL)} \quad \text{(mg/min)} \quad \text{(Ecuación 9.27)}$$



2. La concentración de fármaco libre, o no fijado, en el plasma ( $C_L$ ) capaz de entrar a los hepatocitos. La velocidad de eliminación de un fármaco,  $dX/dt$ , está definida por la expresión:

$$dX/dt = Cl_L \cdot C_L \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.28})$$

donde,  $Cl_L$  es el clearance de fármaco libre. Al dividir ambos términos de la ecuación 9.28 por la concentración plasmática total del fármaco, libre y fijado, se obtiene:

$$Cl = Cl_L \cdot f_p \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.29})$$

donde,  $Cl$  es el clearance sistémico o total del fármaco y  $f_p$  es la fracción de fármaco libre en el plasma.

3. La actividad total del sistema enzimático implicado en la biotransformación hepática del fármaco. Esta capacidad se conoce como clearance **intrínseco** ( $Cl_I$ ) y su valor refleja la capacidad real o capacidad máxima del hígado para aclarar de la sangre un fármaco.

Cuando la actividad enzimática del hígado es baja, el clearance intrínseco es igual al clearance sistémico del fármaco ( $Cl$ ); en este caso, el clearance intrínseco es adecuadamente expresado por el valor del clearance hepático. Por otra parte, cuando la actividad enzimática del hígado es muy alta, esto es, cuando el hígado es altamente eficiente para aclarar un fármaco, el valor del clearance hepático tendrá un valor próximo al flujo sanguíneo hepático, pero no reflejará el valor del clearance intrínseco. Así, en la medida que el flujo sanguíneo hepático no sea un factor limitante de la velocidad, el clearance intrínseco corresponderá al valor del clearance hepático. Obviamente, el valor del clearance hepático no puede ser mayor que el flujo sanguíneo hepático.

Es importante diferenciar entre el clearance sistémico, el del órgano (hepático o renal) y el clearance intrínseco. Cuando un fármaco es exclusivamente eliminado por el hígado (o por el riñón), el clearance sistémico es equivalente al clearance del órgano. En cualquier otra situación, el valor del clearance sistémico es igual a la suma del clearance de órganos que contribuyen, por ejemplo, clearance metabólico o hepático más el

renal.

Como la biotransformación de un fármaco implica la intervención de un sistema enzimático, el metabolismo de un fármaco debe considerarse un proceso activo. Por esta razón, la biotransformación puede saturarse y está sujeta a inhibición o inducción enzimática. Las enzimas implicadas en la biotransformación poseen una constante de afinidad ( $K_E$ ) por el fármaco, la que compete con la constante de afinidad de las proteínas plasmáticas ( $K_A$ ). Las potencias relativas de estas constantes de afinidad determinarán si el fármaco permanece en la sangre o si entra a los hepatocitos. Cuando  $K_E \gg K_A$ , el fármaco libre entra rápidamente en los hepatocitos y la fijación a las proteínas plasmáticas no es un factor limitante a su biotransformación, ya que el fármaco fijado se libera muy rápidamente y puede así entrar en el hepatocito. Por el contrario, cuando  $K_E \ll K_A$ , el fármaco se libera lentamente de las proteínas plasmáticas por lo que su disponibilidad a los hepatocitos es escasa. En este caso, la fijación a las proteínas plasmáticas será un factor limitante de su biotransformación. El fármaco fijado permanece en la sangre sin entrar en el hepatocito y sale del hígado mediante la vena hepática.

La velocidad de biotransformación de un fármaco ( $dX_m/dt$ ) puede ser definida matemáticamente mediante la ecuación de Michaelis-Menten:

$$dX_m/dt = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.30})$$

donde,  $V_{\max}$  es la velocidad máxima de biotransformación del fármaco,  $C$  es la concentración plasmática del medicamento y  $K_m$  es la constante de Michaelis-Menten, que corresponde a la concentración a la que la velocidad de biotransformación es la mitad de  $V_{\max}$ . Para la mayoría de los fármacos,  $C$  es mucho menor que  $K_m$ , por ésto, la ecuación 9.30 puede reducirse a:

$$dX_m/dt = \frac{V_{\max}}{K_m} \cdot C = k_m \cdot C \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.31})$$

donde,  $k_m$  es la constante de primer orden de velocidad de

metabolismo. En realidad, la mayoría de los fármacos que son eliminados total o parcialmente por biotransformación, están descritos por constantes de primer orden, es decir que la cinética de biotransformación es lineal.

La velocidad de eliminación de un fármaco desde el hígado será igual a la cantidad de fármaco que entra al hígado (ecuación 9.27) menos la cantidad que lo abandona:

$$dX_m/dt = Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.32})$$

donde  $C_V$  es la concentración del fármaco en la vena hepática y  $C_A$  es la concentración de fármaco que llega al hígado vía la vena porta y la arteria hepática. Al reordenar la ecuación 9.32, se obtiene:

$$dX_m/dt = Q (C_A - C_V) \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 9.33})$$

Por definición, el clearance de un fármaco es igual a su velocidad de eliminación ( $dX_m/dt$ ) dividida por la concentración plasmática. Por esta razón, al dividir ambos términos de la ecuación 9.33 por  $C_A$  se obtiene:

$$Cl_H = \frac{Q (C_A - C_V)}{C_A} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.34})$$

donde,  $Cl_H$  es el clearance hepático.

La razón  $(C_A - C_V)/C_A$  refleja la eficiencia del hígado para extraer el fármaco de la sangre. Esta razón se denomina coeficiente de extracción hepático (E). Al substituir  $(C_A - C_V)/C_A$  por E en la ecuación 9.34, se llega a:

$$Cl_H = Q \cdot E \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.35})$$

La Figura 9.5 muestra que el **coeficiente de extracción hepático** de un fármaco está estrechamente relacionado con el flujo sanguíneo hepático, con la fijación a proteínas (o más precisamente, la fracción de fármaco libre) y con el clearance intrínseco. Esta relación puede expresarse en forma matemática del modo siguiente:

$$E = \frac{f_p \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I} \quad (\text{Ecuación 9.36})$$

Para mayor información respecto de la derivación de esta relación, se recomienda consultar el libro de Gibaldi y Perrier (1982). El valor de E, definido en la ecuación 9.36, puede introducirse en la ecuación 9.35, obteniéndose:

$$Cl_H = \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.37})$$

Cuando un fármaco no se fija a las proteínas plasmáticas o cuando  $K_E \gg K_A$ , el valor de  $f_p$  puede considerarse igual a 1 ya que la fijación no será un factor limitante. Por ésto, la ecuación 9.37 puede simplificarse a:

$$Cl_H = \frac{Q \cdot Cl_I}{Q + Cl_I} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.38})$$

En el hombre, muchos fármacos son extraídos en forma deficiente por el hígado (Tabla 9.2). Esto significa que una cantidad mínima del fármaco se extrae del plasma durante cada paso a través del hígado, debido a que su clearance intrínseco es bajo. Por otro lado, la fracción libre de muchos de estos fármacos es muy pequeña, pues pueden estar altamente fijados a las proteínas plasmáticas. El resultado neto es que el producto del clearance intrínseco ( $Cl_I$ ) por la fracción libre ( $f_p$ ) será considerablemente menor que el flujo sanguíneo hepático ( $f_p \cdot Cl \ll Q$ ). Por esta razón, el valor de la ecuación 9.37 no se alterará significativamente si en el producto ( $f_p \cdot Cl_I$ ) se suprime del denominador:

$$Cl_H \approx \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{Q} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.39})$$

o bien:

$$Cl_H \approx f_p \cdot Cl_I \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.40})$$

Tabla 9.2

Coefficiente de extracción hepático de determinados medicamentos, y fracción (%) de su dosis que se metaboliza en el organismo.

BAJO	COEFICIENTE DE EXTRACCION INTERMEDIO	ELEVADO
alprazolam (80%)	acetaminofeno (97%)	alfentanil (99%)
amfotericina B (97%)	ác. acetilsalicílico (98%)	alprenolol (100%)
cafeína (99%)	amiodarona (100%)	amitriptilina (99%)
carbamecepa (99%)	betametasona (95%)	ciclosporina (100%)
cefoperazona (70%)	captopril (50%)	clorpromacina (100%)
clofibrato (94%)	ciclofosfamida (93%)	desipramina (100%)
clonacepam (99%)	cimetidina (38%)	difenhidramina (98%)
clordiacepóxido (99%)	clindamicina (88%)	diltiazem (97%)
clorpropamida (80%)	cloramfenicol (75%)	doxorubicina (90%)
desmetildiacepam (100%)	cloroquina (45%)	fentanil (92%)
diacepam (100%)	dexametasona (97%)	fluorouracilo (98%)
diazóxido (70%)	disopiramida (45%)	hidralacina (90%)
digitoxina (68%)	eritromicina (88%)	imipramina (98%)
doxiciclina (59%)	haloperidol (100%)	labetolol (96%)
fenobarbital (76%)	metilprednisolona (95%)	lidocaina (98%)
fenilbutazona (99%)	mexilitina (88%)	meperidina (85%)
fenitoína (98%)	pindolol (46%)	metildopa (72%)
flunitracepam (99%)	prednisolona (85%)	metoprolol (90%)
fluracepam (99%)	prednisona (97%)	morfina (92%)
ibuprofeno (100%)	protriptilina (82%)	nafcilina (73%)
indometacina (85%)	quinidina (82%)	nifedipina (100%)
isoniacida (80%)	ranitidina (31%)	nitroglicerina (100%)
ketoprofeno (99%)	tocainida (62%)	nortriptilina (99%)
loracepam (99%)		prazosin (99%)
metadona (75%)		propranolol (100%)
metronidazol (93%)		salbutamol (95%)
minociclina (89%)		terbutalina (60%)
naproxeno (99%)		timolol (85%)
nitracepam (99%)		verapamil (98%)
oxacepam (99%)		
temacepam (100%)		
teofilina (87%)		
tolbutamida (100%)		
tolmetín (100%)		
valproato sódico (98%)		
warfarina (100%)		

La ecuación 9.40 indica que, para un fármaco que es mal extraído por el hígado, el clearance hepático depende de su fracción libre y del clearance intrínseco. Dicho de otra manera, para los fármacos que se metabolizan lentamente debido a una baja capacidad hepática, el clearance hepático o metabólico será afectado por cambios en la fracción libre del medicamento y/o en el clearance intrínseco.

Muchos otros fármacos son activamente extraídos de la sangre por el hígado (Tabla 9.2). Durante un solo paso por el hígado, estos fármacos son casi enteramente extraídos de la sangre. El clearance intrínseco de estos fármacos es muy alto y en consecuencia, el valor del  $Cl_I$  es mucho mayor que el del flujo sanguíneo hepático ( $Q$ ). De este modo, el valor de la ecuación 9.37 no cambiará significativamente si el término  $Q$  es eliminado del denominador:

$$Cl_H \approx \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{f_p \cdot Cl_I} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.41})$$

simplificando la ecuación 9.41 se obtiene:

$$Cl_H \approx Q \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.42})$$

La ecuación 9.42 confirma que, para fármacos que son extraídos activamente desde el hígado, los valores del clearance hepático y del flujo sanguíneo de ese órgano son prácticamente equivalentes, y que el clearance hepático depende del flujo sanguíneo a ese órgano. Para un fármaco altamente extraído por el hígado, el clearance sistémico se reducirá cuando el flujo sanguíneo hacia el hígado disminuya y aumentará cuando el flujo sanguíneo hepático se eleve. Por esta razón, tales sustancias reciben el nombre de **fármacos flujo dependientes**.

Tal como se muestra en la Tabla 9.2, algunos fármacos son extraídos en forma moderada por el hígado, lo que sugiere que su clearance hepático puede ser afectado, no sólo por la fijación a las proteínas plasmáticas y el  $Cl_I$ , sino también, por el flujo sanguíneo hepático.

El propranolol, un fármaco altamente extraído, y la warfarina, uno extraído pobremente pueden servir para ilustrar estos conceptos. En voluntarios sanos, el clearance intrínseco promedio del propranolol es de 2,670 mL/min. Se puede suponer que la fracción libre es uno, pues la  $K_E$  para el propranolol es muy alta comparada a la  $K_A$  de las proteínas plasmáticas. El valor promedio del flujo sanguíneo hepático es de 1,500 mL/min. El clearance hepático o sistémico puede calcularse usando la ecuación 9.38:

$$Cl_H = \frac{1,500 \cdot 2,670}{1,500 + 2,670} = 960 \text{ mL/min}$$

Supongamos que se administra rifampicina (un inductor enzimático poderoso) durante varios días, junto a propranolol y que de la interacción resultante, el  $Cl_I$  del propranolol aumenta en un 100% , es decir, llega a 5,340 mL/min. El clearance hepático resultante será:

$$Cl_H = \frac{1,500 \cdot 5,340}{1,500 + 5,340} = 1,171 \text{ mL/min}$$

lo que representa un 22% de aumento en el clearance hepático del propranolol. La inhibición del metabolismo del propranolol también producirá cambios pequeños en su clearance hepático. Los cambios en la fijación del propranolol a las proteínas plasmáticas, prácticamente no tendrá repercusiones sobre su clearance hepático.

Por otra parte, supongamos que el flujo sanguíneo hepático aumenta en un 100%, es decir, que alcanza 3,000 mL/min, y que el  $Cl_I$  permanece constante. Ahora, el valor del  $Cl_H$  será:

$$Cl_H = \frac{3,000 \cdot 5,340}{3,000 + 5,340} = 1,413 \text{ mL/min}$$

Cuando el flujo sanguíneo hepático aumenta en un 100%, el  $Cl_H$  del propranolol se eleva en un 47% en relación a su valor control. Como se ha demostrado, los cambios en el flujo sanguíneo hepático ejercen una influencia mucho mayor sobre el  $Cl_H$  del propranolol que las modificaciones del clearance intrínseco.

En el hombre, la warfarina se une extensamente a la albúmina, circulando sólo el 1% de la concentración total en forma libre ( $f_p = 0.01$ ). El clearance intrínseco de la warfarina es 267 mL/min. Al utilizar la ecuación 9.37, el  $Cl_H$  estimado para la warfarina será:

$$Cl_H = \frac{1,500 \cdot 0.01 \cdot 267}{1,500 + 0.01 \cdot 267} = 2.67 \text{ mL/min}$$

Suponiendo que, debido a inducción enzimática, el  $Cl_I$  aumenta en un 100%. El valor resultante del  $Cl_H$  de la warfarina será:

$$Cl_H = \frac{1,500 \cdot 0.01 \cdot 534}{1,500 + 0.01 \cdot 534} = 5.32 \text{ mL/min}$$

El nuevo valor del  $Cl_H$  de la warfarina representa un aumento del 99% en relación a su valor control. La inhibición del metabolismo de la warfarina producirá cambios opuestos de igual magnitud. Por otra parte, si el flujo sanguíneo hepático aumenta en un 100%, el valor estimado del  $Cl_H$  de la warfarina será:

$$Cl_H = \frac{3,000 \cdot 0.01 \cdot 267}{3,000 + 0.01 \cdot 267} = 2.67 \text{ mL/min}$$

Como se observa, los cambios en el flujo sanguíneo hepático no tienen efecto sobre el clearance hepático de la warfarina, fármaco que se extrae en forma deficiente por el hígado. Cambios en la unión de la warfarina a las proteínas plasmáticas, alterará el clearance hepático de manera similar a cómo lo hacen las modificaciones en el  $Cl_I$ .

El grado de extracción hepática de un fármaco influenciará la cantidad del mismo que alcanza la circulación sistémica (F). Suponiendo que un fármaco se completa a través de la mucosa intestinal, la cantidad de fármaco que llegará a la circulación sistémica estará definida por:

$$F = 1 - E \quad (\text{Ecuación 9.43})$$

El valor de E definido en la ecuación 9.36 puede sustituirse en la ecuación 9.43, resultando:

$$F = 1 - \frac{Cl_I \cdot f_p}{Q + Cl_I \cdot f_p} \quad (\text{Ecuación 9.44})$$

Al reordenar esta ecuación se obtiene:

$$F = \frac{Q}{Q + Cl_I \cdot f_p} \quad (\text{Ecuación 9.45})$$



Esta última ecuación permite calcular la cantidad de un fármaco que llega a la circulación sistémica, aunque sólo cuando el medicamento se absorbe completamente a través de la mucosa gastrointestinal. La cantidad de propranolol que alcanza la circulación sistémica es:

$$F = \frac{1,500}{1,500 + 2,670 \cdot 1} = 0.36$$

Este resultado indica que el 36% de la dosis oral de propranolol llega a la circulación sistémica. Si la  $Cl_I$  del propranolol aumenta en un 100%, la cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica pasa a ser:

$$F = \frac{1,500}{1,500 + 5,430 \cdot 1} = 0.22$$

De este modo, cuando el  $Cl_I$  aumenta en un 100%, la cantidad de propranolol que llega a la circulación sistémica disminuye en un 39%. Por el contrario, cuando el flujo sanguíneo hepático aumenta el 100%, la cantidad de propranolol que llega a la circulación sistémica será:

$$F = \frac{3,000}{3,000 + 2,670 \cdot 1} = 0.53$$

lo que representa un aumento del 47% en relación al valor control.

Suponiendo que el 100% de una dosis de warfarina administrada por vía oral se absorbe, la cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica será:

$$F = \frac{1,500}{1,500 + 267 \cdot 0.01} = 0.998$$

indicando que toda la dosis administrada por vía oral llega a la circulación sistémica. Cuando el  $Cl_I$  se incrementa en un 100%, la cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica pasa a ser:

$$F = \frac{1,500}{1,500 + 534 \cdot 0.01} = 0.996$$

Cuando se duplica el flujo sanguíneo hepático, la cantidad de warfarina que llega a la circulación sistémica es igual a:

$$F = \frac{3,000}{3,000 + 267 \cdot 0.01} = 0.999$$

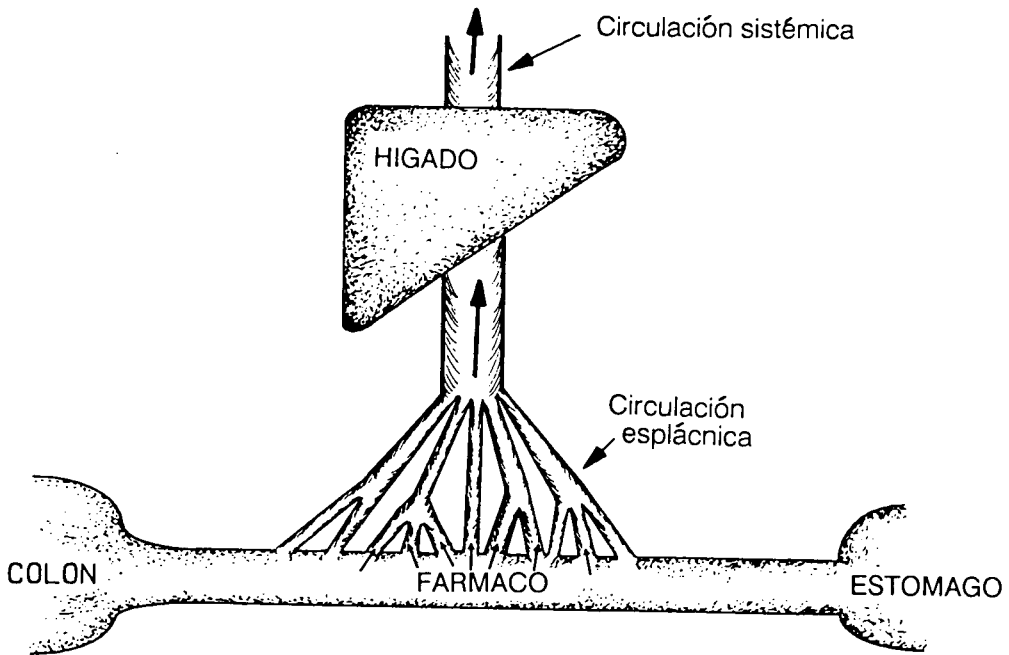
En conclusión, la cantidad que alcanza la circulación sistémica de fármacos que se absorben completamente a través de la mucosa intestinal y que son altamente extraídos por el hígado, puede modificarse por cambios del  $Cl_T$ , ya sea por inducción o por inhibición enzimática, y por cambios en el flujo sanguíneo hepático. Por otra parte, la biodisponibilidad de fármacos que se absorben completamente, pero que se extraen en forma deficiente por el hígado, no se verá afectada por los cambios en la fijación a proteínas, la inducción o inhibición enzimática, o por modificaciones en el flujo sanguíneo hepático.

Las mismas reglas se aplican a fármacos administrados por vía oral y que no se absorben completamente. Sin embargo, la ecuación 9.45 no puede usarse para calcular la cantidad del fármaco que llega a la circulación sistémica, porque en este caso,  $F$  depende tanto de la absorción como de la extracción hepática.

### EFECTO DEL PRIMER PASO

Después de la administración oral de un medicamento y de su absorción, el fármaco pasa a la circulación esplácnica que lo lleva al sistema porta y así, antes de llegar a la circulación sistémica, debe pasar a través del hígado (Figura 9.6).

Si el fármaco administrado por vía oral presenta un elevado coeficiente de extracción hepático, parte de la dosis será extraída de la sangre antes de llegar a la circulación sistémica y así, la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica se verá reducida. Dicho de otra manera, la cantidad del fármaco que alcanza la circulación sistémica y el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  disminuirán. La



**Figura 9.6**

Representación esquemática del intestino donde se absorbe un medicamento, del sistema venoso (circulación esplácnica) que drena el medicamento absorbido hacia el hígado y de la vena hepática que distribuirá al medicamento remanente, no biotransformado por el hígado, hacia la circulación sistémica y el organismo.

reducción de la fracción de la dosis de un medicamento que llega a la circulación sistémica, secundaria a su extracción hepática tras la administración por vía oral, se denomina **efecto del primer paso**.

Por este motivo, los fármacos que en la Tabla 9.2 aparecen listados como altamente extraídos por el hígado, están sujetos al efecto del primer paso. Como resultado de este efecto, la cantidad del fármaco que alcanza la circulación sistémica es inferior al 50% y ocasionalmente, puede ser tan baja como el 10% (alprenolol). De la dosis oral de medicamentos moderadamente extraídos por el hígado, del 50% al 90% llegan a la circulación sistémica. En cuanto a los medicamentos extraídos deficientemente, la cantidad que llega a la circulación sistémica oscila entre el 80% y el

100%. En este último caso, cuando la cantidad del fármaco que alcanza la circulación sistémica se ve disminuida, cabe pensar que la absorción es incompleta.

La consecuencia inmediata del efecto del primer paso es que la cinética del fármaco va a estar influenciada por la vía de administración. La dosis oral de un fármaco sometido al primer paso debe ser mayor que aquella administrada por vía intravenosa. Por ejemplo, la fracción de la dosis oral de propranolol que llega a la circulación sistémica se estimó en 0.36; por ésto, se puede predecir que para obtener el mismo efecto farmacológico, la dosis oral del propranolol debe ser el triple de la dosis intravenosa.

Si el coeficiente de extracción de un fármaco determina el  $ABC_{\text{oral}}$ , su  $Cl_I$  también debe relacionarse con el  $ABC_{\text{oral}}$ . Tal como se ha visto ahora, la fracción de la dosis de un fármaco que llega a la circulación sistémica puede definirse de dos maneras diferentes: en función del ABC estimado (Capítulo 7), o en función del coeficiente de extracción del fármaco (Ecuación 9.45). Si la dosis oral es igual a la intravenosa, entonces :

$$F = \frac{ABC_{\text{oral}}}{ABC_{i.v.}} = \frac{Q}{Q + Cl_I \cdot f_p} \quad (\text{Ecuación 9.46})$$

Al reordenar ambos términos de esta ecuación se obtiene:

$$\frac{Q + Cl_I \cdot f_p}{Q \cdot ABC_{i.v.}} = \frac{1}{ABC_{\text{oral}}} \quad (\text{Ecuación 9.47})$$

Multiplicando ambos términos de la igualdad por la dosis (D), se obtiene:

$$\frac{D (Q + Cl_I \cdot f_p)}{Q \cdot ABC_{i.v.}} = \frac{D}{ABC_{\text{oral}}} \quad (\text{Ecuación 9.48})$$

El término  $D/ABC_{\text{oral}}$  se denomina clearance oral ( $Cl_O$ ) y la razón  $D/ABC_{i.v.}$ , clearance sistémico ( $Cl$ ). Si la eliminación de un fármaco se realiza sólo por biotransformación hepática, el clearance sistémico es igual al clearance hepático (ecuación 9.37). Al sustituir la ecuación 9.37 en la ecuación 9.48 se llega a:

$$Cl_O = \frac{Q \cdot Cl_I \cdot f_p (Q + Cl_I \cdot f_p)}{Q \cdot (Q + Cl_I \cdot f_p)} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.49})$$

Simplificando la ecuación 9.9, se observa:

$$Cl_I \cdot f_p = Cl_O \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.50})$$

La ecuación 9.50 confirma que existe una relación directa entre el clearance intrínseco y el clearance oral. Cuando la fijación a las proteínas plasmáticas no es un factor limitante a la biotransformación del fármaco, el clearance intrínseco es igual al clearance oral del fármaco. En consecuencia, suponiendo que un fármaco es completamente absorbido, su clearance intrínseco puede calcularse por medio de la ecuación siguiente:

$$Cl_I = \frac{D_{\text{oral}}}{ABC_{\text{oral}}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.51})$$

Tal como se mencionó previamente, el clearance sistémico de un fármaco puede calcularse usando la siguiente relación:

$$Cl = \frac{D}{ABC_{i.v.}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.52})$$

Por otro lado, el clearance sistémico también puede estimarse usando la ecuación:

$$Cl = \frac{F \cdot D}{ABC_{\text{oral}}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.53})$$

Reordenando la ecuación ecuación 9.52, se obtiene:

$$ABC_{\text{oral}} = \frac{F \cdot D}{Cl} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.54})$$

Cuando un fármaco es altamente extraído por el hígado, su clearance sistémico depende del flujo sanguíneo hepático; por esta razón, los cambios del flujo modifican al  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ . Además, de

acuerdo a la ecuación 9.45, los cambios en el flujo sanguíneo hepático modificarán la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica (F). De hecho, las modificaciones del flujo sanguíneo hepático harán cambiar, en la misma proporción, la cantidad que alcanza la circulación sistémica y el clearance sistémico de un fármaco altamente extraído.

La ecuación 9.54 postula que el  $ABC_{\text{Oral}}$  no estará afectada por cambios en el flujo sanguíneo hepático (Q), pues cambios en Q tendrán el mismo efecto sobre el F y el Cl. Por ende, si el  $ABC_{\text{Oral}}$  no está afectada por alteraciones en Q, el clearance oral tampoco lo será. Esta observación es importante, ya que para un fármaco altamente extraído que se absorbe completamente permite concluir que si el clearance oral cambia se debe a un cambio en el coeficiente de extracción, esto es, en el clearance intrínseco.

#### **FACTORES QUE MODIFICAN LA ELIMINACION DE FARMACOS.**

Cuando la velocidad de eliminación de un fármaco se modifica, las concentraciones plasmáticas y la respuesta terapéutica también cambian. Además, si el volumen aparente de distribución permanece constante, la vida media del fármaco cambiará en forma inversa a las modificaciones de la velocidad de eliminación. Estos conceptos son importantes, porque cuando el clearance de un medicamento se altera la dosis debe ajustarse. Para mantener una respuesta farmacológica constante, cuando el clearance disminuye, la dosis total diaria debe reducirse y cuando el clearance aumenta, la dosis total diaria debe incrementarse.

La literatura referente a los factores que pueden afectar la eliminación de los fármacos es muy vasta, ya que las características de la patología (severidad, cronicidad y complicaciones), del sujeto enfermo (edad y sexo) o la presencia de otros medicamentos van a influenciar el efecto sobre la cinética del fármaco. Por esta razón, el objetivo de ésta sección no es el de detallar todas las circunstancias que pueden afectar la eliminación de un fármaco, sino el de servir de orientación para que el lector pueda predecir las repercusiones del efecto de la enfermedad sobre la cinética de los medicamentos en un

individuo con una patología determinada.

Para los fármacos eliminados principalmente por el riñón, la eficiencia del órgano está determinada por la integridad y el número de nefrones y por el flujo renal. Por esta razón, la edad será eventualmente la causa más frecuente de alteración en la eliminación renal de un substrato. En los recién nacidos, y muy particularmente en los prematuros, el flujo sanguíneo renal se encuentra reducido. Los valores normales de la niñez sólo se alcanzan entre las 35 a 40 semanas de vida. De tal modo que cabe esperar que los medicamentos extraídos rápidamente del túbulo, serán más lentamente eliminados por los recién nacidos y los prematuros que por el adulto.

En los recién nacidos, la velocidad de filtración glomerular también se encuentra reducida, por lo que la vía renal de eliminación de un fármaco puede ser poco eficaz. Por ejemplo, se ha documentado que en los recién nacidos la vida media de la digoxina puede llegar a 170 horas y que la excreción renal de los aminoglicósidos también está muy disminuida.

Como en los recién nacidos el sistema de transporte tubular aún no está desarrollado totalmente, la secreción tubular de fármacos también está disminuida. De este modo, algunas penicilinas, los conjugados glucorónicos y sulfatos, se excretarán en forma mucho más lenta. Esta reducción en la secreción tubular conlleva una disminución en las concentraciones de fármaco en la célula tubular, lo que explica que en los lactantes la nefrotoxicidad por cefalotina sea menos frecuente.

Finalmente, en los recién nacidos el pH urinario es más bajo. Consecuentemente, los ácidos débiles se reabsorben más extensamente, lo que disminuye aún más su clearance renal. A pesar de la existencia de un pH urinario bajo, en los recién nacidos el riñón no excretará las bases débiles en forma más eficiente; ello es debido a la presencia de una filtración glomerular y secreción tubular reducidas.

El flujo sanguíneo renal disminuye levemente entre los 15 y los 50 años de edad, y decrece notoriamente después de los 50 años. A título de nemotecnia, el flujo plasmático renal efectivo (FPRE) disminuye en un 1% por año entre los 20 y 90 años. Los cambios en el FPRE pueden calcularse más exactamente, utilizando la ecuación siguiente:

$$\text{FPRE} = 840 - 6.44 \cdot \text{edad} \quad (\text{mL/min/} 1,73 \text{ m}^2) \quad (\text{Ecuación 9.55})$$

La velocidad de filtración glomerular (VFG) declina de manera idéntica al FPRE, es decir, disminuye lentamente entre los 20 y los 50 años y luego declina, aproximadamente, de 10 mL/min por cada década. A los 20 años el valor de la VFG es cercano a 140 mL/min. Teniendo en cuenta la edad, se puede calcular la VFG de la siguiente manera:

$$\text{VFG} = 153.2 - 0.96 \cdot \text{edad} \quad (\text{mL/min/}1.73 \text{ m}^2) \quad (\text{Ecuación 9.56})$$

El valor real de la VFG puede calcularse en forma más precisa si se toma en cuenta la edad, el peso y la creatinina plasmática:

$$\text{VFG} = \frac{(140 - \text{edad}) \cdot \text{peso en kg}}{72 \cdot \text{creatinina (mg/dL)}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.57})$$

Debe recordarse que, debido a la disminución de la masa muscular, la creatinina plasmática no aumenta con la edad. La fracción de filtración (VFG/FPRE) permanece relativamente constante, con un valor aproximado de 0.21 hasta la sexta década y a continuación se eleva lentamente a 0.28. La secreción tubular disminuye en forma paralela a la VFG. Esto sugiere que, con el envejecimiento, la reducción en la función renal está asociada a una disminución en el número de nefrones funcionales. Finalmente, el anciano puede tener dificultades para excretar una sobrecarga aguda de ácidos, o en algunos casos, para bajar el pH urinario.

El resultado neto de estos cambios "fisiológicos" en la función renal del anciano es una reducción de la excreción renal de muchos fármacos. La repercusión de estos cambios, sobre la cinética de los medicamentos, dependerá de la importancia del clearance renal en relación al clearance metabólico (ver Tabla 9.1).

Durante el embarazo, el clearance de creatinina aumenta en cerca del 50%, por este motivo facilitando la depuración de los fármacos que son eliminados principalmente por el riñón. Se requieren estudios adicionales para definir, en forma más precisa, los efectos del embarazo sobre la eliminación renal de los fármacos.



La insuficiencia renal crónica, secundaria a enfermedad renal, aumenta la fracción de nefrones no-funcionales; en consecuencia, la excreción renal de los fármacos disminuirá. Por el contrario, la nefrosis generalmente no reduce la excreción renal de los fármacos. Aún más, si no está acompañada de insuficiencia renal, la nefrosis puede aumentar el clearance de fármacos altamente fijados a la albúmina (por ejemplo, clofibrato, fenitoína, warfarina, etc.), pues para ellos, debido a la disminución en las concentraciones plasmáticas de albúmina, aumenta la fracción de fármaco libre. La nefrosis no suele afectar la cinética de fármacos libres o de aquellos que se fijan a proteínas de peso molecular superior al de la albúmina.

La fibrosis cística aumenta la excreción de medicamentos como la dicloxacilina, algunas cefalosporinas, los aminoglicósidos y la teofilina, probablemente debido a un incremento en su secreción tubular.

La acidosis o la alcalosis respiratoria y metabólica, o la ingestión de un antiácido como el bicarbonato, al modificar el pH urinario, pueden alterar la reabsorción renal de los fármacos.

Las interacciones entre medicamentos también puede acarrear una reducción en la excreción de fármacos. El probenecid inhibe competitivamente el transporte tubular de varios fármacos de carácter ácido. Un gran número de trabajos sugiere que la cimetidina inhibe el transporte de fármacos básicos, como por ejemplo, de la procainamida.

La eliminación de fármacos por biotransformación puede ser influenciada por múltiples circunstancias, cuyo efecto dependerá de la extensión y de la velocidad de extracción hepática del fármaco. El clearance de fármacos que son altamente extraídos por el hígado está, principalmente, modificado por los cambios en el flujo sanguíneo hepático. Por esta razón, cualquier factor que afecte al flujo sanguíneo hepático puede, potencialmente, alterar el clearance de fármacos flujo-dependientes.

Fisiológicamente, el clearance de los fármacos flujo-dependientes puede ser alterado por el envejecimiento (condición bajo la que el flujo sanguíneo hepático disminuye) y por el embarazo (condición que aumenta el flujo sanguíneo hepático debido a un incremento del débito cardíaco). Teóricamente, los vasoconstrictores, como la hormona antidiurética y la angiotensina, o

fármacos que estimulan la secreción de estos péptidos (como los diuréticos de techo alto o la nicotina), pueden disminuir el flujo sanguíneo hepático y el clearance de los medicamentos flujo-dependientes. La cimetidina disminuye el flujo sanguíneo hepático, probablemente debido a la vasoconstricción del sistema porta. Los bloqueadores beta-adrenérgicos, al reducir el débito cardiaco, pueden ocasionar una disminución en el flujo sanguíneo hepático. Por el contrario, los vasodilatadores, incluyendo la hidralazina, la prazocina, el diltiazem, la nifedipina, el captopril, el enalapril, etc., pueden potencialmente aumentar el flujo sanguíneo al hígado, lo que puede llevar a un incremento en el clearance de fármacos de alta extracción o flujo dependientes (ver Tabla 9.2).

Las enfermedades crónicas, como la insuficiencia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, el cor-pulmonale y la pericarditis, disminuyen el flujo sanguíneo hepático. La hipoxia o la hipotensión agudas, de cualquier etiología, también pueden reducir el flujo sanguíneo hepático. Por el contrario, la hipercapnia parece aumentar el flujo sanguíneo del hígado. Cualquiera de estas condiciones puede alterar el clearance de los medicamentos flujo-dependientes causando ya sea una acumulación del fármaco, con la aparición de efectos tóxicos, o bien, una caída en las concentraciones plasmáticas con disminución del efecto farmacológico.

Los cambios en la fijación a proteínas o en el clearance intrínseco, ejercerán un efecto mínimo sobre el clearance sistémico de fármacos flujo-dependientes. En animales, se ha demostrado que el clearance hepático o sistémico aumenta cuando la fijación de fármacos flujo-dependientes a proteínas plasmáticas está incrementada. Aparentemente, ello es debido a que al reducir la distribución, una cantidad mayor de fármaco permanece en la sangre, y así, la cantidad de fármaco que llega al hígado será más elevada.

Debe enfatizarse que la influencia de la fijación a las proteínas plasmáticas y del clearance intrínseco sobre el clearance sistémico, depende del valor del clearance intrínseco en relación al flujo sanguíneo hepático. Para fármacos altamente extraídos (ver Tabla 9.2), sólo los cambios en el flujo sanguíneo hepático modificarán el clearance sistémico. Sin embargo, para fármacos con un clearance intrínseco cuyo valor es similar al

flujo sanguíneo hepático, los tres factores: flujo sanguíneo, fijación y clearance intrínseco, pueden, potencialmente, influenciar su clearance sistémico. Si bien cambios en el clearance intrínseco (por ejemplo, por inducción enzimática) afectan poco el clearance sistémico de un fármaco flujo-dependiente, alterarán sin embargo, el clearance oral y la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica. El clearance hepático o metabólico, de fármacos que son mal extraídos por el hígado (ver Tabla 9.2), depende de la actividad del sistema de oxidasas mixtas, esto es, del clearance intrínseco y de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas.

En el anciano, muchos de los medicamentos que son metabolizados por reacciones de la fase I (oxidaciones) parecen ser depurados más lentamente. Esto no parece suceder así para las reacciones de la fase II (conjugaciones). En el recién nacido, la cantidad de citocromo P450 en el hígado es aproximadamente la mitad de la existente en el adulto normal, por ésto, la velocidad de oxidación de muchos fármacos se encuentra reducida. Las reacciones de la fase II, como las conjugaciones con sulfato y glicina, parecen no estar alteradas en el recién nacido; sin embargo, en él las conjugaciones con el ácido glucorónico se hallan reducidas considerablemente.

El clearance intrínseco de un fármaco puede ser modificado por varios factores, incluyendo la disminución en la actividad por inhibición enzimática. La inhibición enzimática puede ser producida por la presencia de sustratos endógenos y fármacos o sus metabolitos, tales como estrógenos, cimetidina, diltiazem, eritromicina, trioleandomicina, disulfiram, cloramfenicol, aloprinol, fenilbutazona o grandes cantidades de alcohol. Generalmente la inhibición enzimática afecta a las oxidaciones microsomales, especialmente las hidroxilaciones.

El uso de altas dosis de fenitoína, salicílicos, teofilina o alcohol, producirán concentraciones plasmáticas mayores que la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) y por esta razón, generan cinéticas no lineales o de orden cero. El resultado neto es una disminución en el clearance metabólico. Las reacciones de conjugación, en especial con derivados sulfatos, son fácilmente saturables. Esto puede afectar la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica de fármacos que se conjugan extensamente

en la pared del intestino, tales como la morfina, las catecolaminas, los agonistas beta, etc. Por otra parte, la neutralización y eliminación de metabolitos reactivos está relacionada estrechamente con la cantidad de glutatión presente en las células. Ya que las cantidades de glutatión disponibles son pequeñas, la conjugación del metabolito reactivo con el glutatión será fácilmente saturable, momento en que aparecerá la toxicidad.

**Tabla 9.3**

Sustancias y costumbres capaces de aumentar la actividad del citocromo P-450.

---

Alcohol en cantidades moderadas	Fenitoína
Carbamazepina	Fenobarbital y otros Barbitúricos
Carnes asadas al carbón	Glutetimida
Compuestos organo-clorados	Progesterona
Dieta rica en proteínas	Rifampicina
Ejercicio	Solventes orgánicos
Espironolactona	Tabaco

---

Este parece ser el mecanismo de la toxicidad que ocurre cuando un sujeto está expuesto a altas concentraciones de sustancias como el acetaminofeno, furosemida o cloroformo.

La inducción enzimática aumentará el clearance intrínseco de fármacos extraídos en forma deficiente por el hígado. En la tabla 9.3 se listan sustancias que son capaces de producir una inducción enzimática y por ello pueden aumentar la actividad del sistema de oxidasas de función mixta.

Condiciones patológicas que afectan el hígado pueden disminuir la actividad del sistema de oxidasas mixtas ya sea al reducir la masa total o al alterar la función del hígado. La cirrosis hepática severa avanzada puede alterar algunas reacciones de oxidación, tales como, las reacciones de fase I, pero en general no afecta las de conjugación, especialmente la glucoronidación. La enfermedad hepática menos severa, ejerce efectos variables sobre la biotransformación de fármacos. Se ha documentado que en pacientes con hepatitis aguda el clearance de la antipirina, del diazepam, del clorodiacétopóxido y del hexobarbital están alterados; pero el clearance del fenobarbital, de la fenilbutazona, de la

fenitoína y la warfarina parecen no estar afectados. En pacientes con hepatitis crónica activa el clearance del diazepam y de la antipirina disminuyen.

Estas observaciones sugieren que la importancia de los cambios de la biotransformación de un fármaco está en relación con la severidad de la enfermedad hepática. Parece que la patología hepática, según sus características, afecta sistemas enzimáticos específicos, lo que explica por qué sólo la biotransformación de algunos fármacos específicos está alterada. No se dispone de la información adecuada referente a los efectos de la enfermedad hepática crónica asociada a la insuficiencia cardíaca congestiva y el cor pulmonale sobre la función de biotransformación hepática; sin embargo, tanto la hipoxia como la hipercapnia parecen disminuir la oxidación de ciertos medicamentos.

Los cambios en la fijación a proteínas plasmáticas influenciarán el clearance de fármacos extraídos en forma deficiente por el hígado. Un incremento en la fracción libre aumentará la disponibilidad del fármaco al hígado y producirá un aumento tanto en el clearance hepático como en el sistémico; esto llevará a una reducción en las concentraciones plasmáticas totales del fármaco. Sin embargo, una vez alcanzado el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de fármaco libre no cambiarán en forma significativa, aún cuando, las concentraciones plasmáticas totales estén disminuidas. Cualquier situación donde los sitios de fijación libres o la afinidad de las proteínas por el fármaco estén disminuidos, llevará a un aumento en la fracción de fármaco libre. Los factores que afectan la fijación de medicamentos a las proteínas plasmáticas se discutieron extensamente en el Capítulo 8.

#### REFERENCIAS

1. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, Ed. J. Swarbrick. New York: Marcel Dekker Inc., 1982: 319-353.
2. Gibaldi M: Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 181-205, 1984.

3. Rowland M, Tozer TM. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 65-76.
4. Wilkinson GR, Shand DG. A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 377-390.
5. Gibaldi M, Prescott L. Handbook of Clinical Pharmacokinetics ADIS. Sidney: Health Science Press, 1983.
6. Schmidt RF, Thews G. Human Physiology. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
7. Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG: Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment, Raven Press, New York, 1984.
8. Benet LZ: The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics. American Pharmaceutical Association, Washington, 1976.
9. Schrier RW. Clinical Internal Medicine in the Aged. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1982.

APENDICE DEL CAPITULO 9

Este apéndice está destinado a mostrar, a través del uso de varios ejemplos, como se calcula el clearance aparente de un fármaco.

En los apéndices a los Capítulos 7 y 8 se describieron los FARMACOS 1 y 2, los que se administraron por vía intravenosa y oral. Tal como los valores de las constantes de absorción y los valores de  $C_{max}$  y  $t_{max}$  pusieron de manifiesto, la absorción del FARMACO 2 era más rápida. La absorción de ambos fármacos era incompleta ya que la fracción de la dosis que alcanzaba la circulación sistémica era de 0.62 y 0.65 para el FARMACO 1 y 2, respectivamente. La distribución de estos dos fármacos difería, en el sentido que el FARMACO 1 confiere al organismo las características de un modelo abierto con un compartimiento y el FARMACO 2, el de un modelo abierto con dos compartimientos. El volumen aparente de distribución del FARMACO 1 era relativamente pequeño (36.9 L), mientras que el del FARMACO 2 era mucho mayor (344 L).

Para calcular el clearance sistémico de un medicamento se emplea la ecuación 9.52 :

$$Cl = \frac{F \cdot D}{ABC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (\text{mL/min})$$

Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa,  $F = 1$ , por lo que el clearance de un fármaco debe calcularse con datos obtenidos después de su administración intravenosa.

Considerando primero al FARMACO 1, cuando se administró a la dosis de 1,000 mg, por vía intravenosa, el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  era de 129.64 mg h/L. Entonces, el clearance sistémico será:

$$Cl = \frac{1 \cdot 1,000 \text{ mg}}{129.64 \text{ mg h/L}} = 7.71 \text{ L/h} = 128,6 \text{ mL/min}$$

El clearance sistémico refleja la capacidad del organismo para eliminar un fármaco, pero no indica la vía, esto es, si es por biotransformación o por excreción renal. Al estimar el clearance

renal ( $Cl_R$ ) del FARMACO 1 es posible obtener información adicional sobre su eliminación. Con este fin se usa la ecuación siguiente:

$$Cl_R = \frac{X_u}{ABC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.58})$$

donde,  $X_u$  es la cantidad de fármaco recolectado en la orina.

Es importante recordar que la orina debe recolectarse durante un período suficiente de tiempo, es decir durante al menos siete vidas medias, para así recuperar todo el fármaco eliminado. En el ejemplo presente, siete vidas medias representan  $7 \cdot 3.3 \text{ h} = 23.1 \text{ h}$ .

También es posible calcular el  $Cl_R$  de un fármaco utilizando valores obtenidos con recolecciones de orina fraccionadas:

$$Cl_R = \frac{X_u \text{ } 0 \rightarrow t}{ABC_{0 \rightarrow t}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.59})$$

Cuando se emplea la ecuación 9.59, la cantidad de fármaco recuperado en una recolección de orina durante un período limitado de tiempo, debe dividirse por el ABC estimado durante el mismo intervalo de tiempo. Aunque es aceptable utilizar la ecuación 9.59, ésta es menos precisa que la ecuación 9.58, pues el clearance renal de muchos fármacos cambia con el tiempo. La ecuación 9.58 genera un valor promedio, mientras que la ecuación 9.59, dependiendo del tiempo de recolección de la orina, puede llevar valores que no reflejan el valor promedio.

Después de la administración intravenosa de 1,000 mg, la cantidad de FARMACO 1 recuperado al recolectar la orina durante 24 horas, es de 984 mg. De ahí que el valor estimado del  $Cl_R$  del FARMACO 1 sea:

$$Cl_R = \frac{984 \text{ mg}}{129.64 \text{ mg h/L}} = 7.59 \text{ L/h} = 126.5 \text{ mL/min}$$

La cantidad de FARMACO 1 recuperada en la orina indica que el medicamento se elimina casi completamente por excreción renal, pues los valores de los clearances sistémico y renal son prácticamente idénticos. Por esta razón, la constante de



eliminación ( $k_{el}$ ) también es similar a la constante de eliminación urinaria ( $k_u$ ). La constante de eliminación urinaria puede calcularse a partir de la ecuación siguiente:

$$\frac{k_{el}}{k_u} = \frac{Cl}{Cl_R} \quad (\text{Ecuación 9.60})$$

Reordenando la ecuación 9.60 se obtiene:

$$k_u = \frac{k_{el} \cdot Cl_R}{Cl} \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 9.61})$$

Es interesante hacer notar que el  $Cl_R$  del FARMACO 1 es prácticamente igual al valor promedio de clearance de la creatinina, lo que sugiere que este fármaco se elimina por filtración glomerular. Sin embargo, debe recordarse que el efecto de la secreción tubular podría ser anulado por la reabsorción tubular. Por esta razón, para determinar el mecanismo exacto de la excreción renal del FARMACO 1, es necesario tomar en cuenta otros factores, tales como, sus características de fijación. Si el fármaco no se fija a las proteínas del plasma, el valor del  $Cl_R$  para el FARMACO 1, siempre que no sea secretado ni reabsorbido, correspondería a la filtración glomerular.

Las propiedades fisicoquímicas pueden ofrecer algunas indicaciones preliminares sobre el mecanismo de excreción renal. Por ejemplo, si se conoce el  $pK_a$  del FARMACO 1 y el pH de la orina, es posible evaluar si este fármaco podría ser reabsorbido en el túbulo. Si el FARMACO 1 se fija a las proteínas plasmáticas, el valor estimado para el  $Cl_R$  no resultará sólo de la filtración glomerular, sino también, debe ser secretado por el túbulo proximal, aunque sea o no sea reabsorbido en el túbulo distal.

Para determinar el mecanismo exacto de la excreción renal del FARMACO 1, en el protocolo experimental hay que incluir la medida de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas. Además, deben realizarse varios experimentos que pueden medir tanto el efecto de la inhibición específica del transporte tubular, por ejemplo, utilizando probenecid para un medicamento de carácter

ácido y la cimetidina para uno básico, y el efecto de los cambios en el pH urinario sobre el clearance.

Considerando ahora el FARMACO 2, tras la administración intravenosa de una dosis de 400 mg, el valor del  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  del FARMACO 2 era de 646 mg · min/L. El clearance sistémico aparente será:

$$Cl = \frac{400 \text{ mg}}{646 \text{ mg min/L}} = 0.62 \text{ L/min} = 619 \text{ mL/min}$$

En la Tabla 9.4 se muestra la recuperación de FARMACO 2 en la orina.

**Tabla 9.4**

Recuperación urinaria y excreción renal del FARMACO 2, después de la administración intravenosa de 400 mg

TIEMPO (h)	CANTIDAD DE FARMACO 2 (mg)	EXCRECION URINARIA (mg/h)
0 - 3	30.0	10.0
3 - 6	17.1	5.7
6 - 9	15.0	5.0
9 - 12	14.8	4.9
12 - 16	10.8	2.7
16 - 24	11.6	1.5
24 - 48	2.8	2.1
0 - 48	102.1	2.1

El clearance renal del FARMACO 2 será:

$$Cl_R = \frac{102.1 \text{ mg}}{646 \text{ mg min/L}} = 0.16 \text{ L/min} = 158 \text{ mL/min}$$

Ya que el valor del  $Cl_R$  es mayor que la velocidad de filtración glomerular, se puede deducir que el FARMACO 2 no sólo es filtrado por el glomérulo, sino también, se secreta por el túbulo. Sin embargo, no puede ignorarse la reabsorción. Si el FARMACO 2 está fijado a las proteínas plasmáticas, la secreción tubular probablemente contribuirá más extensamente al  $Cl_R$  que la filtración glomerular.

Tal como se mencionó anteriormente, para determinar los

mecanismos implicados en la excreción renal del FARMACO 2, debería estudiarse su fijación a las proteínas plasmáticas y también, realizar los experimentos descritos más arriba. Utilizando la ecuación 9.61 es posible calcular la constante de eliminación urinaria para el FARMACO 2. Primeramente es necesario calcular el valor de la constante de eliminación ( $k_{el}$ ). Al utilizar la ecuación 8.27 se obtiene un valor para  $k_{el}$  igual a  $0.0100 \text{ min}^{-1}$ . De modo que el valor de  $k_u$  será de  $0.0026 \text{ min}^{-1}$ .

Al comparar los valores de  $Cl$  y  $Cl_R$  se puede deducir que aproximadamente  $1/4$  de la dosis del fármaco se elimina por excreción renal y  $3/4$  por una vía otra que la renal, probablemente por biotransformación. Como el clearance sistémico es la suma de todos los clearances que contribuyen a la eliminación del fármaco, el clearance metabólico ( $Cl_M$ ) puede estimarse de la siguiente manera:

El clearance sistémico es igual a:

$$Cl = Cl_R + Cl_M \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.62})$$

Por ésto:

$$Cl_M = Cl - Cl_R \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.63})$$

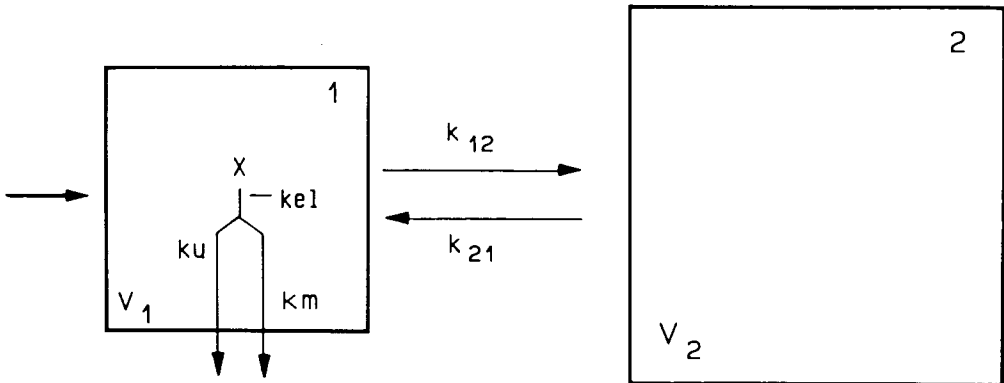
Para el FARMACO 2, el  $Cl_R$  es igual a  $461 \text{ mL/min}$ .

La constante de eliminación por metabolismo ( $k_m$ ) puede calcularse usando la relación siguiente:

$$k_m = k_{el} - k_u \quad (\text{min}^{-1}) \quad (\text{Ecuación 9.64})$$

El valor de  $k_m$  para el FARMACO 2 es  $0.0074 \text{ min}^{-1}$ .

Los parámetros cinéticos obtenidos para el FARMACO 2 muestran que su cinética no se adapta muy bien al modelo clásico de dos compartimientos, sino que será mejor descrita mediante un modelo abierto con dos compartimientos y dos vías de eliminación a partir del compartimiento central (Figura 9.7).



**Figura 9.7**

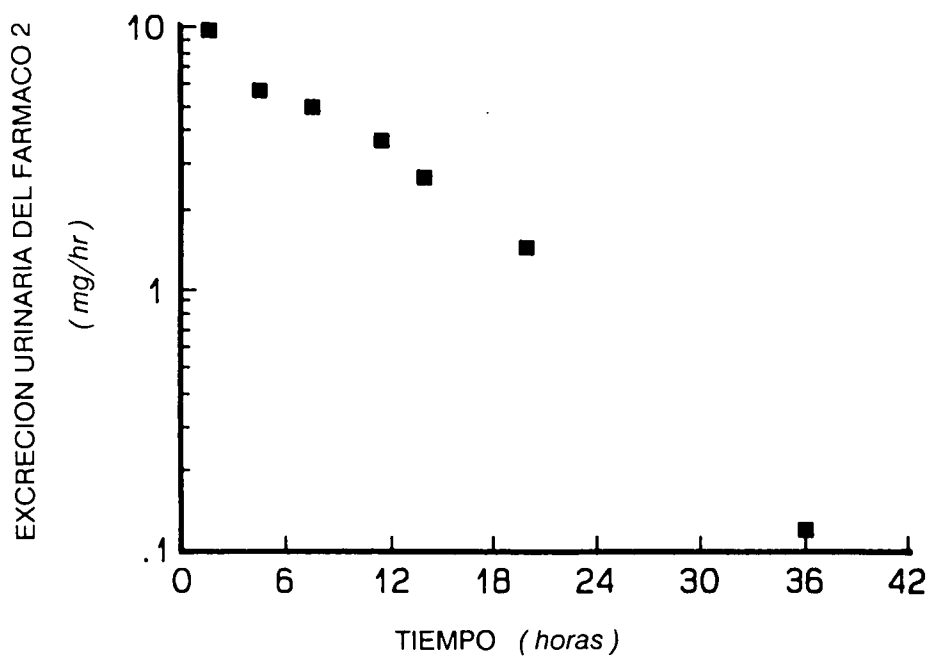
Representación esquemática de un medicamento que se distribuye de acuerdo a un modelo con dos compartimientos, con vías de eliminación renal y por biotransformación.  $V_1$  y  $V_2$  son, respectivamente, los volúmenes de distribución de los compartimientos central y periférico,  $k_u$  y  $k_m$  son las constantes de eliminación urinaria y metabólica, respectivamente,  $X$  es la cantidad de medicamento en el compartimiento central, y  $k_{12}$  y  $k_{21}$  son las constantes de transferencia entre los compartimientos.

Los parámetros farmacocinéticos calculados para el FARMACO 2 permiten un comentario adicional. El valor de la fracción de la dosis del FARMACO 2 que llega a la circulación sistémica es igual a 0.62 y cabe preguntarse la causa: absorción incompleta o efecto del primer paso?. Con los datos disponibles se puede llegar a obtener una orientación sobre el mecanismo implicado. Reordenando la ecuación 9.38, se obtiene:

$$Cl_I = \frac{Cl_H \cdot Q}{Q - Cl_H} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.65})$$

donde,  $Cl_H$  es el clearance del órgano o del hígado y  $Q$  es el flujo sanguíneo hepático promedio (1,500 mL/min). Para el FARMACO 2,  $Cl_H$  corresponde al clearance metabólico ( $Cl_M$ ). Suponiendo que la fijación del FARMACO 2 a las proteínas plasmáticas es mínima y que la absorción es completa, el clearance intrínseco del FARMACO 2 puede ahora extrapolarse:

$$Cl_I \approx \frac{461 \text{ mL/min} \cdot 1,500 \text{ mL/min}}{1,500 \text{ mL/min} - 461 \text{ mL/min}} \approx 666 \text{ mL/min}$$



**Figura 9.8**

Representación gráfica, en escala semilogarítmica, de la excreción urinaria del FARMACO 2 en función del tiempo.

El valor estimado del  $Cl_I$  del FARMACO 2 es menor que el flujo sanguíneo hepático; por esta razón, se puede suponer que la extracción hepática del FARMACO 2 no es importante. Dicho de otra manera, el FARMACO 2 no es flujo-dependiente y no está sujeto, en forma importante, al efecto del primer paso. Por ésto, se puede especular que la causa que explica el valor de la fracción de fármaco que alcanza la circulación sistémica es una absorción incompleta.

A partir de los datos urinarios presentados en la Tabla 9.4 pueden obtenerse datos adicionales. Cuando los valores de excreción urinaria del FARMACO 2 se representan graficamente en escala semilogarítmica en función del tiempo (Figura 9.8), es interesante hacer notar que si la cinética es de primer orden, la pendiente formada por la caída de los valores de excreción urinaria versus el tiempo es igual a la pendiente de la curva de concentraciones plasmáticas. Por ello, multiplicando la pendiente estimada para la caída de los valores de excreción urinaria por 2.303, el resultado obtenido es igual a  $k_{el}$ , si el fármaco se distribuye en un solo compartimiento, o igual a  $\beta$  si se distribuye de acuerdo a un modelo abierto con dos compartimientos.

Debe recordarse que cada valor de excreción urinaria en la Tabla 9.4 representa el valor promedio para un intervalo específico de tiempo de 3, 4, 8 ó 24 horas. Por esta razón, los valores de excreción urinaria del FARMACO 2 se deben representar en el punto medio de cada intervalo de tiempo, esto es, a las 1.5, 4.5, 7.5, 10.5, 14, 20 y 36 horas.

El  $\beta$  estimado a partir de los datos de excreción urinaria del FARMACO 2 es de 0.0886  $hr_{-1}$  y el  $t_{1/2\beta}$  es de 7.8 horas. Estos valores se aproximan bastante a los estimados a partir de las concentraciones plasmáticas.

Como se ha visto, los valores de excreción urinaria pueden emplearse para calcular el valor de la constante de eliminación ( $k_{el}$ ) o de disposición ( $\beta$ ) y para calcular la vida media del medicamento. Este método puede aplicarse al compuesto original o a los metabolitos resultando de especial utilidad cuando estas sustancias no pueden cuantificarse en el plasma. Para utilizar los datos urinarios en el cálculo de los parámetros cinéticos, es imprescindible que el protocolo experimental incluya múltiples

recolecciones fraccionadas de orina.

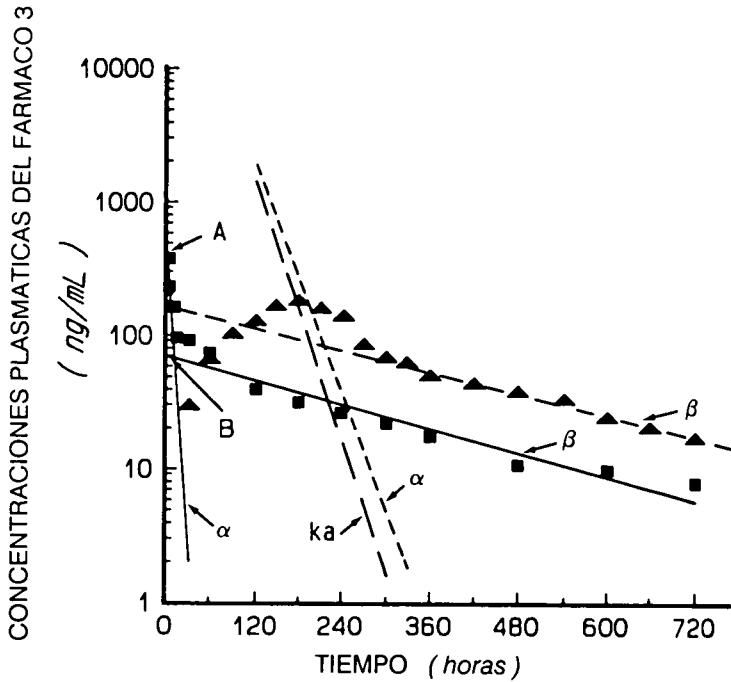
Como se aprecia en la Figura 9.8, el valor de la excreción urinaria del FARMACO 2 estimado para el intervalo de 24 a 48 horas no coincide, en forma exacta, con la línea dibujada por los puntos 4.5, 7.5, 10.5, 14 y 20. Esta discrepancia, que frecuentemente ocurre con este método, puede evitarse manteniendo intervalos, entre las recolecciones urinarias, más cortos que la vida media del compuesto. En el presente ejemplo, el valor de excreción urinaria del FARMACO 2 a las 36 horas no debe incluirse en el análisis de regresión lineal.

En el último ejemplo, el FARMACO 3, se administró a voluntarios sanos, por vía intravenosa a la dosis de 20 mg y luego, per os, a la dosis de 120 mg. Múltiples muestras sanguíneas se tomaron durante un período de 12 horas; la orina fué recolectada durante 24 horas. En la Tabla 9.5 se muestra el esquema de la toma de muestras sanguíneas y las concentraciones plasmáticas de FARMACO 3 encontradas después de la administración intravenosa.

**Tabla 9.5**

Concentraciones plasmáticas de FARMACO 3 y valores residuales después de la administración intravenosa de 20 mg.

TIEMPO (min)	CONC. PLASMATICAS (ng/mL)	CONC. EXTRAPOLADA (ng/mL)	CONC. RESIDUALES (ng/mL)
2	380	69.9	310
5	230	69.2	161
10	167	89.0	92
15	97	66.9	30
30	90		
60	74		
120	40		
180	32		
240	26		
300	22		
360	18		
480	11		
600	10		
720	8		



**Figura 9.9**

Concentraciones plasmáticas del FARMACO 3 en función del tiempo después de su administración intravenosa (-■-) y oral (-▲-).  $\beta$  es la constante de disposición estimada a partir de la fase terminal lineal;  $\alpha$  es la constante de distribución estimada a partir de la pendiente de las concentraciones residuales después de la administración intravenosa (--) u oral (- -);  $k_a$  es la constante de absorción estimada de la pendiente de las concentraciones residuales (—), derivadas a partir de las concentraciones residuales de distribución y de absorción; A y B son las intersecciones con el eje ordenadas de la fase terminal lineal y de las concentraciones residuales obtenidas después de la administración intravenosa del FARMACO 3.

Como ya se mencionó anteriormente, el primer paso es representar, en escala semilogarítmica, las concentraciones plasmáticas del FARMACO 3 en función del tiempo. En la Figura 9.9 se muestra la caída de las concentraciones plasmáticas del FARMACO



3. Mediante una simple inspección visual se pueden identificar varias fases: la primera, es una fase muy bien definida entre los 0 y 15 min, y otras tres, no tan bien definidas, entre los 30 y 120 min, los 150 y 360 min, y los 480 y 720 min. Esta figura sugiere que la distribución del FARMACO 3 es compleja y probablemente implica varios tejidos, cada uno con diferentes constantes de afinidad por el FARMACO 3. Es decir, el FARMACO 3 parece conferir al organismo las características de un modelo abierto con cuatro compartimientos.

Para calcular los parámetros cinéticos del FARMACO 3 debe aplicarse el método de los residuos tres veces sucesivas. Sin embargo, como dos de los compartimientos sólo están definidos por tres valores de concentraciones plasmáticas, la precisión de la solución a este modelo complejo es dudosa. Por esta razón, y con fines prácticos, es preferible calcular los parámetros cinéticos del FARMACO 3 considerando que su distribución ocurre en sólo dos compartimientos diferentes, definidos por los periodos incluidos entre los 0 y 15 min y los 30 y 720 min.

**Tabla 9.6**

Parámetros cinéticos del FARMACO 3 administrado por vía endovenosa a la dosis de 20 mg

PARAMETROS DE DISPOSICION	PARAMETROS DE DISTRIBUCION	PARAMETROS DE ELIMINACION
$\beta=0.0037 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$\alpha=0.1713 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$k_{el}=0.0220 \text{ (min}^{-1}\text{)}$
$t_{1/2\beta}=189 \text{ (min)}$	$t_{1/2\alpha}=4.05 \text{ (min)}$	$Cl=838 \text{ (mL/min)}$
$ABC_{0 \rightarrow \infty}=23.866$ $\text{(ng min/mL)}$	$k_{21}=0.0273 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	
	$k_{12}=0.1255 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	
	$V_1=40.2 \text{ (L)}$	
	$V_2=184.8 \text{ (L)}$	
	$V_{SS}=225.0 \text{ (L)}$	
	$V_{\beta}=239.3 \text{ (L)}$	

Otra manera de resolver este modelo es usar el programa de computación NONLIN, el que decidirá el modelo en base al que ajusta mejor. Con el fin de simplificar y aumentar la precisión, aquí se ha utilizado un modelo abierto con dos compartimientos,

teniendo lugar la eliminación desde el compartimiento central. Al analizar por regresión lineal las concentraciones plasmáticas del FARMACO 3 incluidas entre los 30 y 720 min, se puede calcular la pendiente y luego  $\beta$ ,  $t_{\frac{1}{2}\beta}$  y la intersección con el eje de las ordenadas (B). En la Tabla 9.5 se muestran las concentraciones plasmáticas teóricas del FARMACO 3 sobre la línea extrapolada hasta el eje de las ordenadas, a los 2, 5, 10 y 15 min, junto con las residuales. Por regresión lineal pueden calcularse: la pendiente,  $\alpha$ , y la intersección A.

Una vez que se han calculado estas constantes sus valores pueden introducirse en las ecuaciones 8.26, 8.27 y 8.28 para determinar las microconstantes  $k_{21}$ ,  $k_{e1}$  y  $k_{12}$ , respectivamente. A continuación, usando las ecuaciones 8.33, 8.35 y 8.34, pueden calcularse los valores del volumen aparente de distribución de los compartimientos central ( $V_1$ ) y periférico ( $V_2$ ), así también, el volumen aparente de distribución al estado estacionario ( $V_{SS}$ ), respectivamente.

El paso siguiente, es calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  del FARMACO 3 utilizando el método de los trapecios y luego, empleando las ecuaciones 8.32 y 9.52, el volumen aparente de distribución ( $V_\beta$ ) y el clearance sistémico, respectivamente. En la orina, el FARMACO 3 no se pudo detectar, lo que sugiere que su eliminación tiene lugar por biotransformación. En el presente caso, el clearance sistémico del FARMACO 3 es igual al metabólico.

Los valores calculados de los parámetros cinéticos del FARMACO 3 se encuentran expuestos en la tabla 9.6. Estos valores indican que el FARMACO 3 se distribuyó extensa y rápidamente, y que la distribución fue casi completa a los 30 min ( $7 t_{\frac{1}{2}\alpha}$ ). El medicamento fue rápidamente depurado de la sangre mediante biotransformación. Como el peso corporal es una fuente frecuente de variabilidad, es recomendable corregir los valores de la distribución y del clearance por el peso del sujeto.

En la figura 9.9 se han representado las concentraciones plasmáticas del FARMACO 3 después de la administración oral de 120 mg. La caída de las concentraciones plasmáticas del FARMACO 3 se ajusta a un modelo abierto con dos compartimientos. Para calcular los parámetros cinéticos del FARMACO 3 debe aplicarse, dos veces, el método de los residuos, primero para caracterizar la fase de

distribución y luego, la fase absorción. En la tabla 9.7 se muestran las concentraciones plasmáticas del FARMACO 3.

**Tabla 9.7**

Concentraciones plasmáticas de FARMACO 3 después de la administración oral de una dosis de 120 mg.

TIEMPO (min)	CONC. PLASMATICAS (ng/mL)	TIEMPO (min)	CONC. PLASMATICAS (ng/mL)
30	30	300	70
60	71	330	65
90	100	360	51
120	132	420	46
150	161	480	39
180	180	540	33
210	165	600	24
240	139	660	20
270	89	720	18

Por análisis de regresión lineal de los valores residuales de la fase de absorción, puede calcularse la pendiente de esta línea y luego la constante de absorción. También es posible estimar  $\alpha$  y  $\beta$  y luego obtener las  $t_{1/2}$  de distribución y de disposición. Debe recordarse que el valor de estos parámetros será más preciso si se calcula después de la administración intravenosa del medicamento.

El  $ABC_{0-\infty}$  se calcula utilizando el método de los trapecios y para determinar la fracción de la dosis del FARMACO 3 que alcanza la circulación sistémica (F), al administrarlo por vía oral, se emplea la ecuación 7.12.

$$F = \frac{65,222 \text{ ng min/mL} \cdot 20 \text{ mg}}{23,881 \text{ ng min/mL} \cdot 120 \text{ mg}} = 0.46$$

El valor de F indica que sólo el 46% de una dosis oral del FARMACO 3 llega a la circulación sistémica. Un valor de F tan bajo se puede deber a una absorción incompleta y/o a un efecto del primer paso. Las características fisicoquímicas del medicamento ayudan a interpretar estos valores: si el fármaco es liposoluble, probablemente su absorción será rápida y prácticamente completa; si es hidrosoluble y está ionizado en el pH del intestino delgado,

la absorción puede verse comprometida.

Por otra parte, si se supone que el total de la dosis es absorbida, que el medicamento no se fija a las proteínas plasmáticas y que sólo es metabolizado por el hígado, es posible estimar el valor del clearance intrínseco del FARMACO 3, utilizando para ello la ecuación 9.63. A este fin, se supone que el flujo sanguíneo hepático tiene un valor promedio (1.500 mL/min):

$$Cl_I \approx \frac{1,500 \text{ mL/min} \cdot 838 \text{ mL/min}}{1,500 \text{ mL/min} - 838 \text{ mL/min}} \approx 1,899 \text{ mL/min}$$

El valor del  $Cl_I$  del FARMACO 3 es mayor que el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere que este medicamento es rápidamente extraído por el hígado y que está sujeto al efecto del primer paso. Por esta razón, si se acepta que el FARMACO 3 se absorbe casi completamente y es altamente extraído por el hígado, el valor del clearance intrínseco también se puede estimar empleando la ecuación 9.54:

$$Cl_O = \frac{120,000,000 \text{ ng}}{65,222 \text{ ng min/mL}} = 1,840 \text{ mL/min}$$

Los ejemplos que se han discutido hasta ahora ilustran que es imperativo que el protocolo experimental incluya el estudio de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, evitando así presunciones que pueden no ser verdaderas.

Con los datos que se conocen hasta ahora, se puede estimar el flujo sanguíneo hepático. La ecuación a usar se deriva de la ecuación 9.38, que reordenada y resolviendo por  $Q$  da:

$$Cl_H \cdot Q + Cl_H \cdot Cl_I = Q \cdot Cl_I \quad (\text{Ecuación 9.66})$$

y:

$$Q \cdot (Cl_I - Cl_H) = Cl_H \cdot Cl_I \quad (\text{Ecuación 9.67})$$

Al resolver Q:

$$Q = \frac{Cl_I \cdot Cl_I}{Cl_I - Cl_H} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.68})$$

Quando el hígado es la única vía de eliminación, el valor del  $Cl_H$  es igual al valor del clearance sistémico (Cl), definido por la ecuación 9.52, término que puede sustituirse en la ecuación 9.68. Por otro lado, al ser el  $Cl_I$  igual al  $Cl_O$ , definido por la ecuación 9.51, es posible sustituir esta razón en la ecuación 9.68. Tras estas transformaciones se obtiene:

$$Q = \frac{\frac{D_{i.v.}}{ABC_{i.v.}} \cdot \frac{D_{oral}}{ABC_{oral}}}{\frac{D_{oral}}{ABC_{oral}} - \frac{D_{i.v.}}{ABC_{i.v.}}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.69})$$

La ecuación 9.69 se puede simplificar, obteniéndose:

$$Q = \frac{D_{i.v.} \cdot D_{oral}}{D_{oral} \cdot ABC_{i.v.} - D_{i.v.} \cdot ABC_{oral}} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 9.70})$$

La ecuación 9.70 puede utilizarse para estimar el flujo sanguíneo hepático; esta ecuación es válida si el medicamento administrado se absorbe completamente y esta biotransformado sólo por el hígado. Además, el fármaco debe administrarse por vía oral e intravenosa, para poder calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  tras ambas vías de administración. En el ejemplo, el flujo sanguíneo hepático del sujeto que recibe el FARMACO 3 es:

$$Q = \frac{120,000,000 \cdot 20,000,000}{120,000,000 \cdot 23,881 - 20,000,000 \cdot 65,222} = 1,537 \text{ mL/min}$$

El valor de Q estimado se aproxima al valor promedio de la literatura; por esta razón, las presunciones de que el fármaco se absorbe completamente y de que la biotransformación tiene lugar casi exclusivamente en el hígado, son probablemente correctas.

La fijación del FARMACO 3 a las proteínas del plasma es marginalmente relevante para su cinética de eliminación. Como el FARMACO 3 es muy rápidamente extraído por el hígado, la afinidad del sistema enzimático hepático por el medicamento es probablemente mucho mayor que la afinidad de las proteínas del plasma por el FARMACO 3. Sin embargo, la fijación del FARMACO 3 a las proteínas del plasma modulará el volumen aparente de distribución.

#### **REFERENCIAS**

1. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, J. Swarbrick ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1982.

## CAPITULO 10

**FARMACOCINETICA CLINICA: ESTADO ESTACIONARIO O DE EQUILIBRIO**

Patrick du Souich

**INTRODUCCION**

La mayoría de los medicamentos que se emplean en clínica, se utilizan durante periodos relativamente largos, lo que implica administraciones múltiples y regulares del medicamento. La administración diaria de múltiples dosis de un medicamento, lleva generalmente, a su acumulación en el organismo. Debido a esto, las concentraciones plasmáticas se elevan y el efecto farmacológico es mayor. Al iniciar un régimen terapéutico y decidir la dosis total diaria a administrar, es importante tener en cuenta esta acumulación, para evitar posibles efectos tóxicos.

Para ilustrar la importancia de la acumulación de un medicamento después de la administración de múltiples dosis, consideremos el ejemplo de un paciente que pesa 60 kg y que recibe, por vía intravenosa, 300 mg de teofilina cada 6 horas. El volumen aparente de distribución de la teofilina es de 30 litros y su vida media es de 6 horas. Inmediatamente después de la primera inyección, habrá 300 mg de teofilina en el organismo, lo que genera una concentración plasmática de aproximadamente 10 mg/L (ecuación 10.22).

Después de 6 horas, o una vida media, la cantidad de teofilina remanente en el organismo será, por definición, el 50% de la cantidad inicial, es decir, que en este intervalo de tiempo se habrán eliminado del organismo 150 mg. Por esta razón, cuando se administre la segunda dosis quedarán aún 150 mg de teofilina los que generan una concentración plasmática de 5 mg/L. Así, inmediatamente después de la segunda dosis, quedarán aún en el organismo 450 mg de teofilina y su concentración plasmática será de alrededor de 15 mg/L.

Después de las siguientes 6 horas, o una vida media más, en el organismo quedarán 225 mg de teofilina y las concentraciones plasmáticas serán de aproximadamente 7.5 mg/L. Durante este

segundo intervalo de 6 horas, se habrán eliminado 225 mg de teofilina. Cuando se administre la tercera dosis, la cantidad total de fármaco en el organismo se elevará a 525 mg, lo que generará una concentración plasmática de 17.5 mg/L. Después del tercer intervalo de 6 horas, la mitad de esta cantidad permanece en el organismo por lo que la concentración plasmática disminuirá a de 8.7 mg/L. Durante este último intervalo de tiempo, se eliminara del organismo 262.5 mg de teofilina.

**Tabla 10.1**

Cantidades en el organismo, concentraciones plasmáticas y velocidad de excreción de teofilina después de la administración de 300 mg por vía endovenosa cada 6 horas a un paciente de 60 kg.

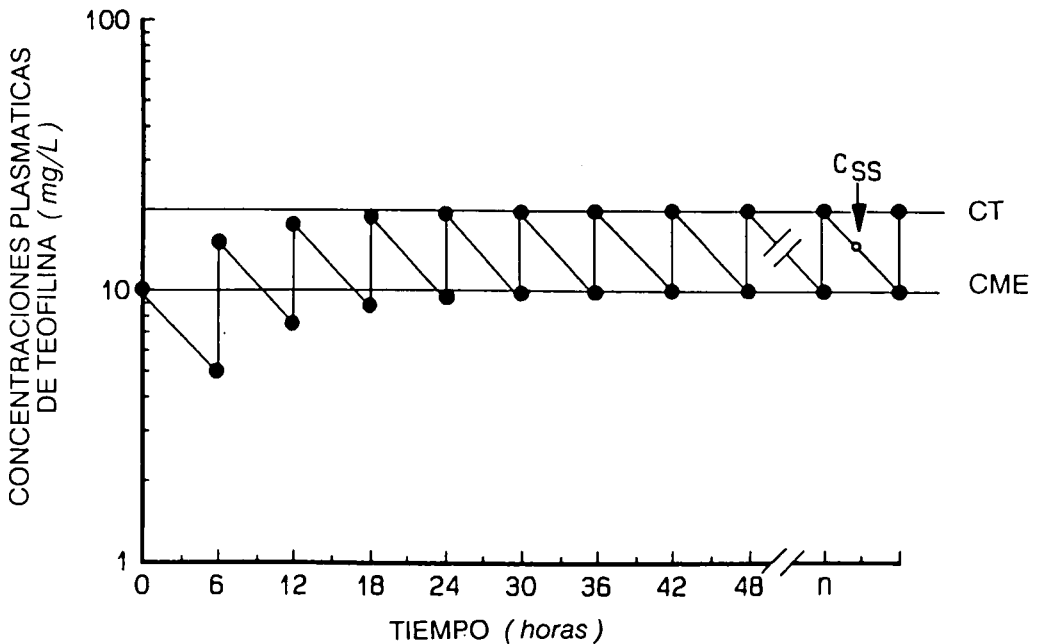
Dosis #	Cantidad a las 0 horas (mg)	Concentración Plasmática (mg/L)	Cantidad a las 6 horas (mg)	Concentración Plasmática (mg/L)	Cantidad Eliminada (mg)
1	300.00	10.00	155.00	5.00	150.00
2	450.00	15.00	225.00	7.50	225.00
3	525.00	17.50	262.00	8.75	262.50
4	562.50	18.75	218.25	9.38	281.25
5	581.25	19.38	290.63	9.69	290.63
6	590.63	19.69	295.31	9.84	295.31
7	595.31	19.84	297.66	9.92	297.66
8	597.66	19.92	298.83	9.96	298.83
9	598.83	19.96	299.41	9.98	299.41
.	.....	.....	.....	.....	.....
.	.....	.....	.....	.....	.....
n	600.00	20.00	300.00	10.00	300.00
n+1	600.00	20.00	300.00	10.00	300.00

Se asume que el volumen de distribución de la teofilina es de 30 L y que la vida media es de 6 horas.

Después de cada dosis administrada, aumentará la cantidad de medicamento en el organismo, (Tabla 10.1). Por otra parte, la cantidad de teofilina eliminada durante cada intervalo de tiempo también aumenta, de manera que la velocidad de acumulación disminuye a medida que se van administrando dosis sucesivas. Como se muestra en la Tabla 10.1, la cantidad de medicamento en el organismo continúa aumentando hasta la enésima dosis, después de lo cual, se mantiene constante a pesar de la administración de



dosis adicionales. Como puede apreciarse, la acumulación de medicamento en el organismo conllevará un aumento en la velocidad de excreción del fármaco, hasta llegar a un momento en que la velocidad de excreción será igual a la velocidad de administración de la teofilina (300 mg/6 horas). En el mismo ejemplo, se puede observar que las concentraciones plasmáticas de teofilina aumentarán proporcionalmente a la cantidad de medicamento que se halla en el organismo. Tras la enésima dosis, el perfil de los cambios en las concentraciones de teofilina en función del tiempo será idéntico de un intervalo a otro (Figura 10.1). Este fenómeno es debido a que la cantidad eliminada del organismo iguala a la cantidad administrada (300 mg).



**Figura 10.1**

Fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de teofilina, en función del tiempo, cuando se administra una dosis intravenosa de 300 mg cada 6 horas. CT y CME son, respectivamente, las concentraciones tóxica y mínima efectiva, y  $C_{SS}$  es la concentración plasmática promedio al estado estacionario, después de la enésima dosis.

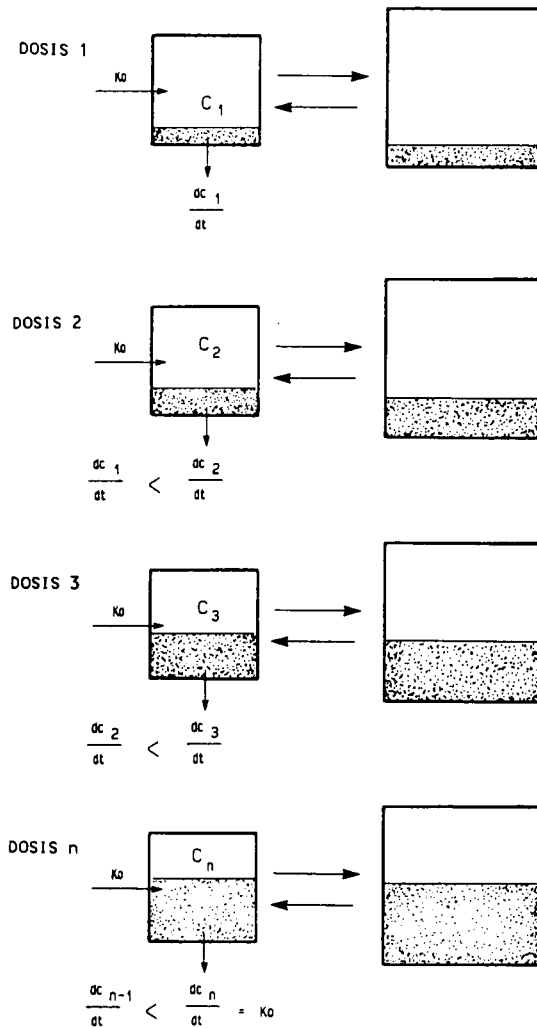
Cuando la velocidad de entrada del medicamento iguala a la velocidad de eliminación, las concentraciones plasmáticas de la teofilina mostrarán un perfil idéntico y en un tiempo determinado, después de la administración de la teofilina, siempre tendrán el mismo valor. Esto indica que las concentraciones plasmáticas han alcanzado el estado estacionario.

Después de la administración de dosis múltiples, la cantidad de medicamento acumulado en el organismo depende de su volumen de distribución y del clearance. Si se considera un medicamento que confiere al organismo las características de un modelo abierto con dos compartimientos (Figura 10.2), después de la primera dosis, el medicamento se distribuirá en forma instantánea en el compartimiento central, donde generará una concentración que determinará las velocidades de distribución y de excreción ( $dC/dt$ ). Cuando se administra una segunda dosis, en el organismo aún queda cierta cantidad de la primera, de manera que, la concentración en el compartimiento central aumentará al igual que las velocidades de distribución y excreción. Con la administración de dosis adicionales, nuevamente aumentarán las concentraciones en los compartimientos central y periférico. Sin embargo, como la  $dC/dt$  también habrá aumentado, la velocidad del incremento de estas concentraciones se hará progresivamente más pequeña. Después de la administración de un número determinado de dosis, las concentraciones plasmáticas serán tales que, el valor de la  $dC/dt$  generada será cercano o igual al de la velocidad de administración (300 mg/6 horas). Cuando la velocidad de administración sea igual a la de eliminación, esto es, la entrada del medicamento en el organismo iguala a la salida del mismo del cuerpo, el perfil de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo será similar después de cada dosis administrada. Llegado este momento, se dice que las concentraciones plasmáticas han alcanzado el estado estacionario.

Cuando el volumen de distribución del medicamento es grande, habrá mayor demora en alcanzar el estado estacionario. Ello se debe a que más medicamento se desplaza al compartimiento periférico, de manera que las concentraciones en el compartimiento central aumentan más lentamente. A consecuencia de ello, la velocidad de excreción será más lenta. Debido a que la velocidad de excreción aumenta más lentamente, se requerirá más tiempo para

que ésta iguale a la velocidad de administración del fármaco.

Cuando el volumen de distribución de un medicamento es pequeño se requiere menos tiempo para alcanzar el estado estacionario. Por



**Figura 10.2**

Acumulación del medicamento en los compartimientos central y periférico, después de la administración intravenosa de dosis múltiples, a la velocidad  $K_0$ . Las concentraciones plasmáticas en el compartimiento central aumentan gradualmente ( $C_1$  a  $C_n$ ), como también, la velocidad de eliminación ( $dC/dt$ ), hasta que  $dC_n/dt = K_0$ , cuando se alcanza el estado estacionario.

otro lado, como la velocidad de excreción depende del clearance, cualquier cambio en el clearance de un medicamento también modificará el intervalo de tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario. De modo, que si el clearance aumenta, para una concentración plasmática determinada, el valor de  $dC/dt$  será más elevado y el estado estacionario será alcanzado más pronto, ya que la velocidad de excreción igualará la de administración del medicamento. Por el contrario, un clearance bajo generará una  $dC/dt$  pequeña y por ésto, se requerirá más tiempo para alcanzar el estado estacionario.

Es decir, que el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario depende del volumen de distribución y del clearance del medicamento. Por otro lado, en el Capítulo 9 se mostró que la vida media de un medicamento está directamente relacionada con el volumen de distribución e inversamente relacionada con el clearance del medicamento. Por esta razón, el tiempo requerido para que los niveles plasmáticos alcancen el estado estacionario está relacionado con la vida media del medicamento.

Al examinar la Tabla 10.1 y la Figura 10.1 es evidente que las concentraciones se mantienen constantes después de la quinta dosis de teofilina. Esto es, el estado estacionario de la teofilina se alcanzó aproximadamente después de cinco vidas medias, o sea, 30 horas. Concretamente, después de cinco vidas medias, las concentraciones plasmáticas habrán alcanzado el 97% del valor que se alcanza después de la enésima dosis; después de siete vidas medias, los niveles plasmáticos serán el 99% del valor que se alcanzará a la enésima dosis.

Por definición, se alcanza el estado estacionario cuando la velocidad de entrada ( $k_0$ ) del fármaco es igual a la de salida ( $dC/dt$ ). Por otro lado, es sabido que:

$$dC/dt = Cl \cdot C \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 10.1})$$

Por esta razón, al estado estacionario:

$$k_0 = Cl \cdot C_{SS} \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 10.2})$$

donde,  $C_{SS}$  es el valor de la concentración plasmática promedio al estado estacionario, valor que corresponde al que se observaría

si el medicamento fuera administrado por infusión o bien a la concentración media entre la máxima y la mínima al ser administrado por las vías intravenosa u oral. Al despejar  $C_{SS}$  se obtiene:

$$C_{SS} = \frac{k_0}{Cl} \text{ (mg/L)} \quad \text{(Ecuación 10.3)}$$

Esta ecuación indica que la concentración plasmática promedio en el estado estacionario depende de la velocidad de administración y del clearance del medicamento. Tal como se describió en el Capítulo 9, el clearance de un fármaco está directamente relacionado con la constante de eliminación y con el volumen de distribución:

$$Cl = k_{el} \cdot V \text{ (ml/min)} \quad \text{(Ecuación 10.4)}$$

Al sustituir este valor en la ecuación 10.3 se obtiene:

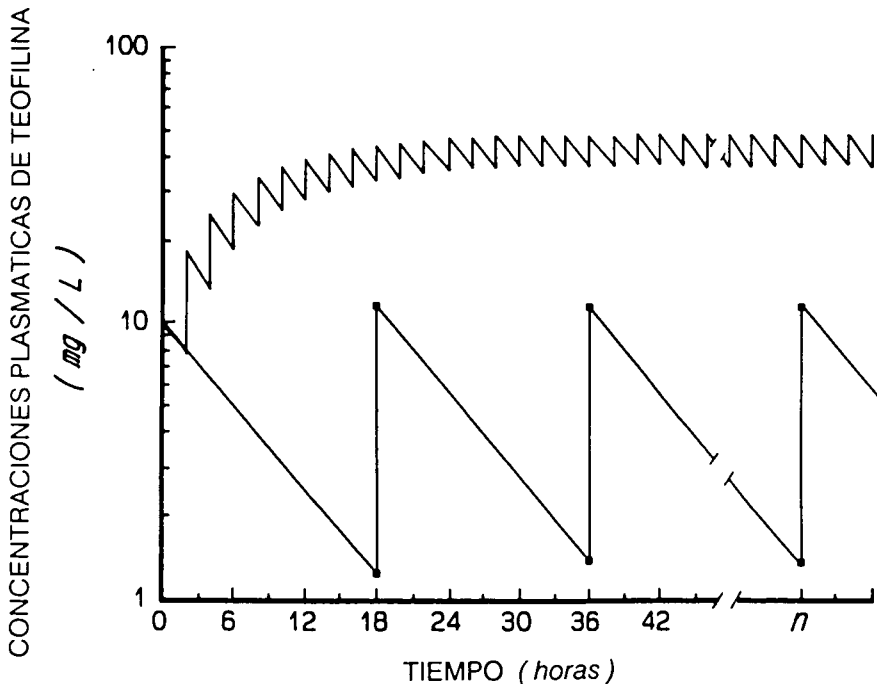
$$C_{SS} = \frac{k_0}{k_{el} \cdot V} \text{ (mg/L)} \quad \text{(Ecuación 10.5)}$$

Quando el volumen de distribución varia, también cambia la constante de eliminación, pero en el sentido opuesto, de manera que el denominador no varia. El resultado neto es que los valores de  $C_{SS}$  no se verán afectados por las variaciones en el volumen de distribución.

Es importante enfatizar que, aunque la  $C_{SS}$  promedio es independiente de cambios en el volumen de distribución, las concentraciones máximas o mínimas no lo son. Durante el estado estacionario, un aumento en el volumen de distribución hará descender la concentración máxima y aumentar la mínima. A la inversa, una disminución en el volumen de distribución aumentará la concentración máxima y disminuirá la mínima, sin alterar la  $C_{SS}$ .

Si el intervalo entre cada dosis es mucho mayor que la vida media del medicamento, el valor de la concentración mínima medida justo antes de la dosis siguiente se aproxima a cero. Bajo estas condiciones, la acumulación del medicamento no puede ocurrir y el

perfil de los cambios de las concentraciones plasmáticas en el tiempo será similar a la curva observada tras la administración de una dosis única. Por otra parte, si el intervalo entre cada dosis es más corto que la vida media del fármaco, la acumulación puede ser importante. En la Figura 10.3 se muestran los cambios en las concentraciones plasmáticas de teofilina después de dos regímenes posológicos. Primero se administró una dosis de 300 mg cada 18 horas y luego, cada 2 horas. Con el primer régimen, se observa una acumulación marginal, pues el valor de la concentración máxima es de 10 mg/L después de la primera dosis y de 11.43 mg/L después de la *n*ésima dosis. En el segundo caso, la acumulación es más significativa, ya que el valor máximo de 10 mg/L después de la primera dosis, aumenta a 48.36 mg/L después de la *n*ésima dosis.



**Figura 10.3**

Concentraciones plasmáticas de teofilina durante administraciones repetidas con esquemas terapéuticos diferentes: 300 mg cada 2 ó 18 horas. Para ambos regímenes, los niveles al estado estacionario se alcanzan después de la *n*ésima dosis, pero el grado de acumulación es muy diferente.

En el ejemplo discutido, como los valores de la vida media y del volumen de distribución de la teofilina son conocidos, es posible calcular el clearance sistémico de la teofilina. Utilizando la ecuación 9.8 y despejando el Cl:

$$Cl = \frac{V \cdot 0.693}{t_{\frac{1}{2}}} = \frac{30 \text{ (L)} \cdot 0.693}{6 \text{ (hr)}} = 3.47 \text{ L/hr}$$

Para el primer régimen, la velocidad de administración de la teofilina era de 300 mg cada 18 horas, o sea, 16.67 mg/hr y en el segundo, de 300 mg cada 2 horas o 150 mg/hr. Empleando la ecuación 10.3 se puede predecir la concentración promedio que debe alcanzarse en el estado estacionario ( $C_{SS}$ ) con cada uno de los dos regímenes. Después del primero:

$$C_{SS} = \frac{16.67 \text{ (mg/hr)}}{3.47 \text{ (L/hr)}} = 4.8 \text{ mg/L}$$

Después del segundo:

$$C_{SS} = \frac{150 \text{ (mg/hr)}}{3.47 \text{ (L/hr)}} = 43.2 \text{ mg/L}$$

Es importante hacer notar que, con ambos regímenes, el estado estacionario se alcanzará tras un intervalo de tiempo igual, es decir después de la enésima dosis.

Cuando la cinética de un medicamento es de primer orden, al estado estacionario, el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del intervalo tiempo entre cada dosis ( $ABC_{SS0 \rightarrow \tau}$ ) es igual al área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo desde cero a infinito ( $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ ), calculada después de la administración de una dosis única. Esto es así porque las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario se definen como:

$$C_{SS} = \frac{\int_0^{\tau} C dt}{\tau} = \frac{ABC_{SS0 \rightarrow \tau}}{\tau} \text{ (mg/L)} \quad \text{(Ecuación 10.6)}$$

Por otro lado, el valor de  $Cl$ , en la ecuación 10.2, puede ser sustituido por el valor definido por la ecuación 9.5 Reordenando y simplificando se obtiene:

$$C_{SS} = \frac{k_o \cdot ABC_{0 \rightarrow \infty}}{D} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.7})$$

Como el valor de  $k_o$  es igual a la dosis ( $D$ ) dividida por  $\tau$ , el valor de  $k_o$  puede ser sustituido en la ecuación 10.7 y al simplificar se obtiene:

$$C_{SS} = \frac{ABC_{0 \rightarrow \infty}}{\tau} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.8})$$

Finalmente, sustituyendo el valor de  $C_{SS}$  de la ecuación 10.6 por el de la ecuación 10.8 y multiplicando ambos términos por  $\tau$ , se obtiene:

$$ABC_{SS0 \rightarrow \tau} = ABC_{SS0 \rightarrow \infty} \quad (\text{Ecuación 10.9})$$

Tanto la ecuación 10.8 como la 10.9, son útiles para confirmar la linealidad de la cinética de un medicamento después de la administración de dosis múltiples. La ecuación 10.8 también permite predecir la concentración plasmática promedio en el estado estacionario. Para ello, basta con conocer el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  después de una dosis única y el intervalo de administración de estas dosis ( $\tau$ ).

Suponiendo que la cinética de un medicamento es de primer orden, a partir de la discusión previa, pueden obtenerse varias conclusiones:

1. Cuando la velocidad de administración de un medicamento es constante, la concentración plasmática media en el estado estacionario depende exclusivamente del clearance del fármaco.
2. Cuando la velocidad de administración del medicamento cambia, los valores de las concentraciones plasmáticas también se modificarán en la misma proporción.



3. En el estado estacionario, las concentraciones máxima y mínima dependen del volumen aparente de distribución y del clearance del medicamento.
4. El tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario está directamente relacionado con el volumen de distribución e inversamente con el clearance.
5. El tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario guarda una estrecha relación con la vida media del medicamento (de 5 a 7 vidas medias).
6. El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas comprendidas en el intervalo entre dos dosis, es igual al ABC calculado después de la administración de una dosis única.
7. El efecto máximo se obtendrá cuando se alcancen las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, esto es, después de 5 a 7 vidas medias.

#### ACUMULACION DE UN MEDICAMENTO EN EL ORGANISMO TRAS LA ADMINISTRACION DE DOSIS MULTIPLES

Mediante la comparación de las concentraciones plasmáticas observadas después de la administración única de un medicamento, es posible predecir la magnitud de la acumulación de un fármaco una vez alcanzado el estado estacionario. Esta información se obtiene calculando el llamado factor de acumulación. La ecuación que define los cambios en las concentraciones plasmáticas entre dos dosis, tras la administración intravenosa de dosis múltiples de un medicamento, es:

$$C_n = \frac{D (1 - e^{-nk_{el}\tau})}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})} e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.10})$$

donde,  $C_n$  es la concentración plasmática del medicamento a tiempo  $t$  del intervalo  $\tau$  y  $n$  es el número de dosis administradas (Figura 10.3). En el estado estacionario,  $n$  será igual a  $\infty$  y en este momento, en el numerador, el término  $e^{-nk_{el}\tau}$  tenderá a cero. Por

esta razón, al estado de equilibrio, la ecuación 10.10 se reduce a:

$$C_{\infty} = \frac{D}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})} e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.11})$$

La concentración máxima se observará después de la administración de  $n$  dosis y cuando  $t$  sea igual a 0. En consecuencia, la expresión exponencial  $e^{-k_{el}t}$  será igual a 1 y la ecuación 10.11 se reduce a:

$$C_n = \frac{D}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.12})$$

Por otro lado, después de una dosis intravenosa única, la concentración máxima de un medicamento que confiere al organismo las características de un solo compartimiento es igual a:

$$C_{1 \text{ max}} = \frac{D}{V} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.13})$$

El factor de acumulación ( $R$ ) se obtendrá dividiendo la ecuación 12 por la 13, es decir es el cociente entre  $C_{\infty \text{ max}}$  y  $C_{1 \text{ max}}$ :

$$R = \frac{C_{\infty \text{ max}}}{C_{1 \text{ max}}} \cdot \frac{\frac{D}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})}}{\frac{D}{V}} \quad (\text{Ecuación 10.14})$$

lo que se simplifica como:

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \quad (\text{Ecuación 10.15})$$

Como la  $k_{el}$  guarda una relación inversa con la vida media del medicamento ( $k_{el}=0.693/t_{1/2}$ ), la ecuación 10.15 puede transformarse en:

$$R = \frac{1 - e^{-0.693\tau}}{t_{1/2}} \quad (\text{Ecuación 10.16})$$

Esta ecuación indica que cuanto menor sea la razón  $\tau/t_{1/2}$ , mayor será el grado de acumulación. En otras palabras, cuando el intervalo entre dosis es relativamente pequeño, en relación a la  $t_{1/2}$  del medicamento, la acumulación puede llegar a ser sustancial. Por el contrario, cuando la razón  $\tau/t_{1/2}$  es grande, el grado de acumulación puede ser pequeño.

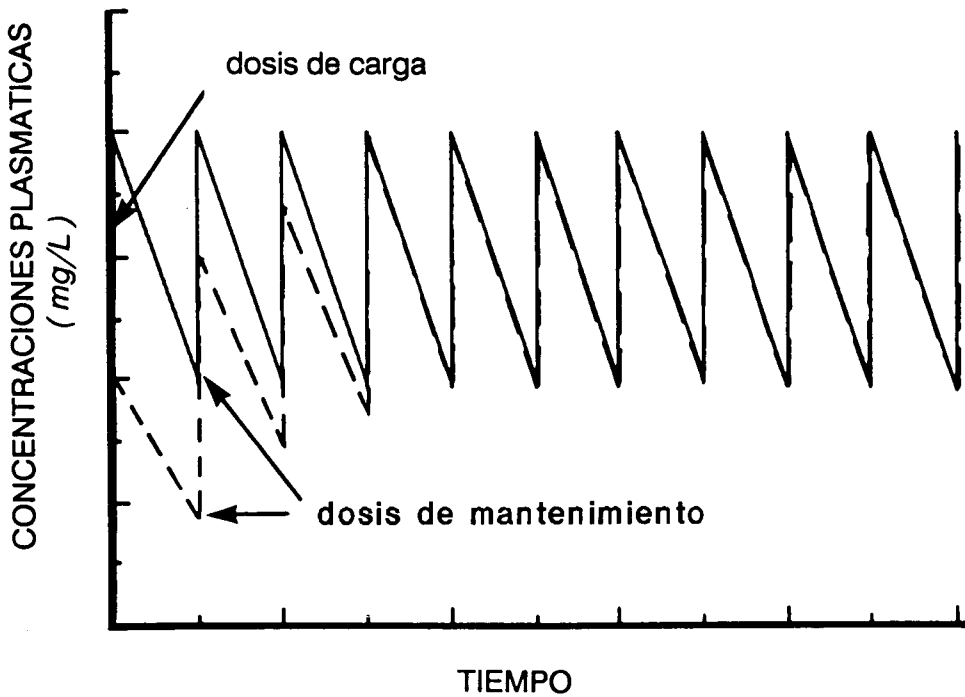
Utilizando los datos del ejemplo de la teofilina, donde tanto la vida media como el intervalo entre dosis eran de 6 horas, puede predecirse que en el estado estacionario las concentraciones serán el doble de las observadas después de una dosis única.

#### DOSIS DE CARGA: CONCEPTO Y UTILIDAD

Para medicamentos con una vida media larga se requiere un tiempo considerable antes de alcanzar el estado estacionario. Por ejemplo, pueden necesitarse hasta dos semanas para que las concentraciones de digoxina alcancen el estado estacionario, o un promedio de una semana para la fenitoína, 12 días para la warfarina y hasta 2 días para la teofilina. Por este motivo, el efecto máximo de un medicamento administrado de manera repetida puede tardar varios días en apreciarse.

En ciertas enfermedades, el alcanzar el efecto terapéutico máximo tras algunos días no llevará consecuencias clínicas; sin embargo en otras situaciones patológicas, una respuesta inicial rápida es esencial, así sucede, por ejemplo, con la lidocaina empleada para suprimir extrasitales ventriculares.

Para evitar las concentraciones sub-terapéuticas, observadas antes de alcanzar el estado estacionario, algunos medicamentos se administran inicialmente en una dosis mayor que la de mantenimiento recomendada. Esta dosis inicial, llamada dosis de carga, genera rápidamente concentraciones que son mayores que la concentración plasmática mínima efectiva deseada ( $C_{\infty\text{min}}$ ) en el estado estacionario (Figura 10.4).



**Figura 10.4**

Cambios en las concentraciones plasmáticas de un medicamento durante múltiples administraciones, con (—) o sin (--) dosis de carga.

Existen diferentes maneras de estimar la dosis de carga. En la práctica, se supone que el medicamento confiere al organismo las características de un modelo abierto de un compartimiento. Aunque este método puede no ser muy preciso para medicamentos con un gran volumen de distribución, es útil y suficientemente preciso para fines prácticos.

Después de la administración de una dosis de carga ( $D_C$ ), tras haber transcurrido un tiempo igual al intervalo entre la administración de dos dosis ( $\tau$ ), la concentración plasmática del medicamento queda definida por la ecuación siguiente:

$$C_{1 \text{ min}} = \frac{D_C}{V} e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.17})$$

donde,  $C_{1 \text{ min}}$  tiene que ser igual a  $C_{\text{comin}}$ , tal como se definió en la ecuación 10.11. Así:

$$\frac{D_C}{V} e^{-k_{el}\tau} = \frac{D}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})} e^{-k_{el}\tau} \text{ (mg/L)} \quad (\text{Ecuación 10.18})$$

Al cancelar los términos comunes se obtiene:

$$D_C = \frac{D}{(1 - e^{-k_{el}\tau})} \text{ (mg)} \quad (\text{Ecuación 10.19})$$

Esta ecuación permite calcular la dosis de carga de un medicamento cuando se desconoce el volumen aparente de distribución. Sin embargo, debe conocerse la vida media (o la constante de eliminación). Además, es necesario decidir la dosis de mantenimiento ( $D_M$ ) y el intervalo entre las dosis ( $\tau$ ).

Otro método práctico para determinar la dosis de carga se basa en la relación que existe entre la dosis administrada y el producto del volumen aparente de distribución por la concentración plasmática máxima:

$$D_C = C_{\text{max}} \cdot V \text{ (mg)} \quad (\text{Ecuación 10.20})$$

La concentración plasmática máxima es la concentración deseada y el volumen de distribución corresponde al valor promedio reportado en la literatura. Si el medicamento se administra por vía intravenosa, la concentración plasmática seleccionada ocurrirá a tiempo cero. Si el medicamento se administra por vía oral, la concentración plasmática seleccionada será la  $C_{\text{max}}$  observada en el  $t_{\text{max}}$ . Obviamente, cuando un medicamento se administra por vía oral, éste método es inexacto, pues la ecuación utilizada se aplica específicamente a la cinética de un fármaco administrado por vía intravenosa. El error será mayor cuando la velocidad de absorción es lenta y/o la dosis del medicamento es incompletamente absorbida.

Cuando la dosis de carga haya sido calculada, habrá que determinar la dosis de mantenimiento ( $D_M$ ). La dosis de mantenimiento es la dosis requerida para mantener una concentración plasmática promedio a un nivel seleccionado, una vez

que el estado de equilibrio es alcanzado. Para calcular la dosis de mantenimiento, puede utilizarse la ecuación 10.3:

$$C_{SS} = \frac{k_0}{Cl} \quad (\text{mg/min}) \quad (\text{Ecuación 10.21})$$

La ecuación 10.21 permite calcular la dosis de mantenimiento ( $k_0$ ), es decir la cantidad de medicamento a administrar. Previamente debe seleccionarse la concentración plasmática promedio que se desea alcanzar en el estado estacionario. El valor del clearance (Cl) será el valor promedio comunicado en la literatura. Conociendo la dosis de mantenimiento, se puede calcular la dosis total diaria ( $D_T$ ), simplemente, multiplicando la dosis de mantenimiento por el número de unidades de tiempo incluidas en el período de 24 horas (expresado en horas o minutos).

Una vez conocida la dosis diaria de mantenimiento, puede fraccionarse y administrarse a determinados intervalos de tiempo. Cuando el medicamento se administra por infusión, para obtener la velocidad apropiada de infusión, la  $D_T$  se dividirá por el tiempo de infusión. Cuando el medicamento se administra per os, la dosis de mantenimiento ( $D_M$ ) y el intervalo entre las dosis, deben establecerse teniendo en cuenta el valor la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y mínima ( $C_{min}$ ) que se desean alcanzar una vez alcanzado el estado estacionario, para tratar de evitar toxicidad o un efecto sub-terapéutico. Cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, el valor de  $C_{max}$  puede predecirse mediante la ecuación 10.12, y el valor de  $C_{min}$  mediante la ecuación siguiente:

$$C_{SS \text{ min}} = \frac{D_M}{V (1 - e^{-k_{el}\tau})} e^{-k_{el}\tau} \quad (\text{mg/L}) \quad (\text{Ecuación 10.22})$$

El cálculo de las dosis de carga, de mantenimiento y del intervalo entre dosis, puede ilustrarse utilizando el ejemplo de la teofilina, donde se supuso que el valor promedio del volumen aparente de distribución era de 0.3 L/kg ó 30 L, el valor del clearance sistémico era de 3.47 L/hr y la vida media era de 6 horas. Se consideró que la concentración mínima a la que la

teofilina generaba un efecto era de 10 mg/L y que la concentración a partir de la que la teofilina desencadenaba efectos tóxicos era de 20 mg/L. Con el fin de alcanzar rápidamente la concentración máxima de 20 mg/L, la dosis de carga se calculará de la manera siguiente:

$$D_C = V \cdot C_{SS \max} = 30 \text{ (L)} \cdot 20 \text{ (mg/L)} = 600 \text{ mg}$$

Para mantener las concentraciones plasmáticas de la teofilina dentro del rango terapéutico, la dosis de mantenimiento y el intervalo entre cada dosis deben estimarse teniendo en cuenta que la concentración plasmática deseada una vez alcanzado el estado estacionario es de 15 mg/L. Por esta razón, la velocidad de administración de la teofilina debe ser:

$$k_0 = C_{SS} \cdot Cl = 15 \text{ (mg/L)} \cdot 3.47 \text{ (L/hr)} = 52 \text{ mg/hr}$$

y la dosis total diaria será:

$$D = k_0 \cdot \text{tiempo} = 52 \text{ mg/hr} \cdot 24 \text{ hrs} = 1,249 \text{ mg/día}$$

Cómo debería administrarse la dosis total? Si la teofilina se administra por infusión, la velocidad de infusión será de 1 mg/min y así la concentración plasmática media observada en el estado estacionario será de 15 mg/L (Figura 10.5). En la práctica, si la teofilina se administra por vía oral, el intervalo ( $\tau$ ) seleccionado para la teofilina podría ser 4, 6 u 8 horas; en otras palabras, una fracción de la dosis se administraría 6, 4 ó 3 veces al día, respectivamente. En la tabla 10.2 se indican, según los intervalos seleccionados, las dosis de mantenimiento de teofilina y las concentraciones plasmáticas obtenidas al alcanzar el estado estacionario. Como se muestra en la Tabla 10.2 y en la Figura 10.5, la administración de teofilina cada 8 horas generará, una vez alcanzado el estado estacionario, una concentración máxima levemente superior al umbral tóxico teórico y una concentración mínima levemente inferior al umbral mínimo efectivo. Con este régimen, el paciente tendría riesgos de presentar toxicidad y/o una respuesta subóptima, durante la última hora del intervalo. Por esta razón, un régimen más apropiado sería la infusión o la

**Tabla 10.2**

Concentración plasmática mínima y máxima una vez alcanzado el estado estacionario en relación al intervalo entre cada dosis y la dosis de mantenimiento.

Intervalo (hr)	4	6	8
Numero de dosis/día	6	4	3
Dosis de mantenimiento (mg)	208	312	416
$C_{ss}$ max (mg/L)	18.7	20.8	23.0
$C_{ss}$ med (mg/L)	15.0	15.0	15.0
$C_{ss}$ min (mg/L)	11.8	10.4	9.1

administración oral o intravenosa de teofilina cada 4 ó 6 horas.

Alternativamente, la dosis de mantenimiento ( $D_M$ ) y el intervalo entre dosis ( $\tau$ ) pueden calcularse utilizando las ecuaciones siguientes:

$$D_M = \frac{V (CMT - CME)}{F} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 10.23})$$

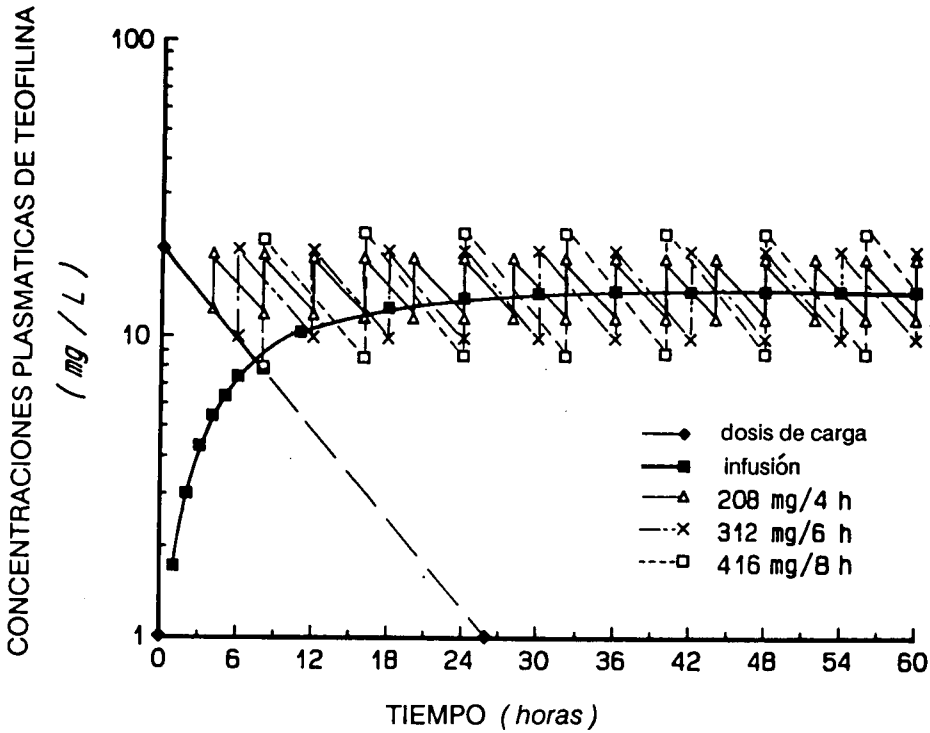
donde CMT Y CME son las concentraciones mínima tóxica y mínima efectiva y F es la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica. Por otra parte el intervalo entre dos dosis puede calcularse utilizando la ecuación siguiente:

$$\tau = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot \ln (CMT/CME) \quad (\text{hr}) \quad (\text{Ecuación 10.24})$$

Volviendo al ejemplo de la teofilina, puede suponerse que  $F=1$ , pues la teofilina se absorbe bien. Por esta razón, el valor de  $D_M$  corresponderá a 300 mg, administrados cada 6 horas.

Para evitar concentraciones sanguíneas tóxicas o sub-terapéuticas, los medicamentos que tienen vidas medias cortas deben administrarse a intervalos más cortos. Una regla práctica y simple consiste en administrar una dosis de carga igual al doble de la de mantenimiento, siempre y cuando esta última se administra a intervalos iguales a la vida media del medicamento. Utilizando





**Figura 10.5**

Variaciones en las concentraciones plasmáticas de teofilina durante administraciones repetidas, usando diferentes esquemas terapéuticos: infusión continua (52 mg/hr) o administraciones intravenosas múltiples, pero siempre, administrando una dosis total diaria de 1248 mg/día. La primera dosis fue una dosis de carga de 600 mg.

esta regla, la dosis de carga de la teofilina sería de 600 mg y la de mantenimiento, de 300 mg administrados cada 6 horas. Con este régimen, al estado estacionario la concentración media tendría un valor de 15 mg/L.

Quando se administra una dosis de carga, es importante recordar que la dosis de carga tiene el propósito de desencadenar rápidamente una respuesta óptima, al generar concentraciones plasmáticas que se acercan al nivel deseado en el estado estacionario. La dosis de carga puede acortar el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario. Es decir, que la concentración al estado de equilibrio puede alcanzarse en menos de

las 5 a 7 vidas medias requeridas sin la administración de una dosis de carga (Tabla 10.3). En el caso específico de un medicamento cuya dosis de carga es el doble de la de mantenimiento y que se administra a intervalos iguales a la vida media, el estado estacionario se alcanza inmediatamente tras la primera dosis. La influencia de la dosis de carga sobre el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario tiene poca importancia práctica si la dosis de carga no es el doble de la de mantenimiento y esta no se administra a intervalos iguales a la vida media.

**Tabla 10.3**

Porcentaje (%) alcanzado del estado estacionario, en función del número de dosis de mantenimiento de 400 mg administradas con y sin dosis de carga. La dosis de mantenimiento se administra cada vida media.

Número de Dosis de Mantenimiento	Porcentaje alcanzado del estado estacionario								
	0	500	600	Dosis de Carga (mg)					1200
			700	800	900	1000	1100		
1	50	62.5	7.5	87.5	100	87.5	75	62.5	50
2	75	81.2	87.5	93.8		93.8	87.5	81.2	75
3	87.5	90.6	93.8	96.9		96.9	93.8	90.6	87.5
4	93.8	95.3	96.9	98.4		98.4	96.9	95.3	93.8
5	96.9	97.7	98.4	>99.1		>99.1	98.4	97.7	96.9
6	98.4	98.8	>99				>99	98.8	98.4
7	>99	>99						>99	>99

Por otro lado, la administración de una dosis de carga se justifica cuando el órgano efector (blanco) es bien perfundido y así el medicamento puede alcanzar rápidamente los receptores. Bajo estas circunstancias, el equilibrio entre la concentración en el órgano efector y en el plasma se logra rápidamente; por esto, aún antes de alcanzar el estado estacionario puede lograrse un efecto terapéutico satisfactorio. Si los receptores son poco accesibles, la dosis de carga producirá concentraciones altas en el plasma, pero no en el tejido blanco. Por esta razón, el efecto farmacológico no aumentará tan rápidamente como las concentraciones plasmáticas; en este caso, debido al riesgo de toxicidad, no se recomienda administrar una dosis de carga.

Antes de administrar una dosis de carga es importante sopesar beneficios y riesgos. Por ejemplo, para el tratamiento de una crisis severa de asma se justifica una dosis de carga de teofilina; similar justificación existe para administrar una dosis de carga de lidocaina para suprimir extrasístoles ventriculares. En ambos casos, la condición clínica per se es de más alto riesgo para el paciente que el posible efecto tóxico de una dosis de carga. Por otra parte, no se justifica administrar una dosis de carga de un antibiótico para tratar un absceso retroperitoneal. Sin embargo, una dosis de carga de un antibiótico puede estar indicada para un paciente presentando una septicemia, donde las bacterias están en la sangre y por esta razón, son accesibles al antibiótico.

#### **EFEECTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS EN EL ESTADO ESTACIONARIO**

Como se discutiera previamente, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario dependen de la dosis administrada, del volumen aparente de distribución y del clearance del medicamento, ya sea metabólico o renal. Por esta razón, todos los factores discutidos en los Capítulos 8 y 9 que potencialmente pueden alterar la distribución y la eliminación de un medicamento, también afectarán las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Debe recordarse que una vez alcanzado el estado estacionario, la concentración plasmática promedio no será afectada por cambios en el volumen aparente de distribución del medicamento, sólo es afectada por alteraciones del clearance. Por otra parte, las concentraciones máxima y mínima serán afectadas por modificaciones de ambos parámetros, el volumen aparente de distribución y el clearance.

#### **RESUMEN DE LAS APLICACIONES PRACTICAS DE LA FARMACOCINETICA**

El objetivo principal de la farmacocinética es optimizar el régimen terapéutico. Además, la aplicación de los principios de

farmacocinética será de gran ayuda para investigar y comprender el destino de los medicamentos en el organismo. A continuación se resume la utilidad específica de cada parámetro cinético:

### **Parámetros cinéticos de absorción**

La constante de absorción ( $k_a$ ) mide la velocidad de absorción. Este parámetro debería calcularse en estudios diseñados para determinar la biodisponibilidad (absoluta o relativa) de un medicamento y las interacciones con alimentos u otros medicamentos. El valor de  $k_a$  también puede ayudar a detectar velocidades anormales de desintegración o disolución de una formulación. La  $k_a$  puede emplearse para estimar la vida media de absorción y así predecir el tiempo requerido para absorber la dosis administrada del fármaco.

Debe recordarse que, generalmente, los valores de  $k_a$  muestran una gran variabilidad intra e interindividual, lo que, en general, es debido fundamentalmente a variaciones en la velocidad de vaciamiento gástrico. El valor de  $k_a$  debe conocerse para predecir los cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de un medicamento administrado por vía oral.

Para calcular la  $k_a$ , de la manera más precisa posible, es imperativo que el protocolo experimental incluya un número adecuado de muestras sanguíneas (al menos 4 ó 5) durante la fase de absorción. El tratamiento de los datos con una computadora no compensa la falta o la inexactitud de datos experimentales!

La cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica (F) es un parámetro de extrema utilidad para la selección de la dosis a administrar. Si el valor de F no es la unidad, con el simple cálculo de F no es posible distinguir si la causa es una absorción incompleta o bien si se trata de metabolismo presistémico.

El término de biodisponibilidad de un medicamento hace referencia a la fracción de la dosis que llega a la circulación sistémica y a la velocidad en que la absorción se realiza. Es decir, que la biodisponibilidad define las características de la absorción de un medicamento, razón por la que los experimentos orientados a caracterizar la absorción de un medicamento, se denominan estudios de biodisponibilidad. Estos estudios permiten

comparar dos formulaciones de un mismo fármaco. Los estudios de biodisponibilidad son, en general, exigidos por los gobiernos para incluir un medicamento en el formulario.

La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo requerido para alcanzarla ( $t_{max}$ ), son útiles para predecir la magnitud del efecto farmacológico y el tiempo necesario para lograrlo, después de la administración de una dosis determinada. Para utilizar adecuadamente estos parámetros, es necesario conocer la concentración mínima efectiva y la concentración tóxica del medicamento, esto es, el índice terapéutico. La  $C_{max}$  y el  $t_{max}$ , junto con la constante de eliminación, pueden usarse para evaluar la velocidad de absorción y así confirmar los cambios en  $k_a$ . Debe recordarse que tanto la  $C_{max}$  como el  $t_{max}$  son influenciados, por la absorción así como por las características de la distribución y de la eliminación del medicamento.

#### **Parámetros cinéticos de distribución**

El valor del volumen aparente de distribución de un medicamento ( $V$ ) ilustra indirectamente la distribución del mismo en el espacio extravascular, en el sentido de que cuanto mayor es  $V$ , más medicamento se encuentra en el espacio extravascular y menos en el vascular. Es importante recordar que la distribución depende, además de las características fisicoquímicas del fármaco, de la importancia relativa de las constantes de afinidad por el medicamento por parte de las proteínas plasmáticas y de las proteínas tisulares. Es decir, que un fármaco puede tener un gran volumen de distribución a pesar de estar altamente fijado a las proteínas plasmáticas, siempre cuando la constante de afinidad tisular sea muy elevada y mayor que la de las proteínas plasmáticas y que además, el medicamento sea liposoluble, como ocurre, por ejemplo, con los antidepresivos tricíclicos, los bloqueadores beta, los inhibidores del transporte del calcio, etc.

La interpretación del volumen aparente de distribución será más precisa cuando se estimen los volúmenes de los compartimientos central ( $V_1$ ) y periférico ( $V_2$ ). Al conocer el  $V_1$  de un modelo multicompartmental, será posible predecir la concentración plasmática máxima después de una dosis determinada. Cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, el valor estimado

para la concentración plasmática máxima será preciso; pero cuando el medicamento se administra por vía oral, el valor estimado de la concentración máxima será una aproximación imprecisa. La importancia del error introducido por la administración oral de un medicamento está en relación directa con la velocidad de absorción y con la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica (F); si la absorción es rápida y el valor de F es próximo a la unidad, el error puede ser mínimo. El  $V_1$  también es útil para determinar la dosis de carga.

Cuando se conocen las propiedades fisicoquímicas de un medicamento y las características de fijación a las proteínas plasmáticas y tisulares, es posible predecir los tejidos donde el medicamento se distribuirá y así la respuesta farmacológica, deseada e indeseada. La magnitud del volumen aparente de distribución será útil para estimar el tiempo requerido para eliminar el medicamento del organismo y el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario.

La velocidad de distribución ( $\alpha$ ) puede usarse para predecir cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo y para evaluar el tiempo requerido para completar la distribución. Al conocer  $\alpha$ , es posible distinguir precisamente las fases de distribución y eliminación.

Las constantes de velocidad de transferencia entre los compartimientos central y periférico ( $k_{12}$  y  $k_{21}$ ) son herramientas de investigación empleadas para comprender la distribución del medicamento. Sin embargo, generalmente, los valores estimados para  $k_{12}$  y  $k_{21}$  presentan gran variabilidad intra- e interindividual, lo que frecuentemente dificulta su interpretación.

#### **Parámetros de cinéticos de eliminación**

El clearance (Cl) refleja la capacidad del organismo para eliminar una sustancia. El valor del Cl tiene múltiples aplicaciones prácticas. Primeramente, permite calcular la dosis de mantenimiento, con o sin dosis de carga. Al conocer el Cl, es posible predecir la concentración plasmática promedio que se alcanzará en el estado estacionario. Además, si se conocen las contribuciones relativas de la biotransformación ( $Cl_M$ ) y de la excreción renal ( $Cl_R$ ), es posible predecir el efecto de la

enfermedad y de las interacciones entre medicamentos sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco. Cuando la vía de eliminación del medicamento es conocida, los cambios en las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario y por ende, en el clearance, permitirán obtener información sobre el estado de la función fisiológica del (de los) órgano(s) implicado(s) en la eliminación del medicamento.

Cuando se conoce el valor del clearance intrínseco de un medicamento ( $Cl_I$ ), puede compararse con los valores del flujo sanguíneo hepático o renal, para así decidir si el medicamento es flujo-dependiente o flujo-independiente. A partir de ello es posible predecir el efecto de los cambios fisiológicos, la enfermedad o las interacciones, sobre el clearance del medicamento.

Es importante recordar que, para los medicamentos flujo-dependientes, el significado del Cl estimado después de la administración intravenosa del fármaco, difiere de aquél estimado después de la administración oral. Por lo tanto, los factores que afectan al Cl sistémico o intravenoso son diferentes de aquellos que influyen el Cl oral.

La velocidad de excreción de un medicamento ( $dC/dt$  o  $Exc$ ) refleja la cantidad de medicamento excretado por unidad de tiempo. Este parámetro depende del Cl del órgano y de las concentraciones plasmáticas. La velocidad de excreción es útil cuando no puede estimarse el valor del Cl. Teniendo presente cómo se calcula este parámetro en el hombre, la velocidad de excreción se usa, casi exclusivamente, cuando un medicamento es eliminado por vía renal. El valor de la velocidad de excreción urinaria de un medicamento permite evaluar la vida media plasmática del medicamento.

La constante de eliminación ( $k_{el}$ ) mide la fracción de medicamento eliminado por unidad de tiempo y refleja la sumatoria de todas las constantes de velocidad de excreción (renal, hepática, etc.). Cuando se trata de fármacos que se distribuyen de acuerdo a un modelo con un compartimiento, el valor de  $k_{el}$  puede usarse para calcular la vida media del medicamento, el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ , el volumen aparente de distribución y para predecir la magnitud de la acumulación del medicamento cuando se han alcanzado el estado estacionario.

### Parámetros cinéticos de disposición

El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo ( $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ ) refleja la cantidad de medicamento que ha alcanzado la circulación sistémica, así como la magnitud del clearance. Debe recordarse, que cambios en el volumen aparente de distribución no influyen en el valor del  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ . El  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  es necesaria para estimar otros parámetros cinéticos, tales como, la fracción de la dosis del medicamento que alcanza la circulación sistémica, el volumen aparente de distribución, el clearance y el flujo sanguíneo hepático. También se emplea para evaluar si la cinética de un medicamento es de primer orden.

La vida media ( $t_{1/2}$ ) indica el tiempo requerido para eliminar el 50% de la cantidad de medicamento presente en el organismo. La vida media de un medicamento depende del volumen aparente de distribución y del clearance. La vida media tiene varias aplicaciones prácticas:

- para el cálculo del intervalo entre las dosis y determinar la fracción de la dosis total diaria que debe administrarse en cada intervalo,
- para predecir el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario,
- para predecir el tiempo necesario para eliminar totalmente el medicamento del organismo, y
- para calcular el factor de acumulación de un medicamento después de la administración de dosis múltiples.

Debe recordarse que los cambios en la  $t_{1/2}$  de un medicamento no son específicos y no indican variaciones particulares en la eliminación o en la distribución.

Las constantes de disposición ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\tau$ , etc.) no tienen un uso práctico directo, excepto para calcular el  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ , el volumen aparente de distribución o para predecir cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo.



**REFERENCIAS**

Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. J. Swarbrick ed., New York: Marcel Dekker Inc., 1982.

Rowland M, Tozer TM: Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 97-108.

## CAPITULO 11

## RELACION ENTRE LA FARMACOCINETICA Y LA FARMACODINAMIA

Patrick du Souich

## INTRODUCCION

En general, la respuesta a un medicamento guarda una estrecha relación con las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, en el hombre, a menudo la respuesta a un medicamento es compleja consecuentemente, los cambios en los efectos farmacológicos no evolucionan como los cambios en las concentraciones plasmáticas. Son ejemplos de ello el propranolol, los antidepresivos tricíclicos, los antihipertensivos, etc. y que aún teniendo una vida media corta inducen un efecto de larga duración.

Para determinados medicamentos, el efecto farmacológico no puede predecirse en base a la cinética de los mismos. Por esta razón, para ajustar apropiadamente el régimen terapéutico es necesario evaluar la respuesta al medicamento. El análisis cuidadoso de la respuesta al medicamento se justifica en las situaciones siguientes:

1. Cuando en el hombre se den factores que puedan alterar la cinética de un medicamento, tales como
  - factores genéticos (acetilación, hidroxilación)
  - factores fisiológicos (edad, embarazo)
  - factores ambientales (alimentos, alcohol, tabaco, patrones de ejercicio, ocupación)
  - enfermedad

En estas situaciones, la relación entre la concentración plasmática y la respuesta al medicamento puede haber cambiado, de manera que para ajustar la dosis habrá que medir la respuesta. Por otro lado, la importancia clínica de estos diferentes factores sólo puede determinarse investigando la respuesta al medicamento.

2. Cuando se esté ante factores que cambian tanto la cinética como el efecto farmacológico del medicamento, como puede darse en determinadas enfermedades de origen genético

- dislipidemias asociadas a concentraciones plasmáticas elevadas de lipo-proteínas de baja densidad,
- déficit en colinesterasa plasmática o en glucosa 6-fosfato deshidrogenasa,
- sintetasa del ácido aminolevulínico anormal,
- sensibilidad o resistencia aumentadas a la warfarina,
- resistencia a la vitamina D, y
- cuando las características (afinidad o número) de los receptores se modifica, ya sea por exposición continuada a medicamentos o por enfermedad, tal como sucede con los los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  o los de insulina.

Cualquiera de estas anormalidades pueden alterar la relación entre la cinética de un medicamento y su efecto farmacológico. Por esta razón, para ofrecer recomendaciones prácticas para el ajustamiento de un régimen terapéutico óptimo es necesario documentar, con precisión, la respuesta al medicamento.

3. Cuando se utilizan medicamentos con formulaciones especiales, empleadas para mejorar la administración de los medicamentos, como son los recubrimientos entéricos y las formulaciones de liberación lenta. Estas formulaciones afectan la cinética plasmática, tanto de medicamento inalterado como de sus metabolitos. El cambio más frecuente es una disminución de las concentraciones plasmáticas máximas y un incremento en las mínimas. La influencia de estas formulaciones no convencionales sobre la respuesta clínica sólo puede evaluarse determinando la respuesta farmacológica.
4. Es sabido que muchos medicamentos generan metabolitos capaces de producir un efecto farmacológico y que, en consecuencia, pueden contribuir de manera importante a la respuesta farmacológica del medicamento. En estos casos, la relación entre la respuesta farmacológica y las concentraciones plasmáticas de la sustancia original puede no existir. En la práctica clínica, las concentraciones de los metabolitos no son determinadas. Además, existen datos muy limitados sobre las repercusiones de los factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de las enfermedades, sobre la disposición de los metabolitos. A causa de estos diversos factores, la importancia clínica del efecto farmacológico asociado a los

metabolitos activos sólo puede estimarse midiendo la respuesta farmacológica.

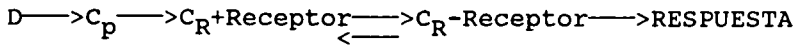
5. En el transcurso de los últimos años se han descrito muchas interacciones cinéticas entre los medicamentos. La importancia clínica de estas interacciones se sabrá cuando se demuestre el efecto de la interacción sobre la respuesta farmacológica, ya que sólo un cambio del efecto obligaría a modificar la posología.
6. Para muchos medicamentos la utilidad de la dosis de carga no ha sido clarificada. La medida precisa de la respuesta al medicamento definiría mejor el beneficio obtenido con esta técnica.
7. Cuando no se dispone de métodos analíticos para medir las concentraciones plasmáticas del medicamento o de los metabolitos, los cambios en el efecto farmacológico en función del tiempo permiten evaluar la cinética plasmática del (de los) compuesto(s) activo(s).

De lo discutido, puede concluirse que determinar la respuesta al medicamento y si es posible, los cambios en el efecto farmacológico en función del tiempo, puede ser de suma utilidad. Es necesario evaluar estos cambios en el contexto de la evolución de las concentraciones plasmáticas de los sustratos activos a través del tiempo. Este capítulo tiene por objetivo discutir la relación entre la cinética del medicamento y su respuesta clínica, y como midiendo el efecto pueden extrapolarse algunos parámetros de la cinética plasmática del fármaco.

#### **FARMACOCINETICA Y EFECTO FARMACOLOGICO**

La farmacocinética describe los procesos que gobiernan la concentración plasmática a través del tiempo. La farmacodinamia describe la relación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica.

En general, la relación entre la cinética y la dinámica de un medicamento es simple, en otras palabras, la respuesta está estrecha y directamente relacionada con la dosis administrada:



donde, D es la dosis y  $C_p$  y  $C_R$  son las concentraciones del medicamento en el plasma y a nivel del receptor, respectivamente. La interacción  $C_R$ -receptor es reversible.

Para numerosos medicamentos, esta relación directa es válida, pero para otros la relación es mucho más compleja, especialmente si el compuesto original genera metabolitos activos, o si el efecto farmacológico es el resultado neto entre el efecto del medicamento y las múltiples reacciones de homeostásis que desencadena (tal como se ve con medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes, vasodilatadores, etc.). En este caso, la relación entre dosis, concentración plasmática, y el efecto farmacológico no es directa.

#### Relación entre la constante de eliminación ( $k_{e1}$ ) de un medicamento y los cambios en su efecto farmacológico.

Suponiendo un medicamento administrado por vía intravenosa y que tiene una actividad farmacológica bien definida y directamente producida por el compuesto original y que no existen otras reacciones fisiológicas que modifiquen su respuesta. El medicamento es eliminado por excreción y biotransformación, pero también se supone que todos los metabolitos son inactivos.

La intensidad del efecto farmacológico (E) en cualquier momento, depende de la cantidad de medicamento que aún queda en el organismo (X). Si E se representa en función del logaritmo de X (Figura 11.1), se observa que E guarda una relación lineal con el logaritmo de X. Esta línea recta puede representarse por medio de la ecuación siguiente:

$$E = m \log X + e \quad (\text{Ecuación 11.1})$$

donde, m es la pendiente y e es la intersección con el eje de las ordenadas. Al despejar el término  $\log X$ , se obtiene:

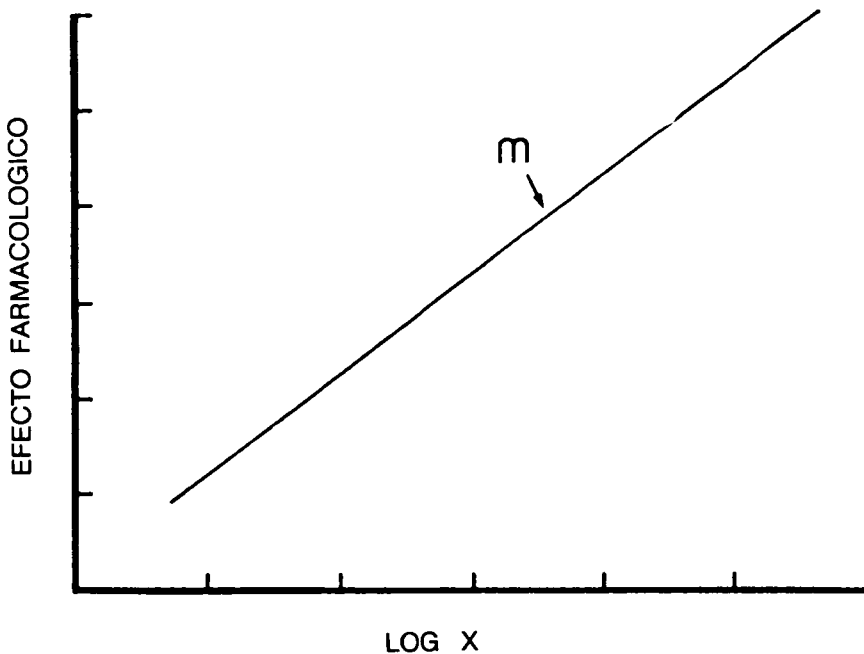
$$\log X = \frac{E - e}{m} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.2})$$

Por otro lado, la eliminación del medicamento del organismo viene definida por:

$$X = X_0 \cdot e^{-k_{el}t} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.3})$$

que en forma logarítmica se expresa:

$$\log X = \log X_0 - \frac{k_{el} t}{2,303} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.4})$$



**Figura 11.1**

Relación entre el efecto farmacológico y el logaritmo de la cantidad de medicamento en el organismo (X). La pendiente es definida por m.

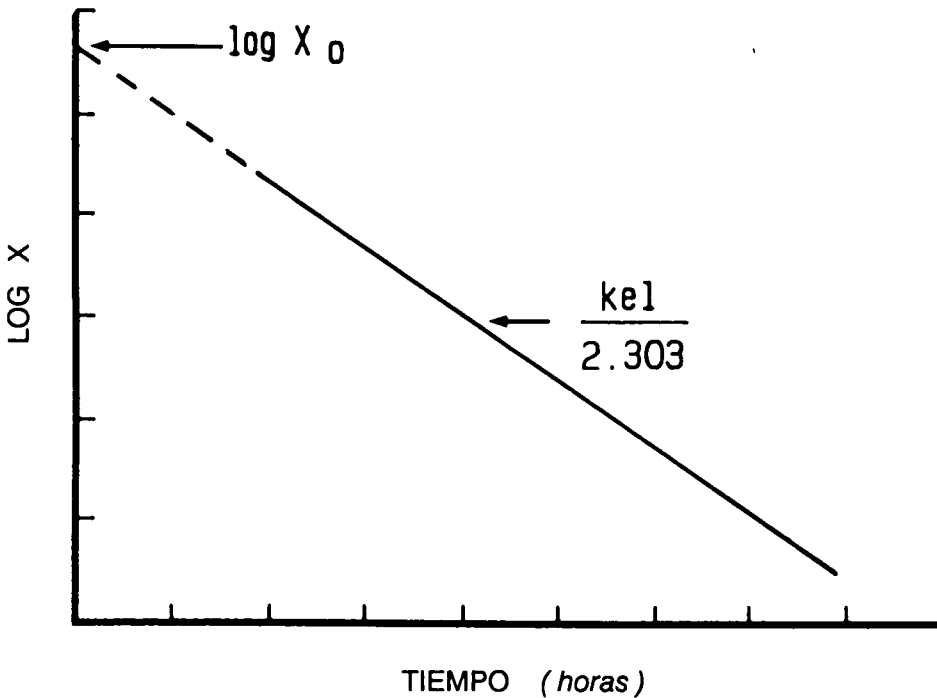
Cuando los cambios de X se representan gráficamente, en escala semilogarítmica, en función del tiempo (Figura 11.2), se observará una línea recta, donde  $X_0$  es la cantidad máxima de medicamento en el organismo (o la dosis inyectada) y la pendiente es definida por

$k_{el} t/2.303$ . Al sustituir en la ecuación 11.4 el valor de  $\log X$ , definido por la ecuación 11.2, se obtiene:

$$\frac{E - e}{m} = \log X_0 - \frac{k_{el} t}{2.303} \quad (\text{Ecuación 11.5})$$

También puede suponerse que a tiempo igual a cero, el efecto farmacológico será el máximo ( $E_0$ ), ya que es cuando se encuentra en el organismo toda la dosis ( $X_0$ ), o sea:

$$\log X_0 = \frac{E_0 - e}{m} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.6})$$



**Figura 11.2**

Cambios de la cantidad ( $X$ ) de medicamento en el organismo en función del tiempo, después de la administración intravenosa del medicamento.  $X_0$  es la cantidad de medicamento en el organismo a tiempo 0, valor que corresponde a la dosis administrada. La pendiente es igual a la constante de eliminación ( $k_{el}$ ) dividida por 2.303.

Al sustituir, en la ecuación 11.5 el valor de  $X_0$ , definido por la ecuación 11.6, se obtiene:

$$\frac{E - e}{m} = \frac{E_0 - e}{m} - \frac{k_{el} t}{2.303} \quad (\text{Ecuación 11.7})$$

Multiplicando ambos términos de la igualdad definida por la ecuación 11.7 por  $m$  se obtiene:

$$E - e = E_0 - e - \frac{k_{el} m t}{2.303} \quad (\text{Ecuación 11.8})$$

Cancelando  $e$  en ambos términos resulta en:

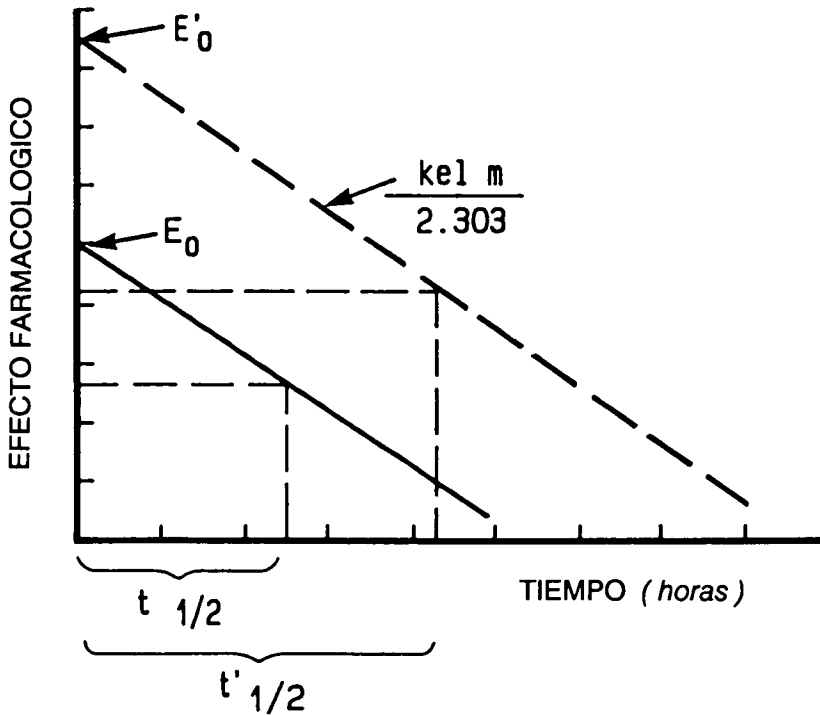
$$E = E_0 - \frac{k_{el} m t}{2.303} \quad (\text{Ecuación 11.9})$$

Si  $E$  se representa gráficamente (en escala decimal) en función del tiempo, la ecuación 11.9 definirá una línea recta, donde  $E_0$  es la intersección con el eje de las ordenadas y la razón  $k_{el} \cdot m / 2.303$  es la pendiente (Figura 11.3).

Tal como lo ilustra la Figura 11.3, el efecto farmacológico decrece de manera constante, esto es, la cinética de la disminución del efecto farmacológico es de orden cero. La velocidad de la caída del efecto es proporcional a la constante de eliminación del medicamento y a  $m$  (la pendiente de la línea que define los cambios de  $E$  en función de  $X$ , Figura 11.1). A partir de la Figura 11.3 es posible calcular la vida media del efecto farmacológico. Tal como se puede apreciar, la vida media depende de la dosis, así a dosis más altas el efecto farmacológico no sólo es más intenso, sino también, persistirá durante un periodo de tiempo más largo. El aumento en la duración del efecto no es proporcional al cambio de la dosis.

La ecuación 11.9 permite predecir los factores que potencialmente pueden afectar la duración del efecto farmacológico: la duración del efecto será prolongada cuando el valor de  $k_{el}$  es bajo, o cuando el umbral para la respuesta es bajo; por otro lado, el efecto será intenso cuando la  $E_0$  sea elevada o exista un umbral bajo para el efecto.





**Figura 11.3**

Cambios en el efecto farmacológico de un medicamento en función del tiempo. La disminución del efecto es constante, las pendientes equivalen a  $k_{el} \cdot m / 2.303$  y en consecuencia, la vida media del efecto ( $t_{1/2}$ ) no es constante.  $E_0$  representa el efecto máximo.

En la práctica, la vida media y la duración del efecto farmacológico pueden estimarse midiendo los cambios en  $E$  en función de las modificaciones de las concentraciones plasmáticas del medicamento.

**Relación entre dosis, constante de eliminación y duración del efecto farmacológico.**

La duración del efecto se define como el tiempo transcurrido entre el efecto farmacológico máximo ( $E_0$ ), producido por la

cantidad máxima de medicamento ( $X_0$ ), y el efecto mínimo detectado ( $E_{\min}$ ), producido por  $X_{\min}$ . La duración del efecto puede calcularse de la manera siguiente:

$$\log X_{\min} = \log X_0 - \frac{k_{el} t}{2.303} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.10})$$

Reordenando esta ecuación se obtiene:

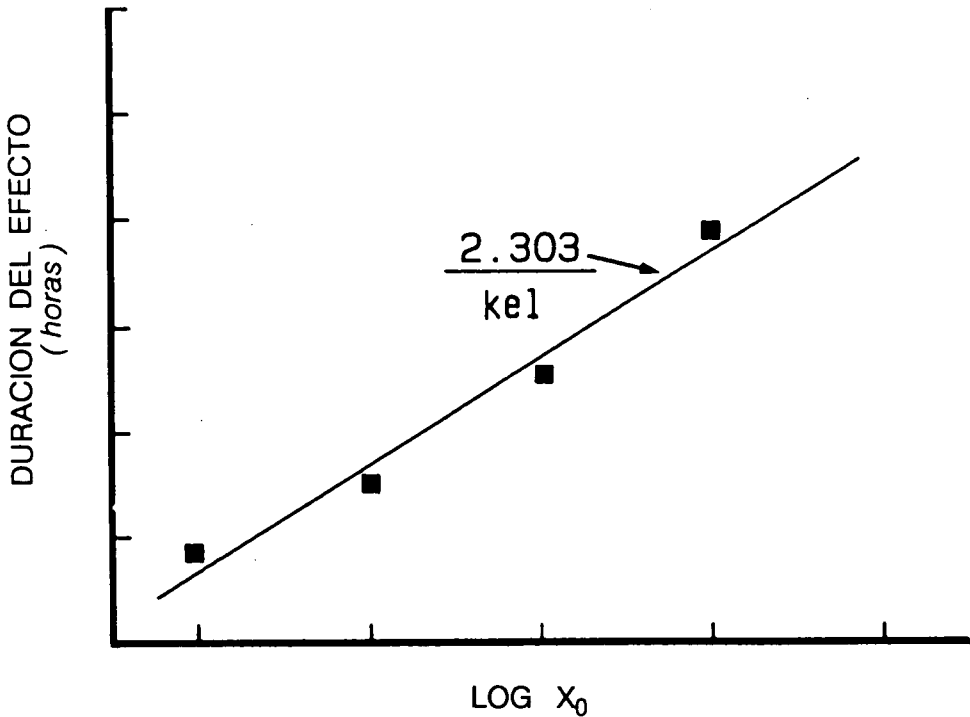
$$t \frac{k_{el}}{2.303} = \log X_0 - \log X_{\min} \quad (\text{Ecuación 11.11})$$

Al despejar  $t$  se tiene:

$$t = \frac{2.303}{k_{el}} \log X_0 - \frac{2.303}{k_{el}} \log X_{\min} \quad (\text{h}) \quad (\text{Ecuación 11.12})$$

donde  $t$  representa la duración del efecto farmacológico o el tiempo transcurrido entre el efecto farmacológico máximo y el mínimo. La ecuación 11.12 predice que la duración del efecto farmacológico será mayor cuanto menores sean  $k_{el}$  o el umbral que define  $E_{\min}$ .

Al administrar varias dosis de un medicamento a voluntarios o animales, se generarán varios valores de  $X_{\max}$ , los que después de intervalos de tiempo diferentes, se transformarán en  $X_{\min}$ , lo que permitirá medir los valores respectivos de  $E_0$  y  $E_{\min}$ . Al registrar el tiempo transcurrido entre el efecto farmacológico producido por  $X_{\max}$  ( $E_0$ ) y aquel producido por  $X_{\min}$  ( $E_{\min}$ ), será posible calcular varios valores de  $t$ . Cuando los valores de  $t$  se representan gráficamente en función del logaritmo de la cantidad máxima de medicamento en el organismo, es decir de las dosis administradas (Figura 11.4), se obtendrá una línea recta con una pendiente igual a  $2.303/k_{el}$ . Esta representación gráfica es muy útil porque permite estimar la  $k_{el}$  de un medicamento con sólo medir el efecto farmacológico. Suponiendo que la cinética es de primer orden, éste método puede utilizarse para un medicamento administrado por vía oral, sin importar si efectivamente se absorbió o no toda la dosis dado que la determinación de  $E_0$  y  $E_{\min}$  son exactas. Este método es particularmente útil cuando las concentraciones plasmáticas del



**Figura 11.4**

Relación entre la duración del efecto farmacológico y el logaritmo de la cantidad máxima de medicamento en el organismo, es decir la dosis administrada ( $X_0$ ). La pendiente equivale a 2.303 dividido por la constante de eliminación del medicamento ( $k_{el}$ ).

compuesto original no pueden determinarse, pero donde el efecto farmacológico puede medirse con precisión.

La ecuación 7.3 describe los cambios en las concentraciones plasmáticas en función del tiempo cuando el medicamento se administra por vía oral. Al multiplicar ambos términos de esa ecuación por el volumen aparente de distribución se obtiene:

$$X = \frac{k_a F D}{(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.13})$$

Después de haber transcurrido un período largo de tiempo, el término  $e^{-k_a t}$  tenderá a cero. Entonces la ecuación 11.13 se reducirá a:

$$X = \frac{k_a F D}{(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t}) \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.14)}$$

Al transformar la ecuación 11.14 a logaritmos decimales, se obtiene:

$$\log X = \log \frac{k_a F D}{(k_a - k_{el})} - \frac{k_{el} t}{2.303} \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.15)}$$

Sustituyendo  $\log X$  en la ecuación 11.15 por la ecuación 11.1 se obtiene:

$$E = m \left[ \log \frac{k_a F D}{(k_a - k_{el})} - \frac{k_{el} t}{2.303} \right] + e \quad \text{(Ecuación 11.16)}$$

La ecuación 11.16 describe los cambios del efecto farmacológico producidos por un medicamento que se administra por vía oral o intramuscular.

#### **Relación entre las características de absorción de un medicamento y su efecto farmacológico**

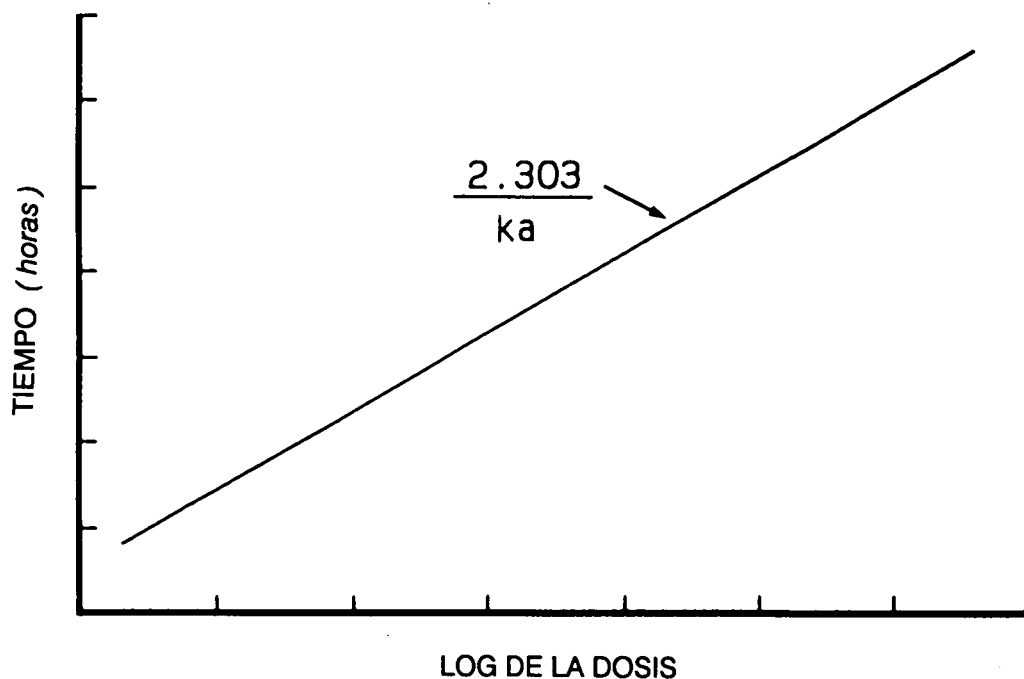
La cantidad de medicamento en el tracto gastrointestinal que queda por absorberse ( $D^*$ ) en cualquier momento después de su administración oral, se define mediante la ecuación siguiente:

$$D^* = D e^{-k_a t} \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.17)}$$

donde  $D$  es la dosis administrada y  $t$  es el tiempo requerido para que se absorba la cantidad de medicamento definida por  $(D - D^*)$ . La conversión de ambos términos de la ecuación 11.17 a logaritmos naturales y luego a decimales, proporciona:

$$\ln D^* = \ln D - k_a t \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.18)}$$

$$\log D^* = \log D - \frac{k_a t}{2.303} \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.19)}$$



**Figura 11.5**

Relación entre la duración del efecto farmacológico y el logaritmo de la dosis oral. La pendiente equivale a 2.303 dividido por la constante de absorción del medicamento ( $k_a$ ).

Cuando la absorción del medicamento es rápida, puede suponerse que la dosis ( $D$ ) es similar a  $X_0$ . Por otra parte, si la velocidad de eliminación es mucho más lenta que la de absorción, durante la fase de absorción sólo se eliminará una cantidad mínima de medicamento. En este caso, cuando  $D^*$  iguale a  $X_{\min}$ ,  $t$  corresponderá a la duración del efecto. Por esta razón, al despejar  $t$  de la ecuación 11.19 se obtiene:

$$t = \frac{2.303}{k_a} \log D - \frac{2.303}{k_a} \log D^* \quad (\text{h}) \quad (\text{Ecuación 11.20})$$

Cuando  $t$  se representa gráficamente en función del logaritmo de la dosis administrada ( $D$ ), la ecuación 11.20 definirá una línea recta (Figura 11.5) con una pendiente igual a  $2.303/k_a$ , lo que permite calcular la velocidad de absorción ( $k_a$ ). La pendiente puede determinarse mediante análisis de regresión lineal. En la práctica, deben administrarse varias dosis del medicamento por vía oral, y estimar varios valores de  $t$  registrando el tiempo transcurrido entre  $E_0$  y  $E_{\min}$ . Debe recordarse que esta técnica es precisa sólo si la velocidad de absorción es rápida y la de eliminación es lenta en relación a la absorción. La absorción de la dosis incompleta no invalida este método.

Para los medicamentos que se absorben en forma más lenta, la constante de absorción puede determinarse empleando la relación siguiente:

$$t_{\max} = \frac{2.303}{(k_a - k_{el})} \log \left( \frac{k_a}{k_{el}} \right) \text{ (h)} \quad \text{(Ecuación 11.21)}$$

donde,  $t_{\max}$  es el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y el efecto farmacológico máximo ( $E_0$ ), y  $k_{el}$  es la constante de eliminación. El  $t_{\max}$  se estima registrando el efecto farmacológico máximo y el  $k_{el}$  puede calcularse mediante la representación gráfica de la duración del efecto ( $t$ ) versus el logaritmo de la dosis, tal como se mostró en la Figura 11.4. Cuando se recurre a este método, uno debe estar seguro que  $t_{\max}$  no es afectado por la magnitud de la dosis administrada.

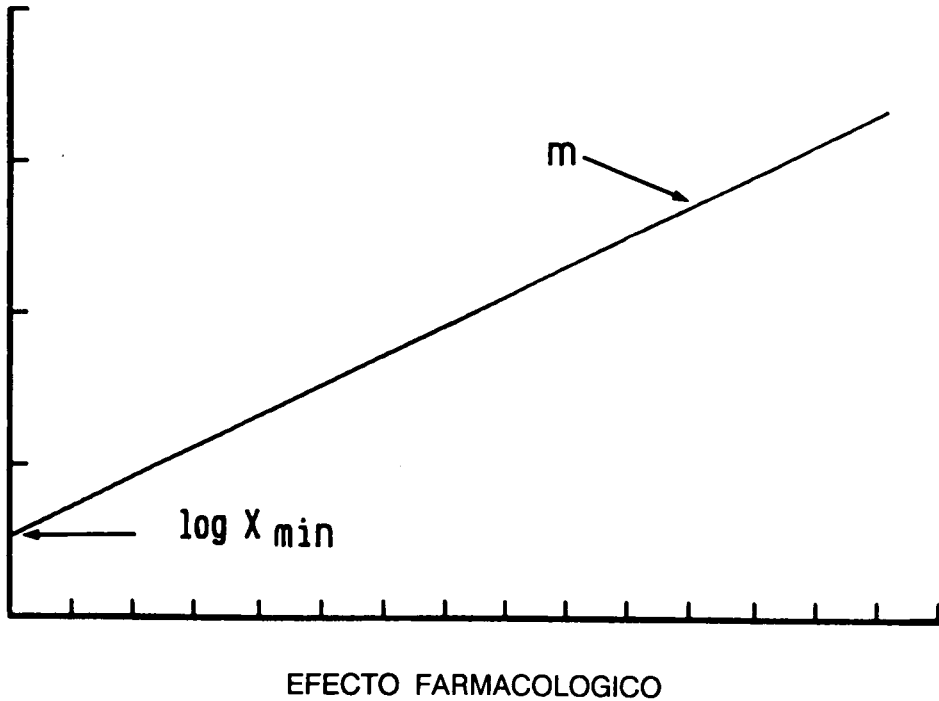
El efecto farmacológico de un medicamento será proporcional a la dosis absorbida. Este concepto puede utilizarse para comparar la cantidad absorbida de varios medicamentos, ya que dos medicamentos bioequivalentes deberían producir el mismo efecto en función del tiempo.

En resumen, se ha visto que simplemente midiendo el efecto farmacológico es posible documentar varios parámetros cinéticos, con bastante precisión. Estos parámetros pueden utilizarse para realizar estudios de biodisponibilidad, donde es necesario caracterizar:

1. La biodisponibilidad relativa de dos fármacos comparando la fracción de la dosis absorbida y la velocidad a la que la absorción ocurre. La cantidad absorbida debería producir un efecto farmacológico determinado, respuesta que puede compararse con la obtenida con otras formulaciones del mismo medicamento. La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo transcurrido para alcanzarla ( $t_{max}$ ) pueden evaluarse midiendo el efecto máximo ( $E_0$ ) y el tiempo necesario para observarlo. La constante de absorción también puede estimarse usando el método anteriormente descrito.
2. La constante de eliminación o disposición puede calcularse representando gráficamente la duración del efecto versus el logaritmo de la dosis.
3. Debe enfatizarse que estas técnicas son muy útiles cuando no se dispone de métodos adecuados para analizar el medicamento en el plasma. En principio, estas técnicas se aplican sólo a medicamentos que confieren al organismo las características de un modelo abierto con un compartimiento, con absorción, distribución y eliminación de primer orden.

### **Efecto farmacológico después de dosis múltiples**

Generalmente, los pacientes reciben dosis repetidas de un medicamento, las que se administran a lo largo de días o semanas. Idealmente, la segunda dosis debería administrarse inmediatamente después de transcurrido el efecto farmacológico de la dosis inicial, esto es, cuando sólo  $X_{min}$  queda en el organismo. En teoría, la segunda dosis y las sucesivas, incrementarán el efecto farmacológico de un medicamento. La ecuación 11.1 indica que la intensidad del efecto farmacológico ( $E$ ) guarda una relación directa con el logaritmo de la cantidad de medicamento en el organismo ( $X$ ). Puede obtenerse una relación similar si se representa gráficamente el logaritmo de la cantidad de medicamento en el organismo, en el eje de ordenadas, en función del efecto farmacológico, en el de abcisas (Figura 11.6). Este gráfico describe una línea recta que queda definida por la ecuación siguiente:



**Figura 11.6**

Relación entre el logaritmo de la cantidad de medicamento en el organismo y el efecto farmacológico. La pendiente es  $m$  y la intersección equivale al logaritmo de la cantidad mínima de medicamento capaz de producir un efecto farmacológico.

$$\log X_0 = m E_1 + \log X_{\min} \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 11.22)}$$

donde  $m$  es la pendiente y el  $\log X_{\min}$  corresponde a la intersección con el eje de las ordenadas. Despejando  $E_1$  de la ecuación 11.22, se obtiene:

$$E_1 = (\log X_0 - \log X_{\min}) \frac{1}{m} \quad \text{(Ecuación 11.23)}$$



Reordenando la ecuación 11.23:

$$E_1 = \left( \log \frac{X_0}{X_{\min}} \right) \frac{1}{m} \quad (\text{Ecuación 11.24})$$

La administración de una segunda dosis justo después de  $E_{\min}$  (cuando queda  $X_{\min}$  en el organismo) generará un efecto farmacológico descrito por:

$$\log (X_0 + X_{\min}) = m E_2 + \log X_{\min} \quad (\text{mg}) \quad (\text{Ecuación 11.25})$$

Reordenando la ecuación 11.24, se obtiene:

$$E_2 = \left( \frac{X_0 + X_{\min}}{X_{\min}} \right) \frac{1}{m} \quad (\text{Ecuación 11.26})$$

y al dividir el numerador y el denominador por  $X_{\min}$  se obtiene:

$$E_2 = \log \left( \frac{X_0}{X_{\min}} + 1 \right) \frac{1}{m} \quad (\text{Ecuación 11.27})$$

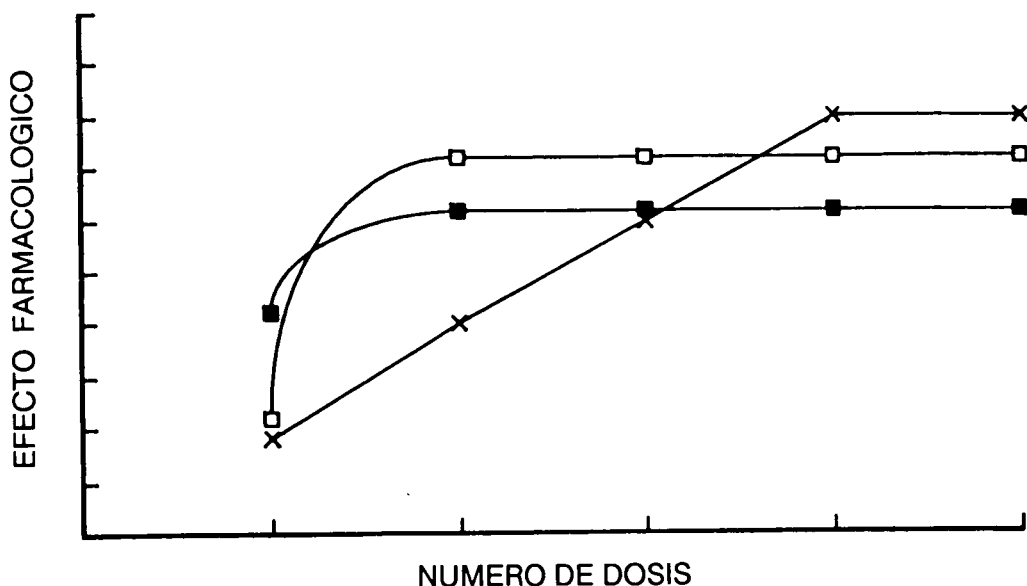
Si inmediatamente después de la desaparición del efecto farmacológico, se administra una tercera dosis (cuando sólo queda  $X_{\min}$  en el organismo), el  $E_3$  resultante se definirá por:

$$\log (X_0 + X_{\min}) = m E_3 + \log X_{\min} \quad (\text{Ecuación 11.28})$$

Al despejar  $E_3$  y reordenar la ecuación se obtiene:

$$E_3 = \log \left( \frac{X_0}{X_{\min}} + 1 \right) \frac{1}{m} \quad (\text{Ecuación 11.29})$$

De las ecuaciones 11.24, 11.27 y 11.29 se deduce que cuando justo después que el efecto de la dosis precedente haya desaparecido, se administra la segunda dosis, el efecto farmacológico aumenta, pero no tras la tercera y dosis sucesivas



**Figura 11.7**

Efecto farmacológico en función del número de dosis administradas, cuando éstas se dan justo después de desaparecer el efecto. En la situación más simple, el efecto no aumenta después de la segunda dosis (■); sin embargo, en presencia de metabolitos activos este incremento será mayor (□), o cuando el medicamento se acumula en sitios que no incluyen receptores activos, el efecto puede aumentar incluso después de varias dosis (X).

(Figura 11.7). Es importante tener presente este fenómeno, pues si el efecto farmacológico aumentara con las dosis sucesivas, indicaría que:

- antes de alcanzar la respuesta máxima, es necesario saturar tejidos sin receptores activos,
- se acumulan metabolitos activos que producen un efecto farmacológico que se suma al producido por el compuesto original, o
- está ocurriendo un fenómeno de "sensibilización".

Cuanto menor sea la dosis inicial, mayor será el aumento en el efecto farmacológico producido por la segunda dosis. Esta

situación ocurre con los medicamentos que presentan un estrecho índice terapéutico.

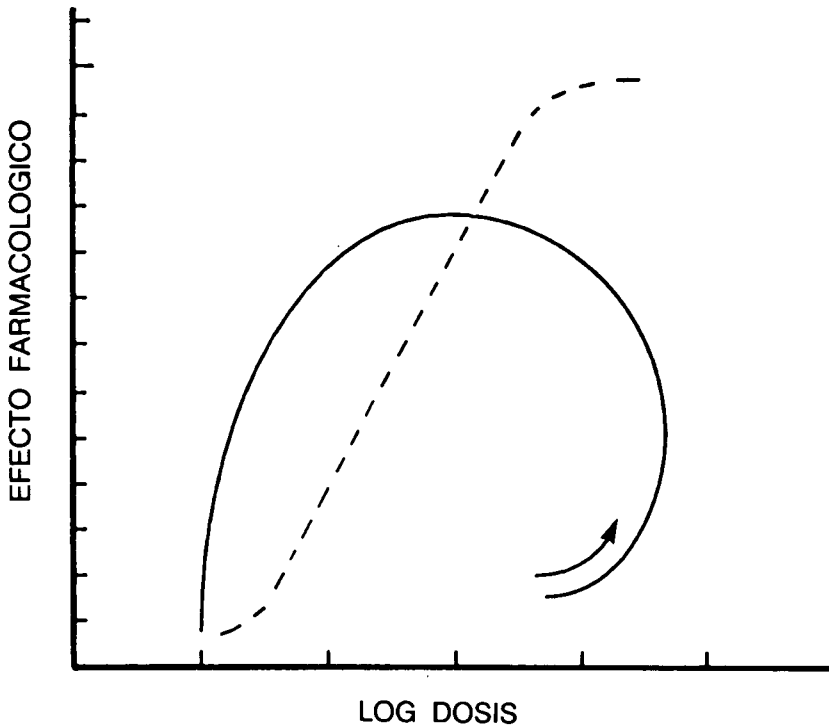
El tiempo transcurrido entre el efecto farmacológico máximo y el mínimo medible también aumentará con la segunda dosis, pero no con las siguientes. Para evitar este aumento en el efecto farmacológico, la segunda dosis y las siguientes, deberían ser iguales a  $X_0 - X_{\min}$ .

### **Respuesta a medicamentos cuya distribución es multicompartmental**

En las secciones anteriores siempre se supuso que el medicamento confería al organismo las características de un modelo abierto con un compartimiento, por lo que, el efecto farmacológico se producía en el compartimiento en que se distribuía el medicamento. Sin embargo, en la práctica, muchos medicamentos se distribuyen en varios compartimientos y el lugar donde se produce el efecto puede estar ya sea en el compartimiento central o en los periféricos.

Cuando un medicamento se distribuye en diversos tejidos del organismo (característica de varios compartimientos) pero el lugar donde se produce el efecto farmacológico se encuentra en el compartimiento central, la respuesta máxima coincidirá con la concentración plasmática máxima después de la administración de una dosis intravenosa u oral. Como las concentraciones plasmáticas declinan de manera multiexponencial durante la fase de distribución, la disminución del efecto, en teoría, no será lineal, sino más bien, curvilíneo. Representando gráficamente el efecto farmacológico en función del logaritmo de la concentración plasmática se observará una curva sigmoídea típica (Figura 11.8). La velocidad de caída de la respuesta ocurrirá, teóricamente, a una velocidad constante durante la fase de post-distribución.

Cuando el lugar donde se produce el efecto se encuentra en el compartimiento periférico, la respuesta máxima no se producirá hasta que el medicamento alcance el receptor, esto es, cuando la concentración en el tejido periférico haya alcanzado el máximo. Por esta razón, debe transcurrir un lapso de tiempo antes de observar el efecto máximo. En este caso, los cambios en las concentraciones plasmáticas en el compartimiento central no coincidirán con los cambios de la respuesta. A medida que pasa el



**Figura 11.8**

Relación entre el efecto farmacológico y la dosis de un medicamento: una relación directa genera una curva sigmoidea (--) y una indirecta o retardada produce una histeresis en sentido antihorario (—).

tiempo, mientras las concentraciones plasmáticas disminuyen en el compartimiento central, el efecto farmacológico aumentará; sólo después de haber alcanzado el máximo, el efecto farmacológico comenzará a declinar.

Cuando el efecto farmacológico se representa gráficamente en función de las concentraciones tisulares en el compartimiento periférico, debería obtenerse una curva sigmoidea. Sin embargo, cuando la respuesta observada se representa gráficamente versus las concentraciones plasmáticas en el compartimiento central, la curva resultante será una histeresis en el sentido contrario al de las agujas del reloj (antihorario). Por otro lado, cuando los puntos se unen según la secuencia del tiempo de medida, puede

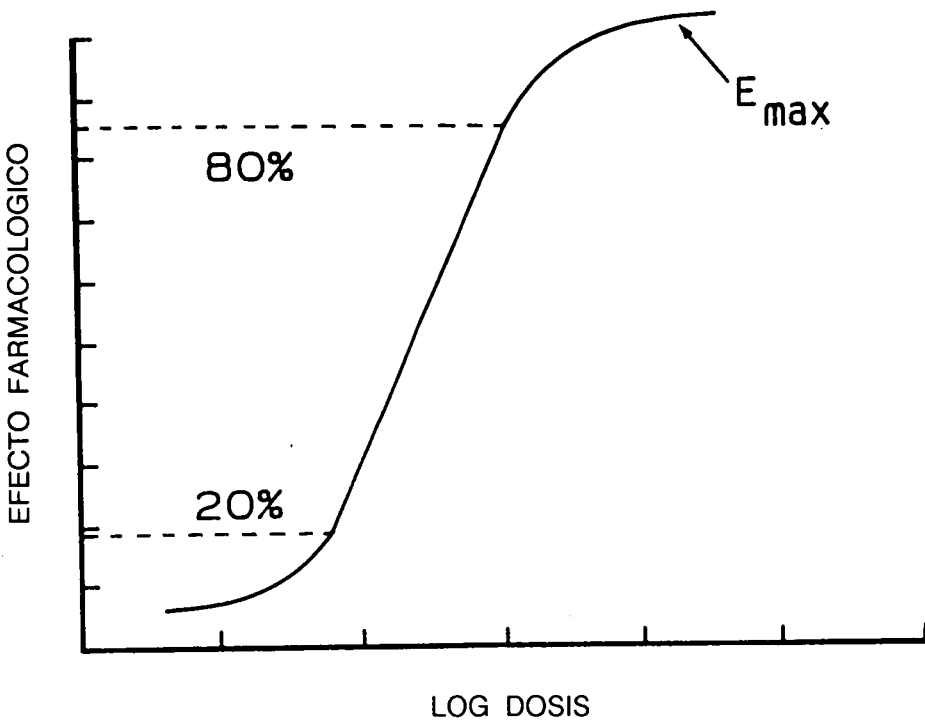
observarse que el efecto farmacológico es de poca intensidad aún cuando las concentraciones plasmáticas son elevadas (Figura 11.8). Este patrón es mucho más aparente cuando existe un gran retraso en producir el efecto farmacológico. La liposolubilidad y la perfusión tisular son factores importantes para determinar la velocidad de aparición del efecto farmacológico.

La duración del efecto de un medicamento con características de distribución multicompartmental, no necesariamente mantiene una relación lineal con el logaritmo de la dosis intravenosa. La representación gráfica mostrará un segmento lineal, pero la pendiente no guarda relación con el recíproco de la constante de disposición. Cuando se administran dosis múltiples de un medicamento, la respuesta continuará aumentando con la tercera y siguientes dosis; en muchos casos, el efecto farmacológico será cuantificable aún cuando las concentraciones plasmáticas sean cercanas a cero.

#### **RELACION ENTRE EL EFECTO FARMACOLOGICO Y EL LOGARITMO DE LAS DOSIS O CONCENTRACIONES PLASMATICAS**

Suponiendo que existe una relación lineal entre la cinética de un medicamento y su dinámica, al representar graficamente el efecto farmacológico en función del logaritmo de la dosis o de las concentraciones plasmáticas, se obtendrá una curva sigmoídea clásica (Figura 11.9). Este modelo tiene la ventaja de que, para representar dosis con valores muy distintos, la escala a utilizar es pequeña y además, el corto segmento rectilíneo permite, al usar la ecuación 11.1, calcular fácilmente la pendiente y la intersección. Además, mediante el uso de pruebas estadísticas sencillas, es posible evaluar el paralelismo entre curvas. También es posible evaluar el efecto de agonistas, antagonistas, etc. Sin embargo, el modelo efecto-logaritmo de la dosis presenta una larga lista de desventajas:

1. La línea recta sólo predice entre el 20 y el 80% del efecto farmacológico.



**Figura 11.9**

Curva sigmoidea dosis-respuesta. La porción lineal de la curva se encuentra entre el 20 y el 80% del efecto.  $E_{max}$  es el efecto máximo que puede alcanzarse.

2. A partir de la porción superior final de la curva,  $E_0$  sólo puede calcularse de manera visual. Por esta razón, el cálculo de la concentración plasmática necesaria para generar un efecto farmacológico que corresponda al 50% de  $E_0$  ( $EC_{50}$ ) es impreciso.
3. La intersección no tiene significado fisiológico.
4. La ecuación 11.1 no reconoce la ausencia de efecto cuando la dosis es igual a cero.
5. La ecuación 11.1 no reconoce a  $E_0$ .
6. La ecuación 11.1 no toma en cuenta los valores basales del efecto, tal como son la glucemia, la presión arterial o la frecuencia cardíaca, cuando se mide el efecto hipoglucemiante, hipotensor o antiarrítmico de un medicamento.

7. Si la dosis seleccionada genera un efecto que es menor o mayor que el 20 o el 80% del máximo, respectivamente, la ecuación 11.1 no puede definir, en forma adecuada, los cambios del efecto en función de la dosis.
8. Si se usa una dosis que genera una respuesta cercana a  $E_0$ , el valor de  $E_0$  podría pasar desapercibido, a menos que se conociera su valor.

En muchos casos, estas desventajas impiden el uso del modelo efecto-logaritmo de la dosis. Afortunadamente se dispone de otros modelos, cuya utilización dependerá de la naturaleza del efecto farmacológico y de cómo éste se mide.

### Modelo del efecto fijo

Este modelo se emplea cuando la respuesta se evalúa como presencia o ausencia de un efecto, tal como la presencia o ausencia de convulsiones o de extrasistolia ventricular. Con este modelo, la probabilidad (%) de observar un determinado efecto se expresa en función de las concentraciones plasmáticas. Este modelo ha revelado que existe una probabilidad del 50% de observarse signos de toxicidad con concentraciones plasmáticas de digoxina iguales a 2 ng/mL.

### Modelo de $E_{\max}$

El modelo más simple para describir el efecto farmacológico, para un amplio rango de concentraciones, se basa en la relación hiperbólica entre el efecto ( $E$ ) y la concentración ( $C$ ). La ecuación que define este modelo es:

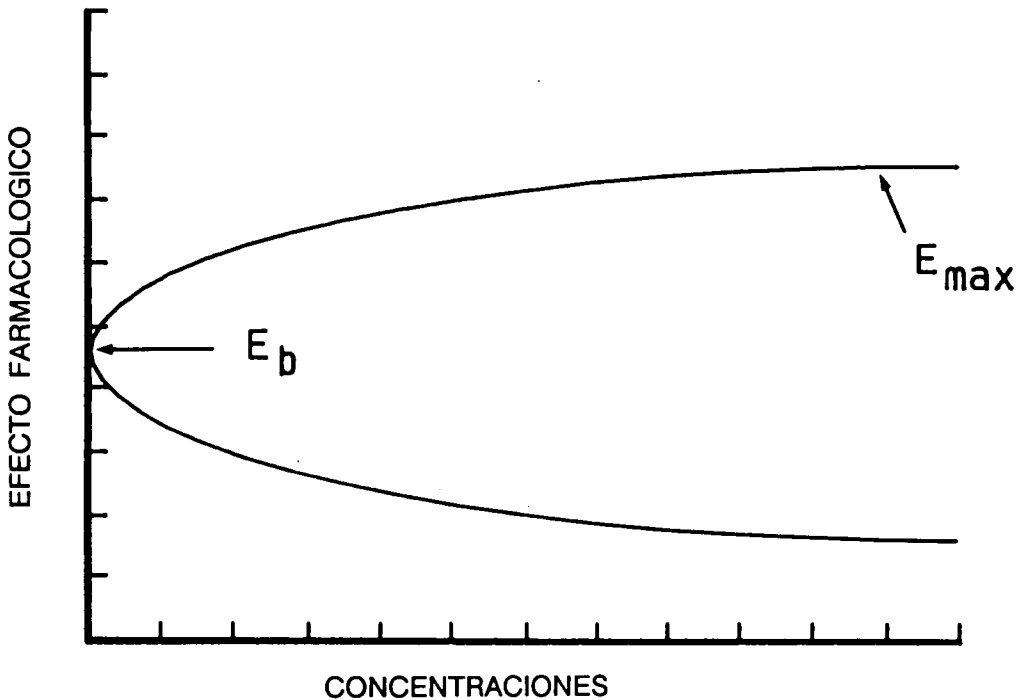
$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (\text{Ecuación 11.30})$$

donde,  $E_{\max}$  es el efecto máximo alcanzable y  $EC_{50}$  es la  $C$  que produce 50% de  $E_{\max}$ . Este modelo permite predecir  $E_{\max}$ ; además, predice un efecto igual a cero ( $E = 0$ ) cuando la concentración es igual a cero ( $C = 0$ ). Por otra parte, si el efecto medido tiene un valor basal ( $E_b$ ), esta variable puede introducirse fácilmente

en la ecuación 11.30, resultando en:

$$E = E_b + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (\text{Ecuación 11.31})$$

Cuando el efecto farmacológico se representa gráficamente en función de las concentraciones plasmáticas, la curva es hiperbólica, comenzando en  $E = 0$  o en  $E_b$ , dependiendo de si existe un efecto base (Figura 11.10).



**Figura 11.10**

Modelo  $E_{\max}$  para describir el efecto de un medicamento. La hipérbola superior resulta de una respuesta que se suma al efecto basal ( $E_b$ ) y la inferior proviene de una respuesta que inhibe al  $E_b$ .  $E_{\max}$  es el efecto farmacológico máximo observado.

El uso de este modelo ha permitido interesantes observaciones que han aportado beneficios en el manejo de varios medicamentos, como es una mejor caracterización de las concentraciones plasmáticas mínima y tóxica de teofilina.



### Modelo lineal

Cuando  $C$  es pequeña en relación a  $EC_{50}$ , la ecuación 11.31 puede reducirse a:

$$E = E_b + \frac{E_{\max}}{EC_{50}} C \quad (\text{Ecuación 11.32})$$

Esta ecuación define una línea recta con una pendiente igual al cociente  $E_{\max}/EC_{50}$  que representa una constante. Con este modelo no se puede definir  $E_{\max}$ , pero se toma en cuenta la presencia de un efecto basal ( $E_b$ ).

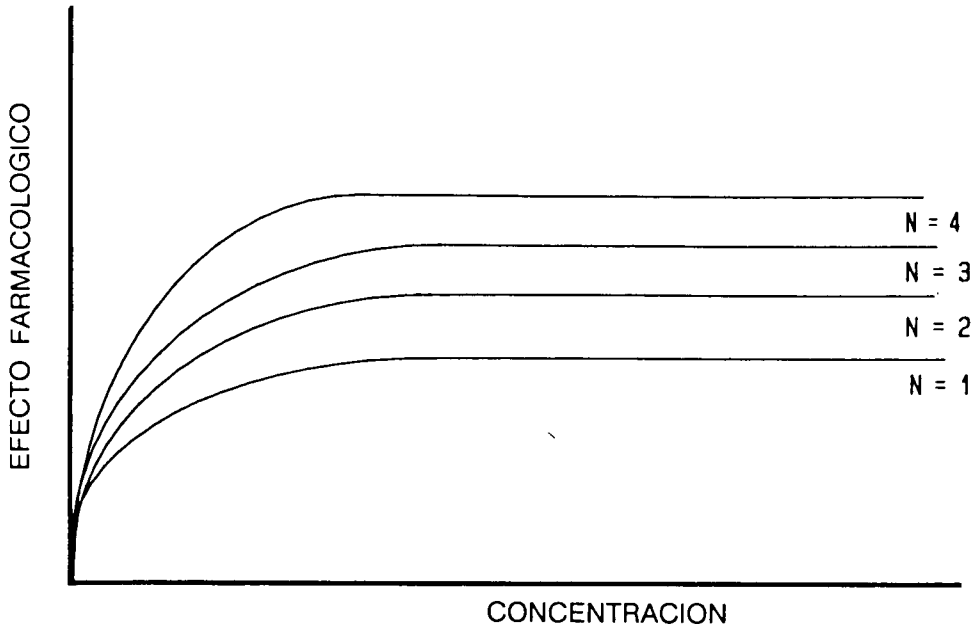
### Modelo sigmoideo de $E_{\max}$

El modelo de  $E_{\max}$  define pobremente algunas situaciones, como la saturación de la hemoglobina por el oxígeno, donde la forma hiperbólica es extrema (Figura 11.11). Este problema puede resolverse matemáticamente al introducir un factor de corrección, con lo que, la ecuación 11.31 se transforma en:

$$E = E_b + \frac{E_{\max} \cdot C^N}{EC_{50} + C^N} \quad (\text{Ecuación 11.33})$$

El aumento de  $N$  alterará la apariencia de la curva. El significado de  $N$  es oscuro, pero se ha propuesto que podría estar relacionado con el número de sitios de fijación y con la constante de afinidad de estos sitios por el sustrato.

El uso del modelo de  $E_{\max}$ , o sus variaciones, para calcular  $E_{\max}$  y  $EC_{50}$  se facilita mucho si se dispone de una computadora con un programa de análisis de regresión no lineal. Este programa puede ajustar, usando la ecuación 11.31, los cambios en el efecto farmacológico, experimentalmente observados, en función de las concentraciones plasmáticas. También pueden realizarse simulaciones empleando una calculadora programable manualmente.



**Figura 11.11**

Modelo sigmoideo: simulando el efecto de cambios en  $N$  sobre la pendiente de la curva.

#### REFERENCIAS

1. du Souich P, Kobush AB, Erill S. Pharmacokinetics basis of variability in drug response. In: Plaa G.L., P. du Souich y S. Erill eds. Interactions of drugs and chemicals in industrial societies. Holland: Elsevier, 1987: 1-14.
2. Jacobs S, Cuatrecasas P. Cell receptors in disease. N. Engl. J. Med. 1977; 297: 1383-1386.

3. Levy G. Principles of clinical pharmacology: I. An introduction to the kinetics of pharmacologic effect. In: Lemberger L. y M.M. Reidenberg eds. Proceedings of the II World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Bethesda, Maryland: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1983: 1-10.
4. Levy G. Kinetics of pharmacologic effect. Clin Pharmacol. Ther. 1966; 7: 362-372.
5. Gibaldi M, Levy G, Weintraub H. Drug distribution and pharmacologic effect. Clin. Pharmacol. Ther. 1971; 12: 734-742.
6. Levy G. Apparent potentiation of a second dose of drug. Nature 1965; 206: 517-518.
7. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin. Pharmacokin. 1981; 6: 429-453.
8. Holford NGH, Sheiner L. Kinetics of pharmacologic response. Pharmac. Ther. 1982; 16: 143-166.
9. Fuseau ER, Sheiner L. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. Clin Pharmacol. Ther. 1984; 35: 733-741.

## CAPITULO 12

**INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS**

Patrick du Souich

**INTRODUCCION**

La administración simultánea de dos o más medicamentos puede causar un efecto farmacológico menor o mayor, o aún, producir un efecto adverso debido a uno o más de los agentes administrados. El número de interacciones potenciales entre medicamentos es prácticamente ilimitado. Teóricamente, al considerar un arsenal de 200 medicamentos, existen 20,000 pares de combinaciones. Dependiendo de la fuente de referencia en la literatura, la proporción de pacientes que toma varios medicamentos capaces de producir una interacción, varía entre el 7.6 y el 51.7%.

De las muchas interacciones posibles entre medicamentos, la gran mayoría no acarrear consecuencias clínicas. La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos, que genere un efecto adverso, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente. La probabilidad de producir un efecto adverso en pacientes que reciben hasta cinco medicamentos es del 4%. Esta probabilidad aumenta al 10% para los individuos que reciben entre 6 y 10 medicamentos, al 28% para los expuestos a un número que oscila entre 11 y 15 agentes y llega al 54% para los que reciben entre 16 a 20 fármacos.

Aunque el término interacción connota un efecto mutuo, la mayoría de las interacciones entre medicamentos es unidireccional. La mayoría de las interacciones importantes pueden predecirse y por consiguiente, prevenirse. Son raras las interacciones que generan reacciones adversas que ponen en peligro la vida.

La finalidad de este capítulo no es hacer una revisión exhaustiva de las interacciones posibles entre medicamentos, pues para este propósito, ya existen en la literatura excelentes revisiones. Más bien, se intentará proponer algunos criterios que ayudarán a predecir si puede ocurrir, en un determinado paciente, una interacción entre dos medicamentos.

Ante todo hay que considerar si alguno de los medicamentos administrados (o de los metabolitos generados) tiene un índice

terapéutico estrecho. Si todos los medicamentos tienen un índice terapéutico amplio, es poco probable que una interacción entre ellos afecte, de manera significativa, la actividad farmacológica de cualquiera de estos medicamentos.

Para evaluar la posibilidad de que ocurra una interacción farmacocinética con relevancia clínica, deben tomarse en cuenta varios aspectos de cada medicamento con un índice terapéutico estrecho:

1. características fisicoquímicas, como son la liposolubilidad,  $pK_a$ , grado de ionización en los líquidos biológicos y peso molecular,
2. características de la absorción, es decir la velocidad a la que se produce la absorción y cantidad absorbida,
3. fijación a proteínas plasmáticas, o sea la fracción libre y proteínas a las que se fija,
4. características de la distribución del medicamento, o sea extensión de la distribución, órganos en los que se distribuye, importancia de la fijación a los tejidos,
5. características de la eliminación del medicamento, es decir la vía de eliminación (renal o biotransformación) y el coeficiente de extracción del medicamento, para decidir si el medicamento es flujo dependiente o no, y finalmente
6. cuando los medicamentos administrados poseen un índice terapéutico estrecho, es importante conocer si su administración concomitante puede alterar la respuesta farmacológica de uno o más de ellos.

#### **INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS A NIVEL DE LA ABSORCION**

A nivel de la absorción, las interacciones más frecuentes entre medicamentos implican ya sea la disminución en la solubilidad de uno de los interactuantes, o bien, un cambio en el peristaltismo gastrointestinal. Otros mecanismos también pueden contribuir a alterar la absorción de uno de los medicamentos (Tabla 12.1).

**Tabla 12.1**

Parámetros potencialmente afectados por un medicamento y que causarán un cambio en la absorción de otros fármacos.

---

Velocidad de desintegración del medicamento.  
 Velocidad de disolución del medicamento  
 Razón entre medicamento no-ionizado y ionizado.  
 Vaciamiento gástrico.  
 Características de los fluidos intestinales.  
 Peristaltismo intestinal.  
 Flujo sanguíneo esplácnico.  
 Transporte activo.  
 Metabolismo intraluminal y en la mucosa intestinal.

---

Los cambios en el pH gastrointestinal pueden afectar las velocidades de desintegración de la formulación y de disolución del medicamento, porque la fragmentación y desintegración de la matriz, al igual que la disolución, son pH dependientes y sólo la fracción ionizada se disuelve en la solución acuosa gastrointestinal, respectivamente. Además, el pH del contenido gastrointestinal modula la velocidad del vaciamiento gástrico. Por esta razón, un medicamento puede modificar la velocidad de absorción de otro medicamento si cambia las velocidades de desintegración, de disolución o de vaciamiento gástrico. Si además, la desintegración o la disolución de un medicamento es incompleta, la cantidad total absorbida del medicamento estará disminuida.

#### **Efecto de los antiácidos y bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> sobre la absorción de los medicamentos**

En la literatura, existen múltiples estudios documentando el efecto de los antiácidos sobre la absorción de otros medicamentos. Las consecuencias de este tipo de interacción dependerán de las características de cada medicamento y de la importancia relativa de la velocidad de absorción en la cinética del fármaco. De ahí que, la interacción de antiácidos con otros medicamentos produce diversos efectos (Tabla 12.2).

La velocidad de absorción de ácidos débiles puede ser

disminuida por los antiácidos y también, por la cimetidina, ranitidina, famotidina y omeprazol, pues el aumento del pH favorece la ionización de ellos y por lo tanto, se reduce su liposolubilidad y así el paso a través de la mucosa (Tabla 12.2).

**Tabla 12.2**

Influencia de los antiácidos sobre la absorción gastrointestinal de algunos medicamentos.

MEDICAMENTO	EFEECTO VELOCIDAD DE ABSORCION	CANTIDAD ABSORBIDA
Acido acetilsalicílico	+	≈
Acido valproico	≈	≈
Atenolol	≈	-
Captopril	-	-
Cimetidina	≈	-
Cloracepato	≈	-
Clorodiacepóxido	-	≈
Diazepam	-	≈
Diflunisal	≈	-
Digoxina	≈	-
Fendosal	-	-
Fenotiazinas	≈	-
Fluoruros	≈	-
Indometacina (a)	-	-
Isofezolaco	≈	≈
Isoniazida	≈	-
Ketoprofén	≈	≈
Levodopa	+	+
Nabutenona	≈	≈
Naproxeno	-	≈
Nitrofurantoina	≈	-
Penicilamina	≈	-
Piroxicam	≈	-
Procuazona	-	≈
Propranolol	≈	-
Quinidina	≈	≈
Ranitidina (a)	-	-
Tetraciclinas	≈	-
Tolmentin	≈	≈
Trimetoprim	≈	-
Warfarina	≈	-

(a) Los estudios muestran resultados contradictorios; ≈ ausencia de efecto; - disminución o + aumento de la velocidad de absorción y de la cantidad absorbida.

Por otro lado, los antiácidos y los bloqueadores  $H_2$  también pueden disminuir la velocidad de disolución de las bases débiles en los fluidos intestinales y de esa manera reducir su velocidad de absorción.

Los antiácidos que contienen aluminio pueden disminuir la velocidad de absorción de los medicamentos, pues el aluminio disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico. Por el contrario, los antiácidos con magnesio pueden aumentar la velocidad de absorción dado que incrementan la motilidad del tracto gastrointestinal. El efecto neto de los antiácidos que contienen aluminio y magnesio es difícil de predecir, pues depende de la cantidad relativa de cada componente. Finalmente, los antiácidos que contienen cationes pueden formar complejos o quelatos con ciertos medicamentos, lo que tendrá como efecto el disminuir la solubilidad e impedir la absorción del fármaco.

Tal como se muestra en la Tabla 12.2, el efecto de los antiácidos sobre la absorción de medicamentos es variable e impredecible. El efecto neto dependerá, probablemente, de las propiedades bioquímicas específicas del medicamento. Debe enfatizarse que la mayoría de los datos disponibles se obtuvieron administrando el medicamento, aproximadamente, 20 minutos después de dar el antiácido. El efecto exacto de los antiácidos sobre la absorción y por ende sobre la respuesta farmacológica cuando se ha alcanzado el estado estacionario es mal conocido. Sin embargo, es razonable suponer que los medicamentos con índice terapéutico estrecho no deberían administrarse inmediatamente después de dar un antiácido. Debería transcurrir un intervalo de, al menos, dos horas entre la administración de un antiácido y la de otro medicamento.

#### **Efecto de los cambios de la motilidad gástrica sobre la absorción de fármacos**

La mayoría de los medicamentos que tienen un efecto sobre el sistema nervioso central pueden, potencialmente, afectar la motilidad gastrointestinal y modificar la velocidad de absorción de otros medicamentos. Los hipnóticos, los sedantes, los antipsicóticos, los antidepresivos, ciertos analgésicos y el alcohol, son sustancias que pueden retardar el vaciamiento



gástrico y así disminuir la velocidad de absorción de otros medicamentos. Una excepción es la interacción entre el alcohol y el diazepam, ya que el primero aumenta la biodisponibilidad del último. Por el contrario, medicamentos que aceleran la velocidad de vaciamiento gástrico, como la metoclopramida, aumentan la velocidad de absorción.

Por otro lado, si la velocidad de desintegración y la de disolución de una formulación determinada son lentas, como sucede con ciertas formulaciones de digoxina y propantelina, al prolongar la permanencia en el estómago puede incrementarse la cantidad de medicamento absorbido. Aparentemente, los antidepresivos tricíclicos aumentan la cantidad de dicumarol absorbida.

La velocidad de vaciamiento gástrico puede influenciar el metabolismo pre-sistémico de medicamentos en la pared del intestino o en el hígado. El vaciamiento gástrico lento, facilita el metabolismo intestinal de la L-Dopa o de la salicilamida; por el contrario, el vaciamiento gástrico rápido y un aumento rápido de las concentraciones de estos medicamentos a nivel de la mucosa intestinal, puede saturar la capacidad de metabolismo y aumentar la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica.

### **Efecto de sustancias adsorbentes sobre la absorción de medicamentos**

La cantidad de un medicamento absorbido puede disminuir cuando se administra concomitantemente con agentes adsorbentes, tales como, suspensiones de caolín-pectina o subsalicilato de bismuto. Esta interacción ocurre con la lincomicina, la promazina, la tetraciclina, la digoxina, la doxiciclina y la rifampicina.

Las resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina y el colestipol, tienen la capacidad de fijar muchos medicamentos, incluyendo el ácido acetilsalicílico, la clorotiazida, la digitoxina, la digoxina, la fenilbutazona, el fenobarbital, la loperamida, la tetraciclina, la tiroxina, la vitamina D y otras vitaminas liposolubles y la warfarina. Es interesante constatar que otros fármacos liposolubles, como los fibratos (clofibrato, genfibrosilo, fenofibrato y bezafibrato), el probucol y el ácido nicotínico, se fijan muy poco a la colestiramina y al colestipol. En cambio, estas resinas fijan a los inhibidores de la 3-hidróxi-

3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), como son la lovastatina y la pravastatina.

El carbón activado, por su extensa capacidad de adsorción, puede disminuir la cantidad absorbida de muchos medicamentos ácidos, básicos o neutros; además, interfiere con el ciclo enterohepático de determinados medicamentos impidiendo su reabsorción. El efecto del carbón activado sobre la absorción o eliminación de muchos medicamentos justifica su uso para tratar las intoxicaciones por sobredosificación de medicamentos.

### **Efecto de los antibióticos sobre la absorción de medicamentos**

Determinados antibióticos reducen la absorción de otros medicamentos. La neomicina y la sulfasalasina disminuyen la fracción de la dosis absorbida de la digoxina en un 30%. La ampicilina decrece la cantidad absorbida del atenolol en un 40% y del mismo modo, afecta su actividad farmacológica.

Administrados por vía oral, algunos antibióticos son incompletamente absorbidos y la cantidad no absorbida erradica la flora bacteriana intestinal. En consecuencia, ciertas reacciones metabólicas que tienen lugar en el intestino, tales como hidrólisis, no ocurrirán lo que aumentará el clearance de los medicamentos sujetos al ciclo enterohepático. Esto puede suceder con los medicamentos que se eliminan en forma de conjugados a través de la bilis y que son reabsorbidos una vez que las bacterias del tracto gastrointestinal han hidrolizado al conjugado.

El efecto anticonceptivo puede no tener lugar cuando un anticonceptivo se administra simultáneamente con antibióticos, ya que estos al erradicar la flora bacteriana impiden la hidrólisis de los metabolitos conjugados, resultando en un aumento de su clearance y disminución del efecto. La reabsorción de otros medicamentos secretados en la bilis (nadolol, morfina, indometacina, carbenexolona) también puede verse afectada por antibióticos administrados por vía oral. Por otro lado, el 10% de los pacientes que reciben digoxina tienen una flora bacteriana intestinal capaz de reducir la digoxina y así, disminuir la cantidad absorbida; en esos individuos, la administración oral de antibióticos pobremente absorbidos, al erradicar estas bacterias,

disminuirá la cantidad de digoxina reducida y consecuentemente, aumentará las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos a nivel gastrointestinal que tenga repercusiones cinéticas o dinámicas depende de los fármacos implicados. Por ejemplo, los medicamentos que se absorben rápida y completamente, por difusión pasiva, son menos susceptibles que aquellos que se absorben lentamente o en forma incompleta. Las repercusiones clínicas estarán relacionadas con el índice terapéutico de cada medicamento y el tipo de efecto farmacológico esperado. Un retardo en la absorción puede ser problemático para los hipnóticos o los analgésicos, pues se espera que su efecto sea rápido, pero es menos crítico para los antiinflamatorios y los antibióticos.

#### **INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS A NIVEL DE LA DISTRIBUCION**

Una interacción entre dos o más medicamentos puede tener lugar a nivel de la fijación a proteínas plasmáticas o tisulares, de la perfusión sanguínea tisular o del transporte dentro de la célula.

##### **Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas plasmáticas**

Un medicamento desplazará a otro de sus sitios de fijación en las proteínas plasmáticas o tisulares cuando el medicamento desplazante ocupe la mayoría de los sitios de fijación. Esto sucederá cuando la constante de afinidad ( $K_A$ ) de la proteína al medicamento desplazante sea mayor que la  $K_A$  del medicamento desplazado, y además, cuando la concentración molar del desplazante sea igual o superior a la concentración molar de los sitios de fijación.

Las repercusiones cinéticas y dinámicas de la interacción entre dos medicamentos a nivel de la fijación a las proteínas plasmáticas serán importantes si:

- el medicamento desplazado se halla altamente fijado a la proteína, esto es, su fracción libre ( $f_p$ ) es baja,
- la concentración molar de los sitios de fijación disponibles es limitada, y

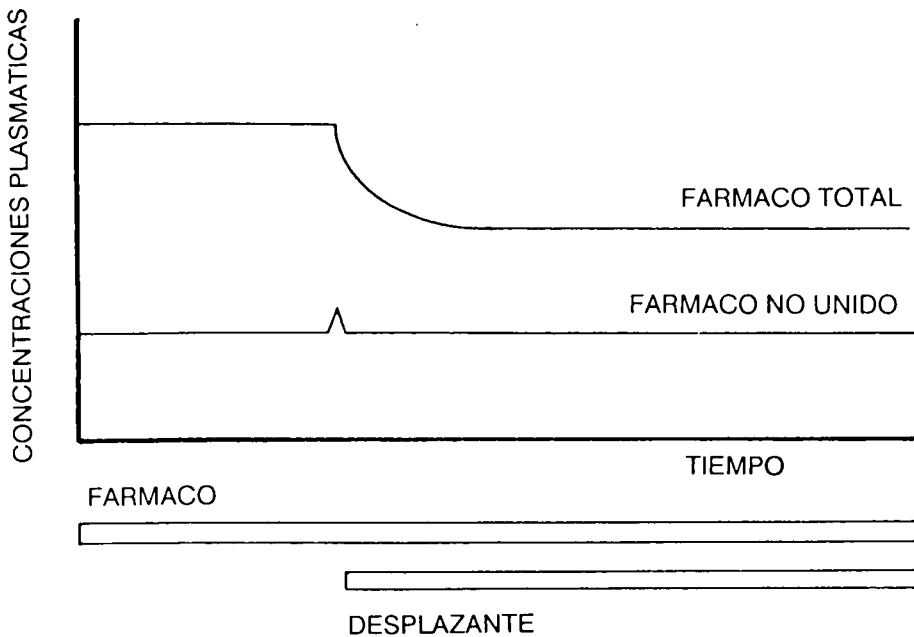
- el medicamento desplazado tiene un volumen de distribución pequeño, de manera que un aumento en la concentración de fármaco libre incida rápidamente sobre los receptores.

Un medicamento altamente fijado es aquél cuya fracción libre es inferior a 5% o 10%, ya que un pequeño cambio en el grado de fijación producirá un aumento sustancial en la fracción libre. Por ejemplo, la warfarina se encuentra altamente fijada a la albumina plasmática ya que su fracción libre es del orden del 0.5%; la disminución de la fracción fijada de 99.5% a 99.0%, producirá un aumento del 100% en la fracción libre, la que cambiará de 0.5% a 1.0%.

Las consecuencias inmediatas del aumento en la fracción libre de un medicamento son el incremento de su volumen de distribución y de su disponibilidad a las vías de eliminación. Si la cinética de eliminación es de primer orden, cualquier incremento en la fracción libre hará aumentar la velocidad de excreción de un medicamento con un coeficiente de extracción bajo y por ésto, aumentará su clearance. El resultado neto de todos estos cambios será la disminución en la concentración plasmática total del medicamento (unido y libre).

Cuando, tanto el medicamento desplazado como el desplazante, se administran juntos durante un largo período de tiempo, inicialmente, se observará una elevación en la concentración de fármaco libre desplazado. Sin embargo, una vez alcanzado el nuevo estado estacionario, a pesar que de las concentraciones plasmáticas totales estén disminuidas, la concentración de medicamento libre será idéntica a la observada antes de una interacción (Figura 12.1). Por esta razón, en el estado estacionario, aún en presencia de una interacción, el efecto farmacológico no se hallará necesariamente modificado.

El efecto farmacológico aumenta sólo durante el periodo cuando la concentración de medicamento libre está aumentada. En la mayoría de los casos, este periodo es breve, por lo que la interacción por desplazamiento no acarrea consecuencias de importancia clínica, a menos que el paciente presente un riesgo particular. Por ejemplo, los pacientes hipertensos que toman warfarina presentan un riesgo elevado de padecer una hemorragia



**Figura 12.1**

Efecto de la administración de un medicamento que se une más fuertemente a las proteínas plasmáticas sobre las concentraciones plasmáticas, total y libre, de otro medicamento. Al iniciar la administración del medicamento desplazante, ocurrirá un aumento transitorio en la fracción libre del medicamento desplazado; lo mismo que en su distribución y eliminación. Al alcanzar el nuevo estado estacionario, la concentración total del medicamento desplazado será menor que la observada anteriormente.

intracraneana; los pacientes con úlceras gastroduodenales que reciben warfarina presentan mayores probabilidades de sufrir una hemorragia digestiva. Una hemorragia gástrica también puede ocurrir en los pacientes que reciben, conjuntamente, warfarina y antiinflamatorios. En general, si un paciente no presenta riesgos particulares, no es necesario modificar la dosis del medicamento desplazado, pues su concentración libre permanece inalterada en el estado estacionario.

Generalmente, los medicamentos que son ácidos débiles tienen un volumen de distribución menor que los básicos y por ésto, cabe

esperar que interacciones por desplazamiento tengan mayores consecuencias clínicas que con fármacos básicos.

La albúmina es el principal ligando para los medicamentos ácidos. Si el sitio de fijación de un medicamento a la es albúmina conocido, es posible predecir si existirá una entre dos interacción medicamentos. Actualmente, en la albúmina, se han identificado cinco sitios de fijación. En referencia a los medicamentos, los sitios más importantes parecen ser los sitios I y II. Sin embargo, determinados sustratos se fijan preferentemente a un sitio de fijación, pero además se pueden fijar a una clase secundaria de sitios (Tabla 12.3). La bilirrubina, los ácidos grasos libres y numerosos medicamentos, pueden desplazar a otro sustrato de un sitio secundario de fijación. Esta diversidad de sitios fijación de hace difícil predecir el efecto clínico exacto

Tabla 12.3

Sitios de fijación en la albúmina a los que se fijan ciertos medicamentos .

SITIO I <sup>a</sup>	SITIO II <sup>b</sup>	SITIO III	SITIO IV	SITIO V
Acidos grasos <sup>d</sup>	Benzodiacepinas	Acido cólico	Ac. grasos <sup>c</sup>	Bilirrubina
Azapropazona	Cloxacilina	Digitoxina		
Bilirrubina	Dicloxacilina	Digoxina		
Clorotiazida	Dicumarol <sup>c</sup>			
Dicumarol	Ac-Etacrínico			
Diflunisal	Ac-Flufenámico			
Fenilbutazona	Flucloxacilina <sup>c</sup>			
Fenitoína	Flurbiprofen			
Flucloxacilina	Ibuprofen			
Furosemida	Indometacina			
Glibenclamida	Ketoprofen			
Indometacina <sup>c</sup>	Methotrexato			
Ketoprofen <sup>c</sup>	Naproxeno			
Ac-Nalidixico	Probenecid			
Naproxeno <sup>c</sup>	Tamoxifeno			
Oxifenbutazona	Tolazolamida			
Salazopirina	Tolbutamida			
Salicilamida	Triptófano			
Ac-Salicílico				
Sulfadimetoxina				
Sulfametizol				
Sulfisoxazol				
Tolbutamida				
Ac-Tricloroacético				
Ac-Valproico				
Warfarina				

a. denominado también sitio de fijación de la warfarina

b. denominado también sitio de fijación de las benzodiacepinas

c. sitio de fijación secundario

d. los ácidos grasos pueden desplazar sustancias del SITIO I.

del desplazamiento de un medicamento cuando sólo uno de sus sitios de fijación se halla afectado. Si la interacción por desplazamiento no está directamente relacionada con el medicamento desplazante, la dificultad para predecir el efecto del desplazamiento es todavía mayor. Por ejemplo, la heparina, un fármaco ácido, desplaza a otros medicamentos aumentando las concentraciones de ácidos grasos libres.

La tabla 12.4 muestra varias interacciones entre medicamentos, causadas por desplazamiento de las proteínas plasmáticas, específicamente la albúmina, descritas en la práctica clínica.

**Tabla 12.4**

Interacciones ocurridas en el hombre, por desplazamiento de medicamentos de la albúmina plasmática.

Medicamento desplazado	Agente desplazante
Acetaminofeno	Fenilbutazona, clofibrato, fenitoína, salicilatos.
Benzodiacepinas	Heparina*
Bilirrubina	Salicilatos, sulfonamidas.
Digoxina	Quinidina.
Glibenclamida	Fenilbutazona.
Metotrexato	Salicilatos, sulfonamidas, probenecid.
Pamaquina	Quinacrina.
Fenitoína	Amiodarona, ácido valproico, salicilatos heparina*
Propranolol	Heparina*
Quinidina	Quinacrina, pirimetamina.
Sulfaetiltiadiazol	Fenilbutazona.
Sulfinpirazona	(R)-Warfarina.
Sulfonamidas	Fenilbutazona, oxifenbutazona, probenecid, salicilatos, sulfinpirazona, tolbutamida, warfarina.
Tolbutamida	Sulfafenazol, fenilbutazona, salicilatos
Warfarina	Fenilbutazona, oxifenbutazona, ácido mefenámico, salicilatos, clofibrato, fenitoína, ketoprofén, indometacina, sulfinpirazona, naproxeno, hidrato de cloral, heparina*

\* efecto indirecto por elevación de los ácidos grasos libres

Los datos disponibles referente al posible desplazamiento de medicamentos básicos de su fijación a la  $\alpha_1$ -glicoproteína, son escasos. La fijación in vitro de la lidocaína a las proteínas plasmáticas parece disminuir por la presencia de otros medicamentos básicos, como son la nortriptilina, la bupivacaína,

la clorpromacina, el propranolol, la meperidina, la quinidina, la disopiramida, la amitriptilina y la imipramina. No se sabe si estas observaciones se reproducen in vivo y cuáles son sus posibles repercusiones clínicas, ya que el volumen de distribución de estos fármacos es muy grande.

### **Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas tisulares**

La situación es aún mucho más compleja si se tiene en cuenta que, in vivo, una gran parte de la dosis administrada de un medicamento puede hallarse en los tejidos y que las interacciones por desplazamiento también pueden ocurrir a nivel tisular. Este fenómeno parece probable para los medicamentos que se unen a la albúmina, pues al menos el 50% de la albúmina corporal total se encuentra en el espacio intersticial. Por ello, las interacciones por desplazamiento que ocurren en el plasma, posiblemente, también ocurren con la albúmina que se encuentra en el espacio intersticial.

El desplazamiento de un medicamento de sus sitios de fijación, tanto en las proteínas plasmáticas como tisulares, aumentará su clearance, pero no variará su volumen aparente de distribución. El resultado neto sobre las concentraciones plasmáticas del medicamento dependerá de los cambios en la velocidad de eliminación. Por otra parte, si el efecto del medicamento desplazante sobre la fijación a proteínas plasmáticas es diferente de aquel sobre la fijación a las proteínas intersticiales, el volumen aparente de distribución cambiará. Entonces, dependiendo de la ubicación del receptor activo, el efecto farmacológico podrá variar o no. La quinidina desplaza a la digoxina de sus sitios de fijación lo que disminuye el volumen aparente de distribución de la digoxina, con lo cual, aumentan las concentraciones plasmáticas. Aparentemente, el efecto farmacológico de la digoxina no aumenta, probablemente porque la quinidina también afecta la cantidad de digoxina fijada al miocardio.

En general, es difícil predecir cuando una interacción por desplazamiento a nivel tisular ocurrirá, pues los tejidos donde los medicamentos se fijan están aún mal definidos. Se ha propuesto, basándose en estudios in vitro, que la magnitud de la



distribución y de la fijación a tejido adiposo u otros, estaría regulada por el coeficiente de partición (octanol/agua) del medicamento. Por ejemplo, los barbitúricos, las sulfonamidas, la fenitoina, la quinidina, el ácido salicílico, el clordiazepóxido, la prometazina, la desipramina, la nitrofurantoína y la morfina, son medicamentos que se unen sobre todo a tejidos no adiposos y la magnitud de esta fijación guarda una relación directa con los coeficientes de partición. Sin embargo, esta regla no parece aplicarse a los medicamentos que se fijan al tejido adiposo. Así, el pentobarbital, el tiopental, la imipramina y la clorpromacina, tienen coeficientes de partición de aproximadamente 125, 630, 40,000 y 200,000, respectivamente, y sus índices de almacenamiento in vivo son de 1.2, 4.1, 0.56 y 0.43, respectivamente. Aunque la imipramina y la clorpromacina son altamente lipofílicas, estos valores indican que, in vivo, no se acumulan sólo en el tejido adiposo.

En conclusión, basándose en la liposolubilidad del medicamento, es posible predecir el valor de su volumen aparente de distribución, pero parece ser difícil predecir a que tejidos se fijará preferentemente. En consecuencia, las implicaciones clínicas o farmacológicas de una interacción por desplazamiento a nivel tisular no pueden predecirse con precisión. Por esto, cuando se sospecha una interacción a nivel de la fijación a proteínas plasmáticas o tisulares, la respuesta al medicamento debe observarse cuidadosamente.

#### **Interacciones por cambios en la perfusión tisular**

No existen datos sobre el efecto de cambios en el débito cardíaco inducidas por medicamentos sobre la distribución de otros medicamentos. Sin embargo, es razonable concebir que los medicamentos que disminuyen el débito cardíaco (propranolol y otros beta-bloqueadores) puedan afectar la velocidad de distribución o la magnitud del volumen de distribución de otros fármacos. No se conoce el efecto de los vasodilatadores sobre la distribución de otros medicamentos.

### Interacciones por cambios en el transporte al interior de la célula

El transporte de los medicamentos al interior de las células puede ser afectado por otros fármacos. Los antibióticos polienos (anfotericina B y nistatina) aumentan la permeabilidad de la membrana celular y por esta razón, aumentan el efecto farmacológico de algunos antineoplásicos, como el 5-fluouracilo, la cromomicina A<sub>3</sub>, el metotrexato y la 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU). Por otra parte, la hidrocortisona, la L-asparaginasa y la cefalotina, reducen el transporte de metotrexato, mientras que la vincristina, produce una acumulación intracelular de ese medicamento.

### INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS A NIVEL DE LA ELIMINACION

Cuando la eliminación de un medicamento a través de un órgano específico contribuye de manera significativa al clearance total o sistémico, los cambios en el clearance del órgano ( $Cl_o$ ) afectarán al clearance sistémico y a la disposición del medicamento.

La probabilidad de que una interacción entre dos medicamentos afecte la eliminación de uno de ellos está estrechamente relacionada con el coeficiente de extracción (E) del medicamento, tal como viene definido por la ecuación 12.1 (Figura 12.2):

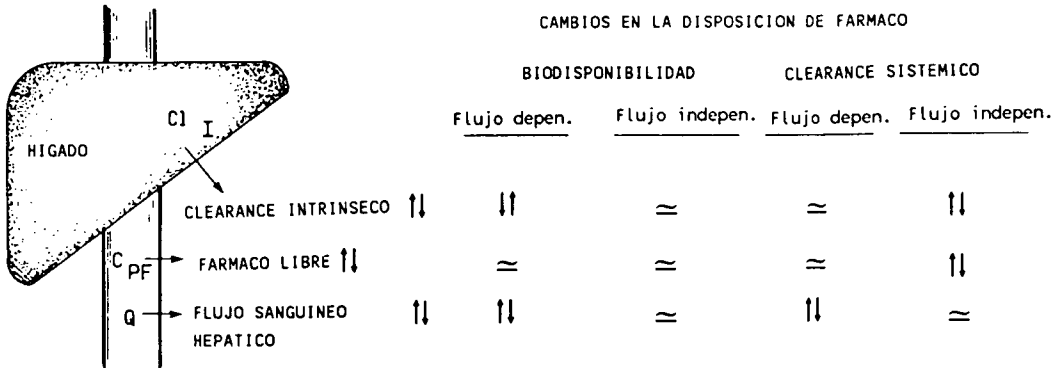
$$Cl_o = Q \cdot E = \frac{Q \cdot f_p \cdot Cl_I}{Q + f_p \cdot Cl_I} \quad (\text{mL/min}) \quad (\text{Ecuación 12.1})$$

Donde, Q es el flujo al órgano,  $f_p$  es la fracción libre en el plasma y  $Cl_I$  es el clearance intrínseco. De acuerdo a la de biotransformación de uno de los medicamentos, éste podrá acumularse en el organismo, y así aumentar la respuesta farmacológica. Por ejemplo, la sulfinpirazona inhibe el metabolismo de la S-warfarina, el enantiómero más activo, lo que resulta en un tiempo de protrombina más largo. En la Tabla 12.5 se muestran medicamentos que pueden inhibir la biotransformación de otros sustratos. En la ecuación 12.1, los factores que influenciarán al  $Cl_o$  variarán dependiendo del valor

Tabla 12.5

Interacciones medicamentosas secundarias a la inhibición de los sistemas enzimáticos microsomales humanos.

Agente inhibidor	Medicamentos cuyo metabolismo se halla inhibido
Acido isonicotínico	Fenitoína
Alopurinol	Flecainida, 6-mercaptopurina
p-Aminosalicilato	Hexobarbital, fenitoína
Amiodarona	Fenitoína, procainamida, quinidina, warfarina
Azlocilina	Cefotaxima
Bepridil	Digoxina
Bishidroxicumarina	Tolbutamida
Cicloserina	Fenitoína
Cimetidina	Antipirina, amitriptilina, benzo- cafeína, carbamacepina, cloracepato, clordiacépoído, clormetiazol, desmetil- diacepam, etmozina, fenindiona, fenitoína, 5-fluorouracilo, imipramina, labetolol, lidocaina, loracepam, meperidina, metoprolol, midazolán, morfina, oxacepan, pefloxacina, pirence- pina, propranolol, ranitidina, teofilina, tolbutamida, triamtereno, triazolan, verapamil, warfarina
Cloramfenicol	Carbamacepina, ciclofosfamida, clorpropamida, dicumarol, fenobarbital, fenitoína, tolbutamida
Anticonceptivos orales	Anticoagulantes orales, antipirina, cloprednol, diacepan, imipramina, metoprolol, nitrazepán, petidina, prednisolona, promazina, teofilina
2'-Deoxicoformimicina	Arabinósido
Diltiazem	Antipirina, carbamacepina, digoxina, poteofilina
Disulfiran	Benzodiacépinas, etanol, fenitoína, teofilina, warfarina
Enoxacina	Antipirina
Eritromicina	Carbamacepina, ciclosporina, teofilina, warfarina
Espironolactona	Digoxina
Etanol*	Diacepan, fenitoína, hidrato de cloral, meprobamato, pentobarbital, tolbutamida, triazolan, zimeldina
Fenilbutazona	Bishidroxicumarina, tolbutamida
5-Fluoracilo	Pentobarbital
Gallopamil	Digoxina
Hidrocortisona	Nortriptilina
Isoniazida	Carbamacepina, fenitoína
Ketoconazol	Clordiacépoído, metilprednisolona
Metilfenidato	Fenobarbital, fenitoína, primidona
Mezlocilina	Cefotaxima
Nifedipina	Antipirina
Probenecid	Tolbutamida
Proprafenona	Digoxina
Propranolol	Desmetilidiacepan, diacepan, lidocaina
Quinidina	Digoxina
Ranitidina	Clormetiazol, fentanil, metoprolol, midazolán, nifedipina, teofilina, warfarina
Salicilatos	Tolbutamida
Sulfafenazol	Fenitoína, tolbutamida
Sulfinpirazona	(S)-Warfarina
Sulfonamidas	Carbamacepina, fenitoína, tolbutamida, warfarina
Tetrahidrouridina	Citosina arabinósido
Timidina	5-Fluorouracilo
Triacetiloleandomicina	Carbamacepina, teofilina
Triamtereno	Digoxina
Verapamil	Antipirina, quinidina



**Figura 12.2**

Efecto de los cambios en el clearance intrínseco, la concentración de medicamento libre y el flujo sanguíneo hepático sobre la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica y el clearance sistémico de un medicamento, dependiendo de si el medicamento es, o no, flujo-dependiente.

del coeficiente de extracción, por lo que cabe distinguir entre fármacos con un coeficiente de extracción pequeño de aquellos con uno elevado.

### Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción pequeño

Si la eliminación de un medicamento implica transporte activo o biotransformación y su coeficiente de extracción es bajo, el clearance en ese órgano dependerá de la actividad del sistema enzimático implicado o del clearance intrínseco y de la fracción libre del medicamento.

El desplazamiento de un medicamento de sus sitios de fijación por otros compuestos, aumentará la fracción libre del medicamento desplazado y aumentará el  $Cl_0$ . El resultado neto será un aumento en la cantidad de medicamento biotransformado. En la tabla 9.2 se indicaron los medicamentos con un coeficiente de extracción hepática bajo. Varios de estos medicamentos se fijan al mismo sitio de la albúmina (Tabla 12.3), por lo que una interacción por desplazamiento es posible, lo que acarreará un incremento en el  $Cl_0$  si la biotransformación no es saturable. El desplazamiento de un medicamento, con coeficiente de extracción intermedio (Tabla 9.2), de sus sitios de fijación, tendrá una influencia menos marcada sobre el  $Cl_0$ .

Para un medicamento con un coeficiente de extracción pequeño, un cambio en la actividad del sistema enzimático o clearance intrínseco alterará el clearance del órgano. Si la interacción resulta en una disminución de la velocidad de biotransformación del medicamento, este se acumulará en el cuerpo, a menos que se reduzca la dosis administrada.

Si realmente se tratase de una interacción medicamentosa, la biotransformación de medicamentos con un coeficiente de extracción bajo puede ser acelerada por un gran número de sustancias, mediante una inducción enzimática que incrementará la actividad del citocromo P-450. Los insecticidas, herbicidas, sustancias químicas de uso industrial, como los solventes orgánicos, sustancias del tipo de los bifenilos policlorinados, contaminantes ambientales, alcohol, humo de tabaco y colorantes alimenticios, pueden estimular el metabolismo microsomal de medicamentos .

El efecto de la nutrición sobre la biotransformación de medicamentos es particularmente interesante. La desnutrición leve parece estimular la biotransformación de medicamentos, pero la severa, deprime la actividad del citocromo P-450. Una dieta con alto contenido en proteínas y baja en carbohidratos produce una inducción enzimática, pero por otra parte, una dieta baja en proteínas y alta en carbohidratos, disminuye la actividad de la biotransformación hepática de medicamentos. La manera de cocinar los alimentos también puede influenciar la biotransformación de medicamentos: la carne de vacuno asada al carbón, debido al contenido en benzopireno e hidrocarburos policíclicos aromáticos del carbón, produce una inducción enzimática. Las plantas crucíferas, como las coles de brúselas, coles, nabos y coliflores,

Tabla 12.6

Interacciones medicamentosas secundarias a la inducción de la actividad del citocromo P-450 hepático en el hombre

AGENTE INDUCTOR	MEDICAMENTO AFECTADO
Alcohol	Antipirina, fenitoína, meprobamato, tolbutamida, warfarina
Antipirina	Antipirina, cortisol, warfarina
Carbamacepina	Carbamacepina, fenitoína, warfarina
Clorcilizina	Hormonas esteroidales
Clorimipramina	Antipirina
Diacepán	Diacepán
Espironolactona	Antipirina, cortisol
Fenobarbital	Adriamicina, alprenolol, aminopirina, androsterona, barbitúricos, antipirina, barbitúricos, bilirrubina, bishidroxicumarina, carbamacepina, ciclofosfamida, cimetidina, cloramfenicol, clorpromacina, cortisol, desmetilimipramina, dicumarol, digitoxina, doxiciclina, estradiol, fenilbutazona, fenitoína, griseofulvina, metronidazol, nortriptilina, progesterona, quinidina, ácido salicílico, testosterona, teofilina, tiroxina, warfarina
Fenotiacinas	Benzopireno
Fenilbutazona	Aminopirina, digitoxina, hormonas esteroidales
Fenitoína	Antipirina, carbamacepina, ciclosporina, clonacepan, cortisol, cumarina, dexametasona, diacepán, digitoxina, disopiramida, doxiciclina, fludrocortisona, glucocorticoides, 25-hidroxicolecalciferol, metadona, mianserina, nomifensina, quinidina, teofilina, tiroxina, valproico, warfarina
Etclorovinol	Warfarina
Glutetimida	Aminopirina, antipirina, etilbiscumacetato, glutetimida, warfarina
Griseofulvina	Cumarina, warfarina
Haloperidol	Fenindiona, warfarina
Hidrato de cloral	Bishidroxicumarina, warfarina
Isoproterenol	Teofilina
Meprobamato	Meprobamato, warfarina
Orfenadrina	Hormonas esteroidales
Prednisona	Ciclofosfamida
Rifampicina	Antipirina, cloramfenicol, anticonceptivos orales, cortisol, cumarina, dexametasona, digitoxina, digoxina, disopiramida, estradiol, etinilestradiol, fenitoína, glucocorticoides, hexobarbital, metadona, metoprolol, mexiletina, nortestosterona, quinidina, rifampicina, teofilina, tolbutamida, warfarina
Testosterona	Antipirina
Antidepresivos tricíclicos	Antipirina
Vitamina C	Antipirina

actúan como inductores enzimáticos. Como previamente se mencionó, la ingesta regular de pequeñas cantidades de alcohol también producirá una inducción enzimática. Es interesante hacer notar que el ejercicio físico regular aumenta la actividad metabólica hepática.

Numerosos medicamentos (Tabla 12.6), al inducir la actividad del citocromo P-450, son capaces de acelerar la biotransformación de otros fármacos. La consecuencia será una eliminación más rápida del medicamento activo, resultando en la disminución del efecto farmacológico, cuando los metabolitos son inactivos. Ocasionalmente, al ser el metabolito responsable de la toxicidad, los efectos indeseados pueden aumentar en presencia de una inducción enzimática. Por otro lado, la inducción enzimática puede ser utilizada en enfermedades hepáticas de tipo hereditario, como en los pacientes con un síndrome de Gilbert o de Crigler-Najjar tipo II. En estos pacientes, la conjugación de la bilirrubina se halla muy reducida debido a un déficit en glucoroniltransferasa; el fenobarbital, al inducir este sistema enzimático, incrementará la capacidad de estos pacientes para conjugar bilirrubina.

### **Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción hepático elevado**

Cuando un medicamento con coeficiente de extracción elevado es desplazado de sus sitios de fijación a proteínas plasmáticas, el  $Cl_0$  virtualmente no cambiará. Por otro lado, tanto la inhibición como la inducción enzimática, sólo producirán cambios menores en el clearance sistémico de los medicamentos con un coeficiente de extracción elevado. Cuando esos medicamentos se administran por vía intravenosa, la inhibición o la inducción enzimática afectarán poco las concentraciones plasmáticas, pero cuando se dan por vía oral la inhibición enzimática aumentará la biodisponibilidad y la inducción, acarreará lo opuesto. Es decir, la inhibición enzimática reduce el efecto del primer paso y la inducción aumenta el efecto del primer paso en los medicamentos flujo-dependientes.

Tal como se discutió en el Capítulo 9, el flujo sanguíneo determina el clearance del órgano de los medicamentos flujo-dependientes, esto es, de aquellos con un coeficiente de extracción elevado. La información que se dispone sobre el efecto

de los medicamentos sobre el flujo sanguíneo hepático es limitada. La cimetidina y el propranolol disminuyen el flujo sanguíneo hepático y por lo tanto, disminuyen el clearance sistémico de los medicamentos flujo-dependientes. En voluntarios sanos, los vasodilatadores, como la hidralazina, la prazocina y la nifedipina, parecen aumentar el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere que los vasodilatadores podrían elevar el clearance sistémico de medicamentos flujo-dependientes. Se requieren estudios adicionales para confirmar esta interacción potencial y determinar las repercusiones clínicas en pacientes.

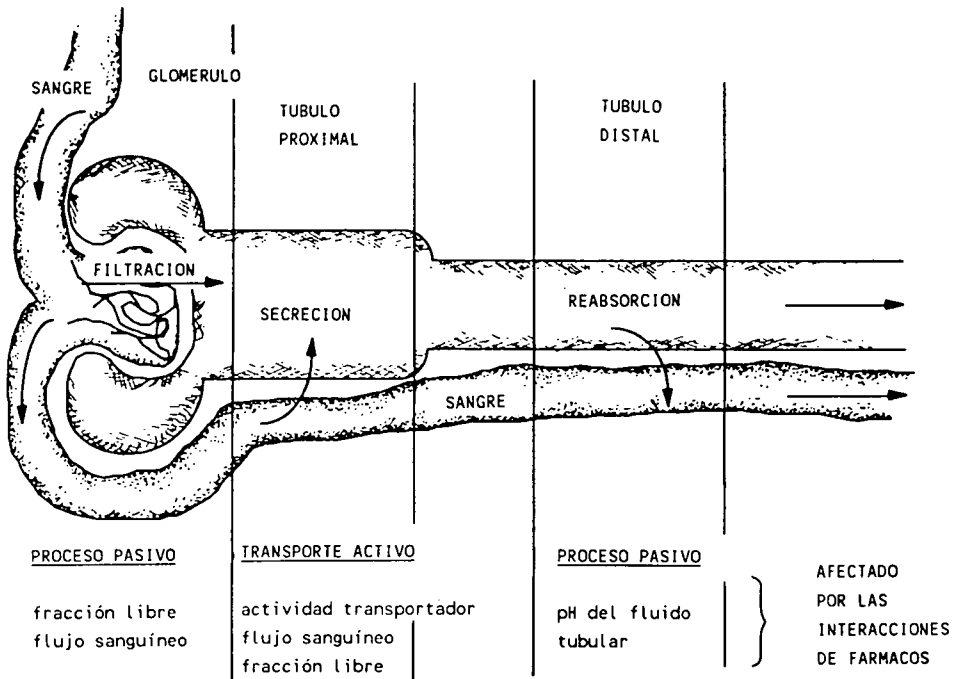
La depleción del volumen intravascular o cambios en las resistencias periféricas es un tópico relativamente inexplorado. La depleción del volumen intravascular y el aumento de las resistencias periféricas, pueden ser directamente inducidas por los diuréticos, o indirectamente, como respuesta homeostática a la deshidratación, la hipotensión, la hipoxia, etc., que se manifiesta con la liberación de sustancias endógenas con efecto vasoconstrictor (catecolaminas, angiotensina II y arginina vasopresina).

#### **Interacciones entre medicamentos a nivel renal**

Las interacciones entre medicamentos que repercuten sobre la eliminación renal de uno de ellos, pueden ocurrir a varios niveles (Figura 12.3). A nivel del glomérulo, la fijación del medicamento a proteínas plasmáticas es el factor limitante de la eficacia de este proceso pasivo. Cambios en el flujo sanguíneo en la arteriola aferente también afectarán la cantidad de medicamento filtrado a través del glomérulo.

Numerosos medicamentos son secretados en el túbulo proximal. Dos factores pueden modificar la secreción tubular de los medicamentos que son extraídos lentamente por el túbulo (Tabla 9.1): 1) cambios en la fracción libre, y 2) modificaciones en la actividad del transportador enzimático ubicado en el túbulo. Por el contrario, para los medicamentos extraídos rápidamente por el





**Figura 12.3**

A nivel del riñón, las interacciones entre medicamentos pueden afectar la filtración glomerular, la secreción o la reabsorción tubular de uno de los medicamentos.

túbulo, cambios en el flujo sanguíneo afectarán la secreción tubular.

Los medicamentos pueden ser pasivamente reabsorbidos en el túbulo distal. La magnitud de la reabsorción depende de la liposolubilidad del medicamento y del cociente entre medicamento no ionizado y ionizado. Por esta razón, los cambios en el pH, potencialmente, pueden alterar la cantidad de fármaco reabsorbido y así modificar su clearance.

Las interacciones por desplazamiento pueden, potencialmente, aumentar la filtración glomerular y la secreción de los medicamentos extraídos lentamente por el túbulo. Las condiciones para que se produzca, un desplazamiento así como las interacciones por desplazamiento descritas en el hombre, han sido discutidas en páginas anteriores de éste capítulo. La repercusión de una interacción a nivel renal dependerá de la contribución del riñón, en relación a otras vías, a la eliminación del fármaco. Al igual que el flujo sanguíneo hepático, el flujo renal es afectado por

los vasodilatadores y la dopamina, o por la liberación de prostaglandinas inducida por la furosemida. La ciclosporina puede disminuir el flujo sanguíneo renal y reducir la secreción de otros medicamentos, como las penicilinas y la digoxina.

La secreción de algunos medicamentos por el túbulo puede verse reducida por inhibición competitiva del transporte activo a través del túbulo. Por ejemplo, el probenecid inhibe la secreción de medicamentos ácidos (penicilina, metotrexato, sulfonpirazona, indometacina, etc.), mientras que la cimetidina inhibe la secreción de fármacos básicos (triamtereno y procainamida), y la quinidina y la espironolactona disminuyen la secreción de digoxina. Debe enfatizarse que medicamentos de tipo ácido, como son la fenilbutazona, la sulfonpirazona, la indometacina, el sulfafenazol y el ácido acetilsalicílico, pueden también inhibir la secreción de la penicilina, otro ácido.

Los cambios producidos en el pH intratubular, por ejemplo, por antiácidos absorbibles, afectarán la cantidad de medicamento resabsorbido por el túbulo distal y en consecuencia modificarán el clearance del fármaco.

Las interacciones entre medicamentos que causen un retardo en la eliminación de uno de los fármacos pueden representar un efecto deseado. Al administrar simultáneamente probenecid y una penicilina, se prolonga la vida media del antibiótico, debido a que se inhibe su secreción tubular. En casos de intoxicación, la alcalinización de la orina ha sido empleada para aumentar el clearance renal de medicamentos ácidos, como los barbitúricos y el ácido salicílico, ya que la elevación del pH urinario disminuye su reabsorción tubular distal. La alcalinización de la orina aumenta la solubilidad en la orina de ciertos medicamentos ácidos (sulfonamidas), reduciendo así el riesgo de cristaluria. La alcalinización de la orina también se ha usado para disminuir la eliminación de ciertos fármacos básicos, como las anfetaminas.

#### **INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y EFECTO FARMACOLOGICO**

Muchas interacciones entre medicamentos resultan en un efecto farmacológico mayor o menor. La probabilidad de observar una interacción farmacodinámica aumenta en relación al número de

factores que regulan el efecto. Es posible anticipar que el uso simultáneo de varios anticoagulantes, hipoglicemiantes, antihipertensivos o medicamentos con efecto sobre el sistema nervioso central, puede producir efectos distintos del esperado al evaluar la respuesta de cada uno de los medicamentos administrados.

Las interacciones farmacodinámicas más ampliamente documentadas implican a los anticoagulantes. La respuesta a la cumarina parece ser influenciada por hormonas que pueden alterar la cinética de los factores de coagulación. El efecto de la cumarina es potenciado por los esteroides anabólicos, la tiroxina y el glucagón, pero es reducido por los adrenocorticosteroides y los anticonceptivos orales. Los antibióticos administrados por vía oral, al interferir con la síntesis de vitamina K, también pueden potenciar el efecto de la cumarina. Los antiinflamatorios no esteroideos, al inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria y reducir la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, incrementan el tiempo de sangramiento.

Las interacciones con hipoglicemiantes orales resultando en un cambio del efecto también son frecuentes. El alcohol, al aumentar la liberación de insulina por las células beta, potencia el efecto de las sulfonilureas. Dosis elevadas de ácido acetilsalicílico tienen un efecto hipoglicemiante intrínseco y así se potencia el efecto de las sulfonilureas. Similarmente, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los bloqueadores beta-adrenérgicos, al disminuir la glucogenolisis e inhibir la elevación de la glicemia inducida por catecolaminas, también potencia la hipoglicemia inducida por las sulfonilureas. Los glucocorticoides y los anticeptivos orales aumentan la glucogénesis y la gluconeogénesis hepáticas y disminuyen la utilización periférica de glucosa por aumento de la resistencia a la insulina; por esta razón, estos fármacos reducen la respuesta a las sulfonilureas. Se observa un efecto similar con las tiazidas y el diazóxido, pues ambos reducen la cantidad de insulina liberada.

Existe un gran número de interacciones a nivel del sistema nervioso central. Los medicamentos con efecto central pueden potenciar mutuamente. Se han reportado interacciones farmacodinámicas entre el etanol, los sedantes, los tranquilizantes, los antidepresivos, los antipsicóticos, los analgésicos, los narcóticos, los anticonvulsivantes, la metildopa, la clonidina, la reserpina y los antihistaminicos. La combinación

de litio, metildopa o alcohol con las fenotiazinas aumenta las reacciones extrapiramidales. Los depresores del sistema nervioso central pueden potenciar el descenso de la presión sanguínea producido por los agentes antihipertensivos. A la inversa, ocurrirán reacciones hipertensivas cuando los IMAO se administran conjuntamente con alimentos que contienen tiramina o dopamina, agentes presores, descongestionantes nasales, preparados para el resfrío y levodopa. En pacientes que reciben metadona, el diazepam aumenta los efectos subjetivos de ese analgésico.

Los medicamentos usados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares también pueden ser la causa de múltiples interacciones farmacodinámicas. En algunos casos, la potenciación de un efecto, a través de una terapia combinada, puede ser beneficiosa, como por ejemplo, con dos agentes antihipertensivos. En otros casos, no es así, la hipokalemia inducida por los diuréticos aumenta la toxicidad de la dogoxina y disminuye el efecto antiarrítmico de la fenitoína, la procaïnamida, la lidocaína y la quinidina. Los efectos natriurético e hipotensor de los diuréticos son disminuidos por los antiinflamatorios no esteroideos, pues estos últimos reducen las concentraciones renales de prostaglandinas. Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos presores de las catecolaminas, pero pueden inhibir los efectos hipotensores de la guanetidina, la betanidina y la debrisoquina.

Por lo discutido a lo largo de este capítulo, muchas de las interacciones entre medicamentos pueden predecirse en base al mecanismo de acción implicado. Sin embargo, esta tarea es mucho más difícil cuando se tiene que diferenciar los efectos de la enfermedad de las interacciones farmacodinámicas. Por esta razón, es imperativo que se preste mucha atención a la respuesta farmacológica a los medicamentos, de manera que, cualquier cambio en el efecto sea rápidamente detectado.

## REFERENCIAS

1. Apple WS. Evaluation of drug interactions. Washington: American Pharmaceutical Association, 1976.

2. Caillé G, du Souich P, Gervais P, Besner JG. Single dose pharmacokinetics of ketoprofen, indomethacin and naproxen taken alone or with sucralfate. *Biopharm. Drug Dispos* 1987; 8:179-183.
3. Creasey WA. Drug disposition in humans: The basis of clinical pharmacology. New York: Oxford University Press, 1979.
4. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
5. Gibaldi M, Prescott L. Handbook of clinical pharmacokinetics. New York: Adis Health Science Press, 1983.
6. Koch-Weser J, Sellers EM. Drug interactions with coumarin anticoagulants. *N.Engl. J. Med.* 1971; 285: 547-558.
7. Lampe J, Butschak G, Scheler W: Cytochrome P-450 dependent biotransformation of drugs and other xenobiotics. En: Cytochrome P-450. Eds. K. Ruckpaul and H. Rein. Berlin: Akademik Verlag, 1984. 277-336.
8. McElney JC, D'Arcy PF. Protein binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs* 1983; 25: 495-513.
9. Morselli PL, Cohen SN, Garattini S. Drug interactions. New York: Raven Press, 1974.
10. Neuvonen PJ: Drug absorption interactions. En: Drugs absorption. Eds. L.F. Prescott and W.S. Nimmo. Balgowlah, Australia: Adis Press, 1981. 228-237.
11. Pond SM. Pharmacokinetic drug interactions. En: Pharmacokinetic basis for drug treatment. Eds. L. Z. Benet, N. Massoud and J.G. Gambertoglio. New York: Raven Press, 1984. 220-235.

12. Prescott LF. Drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. Ed. G. S. Avery. Sydney, Australia: Adis Press, 1980. 236-262.
13. Reidenberg MM, Erill S. Drug protein binding. New York: Prager, 1986.
14. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.

## CAPITULO 13

## MONITORIZACION DE NIVELES PLASMATICOS DE MEDICAMENTOS

Patrick du Souich

## INTRODUCCION

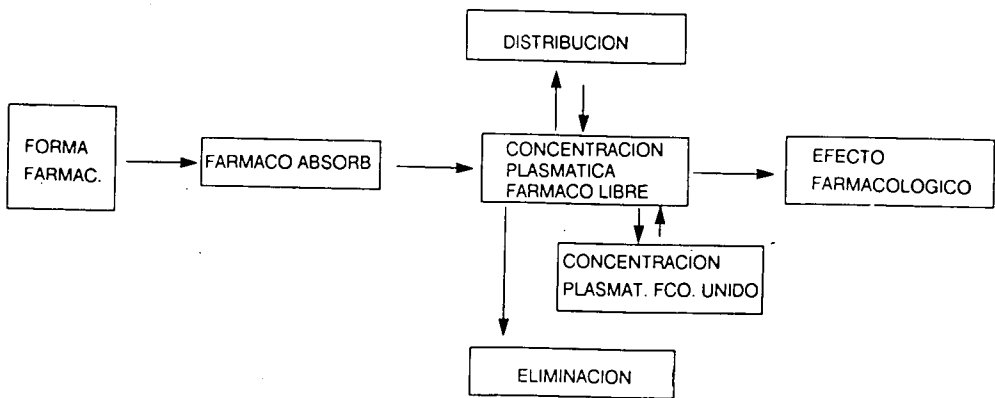
Habitualmente, la dosis administrada de un medicamento es la "recomendada" y cuando no se alcanza el efecto farmacológico, la dosis se aumenta hasta que se observan signos de toxicidad. Este método de ensayo y error puede llevar a consecuencias peligrosas para los pacientes pues, a menudo, puede ser difícil diferenciar los síntomas de toxicidad relacionados con el medicamento, de aquellos signos o síntomas de la enfermedad subyacente. Si las manifestaciones de la enfermedad se interpretan erróneamente como signos de toxicidad del medicamento, un médico puede decidir disminuir la dosis y, deseando proteger al paciente de los efectos tóxicos, subdosificarlo. A la inversa, si las manifestaciones clínicas son signos de toxicidad, pero se interpretan como debidas a la enfermedad y la dosis no se disminuye, el paciente estará expuesto a la toxicidad del medicamento.

La situación clínica puede hacerse aún más compleja cuando un paciente recibe múltiples medicamentos para controlar patologías complejas que cursan con complicaciones, como por ejemplo, la insuficiencia cardíaca secundaria a una insuficiencia coronaria en un paciente obeso con diabetes, hiperuricemia e hipertensión. En esos pacientes puede ser virtualmente imposible diferenciar entre las manifestaciones de la enfermedad y los síntomas o signos relacionados con el tratamiento medicamentoso.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos asegura una titulación más precisa de la dosis y una individualización de la terapia medicamentosa. Si la respuesta clínica puede medirse de manera precisa y conveniente (por ejemplo, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, niveles de glucosa), la monitorización de la respuesta puede usarse también como un medio para ajustar la posología sin depender de muestras sanguíneas. Generalmente esta estrategia es la más práctica para medicamentos como los anticoagulantes, los antihipertensivos, los vasopresores, los diuréticos, los hipnóticos, los analgésicos, los

medicamentos como los anticoagulantes, los antihipertensivos, los vasopresores, los diuréticos, los hipnóticos, los analgésicos, los hipoglicemiantes y los uricosúricos.

La respuesta clínica de algunos medicamentos no es fácilmente cuantificable y entonces, para ajustar la dosis, es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas. La racionalidad del uso de las concentraciones plasmáticas yace en la suposición de que el efecto farmacológico está directamente relacionado con las concentraciones y la dosis (Figura 13.1). También debe suponerse que el efecto terapéutico óptimo se alcanza cuando las concentraciones plasmáticas del medicamento se mantienen dentro de un cierto rango: entre la concentración mínima efectiva y la máxima tolerada. En consecuencia, la dosis óptima es la que produce las concentraciones plasmáticas deseadas.



**Figura 13.1**

Relación entre el efecto farmacológico y la dosis del medicamento.



En la Tabla 13.1 se resumen los requisitos que justifican la monitorización de las concentraciones plasmáticas. En las páginas que siguen se discutirá cada uno de estos requisitos.

**Tabla 13.1**

Requisitos para la monitorización de las concentraciones plasmáticas en pacientes.

---

**1. Propiedades de los medicamentos a monitorizar:**

- sus efectos farmacológicos deben estar estrechamente relacionados con las concentraciones plasmáticas,
- los medicamentos deben tener índices terapéuticos estrechos,
- el efecto farmacológico debe ser difícil de medir,
- la cinética es dosis-dependiente,
- el medicamento se usa con fines profilácticos,
- el medicamento presenta efectos indeseables difíciles de diferenciar de los síntomas de la enfermedad,
- la cinética presenta una gran variabilidad interindividual,
- la cinética depende en forma importante de factores genéticos.

**2. Características de los pacientes para los que la monitorización es útil:**

- neonatos y ancianos,
- mujeres embarazadas,
- pacientes obesos,
- pacientes con función renal disminuida o inestable,
- individuos con función hepática reducida o inestable,
- pacientes con perfusión tisular funcional ineficaz,
- individuos que reciben farmacoterapia combinada y/o compleja,
- pacientes que reciben medicamentos que pueden enmascarar el efecto de otros,
- individuos que reciben medicamentos capaces de producir interacciones y efectos indeseables.

**3. Otros requisitos:**

- debe disponerse de un método analítico que sea específico y sensible,
- el laboratorio debe ser capaz de suministrar rápidamente el valor de la concentración de un medicamento,
- el médico debe estar consciente de las ventajas y limitaciones de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos,
- el médico debe conocer la cinética del medicamento a monitorizar y la influencia de la enfermedad sobre la cinética del mismo.

**4. Propósitos específicos de la monitorización de medicamentos:**

- para ajustar la posología de pacientes que presentan efectos tóxicos o que no responden al tratamiento,
  - para verificar las concentraciones plasmáticas de medicamentos de enfermos cuya enfermedad, aparentemente, se está controlando bien,
  - verificar el cumplimiento del tratamiento.
-

**PROPIEDADES DE LOS MEDICAMENTOS A MONITORIZAR**

El medicamento debe presentar las siguientes características:

**El efecto farmacológico debe estar directamente relacionado con las concentraciones plasmáticas**

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de un medicamento deben de producir rápida y directamente cambios en la respuesta. Cuando esta condición se cumple, el ajustamiento de la dosis, basado en las concentraciones plasmáticas del medicamento, debe de acarrear modificaciones proporcionales en el efecto. Sin embargo, cuando el efecto farmacológico de medicamentos, como hipoglicemiantes o antihipertensivos, está afectado por reacciones homeostásicas, las concentraciones plasmáticas pueden no guardar una correlación con la respuesta, por lo que será difícil establecer un rango de concentraciones plasmáticas óptimas. El efecto clínico de otros fármacos, como los anticoagulantes, depende de la razón entre la velocidad de degradación y la velocidad de formación de un substrato y nuevamente, será difícil relacionar las concentraciones con la respuesta. En otros casos, los medicamentos generan metabolitos activos que, dependiendo de su concentración y actividad, pueden enmascarar la relación entre las concentraciones plasmáticas del medicamento original y la respuesta clínica. Por otro lado, al tener una cinética diferente, los metabolitos activos prolongan el efecto farmacológico mas allá del tiempo de residencia del compuesto original, tal como sucede por ejemplo, con el propranolol, o el minoxidil. En tales casos, las concentraciones plasmáticas pueden no guardar una correlación con el efecto, por lo que la monitorización del efecto será de mayor ayuda para el ajuste de la posología que la monitorización de las concentraciones plasmáticas.

**El medicamento debe tener un índice terapéutico estrecho**

El índice terapéutico está definido por la razón entre la concentración plasmática máxima tolerada y la concentración mínima efectiva. Cuando un medicamento tiene un índice terapéutico

estrecho, un pequeño ajuste posológico que producirá cambios en las concentraciones plasmáticas, puede acarrear alteraciones importantes en la respuesta, manifestándose por toxicidad o por una respuesta insuficiente. La mayoría de los medicamentos tienen índices terapéuticos mayores de 2, lo que les confiere un margen de seguridad adecuado, ya que solo dosis extremas desencadenarán manifestaciones tóxicas. Estos medicamentos incluyen a los antibióticos, los diuréticos, ciertos analgésicos, los sedantes, etc. Un limitado número de medicamentos presentan un índice terapéutico igual o inferior a 2, en cuyo caso la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser de gran ayuda.

#### **El efecto farmacológico del medicamento debe ser difícil de medir**

Tal como se ha mencionado, la monitorización de las concentraciones plasmáticas no es aconsejable cuando el efecto farmacológico puede medirse fácilmente.

#### **Medicamentos que exhiben una cinética dependiente de la dosis administrada**

Cuando la eliminación de un medicamento incluye procesos activos, ocasionalmente la dosis administrada generará concentraciones plasmáticas cercanas o superiores a la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) y en ese caso, el medicamento presentará una cinética de orden cero. En esta condición, es imposible predecir la concentración plasmática generada por una dosis determinada. La fenitoína es un ejemplo de medicamento que frecuentemente presenta una cinética de orden cero; además los valores individuales de  $K_m$  varían entre 0.1 y 30 mg/L. Esta gran variabilidad indica que, en algunos pacientes, la fenitoína presentará una cinética de orden cero con dosis menores que las usuales, mientras que en otros, esto sucederá con dosis mucho más altas. En estos casos, la monitorización de las concentraciones plasmáticas es de gran valor para ajustar la posología.

**Medicamentos que se administran con fines profilácticos**

Ciertos medicamentos (anticonvulsivantes, broncodilatadores, antiarrítmicos) pueden usarse para prevenir la presentación de manifestaciones clínicas. Sin embargo, si estas manifestaciones clínicas no son frecuentes, el efecto farmacológico no puede emplearse como criterio para estimar si la dosis es adecuada. La monitorización de las concentraciones plasmáticas será útil para determinar si las concentraciones se hallan entre los márgenes del rango terapéutico.

**Medicamentos con efectos indeseables difíciles de diferenciar de los síntomas de la enfermedad**

En la práctica clínica, a veces, es difícil distinguir entre un efecto adverso y un síntoma de enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con cardioangioesclerosis pueden presentar problemas de conducción atrioventricular, que también pueden ser manifestaciones frecuentes de toxicidad de los antiarrítmicos. De manera similar, pacientes con insuficiencia cardíaca pueden quejarse de náuseas, síntoma tanto de la enfermedad como debido a toxicidad de la digoxina. La teofilina puede producir taquicardia e irritabilidad, manifestaciones que también son propias de las infecciones pulmonares y del asma.

**Medicamentos cuya absorción, distribución y eliminación presentan una pronunciada variabilidad interindividual**

La variabilidad interindividual en la cinética de un medicamento acarreará una respuesta variable que exigirá un ajuste de la dosis. Sin embargo, esta misma variabilidad dificultará la elección de la dosis que producirá la concentración óptima. Dicho de otra manera, en diferentes pacientes, una dosis determinada no necesariamente generará concentraciones plasmáticas comparables. La absorción gastrointestinal, el efecto del primer paso y la unión a proteínas plasmáticas, son fuentes de variabilidad interindividual. Los antidepresivos tricíclicos, la fenitoína y la digoxina, son ejemplos de medicamentos cuya cinética muestra una

variabilidad interindividual significativa.

### **Medicamentos cuya cinética esta modulada en gran parte por factores genéticos**

La importancia de la repercusión de los factores genéticos sobre la cinética de un medicamento depende de la contribución del proceso gobernado genéticamente. Si la eliminación de un medicamento depende principalmente de la acetilación, el fenotipo acetilador del paciente jugará un papel importante en la cinética del fármaco. Dentro de esta categoría caen la procainamida, la isoniazida, la hidralazina, la salazopirina, las sulfonamidas y la dapsona. La toxicidad de estos medicamentos está claramente relacionada con el fenotipo acetilador, lento o rápido.

Teóricamente, la misma importancia tendrá el fenotipo de hidroxilación, sobre todo para los sujetos con escasa capacidad metabólica para biotransformar la nitrofurantoína, los antiarritmicos y los antidepresivos tricíclicos. Puede ser ventajoso determinar el fenotipo de los pacientes ya que los metabolitos hidroxilados de muchos medicamentos son activos y solo el 8% de la población caucásica presenta una escasa capacidad para hidroxilar.

### **CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES PARA LOS QUE LA MONITORIZACION DE MEDICAMENTOS ES UTIL**

Siempre que la enfermedad pueda influenciar la cinética de un medicamento, la monitorización del efecto farmacológico y/o de las concentraciones plasmáticas serán de gran ayuda para el manejo óptimo del paciente. En varias situaciones clínicas la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos es particularmente ventajosa:

#### **Neonatos o pacientes geriátricos**

La distribución de los medicamentos puede estar alterada en los neonatos y en los pacientes geriátricos debido a alteraciones en

la cantidad de fluidos en el organismo, o por causa de diferencias en las masas de tejidos adiposo y no adiposo. La edad también puede afectar la eliminación de medicamentos; así en el neonato algunas vías metabólicas están poco desarrolladas, y en el anciano la velocidad de determinadas reacciones de hidroxilaciones están disminuidas. La función renal está reducida tanto en neonatos como en ancianos.

### **Embarazo**

Durante el embarazo se darán tan pocos medicamentos como sea posible, sin embargo, en raras ocasiones, la intervención medicamentosa es esencial (epilepsia, asma, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca). Durante el embarazo, la fijación a las proteínas plasmáticas puede estar modificada, lo que puede acarrear cambios en la distribución y eliminación de medicamentos. Además, la placenta y el feto constituyen un compartimiento adicional que puede alterar la distribución de medicamentos. Finalmente, durante el embarazo la excreción renal de determinados medicamentos aumenta a causa del aumento del flujo renal.

### **Obesidad**

La obesidad es una condición muy común, donde la masa de tejido muscular se halla disminuida y la masa de tejido adiposo aumentada, lo que altera la distribución de numerosos medicamentos. En sujetos obesos con función renal normal, la eliminación renal de aminoglucósidos y la biotransformación hepática de la teofilina y de los corticoides se encuentran aumentadas. Los pacientes obesos representan un desafío particular para el médico que debe seleccionar un régimen medicamentoso apropiado o ajustar la dosis, así la dosis habitualmente recomendada puede resultar en concentraciones subterapéuticas, pero a la inversa, una dosis basada en mg/kg de peso puede ser demasiado alta.

**Pacientes con función renal disminuida o inestable.**

La función renal determina la eliminación de muchos medicamentos o de sus metabolitos activos. En los pacientes con insuficiencia renal, la fijación a las proteínas plasmáticas puede estar alterada, lo que modificará la distribución y eliminación de muchos medicamentos.

**Pacientes con insuficiencia hepática avanzada.**

En pacientes con insuficiencia hepática, la velocidad de biotransformación de numerosos medicamentos estará disminuida. Las concentraciones plasmáticas de albúmina suelen estar reducidas, lo que puede acarrear una reducción en la fijación de medicamentos a esta proteína y en consecuencia, cambios en la distribución y eliminación del medicamento.

**Pacientes con perfusión tisular ineficaz**

Pacientes con una oxigenación tisular periférica disminuida debido a la insuficiencia cardíaca, una enfermedad respiratoria, un desequilibrio hemodinámico o un shock de cualquier etiología presentan una redistribución del flujo sanguíneo. Concretamente, aumenta la perfusión de los órganos supradiafragmáticos (corazón, pulmones y cerebro) y disminuye la perfusión de los tejidos periféricos (músculos, tejido adiposo, piel, huesos). Es decir, esta redistribución sanguínea puede alterar la función de órganos infradiafragmáticos altamente implicados en la eliminación de medicamentos (hígado, riñón) y así afectar la eliminación de fármacos.

La redistribución de sangre hacia los diferentes tejidos supradiafragmáticos alterará la distribución de medicamentos que se fijan a los tejidos que ahora se encuentran subperfundidos, como por ejemplo el músculo, el tejido adiposo, el hueso, la piel y órganos infradiafragmáticos.

**Pacientes que reciben una farmacoterapia combinada compleja**

Los pacientes que reciben varios medicamentos tienen un mayor riesgo de presentar interacciones entre dos o más medicamentos. La monitorización del efecto farmacológico o de las concentraciones plasmáticas, ayudará a evitar estas interacciones y a detectar toxicidad y así ajustar la dosis.

**Pacientes que reciben medicamentos o sustancias que pueden enmascarar el efecto farmacológico de otro fármaco**

Cuando una patología está mal controlada, ya sea a causa de una dosis insuficiente o bien por otras causas intercurrentes, el conocer las concentraciones plasmáticas será de gran utilidad para decidir si se debe ajustar la dosis. Así por ejemplo, en un paciente con epilepsia cuyo cuadro convulsivo no está controlado por los anticonvulsivantes, cabe suponer que las dosis prescritas de anticonvulsivantes son inadecuadas, o bien que existen otros factores que favorecen la aparición de las crisis, como son la ingestión de alcohol o el uso concomitante de teofilina. La evaluación de las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes revelará si las dosis están generando concentraciones plasmáticas adecuadas. Si los niveles sanguíneos parecen ser adecuados, habrá que descartar factores secundarios antes de modificar la dosis de los anticonvulsivantes.

**OTROS REQUISITOS PARA LA MONITORIZACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE MEDICAMENTOS**

Para que la implementación de un programa de monitorización de concentraciones plasmáticas de medicamentos tenga éxito, deben tenerse en cuenta características del medio ambiente clínico y del laboratorio:



1. Debe disponerse de un método analítico sensible y específico para la determinación del medicamento (y de preferencia también, de los metabolitos activos), especialmente cuando se usan técnicas de radioinmunoensayo.
2. El laboratorio debe ser capaz de informar sobre los valores de las concentraciones sanguíneas antes de que se tome la próxima decisión terapéutica. Cuando los medicamentos se administran por infusión, los resultados de las concentraciones basales o al estado estacionario deben ser conocidos lo antes posible, antes de modificar el régimen o ajustar las dosis. Cuando un medicamento se administra por vía oral, el informe del laboratorio debería recibirse antes de la administración de la dosis siguiente. En otras palabras, el tiempo requerido para el análisis debería ser igual al intervalo de administración, el que puede ser tan corto como la vida media del medicamento.
3. Tanto el responsable del programa de monitoreo, como el farmacólogo clínico o el médico deben conocer las ventajas y limitaciones de la monitorización de medicamentos y saber interpretar los valores de las concentraciones plasmáticas con el fin de ajustar la dosis del fármaco.
4. El responsable del programa de monitoreo, el farmacólogo clínico y el médico deben conocer los valores medios de los principales parámetros cinéticos de un medicamento monitoreado: fracción de la dosis absorbida ( $F$ ), tiempo necesario ( $t_{\max}$ ) para alcanzar la concentración máxima ( $C_{\max}$ ) después de la administración oral, la fracción fijada a las proteínas plasmáticas ( $f_p$ ), el volumen aparente de distribución ( $V_d$ ), el clearance ( $Cl$ ), la vida media ( $t_{1/2}$ ) y el rango terapéutico (Tabla 13.2). También deben conocer el efecto de la enfermedad o de sus complicaciones sobre estos parámetros. Además hay que poder predecir el efecto de la administración concomitante de varios medicamentos.

Tabla 13.2

Parámetros farmacocinéticos importantes de medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas se monitorean frecuentemente.

	F	t <sub>max</sub>	Vd	Cl	FR	t <sub>½</sub>	f <sub>B</sub>	C <sub>p</sub>
Amikacina	----*	---	0.3	1.3+	98	2.3	4	<7.5-30
Amiodarona	35	?	66	1.9	0	25++	93	0.6- 3
Amitriptilina	48	2-6	14	12.5	2	16	95	60-220&
Amfotericina B	---	---	4	0.4	3	15++	94	**
Carbamazepina	>70	8	1.4	1.3	<1	15	74	4-10
Clorpropamida	>90	1-2	0.1	0.03	20	33	87	GLICEMIA
Ciclosporina	34	1-8	3.5	9.3	<1	16	97	0.1-0.4
Desipramina	51	2-6	34	30	3	18	90	40-160&
Digitoxina	>90	1-3	0.54	0.06	32	7++	97	15-25&
Digoxina	70	1-2	7.3	2.8+	60	39	25	0.8-2&
Disopiramida	83	2-3	0.59	1.2	55	6	50\$	3-7
Fenitoína	98	3-10	0.64	φ	5	15	89	10-20
Fenobarbital	100	6-18	0.54	0.06	24	99	51	10-25
Gentamicina	---	---	0.25	1.9+	93	1.7	8	<2-8f
Imipramina	27	1	23	15	<2	18	95	100-300&
Lidocaína	30*	---	1.1	9.2	2	1.8	70	1.5-6
Litio	100	<2	0.8	0.35+	95	16	0	0.6-1.2#
Metronidazol	99	1-2	1.1	1.3	<10	8.5	63	3-6
Mexiletina	87	1.1	9.5	10.3	13	10.4	63	0.7-2
Primidona	92	2-4	0.59	0.94	42	8	19	5-10
Procaínamida	83	1	1.9	4-8/	67	3	16	3-12
Protriptilina	85	12	22	3.6	0	78	92	10-20&
Quinidina	75	1-2§	2.7	4.7	18	6.2	90	2-6
Ac. Salicílico	100	1-2	0.17	0.9φ	2φ	3φ	50	150-300
Teofilina	96	1-3	0.5	0.65	13	8	56	10-20
Tolbutamida	93	2-3	0.15	0.3	0	6	96	GLICEMIA
Ac. Valproico	100	1-4	0.13	0.11	2	14	93	55-100
Warfarina	100	1-2	0.11	0.05	0	37	99	PTπ

F fracción (%) de la dosis que alcanza la circulación sistémica; t<sub>max</sub> tiempo (hr) requerido para alcanzar la concentración máxima; Vd volumen de distribución (L/kg); Cl clearance sistémico (mL/min/kg); FR fracción de la dosis recuperada en la orina (%); t<sub>½</sub> vida media (hr); f<sub>B</sub> fracción fijada a las proteínas plasmáticas (%); C<sub>p</sub> rango terapéutico (μg/mL).

\*: no se administra oralmente, +: dependiendo de la función renal, ++: días, &: ng/mL, \*\*: el monitoreo está supeditado a la función renal, §: dosis dependiente, f: valores deben ser <2, #: mEq/L, φ: dosis dependiente V<sub>max</sub> = 7 mg/kg/día, Km = 4 mg/L, ∞/: acetiladores lentos y rápidos respectivamente, φ: cinética dosis dependiente, los valores pueden ser 1/10 de estos, §: 4-8 para el gluconato de quinidina, π: tiempo de protrombina.

Finalmente, hay que comprender la patología del paciente. Si no se dispone de estos datos, la interpretación de los valores de las concentraciones plasmáticas puede ser imprecisa, lo que impide el ajuste óptimo de la posología.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS DE LA MONITORIZACION DE MEDICAMENTOS**

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos pueden tener tres objetivos primarios:

##### **Verificar las concentraciones plasmáticas de un medicamento**

Frecuentemente, a pesar de que el efecto farmacológico de un medicamento parece ser adecuado, está indicado el determinar la concentración plasmática. Esto es particularmente cierto para los pacientes ancianos, quienes reciben medicamentos durante periodos prolongados y en los que la función hepática y renal puede modificarse. Medicamentos administrados crónicamente, como los antiarrítmicos, los antiasmáticos, los anticonvulsivantes, el litio y los antidepresivos, también deberían monitorizarse regularmente.

La posología de un medicamento deberá reajustarse por cambios en el peso del paciente, de la edad o de los hábitos diarios (ejercicio, consumo de tabaco, dieta, ocupación, etc.). Además, la respuesta del paciente a ciertos medicamentos puede cambiar sin ninguna modificación aparente en la cinética de los medicamentos, lo que también exigirá un reajuste de la dosis. El control del valor de las concentraciones plasmáticas ayudarán a decidir si debe o no modificar la dosis.

##### **Ajustar la dosis de un medicamento o individualizar la farmacoterapia**

Cuando la respuesta farmacológica es inadecuada debido a toxicidad o a un efecto subterapéutico, es útil conocer las concentraciones plasmáticas, no sólo para ajustar las dosis, sino también, para comprender las causas de la respuesta inesperada.

Sin una evaluación escrupulosa de la evolución clínica del paciente no se pueden alcanzar conclusiones correctas. La respuesta inesperada puede deberse a la evolución clínica del paciente o a una interacción entre medicamentos. La respuesta también puede cambiar sin alteraciones notables en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos a causa de una modificación de las características de los receptores.

Concentraciones plasmáticas demasiado elevadas de un medicamento se deben a que la velocidad de administración es demasiado grande en relación a la eliminación y distribución del medicamento; esta situación requerirá la disminución de la dosis, o aún, la suspensión temporal del medicamento. Generalmente, las concentraciones plasmáticas bajas se deben a cambios en la eliminación del medicamento, por inducción enzimática, por un aumento en la fracción plasmática libre, por una absorción reducida debida a interacción con alimentos u otros medicamentos. En este caso hay que aumentar la dosis. Es decir, la monitorización de las concentraciones plasmáticas tendrá por objeto determinar por un lado, si la dosis administrada es la responsable de la toxicidad o de una respuesta subóptima, o por el otro lado, si el ajustamiento de la dosis es adecuado.

#### **Verificar el cumplimiento del tratamiento por el paciente**

El cumplimiento inadecuado del tratamiento es una causa frecuente de respuesta subterapéutica. Si en un paciente se sospecha un cumplimiento deficiente con el tratamiento, el valor de las concentraciones plasmáticas son buena indicación de si el paciente está, o no está, tomando realmente su medicamento. Sin embargo ocasionalmente, el médico se enfrentará al dilema de decidir si las concentraciones plasmáticas bajas son el resultado de escaso cumplimiento con el tratamiento o de cambios en la cinética, por ejemplo: mala absorción, o eliminación exagerada. Para resolver este dilema, el médico debe interpretar las concentraciones plasmáticas junto con la evolución de la enfermedad.

## IMPLEMENTACION DE LA MONITORIZACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE MEDICAMENTOS

El objetivo de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos es facilitar al médico tratante información que le permitirá seleccionar el régimen terapéutico óptimo para sus pacientes.

El primer paso consiste en determinar que medicamentos van a monitorizarse en el hospital. Esta selección dependerá del tipo de pacientes admitidos y de los recursos del hospital. En segundo lugar, el hospital debe tener los medios analíticos adecuados. En tercer lugar, hay que seleccionar los pacientes que serán incluidos en el programa. Finalmente, debe disponerse de los recursos para que el farmacéutico clínico, el farmacólogo clínico o el equipo responsable del programa de monitoreo de fármacos pueda recolectar los datos pertinentes en las historias clínicas de los pacientes. El valor de la recomendación dependerá de la precisión de esta información. La información mínima requerida sobre el paciente se resume en la Tabla 13.3.

**Tabla 13.3.**

Monitorización de medicamentos: información mínima requerida sobre el paciente.

- 
- Medicamentos a monitorizar.
  - Razón de la petición (verificación, toxicidad o repuesta inadecuada, cumplimiento de tratamiento, otro).
  - Nombre del paciente, raza, edad, peso, hábitos (consumo de tabaco, dieta, ejercicio, etc.), condiciones concurrentes (embarazo).
  - Historia breve de la enfermedad y complicaciones recientes, si las hubiera.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Historia de medicamentos a monitorizar: dosis, intervalo entre dosis, duración del tratamiento, cumplimiento, tolerancia, último análisis del medicamento, fecha y hora de la última dosis ingerida, fecha y hora de la muestra de sangre.
  - Historia de la respuesta al medicamento (eficacia).
  - Historia de todos los medicamentos actualmente usados por el paciente: dosis, intervalo, duración del tratamiento, cumplimiento, tolerancia, fecha y hora de la última dosis ingerida.
-

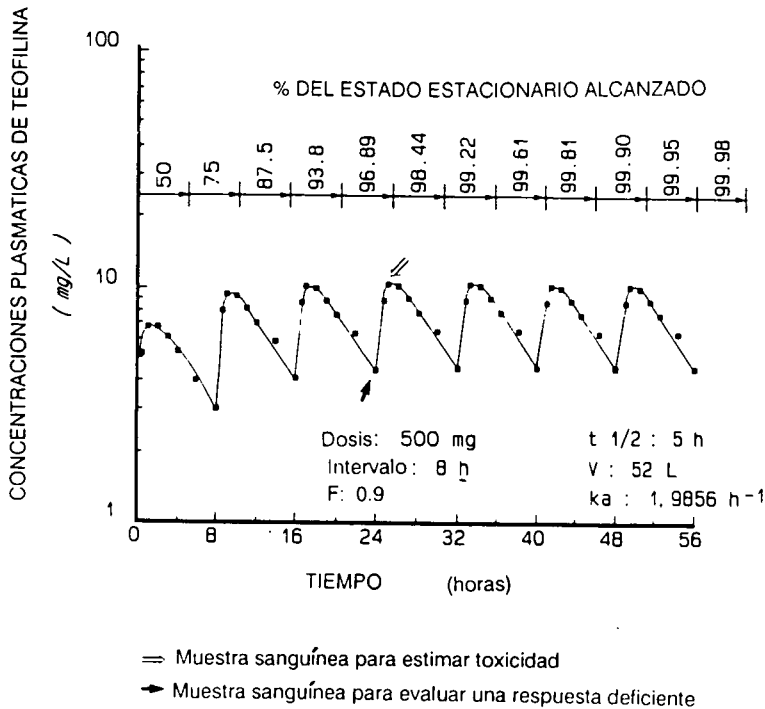
Una vez que se ha decidido monitorizar el medicamento hay que establecer cuando tomar las muestras de sangre. Idealmente, habría que tomar un mínimo de tres muestras, para así conocer la concentración máxima, que informa sobre el efecto y la toxicidad, la media que informa sobre el clearance y la mínima que informa sobre la eficacia del fármaco. Si no pueden obtenerse tres muestras, el tiempo de muestreo dependerá del objetivo del monitoreo del medicamento. Por ejemplo, el médico puede querer verificar las concentraciones plasmáticas para determinar porqué la respuesta clínica de un paciente es menor que la esperada. Si sólo puede extraerse una muestra de sangre, la mejor información puede obtenerse tomándola, tan cercanamente como sea posible, de los valores mínimos, es decir justo antes de la próxima dosis programada.

Es esencial saber si las concentraciones plasmáticas han alcanzado el estado estacionario (Figura 13.2); si no es así, el efecto farmacológico continuará aumentando en el tiempo. Es decir hay que alcanzar el estado estacionario antes de cambiar la dosis. Debe recordarse que puede considerarse que las concentraciones plasmáticas han alcanzado el estado estacionario después de cinco vidas medias. Extrayendo la muestra sanguínea después de haber alcanzado el estado estacionario, el ajuste de la dosis será más adecuado, ya que la interpretación de los valores de las concentraciones será mucho más preciso.

Si el laboratorio confirma que el valor mínimo es inferior a la concentración mínima eficaz teórica, cabe suponer que el efecto subterapéutico se debe a una concentración demasiado baja. El régimen posológico puede modificarse de dos maneras. En primer lugar, si la concentración máxima se encuentra dentro del rango terapéutico deseado, puede mantenerse la misma dosis total diaria, pero puede acortarse el intervalo entre cada dosis, tal como se muestra en la Figura 13.2. Este cambio provocará una disminución de las concentraciones máximas y un aumento en los valores mínimos. En segundo lugar, tanto si los valores máximos como los mínimos son bajos, debe aumentarse la dosis total diaria, manteniendo el intervalo entre cada administración.

Si la monitorización de la concentración plasmática de un medicamento tiene por objeto explicar la causa de una

manifestación tóxica, hay que tomar una muestra coincidiendo con el  $t_{max}$ , ya que es en este momento cuando aparece la concentración plasmática máxima, momento en el que es más probable observar el efecto tóxico. Obviamente, si se sospecha toxicidad, la muestra debe tomarse sin esperar haber alcanzado el estado estacionario ya que luego, tal vez habrá que disminuir la dosis total diaria administrada. Si se ha alcanzado el estado estacionario, es fácil determinar en que proporción la dosis debe disminuirse, ajuste que es menos preciso si no se ha alcanzado el estado estacionario.



**Figura 13.2**

Concentraciones plasmáticas de teofilina administrada cada 8 horas. La toma de una muestra para la monitorización de su concentración plasmática debe realizarse una vez que se ha alcanzado el estado estacionario, esto es, después de, al menos, cinco vidas medias.

Cuando la monitorización de las concentraciones plasmáticas tiene por objeto verificar el cumplimiento con el tratamiento de un paciente, es mejor realizar el muestreo en un momento cercano

al  $t_{\max}$ . Para la monitorización de rutina de la concentración plasmática de medicamentos, la toma de la muestra puede hacerse en cualquier momento; sin embargo, en un mismo sujeto, las muestras deberían tomarse en el mismo momento después de la administración del medicamento, para así permitir la comparación de los diferentes valores. Para facilitar un programa de monitoreo, en los hospitales, frecuentemente el muestreo se realiza justo antes de una dosis, o 4-6 horas después de la administración de la dosis. En cada centro, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de medicamentos debe desarrollarse de manera de facilitar la coordinación entre enfermeras, técnicos del laboratorio, médicos, farmacéuticos clínicos y farmacólogos clínicos, ya que ello aumentará la precisión de la información.

Habitualmente, los ajustes de la posología son fáciles de realizar, pero es esencial conocer los parámetros cinéticos del medicamento y tener en cuenta el efecto de la enfermedad sobre esos parámetros. Se han propuesto muchos algoritmos sofisticados para determinar la posología de los medicamentos, pero ninguno de ellos es perfecto. Por ello se recomienda utilizar ecuaciones muy simples para calcular la dosis de ( $\tau$ ) carga ( $D_C$ ), la dosis de mantenimiento ( $D_M$ ) y el intervalo de administración de la dosis de mantenimiento, tales como:

$$D_C = C_D \cdot V \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 13.1)}$$

$$\tau = 1.44 \cdot t_{\frac{1}{2}} \cdot \ln (\text{CMT/CME}) \text{ (hr)} \quad \text{(Ecuación 13.2)}$$

$$D_M = \frac{V (\text{CMT} / \text{CME})}{F} \text{ (mg)} \quad \text{(Ecuación 13.3)}$$

Donde  $C_D$  es la concentración deseada después de la administración de una dosis simple de carga,  $V$  es el volumen aparente de distribución,  $t_{\frac{1}{2}}$  es la vida media del medicamento, CMT y CME son las concentraciones mínima tóxica y mínima efectiva, respectivamente, y  $F$  es la fracción de medicamento que alcanza la circulación sistémica. Los valores promedios de  $V$ ,  $t_{\frac{1}{2}}$ ,  $F$ , CMT y CME pueden encontrarse en la Tabla 13.3. Debe tenerse siempre presente que factores fisiológicos, la enfermedad o la presencia de otros medicamentos, puede modificar los valores de  $V$  o  $t_{\frac{1}{2}}$  y que



puede ser necesario adaptar estos valores a una situación clínica específica.

La monitorización de medicamentos ofrece ventajas adicionales. Por ejemplo, los valores de las concentraciones plasmáticas permiten extrapolar la vida media de un medicamento. Para ello es necesario tomar una muestra de sangre ( $C_1$ ) a un momento dado "t" después de la primera administración del medicamento y al mismo momento "t" después de haber alcanzado el estado estacionario ( $C_{ss}$ ). La vida media ( $t_{1/2}$ ) del medicamento se calcula utilizando la ecuación siguiente:

$$t_{1/2} = \frac{-0.693 \cdot t}{\ln [(C_{ss} - C_1)/C_{ss}]} \quad (\text{hr}) \quad (\text{Ecuación 13.4})$$

El valor de la concentración plasmática máxima puede compararse a los valores publicados en la literatura. Si los valores de  $C_{max}$  son inferiores a los esperados, puede sospecharse una reducción en la cantidad absorbida, un volumen de distribución o una velocidad de eliminación aumentados o finalmente, un escaso cumplimiento del tratamiento. Si la muestra sanguínea se extrae antes de alcanzar el estado estacionario, la información resultante es de valor limitado.

Las concentraciones plasmáticas, observadas después de administrar la primera y la  $n$ -ésima dosis de un medicamento, se pueden usar para verificar si la cinética del medicamento es de primer orden. Para ello, el valor del cociente  $C_{ss}/C_1$  debe compararse al factor de acumulación (R), calculado mediante la ecuación 13.5.

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \quad (\text{Ecuación 13.5})$$

Podrá considerarse la cinética de primer orden cuando el factor R es semejante al cociente  $C_{ss}/C_1$ . Si la cinética es de orden cero, el valor del cociente  $C_{ss}/C_1$  será superior al de R.

## LIMITACIONES DE LA MONITORIZACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE MEDICAMENTOS

La interpretación del valor de las concentraciones plasmáticas puede resultar difícil por existir diversas circunstancias que pueden dificultar la interpretación de los datos obtenidos.

1. Pueden existir modificaciones en la relación entre niveles plasmáticos y efecto farmacológico. Este es un problema frecuente, que puede estar relacionado con varios factores: variabilidad interindividual en la disposición del medicamento por causa de enfermedad, presencia de metabolitos activos, envejecimiento, alteraciones en las características de los receptores, o de fenómenos de homeostásis.
2. Los tiempos exactos de cuando el medicamento se administró y de cuando se realizó la toma de la muestra no están indicados con precisión.
3. El manejo de la muestra biológica, desde el momento de la toma hasta el término del procedimiento de ensayo, es una fuente frecuente de error. La precisión de los ensayos puede comprometerse si las muestras se almacenan de manera inapropiada (por ejemplo: temperatura inadecuada, o se mantienen en tubos que no están herméticamente sellados) o si se retarda o interrumpe prematuramente su centrifugación. Puede suceder que el control de calidad y el análisis no sean adecuadamente supervisados y puede existir una amplia variación entre los laboratorios, lo que hace difícil la comparación de los resultados.
4. Finalmente, algunos médicos conocen insuficientemente la cinética de los medicamentos que emplean y por esta razón, a veces, la posología se ajusta mal. Por otro lado, el personal no médico, que colabora en los programas de monitoreo de los medicamentos, no conoce bien ni la patología ni las repercusiones de esta patología sobre el medicamento. El equipo responsable del programa de monitoreo de fármacos debe recordar que la monitorización de medicamentos será útil sólo cuando los parámetros cinéticos y dinámicos del medicamento se

toman en cuenta conjuntamente con la situación clínica global del paciente.

## ASPECTOS RELEVANTES DE LA MONITORIZACION DE ALGUNOS MEDICAMENTOS

### Anticonvulsivantes

La monitorización de los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes es útil porque la mayoría de los medicamentos usados para prevenir las convulsiones tienen un estrecho margen terapéutico. Además, los pacientes epilépticos sólo presentan ocasionalmente crisis convulsivas y por esta razón, es difícil monitorizar la dosis a través de la respuesta farmacológica.

Los anticonvulsivantes utilizados incluyen fármacos con una amplia variedad de propiedades farmacocinéticas y tóxicas. Después de la administración oral, la absorción de la fenitoína, el fenobarbital y la carbamacepina, es lenta y errática. Las benzodiacepinas, la carbamacepina, la fenitoína y el ácido valproico, se fijan en forma importante a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Los anticonvulsivantes son biotransformados en el hígado, generando metabolitos activos. El metabolismo de la fenitoína es dosis-dependiente; existe una gran variabilidad inter-individual en los valores de  $K_m$ , haciendo imposible predecir la magnitud de la dosis que generará concentraciones plasmáticas con una cinética que será de orden cero. Los valores de las vidas medias de los anticonvulsivantes varían entre tres horas (metosuccimida) y 90 horas (fenobarbital).

Los efectos tóxicos de la fenitoína dependen de la vía de administración. Cuando se administra por vía intravenosa, los efectos adversos más frecuentes son las arritmias cardíacas, hipotensión y depresión del sistema nervioso central. Las manifestaciones tóxicas que se observan con el uso crónico son dosis-dependientes e incluyen efectos cerebro-vestibulares (nistagmo, ataxia, diplopia, vértigo, visión borrosa, midriasis), cambios del comportamiento, crisis convulsivas más frecuentes, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. Puede observarse nistagmo con

concentraciones plasmáticas de 16 mg/L, ataxia con valores superiores a 25 mg/L y cambios mentales, con concentraciones mayores a 40 mg/L. Con la primidona y la carbamacepina ocurren efectos tóxicos similares.

Los efectos tóxicos del fenobarbital son sedación y, a dosis mayores, agitación y confusión, particularmente en el anciano. También pueden ocurrir nistagmo y ataxia. Los efectos indeseables más frecuentes de la etosuccimida se relacionan con la dosis e incluyen: náuseas, vómitos, anorexia, somnolencia, mareos, cefalea, hipo y euforia. Los síntomas de toxicidad del ácido valproico incluyen: síntomas gastrointestinales, sedación, temblor y ataxia. Con las benzodiacepinas puede observarse somnolencia, pérdida de la coordinación muscular y ataxia.

La distribución de los anticonvulsivantes está limitada por la fijación a las proteínas plasmáticas. Su eliminación, por biotransformación, depende de la fijación a las proteínas y de la actividad del sistema enzimático hepático que los metaboliza. Por esta razón, en general, los cambios en la cinética de los anticonvulsivantes están en relación con modificaciones en la fijación a las proteínas o en la inducción o inhibición enzimática. La fijación a las proteínas plasmáticas de la mayoría de los anticonvulsivantes (excepto las benzodiacepinas) disminuye en los pacientes con insuficiencia renal. De manera que el efecto farmacológico puede estar notablemente aumentado en esos pacientes.

La insuficiencia hepática puede afectar la fijación de los anticonvulsivantes a las proteínas plasmáticas y además disminuir el clearance intrínseco de los anticonvulsivantes. Debe recordarse que los pacientes epilépticos pueden necesitar cimetidina, eritromicina o isoniazida, medicamentos que disminuirán el clearance y aumentarán el efecto farmacológico de los anticonvulsivantes.

La monitorización de anticonvulsivantes es extremadamente útil en situaciones donde se sospecha una interacción medicamentosa o que la enfermedad modifica su cinética. Los clínicos deben tener presente que los valores de las concentraciones plasmáticas transmitidos por el laboratorio, corresponden a las concentraciones plasmáticas totales (medicamento fijado y libre). Cuando la cinética de los anticonvulsivantes es de orden cero, un aumento

en la fracción libre puede no dar lugar a una disminución en las concentraciones plasmáticas totales. Por esta razón, el efecto farmacológico puede aumentar sin cambio aparente en la cinética. Por otro lado, el efecto puede permanecer constante aún cuando la concentración total disminuye, como sucede cuando una interacción aumenta de manera pasajera la fracción libre que vuelve a valores normales, si la cinética es de primer orden.

Como la vida media de la mayoría de los anticonvulsivantes es larga, las muestras sanguíneas para el monitoreo de las concentraciones no deben tomarse antes de una semana de tratamiento continuado, excepto si aparecen manifestaciones de toxicidad.

### **Antidepresivos.**

Los antidepresivos tricíclicos se monitorizan porque tienen un estrecho índice terapéutico y las concentraciones plasmáticas varían ampliamente entre los pacientes que reciben una misma dosis.

Los tricíclicos se absorben bien, rápida y casi completamente, sin embargo, son medicamentos flujo-dependientes y están sujetos al efecto del primer paso, de manera que la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica varía entre 30% a 70% de la dosis oral.

En la sangre, los antidepresivos se unen extensamente a los eritrocitos, las alfa-1-glicoproteínas y probablemente, a otras lipoproteínas sanguíneas. Se distribuyen ampliamente en el organismo y se unen fuertemente al cerebro y al corazón. Los tricíclicos se eliminan por biotransformación, principalmente hepática, y generan metabolitos activos. La cinética de los antidepresivos es de primer orden entre los límites de las dosis usualmente utilizadas. La velocidad de biotransformación varía dentro de la población, constituida por cerca de un 8% de sujetos con escasa capacidad de hidroxilación. Este último grupo presenta un riesgo mayor de manifestar reacciones tóxicas, pues una dosis similar a la administrada a sujetos con elevada capacidad de hidroxilación, producirá una importante acumulación del fármaco.

Las manifestaciones tóxicas de los antidepresivos tricíclicos incluyen: sequedad de la boca, sabor ácido o metálico, molestias

epigástricas, constipación, mareos, taquicardia, palpitaciones, hipotensión postural, visión borrosa, sudoración excesiva, fatiga y excitación maniaca.

En los pacientes mayores de 65 años, debido a una disminución en la velocidad de biotransformación, las concentraciones plasmáticas de amins terciarias, imipramina y amitriptilina, pueden ser mayores que las pronosticadas. Los barbitúricos, el hidrato de cloral, el trihexifenidilo, el tabaco y el uso crónico de alcohol, a través de inducción enzimática, disminuirán las concentraciones plasmáticas de los tricíclicos. Por el contrario, el haloperidol, las fenotiazinas, el metilfenidato, los esteroides, los anticonceptivos orales, el cloranfenicol y la intoxicación aguda con alcohol, elevan sus concentraciones plasmáticas. Los cambios en el flujo sanguíneo hepático también afectan el clearance sistémico de los antidepresivos tricíclicos.

Una interacción potencialmente peligrosa implica el efecto bloqueador de la recaptación de las amins biógenas por los antidepresivos tricíclicos. De modo que, en presencia de antidepresivos tricíclicos el efecto de las catecolaminas o de las anfetaminas estará aumentado; mientras que el efecto de la clonidina o de la guanetidina, estará bloqueado.

#### **Antibióticos aminoglicósidos.**

Los aminoglicósidos, a pesar de su cinética relativamente simple presentan, para una misma dosis una gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas observadas al estado estacionario. La relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto óptimo o tóxico no ha sido aún bien definida. Estas características, junto con el estrecho margen terapéutico de los aminoglicósidos, hacen que el manejo de estos antibióticos se beneficie de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas.

Los aminoglicósidos se administran por vía intramuscular o intravenosa, pues su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa. En los pacientes críticamente enfermos, la absorción intramuscular puede también ser lenta e incompleta. Los aminoglicósidos se fijan poco a las proteínas plasmáticas. Se distribuyen rápidamente hacia los órganos altamente perfundidos

donde se fijan a las membranas celulares ( $t_{\frac{1}{2}}$  de la primera fase = 10 minutos); después se distribuyen en el agua extracelular ( $t_{\frac{1}{2}}$  de la segunda fase = 2 horas) y eventualmente, hacia algunas células desde donde serán liberados lentamente ( $t_{\frac{1}{2}}$  de la tercera fase = 100 horas). La cantidad de aminoglicósido excretado en la orina depende de la filtración glomerular y en parte, de la reabsorción tubular. La cinética de los aminoglicósidos, esencialmente, queda supeditada a la función renal, pues los riñones almacenan estos medicamentos y gobiernan su distribución y excreción. En presencia de insuficiencia renal avanzada tanto el volumen de distribución como la eliminación de los aminoglicósidos disminuyen.

En los ancianos la acumulación renal de los aminoglicósidos aumenta; similarmente, la orina con un pH bajo, la depleción del agua extracelular o la presencia de determinadas cefalosporinas favorece la acumulación de los aminoglicósidos en el parénquima renal. La orina alcalina y las concentraciones urinarias altas de sodio, reducen la acumulación de aminoglicósidos en el tejido renal. La toxicidad renal se manifiesta por niveles altos de creatinina sérica y presencia en la orina de beta-microglobulina, cilindros y enzimas como la alanina amino-peptidasa y  $\beta$ -D-glucosaminidasa.

Los aminoglicósidos pueden producir una disfunción vestibular y trastornos en la audición, cuya gravedad está en relación con la dosis y la duración del tratamiento. En los casos severos, esta complicación puede llevar a sordera irreversible. El síntoma inicial es tinnitus de alto tono, acompañado por pérdida en la percepción de sonidos de alta frecuencia, seguido posteriormente de pérdida de los sonidos de más baja frecuencia.

Generalmente, la toxicidad vestibular se acompaña de toxicidad coclear que es precedida por cefalea y, durante las 48 horas siguientes, por náuseas, vómitos y pérdida del equilibrio. Esta etapa aguda persiste durante cerca de dos semanas. La etapa crónica se caracteriza por ataxia, sobre todo al cerrar los ojos.

Los aminoglicósidos se acumulan en las células tubulares renales proximales. Esto hace que, cerca del 25% de los pacientes tratados con estos medicamentos desarrolla signos compatibles con lesión renal. Inicialmente, los enzimas alanina amino-peptidasa y  $\beta$ -D-glucosaminidasa se excretan en la orina. Posteriormente, se observará un defecto en la capacidad de concentración, una

proteinuria leve y aparición de cilindros hialinos y granulosos. Finalmente, la velocidad de filtración glomerular disminuye. Otros efectos tóxicos menos frecuentes de los aminoglicósidos son el bloqueo neuromuscular y la neuritis periférica.

Todavía no se sabe con certeza si la toxicidad de los aminoglicósidos está asociada a las concentraciones plasmáticas máximas (12 mg/L para la gentamicina y la tobramicina y 35 mg/L para la amikacina) o con las mínimas (2 - 4 mg/L). Cuando los aminoglicósidos se acumulan, las concentraciones plasmáticas mínimas aumentan precozmente, por lo que estas concentraciones han sido elegidas para la monitorización, con el objetivo de mantener las concentraciones mínimas a niveles inferiores a 2 mg/L.

### **Antiarrítmicos**

Las concentraciones plasmáticas de la lidocaína se monitorizan rutinariamente debido a su estrecho índice terapéutico. Además, los niveles plasmáticos de lidocaína guardan una estrecha relación con el efecto antiarrítmico.

La lidocaína se absorbe rápida y casi completamente cuando se da por vía oral. Sin embargo, es extraída extensamente por el hígado (efecto del primer paso), lo que reduce la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica a menos del 30%. Por esta razón, la lidocaína se administra, casi exclusivamente, por vía parenteral.

En el plasma, el 60% de la lidocaína se encuentra fijada a las proteínas plasmáticas, principalmente a las alfa-1-glicoproteínas ácidas. La lidocaína se distribuye extensamente, generando concentraciones en el cerebro y corazón, que son casi tan altas como los niveles sanguíneos. Sólo el 5% de una dosis de lidocaína se recupera en la orina como medicamento no alterado; el resto corresponde a productos de biotransformación producidos por sucesivas dealquilaciones e hidroxilaciones. Dos de los metabolitos son activos, la monoetilglicinaxilidida y la glicinaxilidida.

La cinética de la lidocaína se caracteriza por su extracción hepática, es decir, que su eliminación está supeditada a cambios en el flujo sanguíneo hepático. Varios estados patológicos (insuficiencia cardíaca, hipotensión, cirrosis con hipertensión



portal, etc.), medicamentos (propranolol, cimetidina, anestésicos, norepinefrina y probablemente, los vasodilatadores) y la edad, pueden disminuir el flujo sanguíneo hepático y así alterar la cinética de la lidocaína.

Los efectos indeseables de mayor importancia de la lidocaína, son manifestaciones del sistema nervioso central: sensación de disociación, parestesias, somnolencia, agitación, confusión, convulsiones e incluso, paro respiratorio.

La procaínamida tiene un estrecho índice terapéutico y sus concentraciones plasmáticas guardan una estrecha relación con el efecto clínico. Su velocidad de biotransformación está genéticamente determinada. Todos estos factores hacen que la monitorización de la procaínamida esté justificada.

Cerca del 80% de una dosis oral de procaínamida es absorbida. Sin embargo, en muchos pacientes, la velocidad de absorción se halla reducida considerablemente, de manera que las concentraciones plasmáticas de la procaínamida, después de su administración oral, son imprevisibles. La procaínamida se encuentra escasamente fijada a las proteínas plasmáticas (20%) y se distribuye ampliamente en numerosos tejidos. Su eliminación ocurre tanto por biotransformación (acetilación) como por excreción renal (filtración glomerular y secreción tubular). La velocidad de acetilación está determinada genéticamente, siendo el 50% de los caucásicos acetiladores rápidos y el otro 50%, acetiladores lentos. El metabolito acetilado, la N-acetilprocaínamida, es casi tan activo como el compuesto original. Como la eliminación de la procaínamida depende tanto del metabolismo como de la función renal, enfermedades hepáticas y renales reducirán su velocidad de eliminación. Por la frecuencia de utilización, es importante saber que la cimetidina parece reducir la secreción tubular de procaínamida.

Las manifestaciones de toxicidad a la procaínamida se manifiestan por cardiotoxicidad, específicamente por una marcada prolongación del intervalo Q-T y arritmias ventriculares severas. Otras manifestaciones tóxicas incluyen síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarreas), como también, lupus y granulocitopenia. El lupus inducido por la procaínamida se asocia al fenotipo acetilador y es más frecuente en los acetiladores lentos. Por esta razón, para evaluar el riesgo del paciente, es

útil determinar su velocidad de acetilación. La aparición de anticuerpos antinucleares debería ser investigado en los pacientes que reciben procaínamida, sobre todo los que tiene un fenotipo acetilador lento.

Los niveles plasmáticos de la quinidina se monitorizan porque este medicamento tiene un estrecho índice terapéutico y presenta una gran variabilidad inter e intraindividual en lo que respecta a su absorción, distribución y eliminación. La cantidad de quinidina que se absorbe (60% a 80% de la dosis) es irregular, lo que parece estar en relación con la velocidad de absorción. En el plasma, entre el 70% y el 80% de la quinidina se encuentra fijada a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, pero también a las lipoproteínas. Se acumula en muchos órganos altamente perfundidos, como miocardio, riñón, pulmón e hígado, alcanzando concentraciones tisulares 10 a 40 veces superiores a las plasmáticas. La quinidina se elimina del organismo, principalmente, por biotransformación hepática (hidroxilación), generando metabolitos activos. La excreción renal contribuye en alrededor del 20% al clearance corporal total.

La toxicidad de la quinidina implica, principalmente, complicaciones cardiovasculares: ampliación del complejo QRS y del intervalo Q-T, bloqueo sinoauricular, bloqueo atrio-ventricular, taquiarritmia ventricular y paro cardíaco. También se ha observado una respuesta ventricular "paradójica" a la fibrilación auricular. Raramente, se han reportado síncope e incluso, muerte súbita. Otros efectos tóxicos de la quinidina incluyen: cinchonismo (tinnitus, pérdida de la audición, visión borrosa leve), trastornos gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca la cantidad absorbida de quinidina así como su biotransformación pueden disminuir. La velocidad de absorción de la quinidina se reduce en presencia de los alimentos. Los inductores enzimáticos aumentan el clearance de la quinidina y en consecuencia, se puede esperar que los inhibidores lo reduzcan. La alcalinización de la orina aumenta considerablemente su reabsorción tubular y por esta razón, el clearance de la quinidina disminuye.

## Digoxina

La digoxina tiene un índice terapéutico muy estrecho y además, tanto su cinética como su efecto farmacológico están modificados por la edad y la enfermedad. Consecuentemente, tanto los niveles subterapéuticos como tóxicos de la digoxina son frecuentes. De hecho, sin la monitorización, la incidencia de toxicidad por digitálicos puede llegar al 20%. Los beneficios de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de la digoxina son obvios.

La velocidad de absorción de los comprimidos de digoxina es variable y a menudo, impredecible. La presencia de alimentos u otros medicamentos y las características del paciente, son causas de una absorción incompleta de la digoxina. La fracción de la dosis absorbida de los comprimidos de digoxina varía entre el 55% y el 85% de la dosis, pero se acerca al 100% cuando se administra bajo la forma de elixir. La fijación de la digoxina a las proteínas plasmáticas oscila entre del 20%. La digoxina se distribuye ampliamente en el corazón, los pulmones, el riñón, el páncreas, el bazo, el músculo esquelético y el cerebro. El volumen de distribución fluctúa entre 550 litros en pacientes con función renal normal y 330 litros en ancianos o pacientes con función renal disminuida.

La relación entre el clearance de la creatinina y el clearance renal de la digoxina no es muy buena, dado que la digoxina se secreta también por el túbulo renal. Por otro lado, en los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca congestiva, el clearance de la creatinina puede sobre estimar la depuración renal del medicamento. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada, la eliminación renal de la digoxina es mínima y la biotransformación es la responsable del clearance ( $189\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ).

Durante la biotransformación de la digoxina, la remoción de los azúcares reduce la actividad de los metabolitos al 75%, 65% y 20% de aquella del compuesto original. La reducción del anillo lactona genera productos con cerca del 3% de la actividad de la digoxina no alterada.

La vida media de la digoxina es de aproximadamente 36 horas o 1.5 días y oscila entre 2.2 y 5 días en los pacientes con

insuficiencia renal. En los ancianos con creatininemias cercanas a la normal, la vida media puede llegar a ser de 5.5 días.

Existe una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas de digoxina y la respuesta farmacológica. Para producir un efecto inotrópico se requieren concentraciones entre los 0.9 y los 1.6 ng/mL, mientras que para obtener una respuesta cronótropa, se necesitan concentraciones más altas. Ambos efectos pueden ser enmascarados por reacciones tóxicas que, generalmente, ocurren con concentraciones plasmáticas superiores a 2 ng/mL. Sin embargo, en algunos pacientes, la toxicidad puede aparecer con concentraciones tan bajas como 1.6 ng/mL, o tan altas como 3 ng/mL. La sensibilidad del miocardio a la digoxina aumentará en presencia de hipo o hiperkalemia, hipo o hipermagnesemia, hipercalcemia, enfermedades cardíacas subyacentes (isquemia miocárdica, trastornos de la conducción, problemas cardio-angioescleróticos), hipoxia, enfermedad pulmonar, trastornos del equilibrio ácido-básico e hipotiroidismo. Por el contrario, los pacientes hipertiroideos son más resistentes a la digoxina.

La intoxicación por digitálicos es frecuente y afecta a cerca del 25% de todos los pacientes hospitalizados que los toman. La intoxicación puede asemejarse a casi cualquier arritmia o trastorno de la conducción, incluyendo: arritmias auriculares (que incluyen taquicardia supraventricular, bradicardia sinusal, e incluso, bloqueo sinoauricular completo), trastornos de la conducción atrio-ventricular que generan ritmos de escape, taquicardias de la unión atrio-ventricular, arritmias ventriculares (que varían entre depolarizaciones prematuras y taquicardia o fibrilación ventricular). Es importante recordar que la incidencia y gravedad de estas arritmias están directamente relacionadas con la severidad de la enfermedad cardíaca subyacente. Otras manifestaciones menos severas, pero frecuentes, de la intoxicación digitálica son: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, malestar, somnolencia, neuralgia, visión borrosa, trastornos en la visión de colores, ginecomastia y síntomas mentales como desorientación, confusión y convulsiones.

La distribución y/o la eliminación de la digoxina pueden alterarse por la edad, estados patológicos, tales como la insuficiencia renal y por interacciones con otros medicamentos, tal como con la quinidina, la espironolactona, los inhibidores del

transporte del calcio, etc. Cuando la distribución de la digoxina aumenta o disminuye, las concentraciones plasmáticas disminuyen o aumentan, respectivamente. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no necesariamente se acompañarán de modificaciones en las concentraciones en el tejido cardíaco. Por ejemplo, la quinidina disminuye el volumen total de distribución de la digoxina y en consecuencia, las concentraciones plasmáticas de digoxina aumentan. Sin embargo, el efecto farmacológico de la digoxina parece no cambiar, a menos que, también se encuentre alterada su eliminación. Cuando se observa sólo una disminución en el volumen de distribución, posiblemente las concentraciones en el tejido cardíaco también disminuyen. Por esta razón, cuando el volumen de distribución de la digoxina se modifica, el ajuste posológico sólo puede hacerse mediante la monitorización del efecto farmacológico.

Cuando la monitorización de digoxina se realiza con el fin de verificar el cumplimiento del tratamiento o de explicar una respuesta menor de lo previsto, las muestras de sangre no deberían tomarse antes de 7 a 8 días de comenzado el tratamiento, o incluso después. Cuando se sospecha una intoxicación, las muestras deberían tomarse en el momento en que se espera ocurran las concentraciones plasmáticas máximas, o sea, una a dos horas después de administrado el medicamento. Es importante recordar que la respuesta farmacológica puede no estar relacionada con las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Por ésto, para ajustar la dosis, debe evaluarse el estado de la insuficiencia cardíaca congestiva. La necesidad de monitorizar cuidadosamente el efecto es particularmente relevante para los pacientes con enfermedad cardíaca avanzada, o en aquellos que pueden tener una sensibilidad exagerada a los digitálicos.

Los médicos deberían recordar que la mayoría de los métodos de radioinmunoensayo (RIA) para la digoxina, son inespecíficos, pues distinguen mal entre digoxina y sus metabolitos. Además, existe una sustancia endógena que interfiere con el RIA de la digoxina, dando valores artificialmente altos. Estos hechos refuerzan la necesidad de monitorizar, con cuidado, la respuesta clínica a la digoxina.

## Teofilina

La teofilina se monitoriza porque tiene un estrecho índice terapéutico, su efecto farmacológico está estrechamente relacionado con las concentraciones plasmáticas y existe una gran variabilidad interindividual en la dosis requerida. Aún más, la enfermedad modifica la disponibilidad de la teofilina y además es necesario hacer frecuentes ajustes posológicos.

Tanto los comprimidos de teofilina sin recubrimiento como aquellos con recubrimiento entérico, se absorben rápida y casi completamente. Los productos de liberación sostenida se absorben en forma lenta y a veces, errática. Los alimentos pueden disminuir la absorción de todos los preparados de teofilina, en especial, los de liberación sostenida. La fracción de la dosis de teofilina absorbida es cercana a la unidad cuando se administra por vía rectal, aunque la velocidad de absorción y el tiempo requerido para el inicio de la absorción son impredecibles.

Alrededor del 50% de la concentración total plasmática de la teofilina se halla fijada a las proteínas plasmáticas. La fracción fijada está influenciada por el pH plasmático, así un pH bajo la reduce. La teofilina se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos, incluyendo: cerebro, placenta, saliva y leche materna, pero su distribución es rápidamente reversible. El volumen de distribución de la teofilina tiene un promedio de 0.5 L/kg de peso corporal, pero puede aumentar en los pacientes con acidosis.

Menos del 10% de la dosis del medicamento se excreta no modificado por la orina, lo que indica que la biotransformación es la principal vía de eliminación. Más exactamente, de lo recuperado en la orina, el 8% corresponden al compuesto original, el 36% a la 3-metilxantina, el 40% al ácido 1,3-dimetilúrico y el 16% al ácido 1-metilúrico.

El clearance total de la teofilina en adultos jóvenes oscila entre 1 y 1.5 mL/min/kg. Una dosis elevada de teofilina convierte su cinética en una de orden cero, lo que se manifiesta por una disminución en la velocidad de biotransformación, particularmente la de formación de la 3-metilxantina. Como la teofilina es un medicamento flujo-independiente, la velocidad de biotransformación también es influenciada por la inducción enzimática; el consumo de tabaco o de marihuana, la ingestión de alimentos asados al carbón,

el fenobarbital y probablemente, muchos otros medicamentos inductores, como la rifampicina y la fenitoína, la carbamacepina, etc. son factores que aumentarán el clearance de la teofilina. Por el contrario, otros medicamentos, como el alopurinol, la cimetidina, la eritromicina, la triacetiloleandomicina, el propranolol y el metoprolol, disminuyen el clearance corporal total de la teofilina.

La enfermedad puede influenciar el clearance de la teofilina. Las enfermedades virales y probablemente, las bacterianas, disminuyen su velocidad de biotransformación. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cor pulmonale, la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, posiblemente la hipoxia y/o la hipercapnia, la cirrosis hepática severa y el envejecimiento, son condiciones que pueden disminuir el clearance corporal total de la teofilina, por un factor que puede llegar a ser de tres. Bajo estas condiciones patológicas, para evitar los efectos tóxicos, será necesario ajustar las dosis de teofilina.

Los síntomas precoces de toxicidad de la teofilina consisten en insomnio, intranquilidad, excitación, anorexia y náuseas. Cuando las concentraciones plasmáticas de teofilina se elevan por encima de 30 mg/L, pueden observarse: tensión, temblor muscular, taquipnea, palpitaciones, taquicardia, irritabilidad, agitación, vómitos, delirio leve, trastornos sensoriales (como campanilleo en los oídos y destellos luminosos) e incluso, convulsiones.

Existe una relación lineal entre el  $FEV_1$  (volumen expiratorio forzado, 1 min) y el logaritmo de las concentraciones plasmáticas de teofilina, cuando éstas se hallan entre 5 y 15 mg/L. Concentraciones mayores, solo pueden inducir un aumento del 15% del  $FEV_1$ , hasta alcanzar la respuesta máxima, por lo que no siempre se justifica alcanzar concentraciones mayores ya que también pueden observarse efectos indeseables. Es importante recordar que las bebidas, alimentos o medicamentos que contienen cafeína contienen teofilina y consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de teofilina serán más elevadas de lo que cabría esperar con sólo el medicamento.

Hay que tener presente en el momento de ajustar las concentraciones de teofilina que otros medicamentos, el consumo de tabaco y la misma enfermedad respiratoria, pueden modificar el clearance de la teofilina. Finalmente, en determinadas ocasiones,

aún cuando las concentraciones estén en el rango de 10 a 20 mg/L, se observarán signos de toxicidad. Estos signos tóxicos pueden atribuirse a la administración concomitante de otros medicamentos como efedrina y posiblemente, algunos beta-miméticos, tales como, salbutamol y terbutalina.

## Litio

El litio tiene un estrecho índice terapéutico y las dosis requeridas varían ampliamente de un individuo a otro. El litio puede disminuir su propia velocidad de eliminación, lo que favorece su acumulación. Por esta razón, a pesar de una correlación pobre entre los niveles plasmáticos y el efecto, la monitorización es muy útil para lograr un efecto terapéutico óptimo.

Cuando el litio se administra en forma de solución o como preparado de liberación sostenida, se absorbe rápida y completamente. Sin embargo, cuando se administra en forma de comprimidos, la velocidad de absorción y la cantidad absorbida, están estrechamente relacionadas con la velocidad de desintegración y disolución del comprimido. Independientemente de la formulación, la dosis completa de litio será absorbida en 6 a 8 horas. El litio se distribuye ampliamente en la mayoría de los órganos del cuerpo, con un volumen aparente de distribución que varía entre los 0.5 L/kg en los ancianos y 1.2 L/kg en los adultos jóvenes.

Cerca del 95% de la eliminación del litio se realiza por los riñones. El clearance renal del litio es aproximadamente de 30 mL/min en los pacientes con función renal normal. El litio, al reducir la función renal potencialmente, puede inhibir su propio clearance.

La eliminación del litio tiene un ritmo circadiano, siendo el clearance renal mayor durante el día. El clearance del litio también aumenta al final del embarazo, de manera que, se requieren dosis mayores de litio durante el tercer trimestre del embarazo. En los ancianos, a causa de la disminución de la velocidad de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, el clearance renal del litio disminuye.

Un balance negativo en sodio o una depleción del volumen de



agua corporal, aumentarán la reabsorción de litio y disminuirán su clearance. El clearance renal de litio está afectado por cualquier tipo de patología renal. Los diuréticos, debido a su efecto natriurético, aumentarán la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal y al mismo tiempo, incrementarán la reabsorción de litio. La sobrecarga salina, al disminuir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, aumentará la excreción urinaria de litio. La teofilina y otros derivados de la xantina, aumentan la excreción urinaria del litio. Por otra parte, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, al disminuir el flujo sanguíneo renal, disminuyen la eliminación renal del litio.

Algunos pacientes desarrollan manifestaciones de hipotiroidismo, lo que probablemente está relacionado con la inhibición, inducida por el litio, de la actividad de la adenilato ciclasa. Por otro lado, la inhibición de la actividad de esta enzima causa diabetes insípida nefrogénica, la que cursa con poliuria y polidipsia y hace que estos pacientes sean muy sensibles a la deshidratación por fiebre, diarrea, tiempo caluroso e incluso, a la exposición a un sauna.

El tratamiento prolongado con litio puede producir cambios en el electrocardiograma y causar un aumento sostenido en el número de leucocitos polimorfonucleares circulantes. La intoxicación aguda se caracteriza por náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, temblor grueso, ataxia, confusión mental, hiperreflexia, disartria, signos neurológicos focales, convulsiones, coma y muerte.

Las concentraciones plasmáticas de litio varían de acuerdo al momento del día y a la condición del paciente. Por esta razón, los niveles plasmáticos deberían monitorizarse, al iniciar la terapia, cada doce horas. Luego, si la función renal es normal, generalmente bastará hacer un solo control diario. Es esencial monitorizar continuamente la función renal, para detectar, en forma inmediata, cualquier alteración de su función. Las muestras sanguíneas deberían tomarse 12 horas después de la administración oral del medicamento, pues existe la posibilidad de que el litio se absorba lentamente.

Debe recordarse que pueden transcurrir 2 a 4 semanas antes de que cualquier efecto clínico beneficioso sea aparente. Debe tenerse cuidado cuando junto al litio se administra una

fenotiazina, pues la combinación puede producir un síndrome extrapiramidal severo o un síndrome cerebral orgánico con delirio, presumiblemente debido a un aumento del almacenamiento intracelular de litio.

En este capítulo se han resumido las características de los medicamentos más frecuentemente incluidos en los programas de monitoreo. En realidad, el manejo de otros medicamentos también se beneficiaría del monitoreo de las concentraciones plasmáticas. Incluir un número mayor de fármacos en los programas de monitoreo está supeditado al acceso a métodos analíticos confiables pero sencillos y económicos. A título de ejemplo, recientemente se demostró que la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tetrahidroaminoacridina, un inhibidor de la colinesterasa, fue de gran ayuda para seleccionar la dosis adecuada y mejorar la evolución de pacientes con demencia senil. Es decir, idealmente, la monitorización de las concentraciones plasmáticas podría extenderse a todos los medicamentos con un índice terapéutico estrecho.

Debe enfatizarse que cuando se presta "demasiada" atención a las concentraciones plasmáticas de un fármaco, puede que se descuide la vigilancia del efecto clínico. Por otro lado, no debe adoptarse una actitud pasiva cuando el paciente muestra niveles plasmáticos "normales", pero una respuesta clínica inadecuada. De estos ejemplos se deduce que no hay que olvidar que el objetivo es alcanzar, efecto farmacológico óptimo, por lo que siempre debe medirse el efecto y esta respuesta es la que debe tenerse en cuenta en el momento de ajustar la dosis.

#### REFERENCIAS

1. Evans EW, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. San Francisco: Applied Therapeutics, Inc. 1986.
2. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.

3. Gibaldi M, Prescott R. Handbook of clinical pharmacokinetics. New York: Adis Health Science Press, 1983.
4. Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall T W, Murad F. The pharmacological basis of therapeutics. New York: MacMillan Publishing Co. Inc., 1985.
5. Lesne M, Devos D. Dosage de médicaments dans les liquides biologiques et "contrôle thérapeutique". En: Eds. J.M. Aiache, J.G. Besner, P. Puri, P.P. Leblanc et M. Lesne. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique: Montréal: Presses de l'Université de Montréal, 1985: 233-240.
6. Mungall DR. Applied clinical pharmacokinetics. New York: Raven Press, 1983.
7. Pippenger CE, Massoud N. Therapeutic drug monitoring. In: L.Z. Benet, N. Massoud and J.G. Gambertoglio. eds. L.Z. Benet, N. Massoud and J.G. Gambertoglio. Pharmacokinetic basis for drug treatment: New York: Raven Press, 1984: 367-394.
8. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.
9. Scheiner LB, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics: The use of plasma concentrations of drugs. En: eds. K.L. Melmon and H.F. Morelli. Basic principles in therapeutics. Clinical Pharmacology. New York: MacMillan Publishing Co., Inc., 1978: 71-109.
10. Sjöqvist F. Therapeutic drug monitoring. Twenty years experience. En: L. Lemberger and M.M. Reidenberg eds. Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Bethesda: American Society for Pharmacology and Therapeutics, 1984: 38-63.
11. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A: Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. N Engl J Med 1986; 315: 1241-1245.

## CAPITULO 14

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Claudio A. Naranjo y Usoa E. Busto

**INTRODUCCION**

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos. Si bien algunos de estos efectos adversos se detectan durante los estudios preclínicos, otras formas de toxicidad más grave pero relativamente infrecuente, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo. La detección precoz y la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos es cada vez más importante.

Los efectos tóxicos de los medicamentos se han observado desde los tiempos en que los seres humanos usaron por primera vez diferentes sustancias como medicinas. Se hace referencia a estos efectos tóxicos en los escritos de varios médicos famosos de la antigüedad. Hipócrates por ejemplo, (460 A.C.) instruyó a sus estudiantes y colegas médicos que "lo importante es no dañar", obviamente una referencia a los riesgos potenciales de los remedios de ese tiempo. Ocasionalmente, observadores astutos como Voltaire, en su obra "El Médico a Palos" han expresado dudas acerca del uso adecuado de los medicamentos por parte de los médicos ("Ellos prescriben medicamentos de los que saben poco a pacientes de los que saben nada"). El balance entre los efectos benéficos y tóxicos de los medicamentos ha sido una continua preocupación a medida que la medicina ha progresado. Aún más, el interés por la detección y prevención de las reacciones adversas graves a los medicamentos, se acentuó después de que ocurrió el desastre de la talidomida en 1961.

En ese año aumentó súbitamente el nacimiento de niños con un tipo de deformidad conocido como focomelia o micromelia. Médicos observadores sospecharon que el desarrollo de estas anomalías podría estar asociado con un medicamento antiemético nuevo y presumiblemente seguro, la talidomida, prescrito a las madres de estos niños durante el primer trimestre del embarazo, cuando las

extremidades del feto se están formando y desarrollando. Estudios caso-control establecieron que la talidomida era, en efecto, el factor responsable de las deformidades. Todos estos eventos llevaron a la reevaluación de la metodología para estudiar efectos adversos y de las regulaciones aplicadas a la investigación de la seguridad de los medicamentos nuevos. Como consecuencia, en varios países, se establecieron requisitos más estrictos, con el objeto de mejorar la detección de toxicidad grave antes de que un medicamento se administrara a los seres humanos. En años recientes, ha habido avances en el conocimiento sobre el diagnóstico, la evaluación, los mecanismos, los tratamientos y la prevención de las reacciones adversas a los medicamentos. En este capítulo revisamos los avances más relevantes.

#### **DEFINICIONES, MECANISMOS Y CLASIFICACION**

Una reacción adversa a un medicamento se define como todo efecto nocivo que éste ocasiona que no es deseado por el médico que lo prescribió y se presenta en pacientes que lo han recibido en dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de esos términos son las siguientes:

**Leve:** no necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

**Moderada:** requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

**Grave:** constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

**Letal:** contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones. Las

reacciones adversas a los medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características, inherentes o adquiridas, del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta a los medicamentos. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físico-químicas y farmacocinéticas, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), y en otras, ambas variables-el paciente y el medicamento-son importantes.

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden estar relacionadas con la dosis (**reacciones dosis-dependientes**), como por ejemplo la depresión del sistema nervioso central por sedantes hipnóticos. Este es el tipo de reacción más común (el 95% de los casos aproximadamente). En estos casos la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y por tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. En algunos de estos casos, una falla en la eliminación renal del medicamento, secundaria a enfermedad renal (como en el caso de medicamentos como la digoxina, que se excretan predominantemente por vía renal) o la presencia de disfunción hepática (en el caso de medicamentos que se excretan fundamentalmente por biotransformación hepática) pueden contribuir al desarrollo de toxicidad. Las reacciones adversas a los medicamentos pueden representar una extensión del efecto farmacológico de un medicamento o una toxicidad inesperada causada por el medicamento y/o sus metabolitos. Estas reacciones son usualmente predecibles a partir de experimentos toxicológicos en animales.

Otras reacciones adversas a medicamentos no están relacionadas con la dosis (**reacciones dosis-independientes**). Estas reacciones son menos comunes (menos de 5% de los casos) y se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente. La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o una alergia adquirida. La mayoría de las reacciones determinadas por factores farmacogenéticos se detectan solamente después que el paciente ha estado expuesto al medicamento y por lo tanto, son difíciles de prevenir antes de la primera administración del medicamento. Un ejemplo de toxicidad

determinada genéticamente es la polineuropatía causada por isoniacida, un medicamento que se biotransforma principalmente por acetilación. Existe una amplia variación individual en la velocidad de acetilación para isoniacida y otros medicamentos. Dentro de una misma población existe una separación clara en dos grupos diferentes, los acetiladores lentos y los rápidos, dependiendo esto de la actividad de la enzima N-acetiltransferasa hepática. Los efectos neurotóxicos de la isoniacida son más comunes en los acetiladores lentos. Una vez que la reacción ocurre y se ha determinado el fenotipo del paciente, la mayoría de las reacciones causadas genéticamente se pueden prevenir evitando la administración del medicamento al individuo susceptible.

**Tabla 14.1**

Tipos de reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

	Dosis Dependientes	Dosis Independiente
Naturaleza de la anormalidad	Cuantitativa	Cualitativa
¿Es la RAM predecible?	Si	No
En presencia de disfunción hepática y/o renal	Aumento de la toxicidad dependiendo de la vía de eliminación del medicamento en cuestión	No está afectada
Prevención	Ajuste de la dosis	Evitar el uso
Tratamiento	Ajuste de la dosis	Discontinuar la administración
Mortalidad	Usualmente baja	Usualmente alta

La identificación de una reacción adversa como dosis dependiente o no, permite tomar decisiones prácticas con relación al tratamiento del individuo afectado y/o la prevención de las reacciones. Las características principales de estas reacciones se resumen en la Tabla 14.1.

Las reacciones **alérgicas o de hipersensibilidad** se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

Las reacciones **tipo 1** o reacciones de hipersensibilidad inmediata comprenden la interacción del alérgeno (el medicamento) con anticuerpos del tipo IgE, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos resultando en la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxis, las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica, con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por choque y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico. Reacciones anafilácticas pueden ocurrir después de la inyección de penicilina u otros antimicrobianos. Hasta un 25% de los pacientes asmáticos pueden presentar intolerancia a la aspirina, la cual puede producir broncoespasmo severo. El edema angioneurótico inducido por medicamentos puede ocurrir después de administrar la combinación de medicamentos trimetoprim/sulfametoxazol.

Las reacciones **tipo 2** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ejemplo, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas), produciendo lisis de la célula. Los medicamentos son usualmente haptenos, que al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Las reacciones posteriores antígeno-anticuerpo con fijación de complemento, pueden producir anemia hemolítica (después de la administración de metildopa o cloropromacina), agranulocitosis (después de aminopirina, cefalotina o sulfonamidas), o púrpura trombocitopénico (después de aspirina, quinidina o difenilhidantoína).

Las reacciones **tipo 3** (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en células de tejidos blanco. Cuando esto ocurre se activa entonces el sistema del complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo



puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno, y vasculitis cutánea. Entre los medicamentos comúnmente implicados en este tipo de reacción se incluyen las penicilinas, las sulfonamidas, la eritromicina, la hidralacina y la nitrofurantoína.

Las reacciones alérgicas **tipo 4**, con mediación celular, resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y los linfocitos sensibilizados produciendo la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones con mediación celular. Causas comunes de este tipo de reacción son el uso tópico de antihistamínicos, de derivados del ácido para-aminobenzoico y de derivados mercuriales. También pertenecen a este tipo, reacciones más graves como la hepatitis inducida por halotano.

## **EPIDEMIOLOGIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS**

### **Métodos de farmacovigilancia**

Farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemáticos de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves, el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa, el estudio de la frecuencia relativa de las reacciones adversas, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo.

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación confiable del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de una estimación adecuada del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos dos valores es en general difícil porque con frecuencia el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado. A continuación describiremos brevemente los métodos utilizados para recolectar la información sobre las reacciones adversas.

## **Comunicación espontánea a los centros nacionales de farmacovigilancia**

Después del desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en los años sesenta, varios países establecieron centros nacionales de farmacovigilancia para recolectar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Estas agencias estimulan a los médicos y otro personal de la salud a informar de cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa a un medicamento. El sistema ha obtenido resultados variados. Los centros de farmacovigilancia más activos están ubicados en el Reino Unido y en Suecia, y se caracterizan por informar periódicamente de sus hallazgos. Este sistema de farmacovigilancia se encarga principalmente de recolectar información con relación al número de casos de reacción adversas; pero no está diseñado para proveer información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Sin embargo recientemente la implantación de estudios nacionales sobre utilización de medicamentos generan datos para el denominador. Otra de las desventajas de este método de farmacovigilancia es que la recolección de información depende de la motivación de los médicos para comunicar casos de estos eventos. Por lo tanto, es común que el número de informes sea menor que los eventos ocurridos. Sin embargo, estos sistemas han contribuido a la detección precoz de reacciones adversas graves, y por lo tanto, continúan funcionando activamente en muchos países.

### **Estudios de cohorte**

Otro procedimiento que se usa frecuentemente ha sido la recolección sistemática de información prospectiva sobre los tratamientos farmacológicos y las reacciones adversas que ocurren en pacientes con características particulares (sistema orientado al paciente) o en pacientes que reciben determinados medicamentos (sistema orientado al medicamento). Estos estudios permiten la recolección de información relacionada con el número de sujetos que han presentado las reacciones adversas y con el número del sujetos que están recibiendo el medicamento. Este procedimiento se ha aplicado principalmente en pacientes hospitalizados. El ejemplo más conocido es el Programa Colaborativo de Farmacovigilancia de

Boston. En éste y otros programas similares, la información demográfica y clínica de los pacientes, los medicamentos que se les administra, y los eventos sospechosos de ser reacciones adversas a medicamentos se recolectan por enfermeras o farmacéuticos entrenados. Posteriormente, se analizan los datos para establecer los medicamentos que causan con mayor frecuencia reacciones adversas, la frecuencia de las diferentes reacciones y los factores que predisponen a ellas. Estos procedimientos han proporcionado información con relación al uso clínico y las reacciones adversas de los medicamentos prescritos más frecuentemente. El método ha sido usado también para determinar la toxicidad clínica de medicamentos en sujetos con características especiales; por ejemplo, en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, los datos obtenidos tienen algunas limitaciones, la más importante de todas es el haber sido recolectados en pacientes hospitalizados, haciendo difícil la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

Más recientemente, han ganado popularidad los estudios de cohortes de pacientes que reciben el medicamento después que éste se introduce en el mercado. En estos estudios se evalúa estrictamente los efectos del medicamento por meses o años, haciendo posible que el uso amplio del medicamento pueda resultar en el descubrimiento de efectos colaterales raros y o interacciones medicamentosas previamente desconocidos. Estos estudios son caros y difíciles de ejecutar debido a que se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de reacciones adversas raras pero graves.

### **Estudios caso-control**

Estos estudios, si bien retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara en los casos sospechosos de presentar una reacción adversa con un grupo control de sujetos, adecuadamente pareados, que no presentan dicha reacción adversa. Si la reacción adversa está realmente asociada con el medicamento, se detectará en aquellos individuos que sufren de la reacción adversa, una mayor exposición al medicamento sospechoso. Este procedimiento fue el que se empleó para descubrir la conexión

entre la talidomida y focomelia. En su clásica publicación en la revista *Lancet*, McBride informó que "...Anormalidades congénitas se presentan en aproximadamente 1.5% de los recién nacidos. He observado que la incidencia de anomalías graves en recién nacidos de madres que han recibido talidomida ... durante el embarazo... (era) casi 20%." Este método es muy eficiente cuando el efecto indeseable es clínicamente típico. Sin embargo, cuando una reacción adversa es semejante a una enfermedad común como la ictericia, la úlcera péptica o la depresión, se hace difícil sospechar que se trata de una reacción adversa a un medicamento y puede ser atribuida a causas diferentes. Esta es la razón por la que tantas reacciones adversas (como el caso de sangramiento digestivo inducido por aspirina), permanecieron sin ser reconocidas como tales por tiempo largo. La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil, por tanto, la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. A pesar de este problema, este es un método muy útil en la generación de hipótesis con relación a las enfermedades inducidas por medicamentos. Estas hipótesis pueden estudiarse posteriormente con métodos más refinados.

#### **Frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos**

La incidencia de reacciones adversas a los medicamentos encontrada en distintos estudios varía entre el 1% y el 30%. Esta disparidad es una reflexión de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos, las diferentes poblaciones estudiadas, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos en distintos países y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos muestran que la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos en los pacientes hospitalizados (excluyendo los pacientes con reacciones leves) es entre el 10% y el 20%. La admisión de pacientes a los hospitales por causa de reacciones adversas a medicamentos es relativamente común. Varios estudios han mostrado que entre el 3% y el 7% de los pacientes son admitidos a los hospitales debido a reacciones adversas (por ejemplo, intoxicación digitalica). Alrededor del 10% al 20% de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes

hospitalizados son graves. Las muertes inducidas por medicamentos son raras y ocurren en el 0.5% y el 0.9% de los pacientes hospitalizados.

Los medicamentos señalados como los causantes más comunes de reacciones adversas varían en los diferentes estudios. Esto refleja diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recolectar la información. La mayoría de los estudios se han ejecutado en pacientes hospitalizados. En tales pacientes, la mayoría de las reacciones son causadas por glucósidos digitálicos, los diuréticos, los antimicrobianos, los anticoagulantes y los agentes antiinflamatorios no esteroidales.

### **Factores asociados con las reacciones adversas a medicamentos**

Existen muy pocos estudios bien ejecutados en los que se identifiquen los factores que predisponen a las reacciones adversas. Sin embargo, estudios epidemiológicos en pacientes hospitalizados, han identificado algunos de estos factores.

#### **Edad**

La mayoría de los estudios muestran que los ancianos (mayores de los 60 años) son más susceptibles a presentar reacciones adversas. Por ejemplo, se ha demostrado consistentemente que, en comparación con sujetos más jóvenes, los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina; son más sensibles a los analgésicos potentes; tienen un riesgo mayor de padecer toxicidad digitálica; y es más probable que desarrollen hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos. Se ha propuesto que el mecanismo más probable responsable por este incremento en susceptibilidad, sea una alteración en la eliminación de los medicamentos y/o un incremento en la sensibilidad de los receptores a las acciones de los medicamentos. Aún más, los pacientes ancianos padecen, usualmente, enfermedades concurrentes y reciben más medicamentos que los pacientes más jóvenes; ambos factores están asociados con una mayor incidencia de reacciones adversas. El recién nacido, en particular el prematuro, es también más susceptible a las reacciones adversas, probablemente como consecuencia de un desarrollo incompleto de las enzimas

responsables en la biotransformación de los medicamentos. El incremento en la toxicidad de cloranfenicol en el recién nacido se puede explicar por este mecanismo.

### **Sexo**

Varios estudios han demostrado que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por medicamentos; también parece ser que es más susceptible a los efectos tóxicos de la digoxina. En pacientes mayores de 60 años, la mujer tiene mayor probabilidad que el hombre de desarrollar sangramiento inducido por heparina.

### **Otros Factores**

Un hallazgo consistente ha sido que pacientes que reciben una terapia con múltiple medicamentos tienen una probabilidad incrementada de desarrollar reacciones adversas. Esto puede deberse al riesgo adicional asociado con el hecho de recibir varios medicamentos o a posibles interacciones medicamentos.

Un paciente con una enfermedad alérgica tiene una mayor predisposición a las reacciones adversas incluyendo reacciones que no son de naturaleza alérgica. La predisposición a reacciones de hipersensibilidad puede ser hereditaria, y familiares cercanos pueden tener un incremento en el riesgo (por ejemplo, reacciones idiosincráticas a sulfonamidas). Se ha demostrado también que pacientes que han presentado previamente una reacción adversa tienen una probabilidad mayor de presentar una nueva reacción.

La enfermedad que padece un paciente puede afectar la susceptibilidad a las reacciones adversas. Por ejemplo, una función renal alterada, predispone al paciente a reacciones adversas secundaria a medicamentos que se excretan principalmente por vía renal. La alteración de la función hepática tiene efecto similar en el caso de medicamentos que son inactivados fundamentalmente por metabolismo hepático. Sin embargo, pocos estudios de farmacovigilancia han documentado apropiadamente estas relaciones.

## Reacciones adversas importantes detectadas después del caso de la talidomida

En la Tabla 14.2 se resumen los resultados de un estudio en el que se estudiaron las reacciones adversas a los medicamentos más importantes, que se han identificado después de la detección de las anomalías congénitas causadas por la talidomida; también se muestra en ella los métodos de farmacovigilancia que contribuyeron a su descubrimiento. Es interesante el hacer notar que un procedimiento simple y económico, tal como el sistema de comunicación espontánea, a los centros de farmacovigilancia o en publicaciones médicas, de casos observados en la práctica clínica permitió la identificación de la mitad de estas reacciones.

**Tabla 14.2**

Diez reacciones adversas importantes registradas después de la reacción adversa inducida por talidomida.

Reacción Adversa	Medicamento	Método de Descubrimiento
Síndrome oculomucocutáneo	Practolol	Comunicaciones espontáneas
Tromboembolismo	Anticonceptivos orales	Caso-control
Nefropatía	Analgésicos (fenacetina)	Caso-control
Acidosis láctica	Fenformina	Estudio de cohorte
Muerte por asma	Simpaticomiméticos vía aerosol	Caso-control
Neuropatía mieloóptica subaguda	Clioquinol	Comunicaciones espontáneas
Cáncer vaginal (en hijas)	Dietiletilbestrol (adm. a la madre)	Caso-control
Anemia aplásica	Cloranfenicol	Comunicaciones espontáneas
Ictericia	Halotano	Caso-control
Fibrosis retroperitoneal	Metilsergida	Estudio de cohorte

## EVALUACION DE LA CAUSALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

El mayor problema que el médico enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas. El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente junto con otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue:

**Probada:** Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; (2) muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia con el medicamento sospechoso; (3) se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, y reaparición después de readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

**Probable:** Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; (2) muestra un patrón de respuesta conocido; (3) se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

**Posible:** Una reacción que (1) muestra una relación temporal razonable; (2) puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que (3) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

**Dudosa:** El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.



Tabla 14.3

## Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos

	Si	No	No se sabe/ No disponible	Puntaje
1. ¿Existen evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntaje Total				

Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evaluaciones hechas por los médicos, con respecto a la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos. Por ejemplo se sabe que médicos tienen desacuerdos en la evaluación de por lo menos el 50% de los casos. En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, la Escala de Probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos, es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario simple (Tabla 14.3), que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento(s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo, patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstituir el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos). Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe/no aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 (evento no relacionado al medicamento) y +13 (un evento definitivamente relacionado con el medicamento). Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria, así como también de aquellas comunicadas en la literatura médica.

Recientemente, se ha desarrollado un instrumento basado en el teorema de Bayes, para el diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, denominado BARDI. Este método considera la evaluación de la causalidad de una reacción adversa como un caso especial de una evaluación de probabilidad condicional. La aplicación de este método a la práctica clínica ha sido simplificada recientemente mediante el desarrollo de un programa computarizado denominado MacBARDI.

## **DETERMINANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS INDUCIDOS EN SERES HUMANOS POR UN MEDICAMENTO NUEVO**

La toxicidad de los medicamentos nuevos se evalúa mediante estudios en animales y en los seres humanos de acuerdo con las regulaciones discutidas en el capítulo 1. Sin embargo, los estudios toxicológicos en animales no siempre predicen la toxicidad en los seres humanos. Aún más, el descubrimiento de reacciones adversas durante los ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento, depende de una variedad de factores, entre los cuales los más importantes son: (1) la frecuencia relativa de los eventos adversos relacionados con el medicamento y los eventos adversos no relacionados con el medicamento; (2) el mecanismo de la toxicidad del medicamento (dependiente de la dosis, o no dependiente de la dosis); (3) el número de pacientes expuestos al medicamento; y (4) la metodología empleada en la detección de las reacciones adversas. Puesto que con frecuencia se desconoce la contribución y las limitaciones generadas por los factores mencionados, es importante analizar brevemente la manera en que ellos pueden influenciar el descubrimiento de enfermedades inducidas por medicamentos.

### **Frecuencia relativa de eventos adversos relacionados con medicamentos y no relacionados con medicamentos**

Las manifestaciones de las reacciones adversas a los medicamentos son generalmente inespecíficas, y la contribución del medicamento se debe diferenciar de otras etiologías posibles. Por este, el descubrimiento de una reacción adversa depende del tamaño relativo de dos riesgos del evento. El riesgo basal observado cuando el medicamento no está presente y el riesgo agregado que se presenta en los que usan el medicamento. En los casos en los que la enfermedad inducida por el medicamento es frecuente y grave, la reacción adversa se reconoce rápidamente durante el uso clínico del medicamento, y la identificación se basa principalmente en comunicaciones de casos bien documentados en publicaciones médicas y/o comunicados a los centros de farmacovigilancia. Por el contrario, cuando la enfermedad inducida por el medicamento es menos frecuente, es apropiado el conducir estudios de cohortes de

pacientes que reciben el medicamento y/o estudios caso-control retrospectivos.

### **Mecanismos de la toxicidad inducida por medicamentos**

La probabilidad de descubrir una reacción adversa puede estar determinada por el mecanismo que la produce. Como se describió anteriormente, las reacciones adversas pueden ser dosis-dependientes o independientes de la dosis. Puesto que las reacciones adversas dosis-dependientes son las más comunes, son más fáciles de detectar en las fases iniciales de los estudios en los seres humanos. Además, los estudios en animales generalmente pueden predecir la toxicidad en los seres humanos. Por el contrario, las reacciones adversas independientes de la dosis (alergia a medicamento, reacciones por causas farmacogenéticas), son peculiares a un grupo de individuos con características genéticas o inmunológicas particulares. Por tanto, estas reacciones se detectan solamente cuando el medicamento se administra a individuos con tales características. Estas reacciones se detectan raramente durante los ensayos clínicos iniciales y en general no se pueden predecir a partir de los estudios toxicológicos en animales.

### **Tamaño de la muestra requerida para detectar la enfermedad inducida por medicamentos**

Los ensayos clínicos son, generalmente, estudios a corto plazo conducidos en unos cuantos cientos de pacientes, que se realizan antes de que el medicamento sea puesto a la venta en el mercado. Por tanto en la fase previa a la venta generalizada del medicamento, se detectan solamente las reacciones adversas más comunes, agudas y dosis-dependientes. Un ejemplo dramático de las limitaciones impuestas por este factor es el caso del medicamento antipsicótico, clozapina. Este medicamento se introdujo en el mercado de Finlandia en 1975, cuando solamente se habían tratado previamente alrededor de 200 pacientes. En los primeros seis meses de uso del medicamento, después de que se había tratado un grupo de aproximadamente 3200 pacientes, se recibieron informes de 17 casos de reacciones hematológicas graves (10 casos de

agranulocitosis y 7 casos de neutropenia) enviados al centro finlandés de farmacovigilancia. Estos datos sugirieron que el riesgo de desarrollar agranulocitosis o granulocitopenia durante el tratamiento con clozapina, era aproximadamente 0.6% a 0.7% (por razones desconocidas, esta frecuencia era 21 veces más alta que en otros países). Debido a estas reacciones, el medicamento se retiró del mercado. Recientemente, otros medicamentos se han suspendido debido a seguridad inadecuada (por ejemplo, benoxaprofeno). Estos ejemplos ilustran la importancia de una vigilancia estrecha después de que un nuevo medicamento se ha puesto a la venta, sin importar la seguridad mostrada durante los ensayos clínicos. También sugieren la importancia del médico en la evaluación de un medicamento recientemente introducido, mediante el informe voluntario a los centros nacionales de farmacovigilancia, de las reacciones adversas observadas. Ninguno de los métodos para detectar reacciones adversas actualmente disponibles, podría haber predicho tales reacciones; solamente la administración del medicamento a un número suficiente de pacientes resultó en su descubrimiento.

#### **Métodos para evaluar las reacciones adversas a los medicamentos**

Existen diversos métodos para recolectar información sobre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Estos procedimientos incluyen entrevistas estructuradas y no estructuradas, exámenes fisiológicos y físico, y pruebas de laboratorio. Los procedimientos utilizados más frecuentemente son la entrevista no estructurada, diseñada para eliminar la sugerencia de reacciones adversas al paciente, y una lista estructurada de síntomas. La frecuencia con que se observan los síntomas recolectados mediante el uso de estos procedimientos se compara con los síntomas observados durante la administración de placebo. Los síntomas que se detectan más comúnmente con el medicamento investigado, se consideran posibles reacciones adversas. Sin embargo, es importante recordar que las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas son usualmente inespecíficas y que las asociaciones detectadas entre medicamentos y efectos adversos, basadas exclusivamente en diferencias de frecuencia de eventos en pacientes tratados y no tratados con el medicamento, son difíciles de interpretar. Por tanto, a pesar de

los métodos mencionadas arriba, una evaluación más definitiva de los casos individuales de posibles reacciones adversas sólo se puede verificar mediante el uso de los procedimientos para evaluar causalidad mencionados previamente.

La detección de las reacciones adversas también depende de la frecuencia de las evaluaciones y de la validez, reproducibilidad y sensibilidad de los métodos empleados. Teóricamente, si se realizan evaluaciones frecuentes, utilizando un método sensible, todos los eventos adversos se deberían detectar. En la práctica, tal procedimiento no existe. Sin embargo, el registro sistemático de todos los eventos adversos que ocurren durante los estudios clínicos de un medicamento, aumenta la probabilidad de detectar estas reacciones.

#### **CONCLUSIONES**

La detección y evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos depende de la información recolectada durante los estudios preclínicos y clínicos. Las reacciones dosis-dependientes, agudas y más comunes se detectan generalmente antes de que el medicamento sea puesto a la venta en el mercado. Sin embargo, reacciones adversas raras, o las manifestaciones de toxicidad crónica, puede que se hagan aparentes, solamente después de que el medicamento se ha usado en un número suficiente de pacientes por un período prolongado. Una evaluación definitiva de casos individuales de reacciones adversas debe incluir la Escala de Probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos o métodos similares. Debido a que el conocimiento acerca de la toxicidad clínica de un medicamento nuevo siempre es incompleta al momento de introducirlo en el mercado se hace necesaria una investigación postmercado de la frecuencia y determinantes de las reacciones adversas.

#### **REFERENCIAS**

1. Bakke OM, Wardell WM, Lasagna L. Drug discontinuations in the United Kingdom and the United States, 1974 to 1983: issues of safety. Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 559-567.

2. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed. London: Oxford University Press, 1985.
3. Dukes MNG, ed Meyler's side effects of drugs. Vol. 10 Amsterdam: Excerta Medica, 1984.
4. Fletcher AP. Drug safety tests and subsequent clinical experience. J R Soc Med 1978; 71: 693-696.
5. Jick H. The discovery of drug-induced illness. N Engl J Med 1977; 296: 481-485.
6. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. JAMA 1975; 234: 1236-1241.
7. Lane DA, Kramer MS, Hutchison TA, et al. The causality assessment of adverse drug reactions using the Bayesian approach. Pharm Med 1987; 2: 265-283.
8. Naranjo CA. A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reactions. Drug Info J 1986; 20: 387-393.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. Difficulties in assessing adverse drug reactions in clinical trials. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1982; 6: 651-657.
11. Naranjo CA, Busto U, Janecek E, et al. An intensive drug monitoring study suggesting possible clinical irrelevance of impaired drug disposition in liver disease. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 451-458.
12. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. Ann Intern Med 1986; 105: 179-184.

13. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. I. What have been the important adverse reactions since thalidomide? Br Med J 1983; 286: 199-202.
14. Naranjo CA, Jones JK. Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Impact on Drug Development and Clinical Use After Marketing. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1990.
15. Naranjo CA, Lane D, Ho-Asjoe M, Lanctot KL. A Bayesian assessment of idiosyncratic adverse reactions to new drugs: Guillain-Barre syndrome and zimeldine. J Clin Pharmacology 1990; (30)2: 174-180.
16. Lanctot KL, Naranjo CA. Using microcomputers to simplify the Bayesian causality assessment of adverse drug reactions. Pharmaceut Med 1990; (4)3: 185-195.
17. Naranjo CA, Lanctot KL, Lane DA. The Bayesian differential diagnosis of neutropenia associated with antiarrhythmic agents. J Clin Pharmacol 1990; 30: 1120-1127.



## CAPITULO 15

## UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Usosa E. Busto y Claudio A. Naranjo

## INTRODUCCION

El incremento en el número de fármacos disponibles, junto con el creciente hábito de buscar la prescripción de medicamentos incluso por males menores han tenido el efecto indeseable de hacer que los medicamentos no siempre se usen de la manera más apropiada. En la literatura se ha discutido detalladamente el uso frecuente y el costo significativo de los medicamentos. También está bien documentada la relación existente entre la morbilidad, la mortalidad y la prescripción irracional (1, 2).

El uso racional de medicamentos implica obtener el mejor efecto, con el menor número de fármacos, durante el periodo de tiempo más corto posible y con un costo razonable (3). Aunque parece fácil lograrlo, la práctica ha demostrado que rara vez los medicamentos se usan racionalmente. A pesar de los numerosos esfuerzos destinados a mejorar el uso de medicamentos, aún estamos lejos de lograr soluciones satisfactorias. Una de las principales razones de esta situación radica en la falta, en muchos países, de fuentes confiables de información sobre el uso de fármacos. Desde hace tiempo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de establecer una política nacional de medicamentos y la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya estudios de utilización de medicamentos (4).

Los estudios adecuados de utilización de medicamentos han demostrado que son herramientas valiosas para observar el uso de fármacos a través del tiempo, identificar problemas potenciales asociados al uso de medicamentos y evaluar los efectos de las intervenciones reguladoras y educacionales. Tales estudios implican la recolección de los datos relevantes sobre uso de fármacos, su organización y análisis por científicos competentes y finalmente, la toma de decisiones adecuadas destinadas a un uso más racional de medicamentos. El próximo paso es la implementación y la re-evaluación de las decisiones, seguida por los reajustes necesarios (4, 5).

Los estudios de utilización de medicamentos, han tomado distintos caminos en Europa y en los Estados Unidos de América.

Cada sistema tiene sus ventajas y desventajas y se pueden usar para propósitos diferentes. Ambos tipos de estudios son valiosos y complementarios y uno puede validar al otro y ayudar en su interpretación.

El propósito de este capítulo es analizar estos dos tipos de estudios de utilización y discutir sus ventajas y desventajas. Dentro de un país o entre países, las circunstancias individuales o de grupo pueden variar, razón por la cual, se necesitan diferentes maneras de abordar el problema del uso de fármacos y sus prioridades. Se ha dejado a elección del lector la estrategia metodológica particular o las combinaciones de estrategias a seguir para desarrollar e implementar los estudios de utilización de medicamentos.

#### **ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS ORIENTADOS A POBLACIONES**

Como resultado de un incremento desproporcionado en el costo de los medicamentos en relación el aumento del producto nacional bruto observado en los países europeos durante la década de los sesenta, se realizó en 1969, en Oslo, un Simposio de la Organización Mundial de la Salud (OMS/Europa) sobre utilización de medicamentos. Se estableció entonces el Grupo de Investigación de la Utilización de Medicamentos de la OMS (DURG en su sigla en inglés) y desde entonces, se ha adquirido una amplia experiencia sobre como estudiar el uso de medicamentos (4, 5). Ese grupo organizó varios estudios destinados a comparar la cantidad de medicamentos empleada en diferentes países, entre condado y condado y/o entre otras jurisdicciones geográficas. Se observaron variaciones geográficas considerables en el consumo de medicamentos, tanto nacional como internacionalmente, y para complicar la situación, los datos obtenidos en los diferentes países no eran directamente comparables. Para resolver este último problema se desarrolló una metodología uniforme: el Nordic Council on Medicines (Consejo Nórdico sobre Medicamentos), en colaboración con el Grupo de Investigación de la Utilización de Medicamentos de la OMS, estableció una medida de utilización de medicamentos en unidades internacionalmente reconocidas.

Esta unidad, la Dosis Diaria Definida (DDD), sirve de base para comparar datos y es independiente de las diferencias internacionales en los precios y en las formas farmacéuticas. La

DDD se define como "la dosis promedio diaria de mantención de un medicamento usado para su indicación principal en el adulto". Es una unidad técnica de medición. Generalmente, el consumo de medicamentos se expresa en DDD/por 1,000 habitantes/día y esta expresión entrega una estimación de los pacientes que podrían estar usando un determinado fármaco. Por esta razón, la DDD se aplica a varios tipos de estadísticas disponibles sobre utilización de medicamentos, que incluyen las ventas totales de fármacos, la venta de medicamentos a los hospitales y farmacias, encuestas de las prescripciones y encuestas de diagnósticos y tratamientos. La mayoría de los países dispone de alguna de estas estadísticas o tiene un acceso razonable a ellas. El Nordic Council on Medicines y el Grupo de Investigación de la Utilización de Medicamentos de la OMS, han preparado las DDD estándares, definiciones de consenso para expresar las DDDs y las recomendaciones para establecerlas.

La Tabla 15.1 muestra una página del Nordic Council on Medicines, documento que publica las DDDs de la mayoría de los medicamentos disponibles en los países nórdicos.

**Tabla 15.1**

Ejemplo de la clasificación de medicamentos y sus DDDs correspondientes hecha por el Nordic Council on Medicines

**N 05 Psycholeptics**

**N 05 B Tranquillizers**

**N 05 B A Benzodiazepine derivatives**

01 Diazepam	Apozepam «AL» klyσμα, tabl., inj., mikst. ....	DFIS	10 mg	
	Diapam «Orion» tabl., inj., supp., mikst. ....	F		
	Diazal «Salméd» tabl. ....	F		
	Diazemuls «KabiVitrum» inj. ....	DFINS		
	Diazepam «D.A.» supp., tabl. ....	D		
	Diazepam «Delta» tabl. ....	I		
	Diazepam «Lyfjaverslun ríkisins» tabl. ....	I		
	Diazepam «Stefan Thorarensen» tabl. ....	I		
	Sedipam «Medica» tabl., inj., supp., mikst. ....	F		
	Stesolid «Dumex» inj., tabl., supp., mikst., klyσμα ....	DFINS		
	Stesolid «Rohto» tabl. ....	F		
	Stesolid mr «Dumex» inj. ....	FN		
	Tensopam «Pharmacal» inj., tabl. ....	F		
	Valium «Roche» inj., supp., tabl., mikst. ....	DFINS		
	Valium CR «Roche» kaps. ....	F		
	Vival «AL» inj., tabl., mikst., klyσμα ....	N		
02 Chlordiazepoxide	Klopoxid «D.A.» tabl. ....	D	30 mg	O
	Klordiazepoxid «Delta» tabl. ....	I	50 mg	P
	Librium «Roche» t inj., tabl., kaps. ....	DFINS		
	Risolid «Dumex» tabl. ....	DFINS		
03 Medazepam	Nobrium «Roche» kaps. ....	DFIN	20 mg	
	Vegatar «Orion» tabl. ....	F		

### Categorías terapéuticas

Para los estudios de utilización de medicamentos se ha usado la clasificación Anátomo-Terapéutico-Química (ATC). La OMS ha recomendado este sistema para los estudios de utilización de medicamentos, para así poder comparar datos provenientes de todo el mundo.

Por ejemplo, en el contexto del esquema ATC, el diazepam (ver Tabla 15.1) está clasificado como N 05 BA01, donde:

N = Sistema Nervioso Central

05 = Psicotrópico

B = Tranquilizante

A = Benzodiazepina

01 = Benzodiazepina particular (en este caso, diazepam)

A continuación se listan los diferentes preparados farmacéuticos, incluyendo las diferentes formas farmacéuticas (comprimidos, inyectables, supositorios, etc.), seguidas del país (o países) en que están disponibles.

También se indica la DDD para el medicamento en particular (10 mg en el caso de diazepam) y por último, cuando es apropiado, se indica la vía de administración. En la Tabla 15.1, por ejemplo, el clordiazepóxido tiene diferentes DDDs según sea la vía de administración (30 mg para la vía oral, 50 mg para la parenteral).

### Cálculo de las DDDs/1,000 hab/día

El siguiente es un ejemplo de ese cálculo:

Un medicamento (X) (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) tiene ventas anuales de 200,000,000 comprimidos (300 mg en cada comprimido). El Nordic Council on Medicines ha establecido que la DDD del ácido acetilsalicílico es de 3 g. Entonces:

$$\text{Número de DDDs del medicamento X} = \frac{200,000,000 \cdot 300}{3,000}$$

donde, 200,000,000 es la venta anual total, 300 es la dosis unitaria por comprimido y 3,000 es la DDD establecida (en miligramos). Por esta razón:

$$\text{Número de DDDs del Medicamento X} = 20,000,000$$

Para calcular la utilización de un medicamento en DDDs/1,000 habitantes/día:

$$\# \text{ de DDDs/1,000 habitantes/día} = \frac{20,000,000 \cdot 1,000}{365 \times 25,000,000} = 2.2$$

donde, 25,000,000 es la población del país y 365 es el número de días por año.

**Tabla 15.2**

Ejemplo de cálculo de DDDs/1000 lab/día para una clase de medicamentos

**BARBITURICOS\***

	CONT. (mg)	#COMP CANT (ml)	FARMACIA		HOSPITAL		TOTAL (en millones)
	CONC(mg/ml)		#UNID.	TOTAL # mg	#UNID.	TOTAL #mg	
<b>AMOBARB-SECOBARB</b>							
Lilly	200	500	1.9	190.000		0.000	
	200	100	2.9	58.000		0.000	
	100	500	3.9	195.000	0.1	5.000	
	100	100	4.9	49.000	0.2	2.000	
<b>TOTAL</b>				492.000		7.000	0 499.000
<b>SECOBARBITAL</b>							
Lilly	100	500	5.9	295.000	0.3	15.000	
	100	100	6.9	69.000	0.4	4.000	
	50	100	7.9	39.500	0.5	2.500	
	50	500	8.9	222.500		0.000	
	30	100	7.9	23.700		0.000	
Novopharm	100	100	6.9	69.000		0.000	
	100	1000	5.9	590.000		0.000	
	100	500	4.9	245.000		0.000	
	100	100	3.9	39.000		0.000	
<b>TOTAL</b>				1592.700		21.500	0 1614.200

\* Las cantidades usadas en esta tabla son ficticias y no corresponden a cálculos de datos reales.

Luego los datos se agrupan por cada preparado diferente del medicamento, grupo y clase de medicamento. En las Tabla 15.2 y Tabla 15.3 se muestran ejemplos ficticios de estos cálculos para que el lector observe la organización de los datos. El paso siguiente es seguir los datos de uso del medicamentos a través del tiempo y hacer comparaciones entre diversas áreas geográficas (países o provincias).

Tabla 15.3

Resumen Barbituricos - 1984

MEDICAMENTO	FORMA	CANT. VEND.*	DDD	#DDD	DDD/1000 /DIA**	TOTAL
amobarb-secobarb	O	499.000	100	4.990	0.542	
secobarbital	O	1614.200	100	16.142	1.755	
amobarbital	O	374.000	100	3.740	0.407	
pentobarbital	O,R	303.072	100	3.031	0.329	
pentobarbital	P	0.250	100	0.002	0	
fenobarbital	O,P	1525.350	100	15.253	1.658	
pentobarb-carbromal	O		1	0.000	0	
butobarbital	O	38.700	150	0.258	0.028	
mefobarbital	O	54.600	100	0.546	0.059	
heptobarbital	O	46.000	200	0.230	0.025	
						4.803

O=oral; R=rectal; P=parenteral

\* Las cantidades usadas en esta tabla son ficticias y no corresponden a cálculos de datos reales.

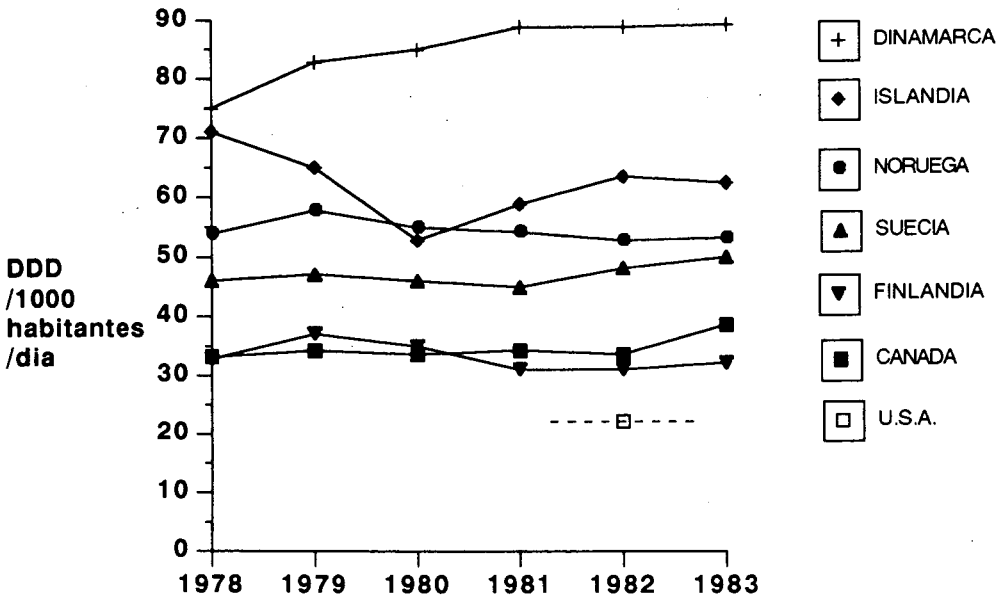
\*\*Factor=0.1087

La Figura 15.1 muestra claramente la utilidad de los estudios de utilización de medicamentos. Esta figura muestra el uso comparativo de las benzodiazepinas en cinco países nórdicos, Canadá y los Estados Unidos. Algunos aspectos de estos datos son interesantes. En primer lugar, se pueden observar grandes variaciones internacionales en el uso de benzodiazepinas. Por ejemplo, en 1984, en Dinamarca se usó cuatro veces más benzodiazepinas que en los Estados Unidos. El uso racional de benzodiazepinas (o de cualquier otro medicamento) siempre deber interpretarse en el contexto de los síntomas (o enfermedades) para los que se prescriben (en este caso, ansiedad, insomnio). Como las grandes variaciones entre países en el uso de benzodiazepinas no pueden explicarse por diferencias en las prevalencias de la ansiedad y el insomnio, o por las características demográficas de la población, estos datos sugieren que el uso de benzodiazepinas no siempre corresponde a una terapia racional.

En segundo lugar, se hace evidente al mirar la figura que los patrones de uso de las benzodiazepinas se pueden seguir fácilmente a través de los años, y que es posible detectar los cambios en esos patrones. Por ejemplo, en Islandia, el 20% de reducción observado en 1980 en el uso de benzodiazepinas (ver Figura 15.1) es, en parte, el resultado de una intervención reguladora del

gobierno. En Canadá, el análisis posterior de estos datos mostró que el aumento en el uso entre 1983 y 1984, fue un reflejo directo del incremento en el uso de benzodiazepinas de vida media corta (esto es, de aquellas con vidas medias inferiores a 15 horas). Este hallazgo tiene importancia pues se pudo relacionar este incremento en el uso de este tipo de benzodiazepinas con aumentos en la morbilidad (dependencia en este caso) con estos medicamentos.

### USO DE BENZODIAZEPINAS EN PAISES NORDICOS Y NORTEAMERICANOS



Modificada de Busto U et al. Can Med Assoc J 1989; 141: 917-921.

**Figura 15.1**

Uso de benzodiazepinas (expresado en DDD/1,000 hab/día) en los países nórdicos y norteamericanos entre 1978 y 1983.

Aunque la figura ilustra claramente cómo los estudios de utilización de medicamentos pueden ayudar a detectar y evaluar diferencias en el uso de medicamentos, medir los efectos de intervenciones gubernamentales e identificar áreas que necesitan estudiarse más, es obligatorio hacer una interpretación cuidadosa de los datos derivados de estos estudios. Por ejemplo, cuando

interpretamos la cifra de 2.2 DDDs/1,000 hab/día, siempre debería tenerse en cuenta que el cálculo de las DDDs se hace para toda la población, incluyendo grupos de todas las edades, aún cuando el uso del medicamento puede estar confinado a un solo grupo (por ejemplo, contraceptivos orales, productos pediátricos). Cuando se usan datos de venta de medicamentos, siempre debe recordarse que no necesariamente todos los medicamentos que se venden se consumen y que este tipo de datos no indica cómo se usó un medicamento en particular (por ejemplo, el consumo de algunos medicamentos es esporádico, mientras que otros se usan en forma crónica). También, como no tendremos indicación de quién usa una clase particular de medicamentos y en qué dosis, puede ser necesario hacer un seguimiento específico para obtener información más precisa sobre la manera de usar el medicamento.

Por esta razón, los resultados obtenidos a partir de estos estudios sólo representan una primera aproximación a la solución de problemas más complejos de análisis del riesgo-beneficio de los medicamentos. Sin embargo, aún con las limitaciones antes mencionadas, las ventajas de esta metodología son evidentes: es internacionalmente reconocida y recomendada por la OMS porque permite comparaciones usando un estándar común, y los estudios son relativamente fáciles y baratos de realizar. De ahí que se necesita destinar menos recursos para la implementación de estos estudios. Actualmente, los estudios de utilización de medicamentos orientados a la población son herramientas muy valiosas para todos aquellos que están implicados en el desarrollo de políticas de medicamentos y planes de salud, y en las respectivas tomas de decisiones.

Hasta ahora, los países en desarrollo han realizado muy pocos estudios de utilización de medicamentos empleando esta metodología. Los problemas, aparentemente, se relacionan con el acceso limitado a los datos más fundamentales sobre los medicamentos en el mercado, a las estadísticas de ventas y las auditorías de las prescripciones. Estos problemas parecen ser de tal magnitud que se hace muy difícil conducir este tipo de estudios. Uno de los desafíos mayores es cómo desarrollar (u obtener acceso a) registros y estadísticas apropiadas y desarrollar planes realistas para metas a corto y largo plazo en las políticas de medicamentos, incluyendo las necesidades y posibilidades de ayuda externa (4).



Otro desafío para los países en desarrollo que presenta este tipo de estudios de utilización de medicamentos es el gran número de productos combinados disponibles en estos países. Como en los países escandinavos hay menos productos combinados que en los países en desarrollo, no existen las DDDs de muchos productos en el mercado mundial. El Nordic Council on Medicines tiene algunas recomendaciones que sugieren como asignar las DDDs para los preparados combinados en que, por varias razones, la DDD no puede usarse. En estos casos debería usarse la unidad ED (dosis simple). No se tiene aún la suficiente experiencia sobre como manejar, organizar e interpretar estos datos y será necesario desarrollar métodos que subsanen estas limitaciones.

En los casos de productos combinados, también será más difícil hacer comparaciones internacionales, ya que antes de conducir los estudios de utilización de medicamentos, será necesario desarrollar e implementar estrategias de cómo manejar los productos con múltiples medicamentos y otros problemas específicos del área geográfica.

En cualquier caso, el creciente número de medicamentos nuevos, la complejidad creciente de esos medicamentos y la prescripción menos que racional, asegura que los estudios de uso de medicamentos para identificar las deficiencias y desarrollar estrategias para corregirlas, deberían ser componentes esenciales de las políticas de atención en salud.

#### **ESTUDIOS ORIENTADOS A LOS PACIENTES**

En los Estados Unidos se ha empleado una metodología diferente para realizar estudios de utilización de medicamentos: el sistema de revisión de la utilización de medicamentos (DUR en la sigla inglesa). La revisión de la utilización de medicamentos es "un programa autorizado, estructurado y continuo que revisa, analiza e interpreta los patrones (tasas y costos) del uso de medicamentos en un determinado sistema de atención en salud, comparándolos con estándares predeterminados" (5). A partir de esta definición está claro que hay diferencias esenciales entre estos estudios y el sistema de las DDDs de los estudios, mayoritariamente europeos, descritos más arriba.

En primer lugar, la revisión de la utilización de medicamentos se centra en un nivel individual. Dependiendo del propósito, los DUR se diseñan para asegurar que se seleccionó la terapia óptima para un paciente individual, con la dosis más efectiva, esquema posológico, etc. Se entiende que se considera el estado de salud del paciente, la patología concomitante, otras terapias, alergias, etc.

La DUR puede usarse como herramienta para examinar las características de la prescripción por parte de los médicos. En este sistema puede identificarse fácilmente los médicos que hacen prescripciones caras, aquellos que usan una alta proporción de medicamentos combinados, etc. y por ésto, si se descubren prácticas no racionales, puede servir para educar a esos médicos.

La segunda diferencia entre DUR y estudios de utilización de medicamentos a través de DDDs, es que el DUR está destinado a "un determinado sistema de atención en salud". Los criterios desarrollados para un uso amplio deben adaptarse, cuando sea necesario, para satisfacer las necesidades de un medio en particular. Por esta razón, los sistemas DUR variarán si están destinados para un hospital comunitario o un centro de atención crónica o si es para pacientes internados u ambulatorios, etc.

En 1960, el Health, Education and Welfare Task Force Committee de los Estados Unidos identificó los objetivos de los DUR: Las revisiones de utilización apuntan primeramente hacia la prescripción racional de los medicamentos y la consecuente mejoría en la calidad del cuidado del paciente, y en segundo lugar, hacia la minimización de los gastos innecesarios (6). Es preciso hacer notar que la calidad del cuidado del paciente es el objetivo principal y que la reducción de los costos es secundaria. Es posible que la terapia más apropiada pueda hacer aumentar los costos del tratamiento con medicamentos, mientras hace reducir otros (por ejemplo, duración de la hospitalización).

Una de las ventajas de los DUR es que requiere de una activa interacción entre los profesionales de la salud y entrega buenas oportunidades para el trabajo en equipo y la investigación.

El proceso de diseñar y aplicar un DUR bien elaborado es bastante complejo y siempre hay ciertos elementos que deben considerarse. La Tabla 15.3 muestra las etapas para desarrollar un programa DUR (7).

**Tabla 15.3**

Etapas del desarrollo de un programa de revisión de utilización de medicamentos (DUR)

---

1. Definición del programa
  2. Desarrollo de medidas adecuadas de calidad
  3. Recolección de los datos
  4. Análisis de los datos
  5. Evaluación de los resultados
  6. Implementación de acciones correctivas
  7. Reevaluación del uso de medicamentos
- 

#### **Definición del programa**

Ningún DUR puede revisar todos los medicamentos usados en una institución. Por esta razón, para mantener una relación costo-eficacia razonable, se debería comenzar con las clases de medicamentos que se han demostrado como causas más posibles de problemas, o con aquellos cuyo uso es posible mejorar. Primero hay que seleccionar uno o dos medicamentos o clases de medicamentos y solo expandirse cuando el DUR está bien establecido y ha tenido una buena aceptación.

#### **Desarrollo de medidas apropiadas de calidad**

Cómo se explicó arriba, un DUR bien planeado compara el uso de medicamentos en un centro de salud con estándares predeterminados. Si la forma de medir la calidad de la terapia es muy vaga, o está basada en principios terapéuticos erróneos o difíciles de aplicar, el proceso completo puede llegar a conclusiones incorrectas. Generalmente se recomienda desarrollar criterios escritos explícitos (objetivos) que se puedan aplicar, en forma sistemática y confiable, por diferentes personas.

Estos criterios se pueden desarrollar por una institución en particular, o también se pueden basar en criterios modificados de los ya previamente desarrollados y publicados. En la literatura se dispone de ejemplos de criterios publicados para los medicamentos psicotrópicos (8) y para la profilaxis con antibióticos en cirugía (9), entre otros. Si uno tiene que desarrollar los criterios, es mejor hacerlo como un esfuerzo de

equipo que incluye a médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud y administrativos. En el Apéndice se da un ejemplo de cómo se pueden desarrollar y organizar estos criterios.

La implementación de los programas DUR es cara pues requiere de personal calificado que desarrolle los criterios, recolecte adecuadamente los datos y los interprete. El proceso completo es un trabajo muy intensivo. Antes de desarrollar un programa DUR debería hacerse una cuidadosa evaluación del costo/beneficio de la implementación. Si se toma la decisión de desarrollar y llevar a cabo un DUR, es obligatorio contar con la adecuada autorización del hospital o de la administración institucional y también, debería reflejar un compromiso de facilitar recursos, tanto para conducir el programa como para implementar las acciones correctivas sugeridas por los hallazgos. Sin embargo, aunque el costo de los programas DUR es alto, habrá un interés creciente en ellos, ya que se ha demostrado que permiten mejorar la calidad del cuidados de la salud.

### **Recolección de los datos**

La recolección de los datos para comparar patrones actuales de uso con los criterios establecidos por el DUR, puede hacerse en forma retrospectiva, concomitante o prospectiva. La mayoría de los DUR son retrospectivos y tienen el problema que la calidad de los datos recolectados está limitada por la calidad de la información ingresada a las fichas de los pacientes. Sin embargo, los DUR retrospectivos son más baratos que los prospectivos. Las revisiones prospectivas tienen como ventaja un posible beneficio inmediato en la calidad del cuidado de un paciente particular, para el cual se ordenó una terapia sub-óptima.

El uso de computadores en los hospitales tendrá un impacto importante sobre los DUR. Está claro que un computador puede identificar en segundos, por ejemplo, todos los pacientes que han recibido diazepam en los últimos 3 meses, un trabajo que necesita de semanas cuando se hace manualmente. Sin embargo, la capacidad de un computador para buscar, ordenar y organizar datos, es sólo tan buena como lo permite el manejo básico de los datos. La capacidad de generar informes por medio de un computador permitirá que el DUR produzca datos para cualquier tipo de medicamentos, enfermedad, paciente, médico, etc. Sin embargo, esta capacidad

sólo existe con algunos sistemas y programas, y, por esta razón, esta es una característica que debe investigarse antes de comprar un computador.

También puede preverse el uso de computadores para entrar directamente los datos desde un terminal en la estación de enfermería. Esto eliminará la necesidad de papeleos, formularios de recolección de datos, etc. Probablemente el sistema ideal permitirá programar todos los criterios del DUR directamente en la memoria del computador y cuando aparezca un problema (esto es, una violación del estándar apropiado), se avisará al profesional de la salud sobre ese evento y entonces, se tomará la acción que corresponda.

Aunque esta tecnología computacional aún no es inminente, el profesional de la salud bien informado debería estar en conocimiento de los adelantos en esta área. Mientras la mayoría de los programas DUR puede comenzarse y desarrollarse con sistemas manuales de recolección de datos, sería ventajoso desarrollarlos con la flexibilidad necesaria como para adaptarlos a varios niveles de computarización, tan pronto como se disponga de esta capacidad.

### **Análisis de los datos**

Una vez que se han recolectado los datos, es necesario organizarlos y analizarlos de modo que tengan significado. Esto implica mostrar los datos de modo que revelen los patrones de uso. Por ejemplo, podrían analizarse por uso y médico, por enfermedad y uso, o por características de los pacientes y utilización de medicamentos. En este punto, la meta es encontrar situaciones que se desvían de los criterios establecidos.

### **Evaluación de los resultados**

El objetivo principal de los estudios DUR es poder recolectar apropiadamente los datos, en una forma que permita revisar los patrones de uso del medicamento en cuestión.

Los resultados deberían interpretarse y examinarse en busca de evidencia de problemas específicos. Una vez que, a través de la adecuada evaluación de los resultados, se ha identificado el problema, es importante determinar por qué existe ese problema.

Esta actividad de interpretación y evaluación requiere de la cooperación estrecha de otros profesionales de la salud, especialmente de aquellos que trabajan en un campo particular (por ejemplo, cardiología, pediatría).

### **Iniciación de acciones correctivas**

Hay muchas acciones posibles para solucionar un problema y la más adecuada depende de la situación. Ocasionalmente, el solo hecho de compartir los resultados del programa DUR puede resultar en un cambio en el patrón de uso del medicamento. Sin embargo, generalmente, el intento de corregir el problema incluye intervenciones educacionales, a veces con advertencias apropiadas. Las intervenciones reguladores (por ejemplo, aprobación especial de las prescripciones) es otra alternativa y generalmente implica una implementación de guías específicas hechas por personas o comités con autoridad apropiada para hacerlas (por ejemplo, Comité de Farmacia y Terapéutica).

### **Reevaluación del uso de medicamentos**

Una vez que se completa la acción correctiva es necesario reevaluar el éxito de cualquier programa en cuanto al impacto que tuvo sobre la utilización de medicamentos. Uno debe permitir que transcurra suficiente tiempo para que las acciones correctivas surtan efecto. Aún cuando no hay un intervalo óptimo de tiempo, la mayoría de los estudios de reevaluación se hacen 3 a 12 meses después de aplicada la acción correctiva.

Sólo después de una reevaluación adecuada, uno puede decir que la acción o plan correctivo tuvo éxito. Si la reevaluación no corrobora la eficacia del plan diseñado para corregir el problema, deberían explorarse y evaluarse planes o acciones alternativas.

Desarrollar un programa DUR de calidad es una tarea difícil y requiere de bastante tiempo y esfuerzo de diferentes personas. Aunque los costos pueden ser altos, los DUR entregan información sobre terapias individuales de los pacientes y sobre los hábitos de prescripción de los diferentes médicos, mientras que los estudios de utilización con metodología DDD son incapaces de descubrirlas, excepto si el sistema de salud es muy amplio y está bien organizado.

En resumen, actualmente los estudios de utilización de medicamentos son un componente esencial de los sistemas de salud, pues ayudan a monitorizar el uso de medicamentos a través del tiempo, identificar problemas y monitorizar el efecto de diferentes intervenciones que apuntan hacia un uso más racional de medicamentos. Existen varios tipos de estudios, pero los dos usados más frecuentemente son los estudios de utilización de medicamentos orientados a las poblaciones y las revisiones de utilización de medicamentos (DUR). Con el propósito de incentivar el uso racional de medicamentos, pueden usarse ambos tipos de estudios de utilización pues son complementarios. La estrategia adecuada a seguir dependerá de circunstancias individuales y de condiciones específicas de cada zona geográfica.

#### REFERENCIAS

1. Gross F. Drug Utilization - Theory and Practice. Eur J Clin Pharmacol 1981; 19: 287-394.
2. Silverman M, Lee FR, Lydecker M. Pills and the public purse. Berkeley: University of California Press, 1981.
3. World Health Organization (1986) Conference of experts on the rational use of drugs. Nairobi, Kenya, 25-29 November 1985. Report of the Director General A 39/12, February 10, WHO.
4. Baksaas I, Lunde KM. National drug policies: The need for drug utilization studies. Trends in Pharmacological Sciences (TIPS) 1986; 7: 331-334.
5. Bergman U, Grimsson A, Walika AHW, Westerholm B (eds.). Studies in drug utilization: methods and applications. WHO Ref Publ Euro Ser 1984; No. 8; pp. 1-1850.
6. Brodie DC, Smith WE. Constructing a conceptual model of drug utilization review. Hospitals 1976; 50: 143-144.

7. Department of Health, Education and Welfare. Final report, Task Force on Prescription Drugs. Washington, DC, US Government Printing Office 1969.
  
8. Kirking DM. Utilization Review. In: Brown TR, Smith MC, eds. Handbook of Institutional Pharmacy Practice: second edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 449-463.



**APENDICE**

**REVISION DE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS  
NITROGLICERINA**

Fecha de admisión \_\_\_\_\_ Paciente \_\_\_\_\_  
 Servicio \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_  
 Pieza \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

1. Indicación del uso: Indique la respuesta apropiada  
 Angina (ver resumen de Si - No -  
 Alta o las órdenes médicas)

2. Administración:  
 a) Nitroglicerina indicada en:  
 Dosis \_\_\_\_\_ Fecha de  
 administración \_\_\_\_\_  
 (revisar la orden médica)

b) Nitroglicerina recibida en:  
 Dosis \_\_\_\_\_ Frecuencia de  
 administración \_\_\_\_\_

c) Se administró la Nitroglicerina tal como se indicó? Si - No -

d) Se dió por vía sublingual? Si - No -

3. Monitorización del paciente  
 Se hizo lo siguiente?

a) Al menos una vez?  
 -Electrocardiograma? Si - No -  
 -Hemoglobina? Si - No -

b) Una vez a la semana y cada vez que se usó nitroglicerina?  
 -Presión sanguínea? Si - No -  
 -Pulso? Si - No -

c) El episodio de angina, se señaló en la ficha del paciente cada vez que en la hoja de administración se anotó la nitroglicerina? Si - No -

4. Problemas posibles

a) 1. El dolor al pecho duró 5 o más minutos después de administrar la nitroglicerina? Si - No -

2. Hubo ocasiones en que la nitroglicerina no alivió el dolor anginoso? Si - No -
3. Hubo aumento en la frecuencia o gravedad de los ataques de angina? Si - No -

Si en la parte a de la pregunta 3 hubo alguna respuesta afirmativa, por favor continúe, si no fue así, deténgase aquí.

- b) Es el paciente diabético o tiene signos de reacción a la insulina? (revisar las notas médicas y de enfermería) Si - No -
- c) Tiene el paciente una condición tiroidea? (revisar las notas médicas y de alta) Si - No -
- d) Está recibiendo el paciente alguno de los siguientes medicamentos? (revisar las órdenes médicas y las hojas de medicamentos)
- Propranolol (Inderal) Si - No -
  - Hidralazina (Apresolina) Si - No -
  - D-tiroxina Si - No -
  - Agentes simpaticomiméticos como isoprotenerol, epinefrina, medicamentos para el resfrío, etc. Si - No -
- e) Se almacenaron adecuadamente los comprimidos de nitroglicerina? (revisar el estante de medicamentos) Si - No -

La nitroglicerina se reemplazó apropiadamente por un stock nuevo? (revisar la fecha de vencimiento en el frasco) Si - No -

Iniciales de quien responde \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

---

\*Modificado de: Kabat et al. Drug Utilization Review en Skilled Nursing Facilities. Washington D.C. US Government Printing Office, November 1975.

## CAPITULO 16

**IMPORTANCIA DE LA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES EN LA PROMOCION DE UNA TERAPIA RACIONAL.**

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

**INTRODUCCION**

El objetivo de la enseñanza de la farmacología clínica es el promover la prescripción y el uso racional de los medicamentos. La selección y el uso de los medicamentos se debe hacer de acuerdo con la información científica disponible acerca de la farmacología clínica del (de los) medicamento(s) en consideración y después de la evaluación de la relación entre los efectos terapéuticos y tóxicos de tal medicamento. Sin embargo, la prescripción irracional o inadecuada de medicamentos ocurre muy a menudo. En este capítulo analizaremos los tipos y causas de la prescripción irracional; las formas en que se puede promover la prescripción racional y el papel que la lista de los medicamentos esenciales puede jugar en el logro de este objetivo.

**PRESCRIPCION IRRACIONAL****Razones de la prescripción irracional**

Los médicos y otros trabajadores de salud , tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, pueden prescribir medicamentos de manera irracional debido a una variedad de razones, que incluyen las siguientes:

1. Formación inadecuada en farmacología clínica y en los principios básicos fundamentales necesarios para entender la prescripción racional de medicamentos.
2. Falta de educación continuada, de supervisión y de revisión crítica de la forma de prescribir medicamentos. De esta manera los efectos indeseables de un medicamento nuevo o sus interacciones indeseables con otros medicamentos o nutrientes

- pueden no ser reconocidos por el médico tratante o pueden merecer su atención, solamente después un retraso considerable.
3. Las actividades promocionales de las compañías farmacéuticas pueden promover la prescripción irracional. Esta situación se agrava porque algunas revistas médicas dependen de los actividades promocionales de las compañías farmacéuticas como fuente de ingresos. Es posible, entonces que parte de la información que reciben los médicos carezca de objetividad.
  4. El deseo de prestigio por parte del trabajador de salud. En algunas zonas el patrocinio continuo de la población local depende de la disposición a prescribir medicamentos, estén o no indicados clínicamente.
  5. Cuando la carga de pacientes es muy grande, la prescripción de medicamentos puede usarse como un mecanismo para terminar la visita del paciente y de esta manera, puede ser que se prescriban cantidades excesivas para evitar la necesidad de retornos demasiado frecuentes.
  6. Los pacientes pueden ejercer presión sobre el médico para que les prescriba medicamentos para tratar cada síntoma. Debido a que la educación del paciente es una tarea que consume tiempo, muchos clínicos deciden en vez, escoger el camino de menor resistencia y prescriben medicamentos.
  7. En aquellos casos en los que existe incertidumbre con relación al diagnóstico, los trabajadores de salud pueden tratar de cubrir todos los posibles diagnósticos mediante la prescripción de, por ejemplo, antibióticos de espectro amplio o de preparaciones que contienen varios medicamentos.
  8. La tendencia del profesional que prescribe basado solamente en su propia y limitada experiencia personal y que no toma en consideración la evidencia científica. Esta actitud puede deberse a su incapacidad de entender la metodología y la naturaleza de un ensayo clínico.

### **Tipos de prescripción irracional de medicamentos**

La prescripción irracional de medicamentos puede ocurrir cuando el medicamento prescrito es incorrecto, inapropiado, excesivo, innecesario o inadecuado para la enfermedad a tratar.

Las consecuencias de tales formas de prescribir son importantes tanto en países desarrollados, como en los países en desarrollo y pueden incluir: manejo clínico inapropiado del paciente debido a ignorancia o equivocación; exposición innecesaria del paciente a efectos adversos inducidos por medicamentos o al riesgo de abuso; excesivo gasto en medicamentos cuando el presupuesto de salud puede ser muy limitado; y uso excesivo de medicamentos cuando las cantidades disponibles son limitadas.

### **Prescripción incorrecta**

La prescripción incorrecta ocurre cuando se receta al paciente el medicamento equivocado, como por ejemplo:

1. Diagnóstico equivocado o conocimiento inadecuado del medicamento. La selección de un medicamento basada en un diagnóstico incorrecto es un error que puede ocurrir cuando se cuenta con limitaciones en el uso del laboratorio clínico u otras facilidades diagnósticas o cuando la historia clínica es demasiado incompleta. En tales situaciones, el clínico se puede sentir obligado a prescribir un medicamento en base a un diagnóstico presuntivo, por ejemplo, proceso febril debido a malaria o fiebre tifoidea.
2. La prescripción incorrecta de un medicamento puede deberse a la falta de conocimiento del clínico sobre las indicaciones terapéuticas apropiadas para determinado medicamento o al desconocimiento de la disponibilidad de alternativas que son claramente más seguras o más efectivas. El uso rutinario de penicilina en el tratamiento del resfriado común, dolores de cabeza o de espalda, o el uso de inyecciones de vitamina B<sub>12</sub> en el tratamiento de fatiga o anemia por deficiencia de hierro puede fundamentarse en ignorancia o en el deseo de complacer al paciente mediante la prescripción de medicamentos.
3. La administración de un medicamento por una vía inadecuada puede resultar en falta de eficacia del medicamento o puede ser peligroso o aún poner en riesgo la vida del paciente.
4. Preparación incorrecta de medicamentos o condiciones de almacenamiento inadecuadas (por ejemplo: falta de facilidades de refrigeración para las vacunas) puede resultar en el deterioro o la pérdida de potencia y efectividad del

medicamento.

### **Prescripción inadecuada**

Prescripción inadecuada resulta cuando no se selecciona el medicamento más apropiado para tratar la enfermedad. Ejemplos de esta situación son:

1. Un medicamento costoso, raro o escaso es prescrito en vez de uno menos costoso y/o fácilmente disponible que es igualmente seguro y efectivo. Por ejemplo, se dispone de numerosos antihistamínicos y glucocorticosteroides orales con eficacia clínica similar. Cuando se trata de medicamentos con amplio margen de seguridad y niveles plasmáticos efectivos, se puede prescribir productos genéricos más baratos en vez de su equivalente con nombre registrado. Sin embargo, se debe tener en consideración que se han demostrado diferencias clínicamente importantes en la biodisponibilidad de preparaciones orales de fenitoína (difenilhidantoína sódica), digoxina y nitrofurantoína.
2. Otro ejemplo es la prescripción de un medicamento que requiere ser administrado por una vía que no es fácil de administrar y que puede causar problemas debido al nivel de entrenamiento del personal de salud disponible. Por ejemplo, la administración intravenosa del medicamento antifúngal anfotericina B.
3. Problemas similares ocurren con la selección de un medicamento cuya dosificación segura y efectiva requiere de medición periódica de su concentración en fluidos biológicos (suero, plasma), cuando no se dispone del personal o equipo apropiado para tales análisis (por ejemplo, la teofilina).

### **Prescripción excesiva**

Ejemplos de prescripción excesiva son la prescripción de un medicamento que no se necesita; la prescripción de una dosis excesiva; prescripción del medicamento por un período demasiado largo, a menudo en un intento de reducir las visitas del paciente; y la prescripción de un medicamento en cantidades excesivas para las necesidades reales del paciente. Este procedimiento puede conducir a sobredosis, reacciones indeseables o abuso de medicamentos.

### **Prescripción múltiple**

La prescripción múltiple es el uso de un número innecesario de medicamentos cuando un número menor de ellos puede producir un efecto beneficios equivalente. Ejemplos incluyen:

1. Prescripción de dos o más medicamentos (o una preparación conteniendo una combinación de fármacos) cuando el uso de un número menor de medicamentos podría producir un beneficio equivalente para el paciente y a la vez reducir el riesgo de efectos indeseables. En algunos países, por ejemplo, todavía se puede encontrar una combinación de medicamentos, altamente popular, que contiene antibióticos, expectorantes, antihistamínico y vitaminas.
2. El uso de otro medicamento para contrarrestar los efectos indeseables producidos por el medicamento principal, cuando el ajuste de la dosis o la sustitución del medicamento principal por un medicamento alternativo podría reducir o eliminar tal efecto indeseable.
3. Falla en tratar adecuadamente la condición médica primaria causante de la condición secundaria para la cuál el (los) medicamento(s) es (son) prescrito(s). Tal es el caso del uso de un estimulante, un laxante y hormonas sexuales femeninas en el tratamiento de mixedema y problemas secundarios en vez del uso apropiado de hormona tiroidea.

### **Submedicación**

La submedicación ocurre cuando se receta una dosis inadecuada o cantidad insuficiente de un fármaco o cuando no se prescribe un medicamento necesario. Se puede citar como ejemplos:

1. La no prescripción de un medicamento que es necesario puede resultar en sufrimiento innecesario por parte del paciente. Por ejemplo: alivio del dolor con morfina o analgésicos relacionados. Algunos médicos pueden evitar tal prescripción, aún en enfermos terminales, por el temor infundado de producir dependencia a opiáceos.
2. La prescripción de un medicamento en dosis insuficiente o por un periodo demasiado corto para tratar adecuadamente el paciente. Por ejemplo, una dosis subterapéutica de antibióticos promueve el desarrollo de resistencia bacteriana.

La submedicación puede emplearse erróneamente con la idea de conservar medicamento para usarlo en pacientes más severamente enfermos o para tratar un mayor número de personas.

#### **PROMOCION DE UNA PRESCRIPCION RACIONAL**

Existen varias maneras de mejorar y promover una prescripción racional.

#### **Entrenamiento y supervisión de los trabajadores de salud.**

Los médicos son de importancia primordial debido a que generalmente están encargados de la prescripción de medicamentos tanto en países desarrollados como en las áreas urbanas de los países en desarrollo y debido a que ejercen influencia como instructores, supervisores, consultores y modelo para personal paramédico involucrado en la prescripción de medicamentos. Con el objeto de entrenar a los médicos es necesario el suplementar los cursos de farmacología básica con un mejor entrenamiento en farmacología clínica, lo cual desafortunadamente no se ofrece en la mayoría de países latinoamericanos. Dicho entrenamiento debe enfocarse en el estudio de la eficacia y riesgos asociados con el uso de fármacos como agentes terapéuticos; la farmacocinética; las interacciones medicamento-medicamento, medicamento-nutrientes, medicamento-enfermedad; la metodología de los ensayos clínicos; y los aspectos económicos de la prescripción de medicamentos. Los estudiantes de medicina deben aprender los elementos del plan nacional de medicamentos. Además de los aspectos de seguridad y eficacia, se debe considerar el costo del medicamento por paciente individual y el costo para el sistema de salud en general.

Frecuentemente en las áreas rurales de varios países en desarrollo, los auxiliares médicos están a cargo de los servicios de salud. Cuando ellos han sido entrenados adecuadamente, este personal de salud puede prescribir medicamentos efectivamente, disminuyendo el uso por parte del paciente de facilidades de salud secundarias o terciarias, más costosas. Por otra parte, el uso inapropiado de medicamentos por parte de los auxiliares de salud,



puede ser extremadamente peligroso, y puede resultar, además, en desperdicio de medicamentos y otros recursos limitados. Si se pretende que los auxiliares de salud funcionen a un nivel apropiado, se les debe proveer con un manual adecuado para la selección de medicamentos y las dosis apropiadas, y debe incluir información con relación a las advertencias, las precauciones y las contraindicaciones. La forma de prescribir de este tipo de personal se debe revisar regularmente por un supervisor e incluir una evaluación de los fichas clínicas de los pacientes. Se debe organizar cursos de refrescamiento a nivel local con la participación de un médico u otro personal con adecuada experiencia farmacológica. Debido a la complejidad de asegurar la calidad de estos servicios, en algunos países, la prescripción de medicamentos se restringe a los médicos.

#### **Información sobre medicamentos**

Con el objeto de prescribir medicamentos racionalmente, el trabajador de la salud debe tener a su disposición información con relación a medicamentos contenida en una monografía. Dicha información debe incluir nombres genéricos internacionales; efectos farmacológicos y mecanismo de acción; absorción, distribución, biotransformación y eliminación; efectividad para la condición a tratar y las ventajas reconocidas en comparación con otros medicamentos similares; efectos indeseables, precauciones, contraindicaciones; interacciones medicamentosas y nutricionales clínicamente relevantes; plan de dosificación (tomando en consideración edad y condiciones patológicas preexistentes en el paciente) incluyendo la dosis usual y la dosis máxima tolerada, intervalo entre las dosis y duración del tratamiento; síntomas de sobredosis y su tratamiento; costo del régimen terapéutico prescrito y la comparación con el costo del medicamento alternativo y costo del tratamiento no medicamentoso.

#### **Fuentes de información sobre medicamentos**

Como se analiza en detalle en el capítulo 16, existen diversas fuentes de información sobre los medicamentos.

Dos fuentes frecuentemente usadas para obtener información con relación a la seguridad y la eficacia de medicamentos, pueden ser altamente inadecuadas. Los testimonios con relación a la seguridad y la eficacia basados en experiencia e impresiones de usuarios

expertos de determinados medicamentos pueden estar basadas en una interpretación equivocada de información limitada. Por otra parte, el uso clínico excesivo o el éxito en el mercado de determinado compuesto, puede ser interpretado como una garantía de seguridad y eficacia; se argumenta que si dicho medicamento no fuese seguro y efectivo, no se usaría ampliamente. En los países en desarrollo, abundan los ejemplos de compuestos inefectivos-y aún peligrosos-que son muy populares.

Tanto la comunidad científica, como los organismos de control de medicamentos, consideran que los ensayos clínicos controlados con método de doble-ciego constituyen el instrumento más confiable para determinar la seguridad y eficacia de medicamentos. La literatura promocional deben ser cuidadosamente evaluada mediante un análisis de la información relacionada con la eficacia y la seguridad del medicamento, como se muestra en el capítulo 2.

#### **Comisiones regionales y/u hospitalarias de medicamentos.**

Las comisiones intrahospitalarias de farmacia y terapéutica fueron inicialmente creadas con el propósito de seleccionar los medicamentos que deberían ser incluidos en el formulario del hospital; en años recientes esta función ha sido expandida para incluir el establecimiento de reglas para la prescripción de medicamentos. En algunos países en desarrollo que cuentan con redes nacionales de distribución de medicamentos, las comisiones de medicamentos pueden realizar otras funciones, como se discute en los capítulos 16 y 17.

Algunas medidas adoptadas por los programas de salud pública con el objeto de reducir formas de prescripción y distribución de medicamentos que pueden ser potencialmente peligrosas y a menudo resultan antieconómicas son particularmente importantes de analizar. Los siguientes ejemplos ilustran el problema: 1) Se limita la duración del tratamiento con un medicamento en base a ciertas condiciones, tales como, el nivel específico de complejidad del centro de salud (e.g central, regional, local) y el nivel de entrenamiento del profesional que lo prescribe. En teoría, este principio autoriza la prescripción de ciertos medicamentos únicamente al personal de salud que está más familiarizado con tales medicamentos y que está en condiciones de

usarlos más segura y efectivamente; 2) adopción de un límite en la cantidad o las condiciones en las que un medicamento puede ser prescrito, por ejemplo, número máximo de días para determinada categoría de medicamento, uso en pacientes ingresados vs pacientes ambulatorios, lista de indicaciones aceptadas para la prescripción de determinado medicamento; y 3) restricción en la prescripción de medicamentos no incluidos en el formulario del hospital.

Es importante el crear conciencia en el profesional la importancia de considerar el costo de los medicamentos que prescribe. Algunos factores a considerar son: 1) el costo de una dosis individual (e.g. una tableta) tiene mucho menor significado que el costo del tratamiento completo (e.g. medicamento necesario para una semana de tratamiento con determinado antibiótico); 2) si se hace necesaria una reducción en el costo de los medicamentos, lo cual es el caso normal, el mismo personal responsable de prescribir puede sugerir maneras de como se puede lograr un ahorro de medicamentos.

#### **EL CONCEPTO DE UNA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES.**

Se entiende por medicamentos esenciales los que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población; por lo tanto, estos productos deberán hallarse disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran.

La selección de estos medicamentos depende de numerosos factores, como el grado de prevalencia de ciertas enfermedades, los medios con que se cuente para la aplicación de los tratamientos, la capacitación y la experiencia del personal de que se disponga, los recursos financieros y diversos factores genéticos, demográficos y ambientales.

Desde que se publicó, en 1977, el primer informe sobre selección de medicamentos esenciales, la utilidad del concepto de medicamento esencial se ha reconocido ampliamente. Este concepto ha aportado fundamentos de racionalidad, no sólo para la adquisición de medicamentos en escala nacional, sino también para identificar la necesidad específica de tales medicamentos en

diversos planos del sistema de atención de salud. De hecho, en numerosos países en desarrollo se han seleccionado medicamentos esenciales de acuerdo con las necesidades existentes y, en algunos casos, los programas pertinentes se hallan en etapas avanzadas de ejecución.

La medida en que los diversos países apliquen sistemas o establezcan listas de medicamentos esenciales es una decisión de política nacional de cada país.

En lo que atañe a los servicios de salud de los países en desarrollo, la adquisición y el empleo sistematizados de los medicamentos esenciales ofrece muchas ventajas en cuanto a economía y eficacia. Sin embargo, el concepto de "listas de medicamentos esenciales" debe adaptarse a una diversidad de situaciones locales para que esas listas respondan a las verdaderas necesidades sanitarias de la mayoría de la población.

Hay razones convincentes para justificar que la OMS proponga listas de medicamentos esenciales, a modo de "orientación" o "modelo", con el fin de contribuir a resolver los problemas de los Estados Miembros cuyas necesidades de salud exceden con muchos de sus recursos y para los cuales puede ser difícil iniciar por sí mismos esa tarea.

Los medicamentos en esta lista deben ser seguros y efectivos, según evaluaciones realizadas de acuerdo con criterios científicos aceptados y deben además poseer características que tomen en consideración las necesidades nacionales particulares (por ejemplo, entrenamiento de los profesionales, costo, factores ambientales).

Los formularios son una lista oficial de medicamentos aprobados para ser usados en un ambiente determinado y han sido introducidos también en muchos hospitales en países desarrollados. La Asociación Americana de Farmacéuticos Hospitalarios hace notar que la preparación de formularios debe basarse en la evaluación objetiva del mérito terapéutico, la seguridad y el costo "con la intención de minimizar la duplicación del mismo tipo de categoría terapéutica, medicamento o preparado." La necesidad de selección se hace imperativa debido al hecho de que actualmente existen más de 30,000 preparaciones farmacéuticas en el mercado farmacéutico de los Estados Unidos basados en menos de 1,000 principios

activos. En los países en desarrollo el problema es similar o más serio.

La mayoría de los medicamentos nuevos se originan en los países desarrollados y se adoptan por los servicios de salud de otros países de acuerdo con las necesidades y demandas terapéuticas, niveles de competencia profesional y consideraciones económicas. En un país en desarrollo, la utilidad de un medicamento debe ser reevaluada en términos de las necesidades de salud específicas, potencial para el uso apropiado y los aspectos económicos. El último aspecto mencionado puede ser de importancia particular en países en desarrollo con recursos limitados, debido a que aproximadamente 40% del presupuesto de salud se gasta en medicamentos.

Si bien la situación varía enormemente de un país en desarrollo a otro, algunos problemas son relativamente generalizados, como por ejemplo, frecuentemente los servicios de salud están insuficientemente desarrollados en términos de organización, equipo y personal. Varios problemas de salud se pueden manejar adecuadamente con medidas no farmacológicas, tales como, intervenciones nutricionales o medidas higiénicas, que pueden producir una mejor relación costo/beneficio. Puesto que el uso de los medicamentos puede compensar otros servicios de salud deficitarios sólo hasta cierto límite, se debe considerar otros aspectos dentro de las estrategias de salud. Por otra parte, la falta de experiencia en el funcionamiento de servicios de aprovisionamiento puede resultar en el pago de precios excesivos por medicamentos tan esenciales como vacunas, analgésicos y antimicrobianos. Otras consideraciones se relacionan a las características locales, sociales o demográficas, incluyendo el nivel de educación pública. Las condiciones climáticas y los problemas de comunicación pueden, también, dificultar la provisión de medicamentos de buena calidad a ciertas áreas de la población con las necesidades más urgentes.

Para los países en desarrollo, la aplicación nacional de una lista de aproximadamente 250 medicamentos, relativamente baratos, puede resultar en un aprovisionamiento más adecuado de medicamentos para la mayoría de la población. En los países desarrollados, la introducción de formularios, se acompaña en general de una disminución en el gasto en medicamentos y

teóricamente puede, también, disminuir el número y gravedad de los problemas relacionados con el uso de medicamentos (por ejemplo, reacciones adversas, abuso de drogas, etc.).

### **Recomendaciones para establecer una lista de medicamentos esenciales.**

Los criterios empleados en la selección de los medicamentos esenciales tienen por objeto asegurar que el proceso es imparcial y basado en la mejor información científica disponible, al mismo tiempo que toma en consideración las necesidades y requerimientos locales.

#### **Comité de medicamentos**

Existe una gran diferencia en las necesidades de medicamentos y los requisitos para su uso entre los diferentes países; por tanto no es posible ni práctico el establecer una lista de medicamentos única que posea aplicación y aceptación universal. Una manera de establecer una lista de medicamentos que se ajuste mejor a las necesidades nacionales, es el nombrar un comité que incluya representantes competentes de los diferentes campos de la medicina clínica, farmacia y farmacología, así como, trabajadores de las áreas de salud relacionadas. Otra consideración importante es el tener representantes de los diferentes sectores afectados por las decisiones de este comité (por ejemplo, gobierno, industria farmacéutica, comunidad científica y público en general). Esto puede que asegure un balance adecuado de los diferentes intereses involucrados, así como también la colaboración de los diferentes sectores para la resolución de diferencias y conflictos.

#### **Evaluación de los beneficios y seguridad**

Para la resolución de diferencias y conflictos la selección de los medicamentos debe basarse en resultados objetivos obtenidos a través de estudios clínicos controlados y/o estudios epidemiológicos.

#### **Denominación común internacional (DCI)**

Las denominaciones comunes (genéricos) internacionales se asignan por la OMS mediante procedimientos bien establecidos y publicados periódicamente en La Crónica Mundial de Salud. Los

nombres genéricos de medicamentos y sustancias químicas, se deben usar siempre que sea posible, y proveen una designación individual, sencilla e informativa para cada sustancia, son conocidos universalmente y son independientes del origen o fabricante de la sustancia.

### **Calidad**

Los productos farmacéuticos seleccionados deben satisfacer adecuadamente los patrones de control de calidad, incluyendo estabilidad y cuando necesario, biodisponibilidad. Cuando no se dispone de patrones nacionales para este tipo de control, los proveedores deben brindar documentación de que el producto se ha preparado de acuerdo con las especificaciones internacionales aceptadas. El método de la OMS, denominado "Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Disponibles para el Comercio Internacional", establecido en 1975, garantiza que el producto se elabora bajo condiciones apropiadas, es decir, según buenas prácticas de fabricación y que las plantas de fabricación se someten a inspecciones a intervalos regulares. Este mismo organismo suministra información con relación a si el producto ha sido aprobado para la venta en su país de origen o no.

### **Costo**

El costo representa una consideración muy importante en la selección de medicamentos. Debe compararse el costo total del tratamiento completo, y no únicamente el costo por unidad. Algunas veces, pero no siempre, existe una relación directa entre costo y calidad. El medicamento con el precio más bajo puede que no sea barato si, por ejemplo, no contiene la cantidad de medicamento que establece la etiqueta; si está contaminado; si los preparados sólidos (tabletas, cápsulas, supositorios, ampollitas) se reciben quebrados; si las preparaciones farmacéuticas no liberan el principio activo a la sangre en la cantidad o velocidad adecuadas. Se debe tomar en consideración también la relación costo/beneficio de enfoques terapéuticos no farmacológicos.

### **Nivel Local de Experiencia**

Las autoridades locales de salud deben decidir el nivel de experiencia requerido para prescribir, administrar y evaluar la

seguridad y efectos adversos tanto de medicamentos individuales, como de grupos de medicamentos en determinada categoría terapéutica. Se debe tomar en consideración la competencia del personal local para establecer un diagnóstico correcto. En algunas circunstancias, se puede necesitar de individuos con entrenamiento especializado para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento, delegando en individuos con menor entrenamiento, la responsabilidad del tratamiento de mantenimiento (es decir establecer categorías para el uso de un medicamento).

#### **Problemas Locales de Salud**

En el momento de hacer la selección se debe tener en consideración la influencia de enfermedades con importancia local, o de condiciones farmacocinéticas o farmacodinámicas particulares que afecten la respuesta terapéutica de los medicamentos, como por ejemplo, desnutrición, enfermedad hepática.

#### **Relación Riesgo/Beneficio**

Cuando se dispone de varios medicamentos comparables para la misma indicación terapéutica, se hace necesario el seleccionar el medicamento que ofrece la mejor relación riesgo/beneficio.

#### **Criterios de selección cuando se comparan medicamentos equivalentes**

Cuando dos o más medicamentos son terapéuticamente equivalentes, se le debe dar preferencia a:

1. El medicamento que ha sido más extensamente estudiado, y cuyas propiedades beneficiosas y sus limitaciones son mejor conocidas.
2. El medicamento que posee utilidad clínica en el tratamiento de más de una condición o enfermedad.
3. El medicamento con las propiedades farmacocinéticas más favorables, tales que permitan una mejor adherencia al régimen terapéutico o que reduzcan el riesgo de complicaciones en diferentes estados fisiopatológicos.
4. Medicamentos que permitan dosificación flexible y facilitan su administración por parte del personal de salud y que puedan ser administrados de manera segura al paciente.
5. Medicamentos que el paciente pueda tomar fácilmente.



6. Preparaciones farmacéuticas que posean buena estabilidad bajo las condiciones locales de almacenamiento.
7. Medicamentos para los cuales existen facilidades de producción domésticas confiables.

#### **Combinaciones de Medicamentos a dosis fija**

El uso de la combinaciones de medicamentos debe ser disuadido. Las combinaciones de medicamentos con dosis fija son aceptables únicamente si se satisface una o más de las siguientes condiciones:

1. El uso concomitante de más de un medicamento tiene valor clínico documentado.
2. El beneficio terapéutico de la combinación de medicamentos es mayor que la suma de los componentes individuales.
3. El uso de la combinación de medicamentos es más seguro que el uso de un solo medicamento.
4. El costo del producto combinado es menor que la suma de los costos individuales de los componentes.
5. La adherencia al régimen terapéutico se ve mejorada mediante el uso del producto combinado.
6. Se dispone de un suficiente número de dosis predeterminadas que permitan ajustes satisfactorios de la dosis de acuerdo a las necesidades de la mayoría de la población.

#### **Revisión periódica de la lista de medicamentos**

La lista de medicamentos esenciales necesita de revisiones periódicas a fin de incorporar nueva información y los avances terapéuticos recientes. En general, los nuevos medicamentos deben ser introducidos en la lista únicamente si ofrecen ventajas definitivas sobre los medicamentos seleccionados previamente. Si en base a la información más recientemente disponible, se encuentra que los medicamentos que están en la lista no poseen una relación riesgo/beneficio favorable, se les debe reemplazar con medicamentos más seguros.

#### **Ventajas y limitaciones de una lista de medicamentos esenciales**

Si una lista de medicamentos esenciales se implementa de acuerdo a los conceptos y criterios analizados en este capítulo, y se toman en cuenta las condiciones y prioridades locales, las

ventajas pueden superar las posibles limitaciones. Los obstáculos más importantes para la implementación de listas de medicamentos esenciales, son de naturaleza psicológica, basados en conceptos equivocados por parte del personal de salud o los pacientes con relación al beneficio potencial de los medicamentos en la prevención, alivio y cura de toda clase de desórdenes y enfermedades.

La aceptación del concepto de una lista de medicamentos esenciales por parte de la industria farmacéutica, no debe significar necesariamente una pérdida material, sino más bien una transformación importante de una industria con volumen de producción pequeño y margen de ganancia alta en una industria con volumen de producción grande y margen de ganancia baja. Para algunas enfermedades, aún no existen medicamentos efectivos. Los recursos de investigación disponibles podrían ser utilizados más adecuadamente si se emplearan en el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades que actualmente no pueden ser tratadas adecuadamente, en vez de emplearlos en el desarrollo de medicamentos que permitan competir con otros productores por un mercado sobresaturado. Ejemplo de áreas terapéuticas relegadas a un segundo plano por la industria farmacéutica son el alcoholismo y las enfermedades tropicales. La OMS está apoyando esfuerzos destinados a corregir la situación de abandono en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades tropicales. Obviamente se necesita más actividad en esta área.

**REFERENCIAS**

1. Grant GB, Gregory DA, Van Zwanenberg TD. Development of a limited formulary for general practice. Lancet 1985; 1: 1030-1032.
2. Editorial: Drugs in developing countries: inching towards rational policies. Br Med J 1986; 292: 1347-1348.
3. WHO Technical Report Series No. 722: The Use of Essential Drugs. Model List of Essential Drugs (Fourth Revision), 1985.
4. WHO: Draft for testing: A programme-oriented teaching and training unit on the essential drug concept: National Drug Policy and Rational Drug Use. A Model Curriculum, 1985.

## CAPITULO 17

**TERAPIA RACIONAL Y FORMULARIOS DE MEDICAMENTOS: FACTORES QUE INFLUENCIAN EL USO DE FARMACOS**

Usoa E. Busto y Claudio A. Naranjo

**INTRODUCCION**

La mayoría de los estudios sobre los factores que influyen en el uso de medicamentos se han efectuado en los países desarrollados. Hay pocos estudios con datos que ayuden a comprender el uso de medicamentos en países que, además de fármacos preparados, confían en la medicina popular o en medicamentos que se dispensan sin el consejo médico o farmacéutico calificado.

Entre los factores que influyen en el uso de medicamentos están: la cultura, la clase socio-económica, la educación, la edad, el sexo, la residencia (rural versus urbana), la estructura familiar y las características individuales de las personas. Aún en los países desarrollados, gran parte de lo que se define como "enfermedad" es un auto-tratamiento con remedios caseros o con los medicamentos comprados según recomendaciones de la familia. Muchas de estas medicinas son ineficaces, algunas son paliativas y solo algunas serán eficaces. Lo importante es que cualquier intento para promover la terapia racional con medicamentos debe tomar en cuenta el hecho que lo "racional" no se define fácilmente y está determinado por muchos factores. Ciertamente, lo que es "racional" es muy diferente para el paciente, el médico, el político, el administrador, el distribuidor, el farmacéutico o el público. Los factores culturales, sociales y económicos, como también el sistema de salud, ejercen roles importantes en el uso de fármacos(1).

Además, no hay que olvidar que la prescripción racional puede ser irrelevante si el cumplimiento con el tratamiento por parte del paciente es inadecuado debido a creencias sobre la salud, enfermedad y costo. El uso racional de medicamentos puede lograrse en mejor forma cuando se usa un método que considere los individuos y factores que promueven el uso apropiado de los

medicamentos. Factores importantes de un sistema de salud que promueven el uso racional de medicamentos incluyen, entre otros: disponibilidad de los medicamentos, seguimiento y auditoría de la utilización de medicamentos, estándares adecuados para la prescripción de fármacos y programas de educación de médicos y pacientes.

### **ESTRATEGIAS PARA MODIFICAR EL USO DE MEDICAMENTOS**

Se han diseñado y probado muchas formas de influenciar la conducta individual en relación al uso de medicamentos. Estas incluyen, entre muchas otras: la educación del consumidor, el seguimiento sistemático de las prescripciones médicas, controles de los anuncios sobre medicamentos, mejor educación de los profesionales de la salud y regulación legal del acceso a los medicamentos. Aunque todas son razonables, ninguna por si sola es, a la vez, eficaz y barata. En este capítulo nos preocuparemos de cómo promover el uso racional de medicamentos, reconociendo que hay grandes variaciones entre los países en los patrones de uso debido a distintas formas de empleo de medicamentos de venta libre, es decir de aquellos que no necesitan una prescripción médica para su dispensación.

El uso de medicamentos varía considerablemente tanto dentro de un país, como también, entre los diferentes países del mundo (ver capítulo 15). Los estudios sobre utilización de medicamentos han demostrado claramente que los patrones de prescripción no siempre conforman principios de terapia racional con medicamentos. Se han demostrado diferencias sorprendentes entre países y regiones en el uso de agentes psicotrópicos, antihipertensivos y otros, que no pueden explicarse por diferencias en la prevalencia de las enfermedades o por variaciones demográficas entre las poblaciones (1, 2).

La evidencia de prescripción irracional, desperdicio y mal uso de los medicamentos por los pacientes en la comunidad y por los programas de salud pública va en incremento. Promover el uso racional de medicamentos es un problema complejo y a manera de discusión, sólo hemos seleccionado algunas de las formas, ya

probadas, de atacar el problema. Reconocemos que para alcanzar el objetivo deseado, siempre es necesario un esfuerzo múltiple que contemple una serie coherente de componentes interrelacionados (disponibilidad de medicamentos, seguimiento y auditoría de la utilización de medicamentos, retroalimentación y educación).

#### **INFLUENCIA DE INTERVENCIONES ESPECIFICAS SOBRE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS**

En el intento de influenciar los patrones de uso de medicamentos, se ha estudiado el efecto de varias intervenciones educacionales y de restricciones legales. Un ejemplo típico de restricción legal son las reglamentaciones internacionales que gobiernan el uso y control de los narcóticos, mientras que un ejemplo de intervención educacional son las campañas destinadas a disminuir el consumo de cigarrillos. La selección de la estrategia apropiada depende siempre de la situación particular y de la gravedad del problema. En este capítulo se hará una breve revisión de los efectos de estas intervenciones sobre la utilización de medicamentos.

##### **Intervenciones educacionales**

Se han publicado más de 250 trabajos sobre el efecto de la educación sobre los patrones de prescripción de los medicamentos. Cuando estos trabajos se evalúan comparándolos con estándares de calidad predeterminados (esto es, diseño controlado, intervención reproducible, identificación de los sujetos, buen análisis de los datos y tamaño del ensayo), sólo dos (Avorn et al. 1983 y Schafner et al. 1983) cumplen con los estándares metodológicos que permiten llegar a alguna conclusión. A partir de estos estudios y de información complementaria extraída de otros, se deduce que se pueden alcanzar efectos sostenidos sobre el uso de medicamentos por medio del diseño de intervenciones educacionales que:

- a) se basen en los patrones reales de uso (prescripción) de medicamentos. Para esto se requiere la existencia de algún tipo

- de estudio de utilización (proceso de auditoría),
- b) se dirijan a un grupo específico y bien definido de personas a las que se desea educar (por ejemplo, prescriptores asiduos),
  - c) se centren en medicamentos específicos (por ejemplo, antibióticos),
  - d) hagan uso de materiales educativos especiales para la intervención (por ejemplo, visitas de farmacéuticos clínicos)
  - e) incorporen patrones individual de retroalimentación,
  - f) incluyan consejo individualizado.

Las demás intervenciones educacionales que se han probado incluyendo cintas grabadas, listas de precios, notas recordatorias, listas de chequeo, manuales, guías, cartas o folletos similares enviados por correo y paquetes educacionales, no han logrado efectos significativos sobre el uso (prescripción) de medicamentos (1).

### Intervenciones en la regulación

En el intento de lograr el uso racional de la terapia con medicamentos y de limitar los costos, se han probado una gran variedad de intervenciones reguladoras (1) (Tabla 1).

**Tabla 17.1**

#### Opciones en la restricción del uso de medicamentos

- 
1. Supresión, reducción y cambios en los formularios.
  2. Rechazo de la aprobación de la prescripción (por ejemplo, por parte del Jefe de Medicina o de Enfermedades Infecciosas).
  3. Justificación de la prescripción del medicamento.
  4. Restricción del uso de ciertos medicamentos a médicos y servicios autorizados.
  5. Consulta requerida (por ejemplo, con el departamento de enfermedades infecciosas, farmacia, farmacología clínica).
  6. Duración limitada de la prescripción (esto es: órdenes de suspensión automática).
  7. Consentimiento del paciente.
  8. Consulta de los informes de laboratorio (por ejemplo, sensibilidad a los antibióticos).
  9. Reducción de productos terapéuticos equivalentes.
  10. Patrones semanales de uso de medicamentos.
  11. Educación obligatoria de los médicos con respecto al costo de las diferentes terapias.
-

Virtualmente toda la literatura publicada en relación a las intervenciones regulatorias describe sistemas localizados en hospitales urbanos. Se sabe muy poco sobre el efecto de las intervenciones reguladoras a nivel nacional o en áreas geográficas más extensas.

La presunción principal detrás de todos los programas restrictivos es que la calidad del cuidado del paciente mejora, o al menos no se altera, con esta intervención y que las decisiones racionales sobre sustitución y suspensión de los medicamentos pueden hacerse a partir de la revisión de la literatura y de las opiniones de los profesionales de la salud.

La segunda presunción es que está presente un Sistema de Formulario. Ciertamente, éste es un requisito importante pues el primer paso en un sistema eficiente de distribución y control de los productos farmacéuticos es el desarrollo de un Formulario. Las otras etapas en un buen sistema de uso de medicamentos, sea en un país o en un hospital, son en su mayoría una función del tipo de medicamentos incluidos en el sistema. El Sistema de Formulario es una ayuda importante para mejorar el uso de medicamentos y controlar el costo. Como el Sistema de Formulario es esencial para el uso racional de medicamentos, lo discutiremos en detalle.

### **El Sistema de Formulario**

El Sistema de Formulario es un método para la evaluación, determinación y selección de los productos farmacéuticos que son más valiosos para un paciente común en un determinado medio de atención de salud. El producto visible del sistema es el Formulario de Medicamentos. El Sistema de Formulario es el modo en que se desarrolla dicho Formulario.

El proceso para desarrollar el Sistema de Formulario es similar para un hospital, una provincia o un país. La Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios ya ha publicado recomendaciones claras y bien pensadas para desarrollar los Formularios de los Hospitales (3) y también lo ha hecho la OPS/OMS para los Formularios Nacionales (4, 5).

La OPS/OMS enfatiza la adaptación de los Formularios Nacionales a las necesidades específicas de la unidad de salud: hospital,



región o país. También enfatiza que los Formularios deberían responder a las enfermedades prevalentes en el área. Los documentos mencionados destacan el hecho que el Formulario es el producto de un **Sistema**, que tiene que implantarse y que incluye el apoyo adecuado por parte de las autoridades (Director del Hospital, Director Regional, Ministro de Salud, etc. y también de los profesionales de la salud que usarán el Formulario) y la promesa de recursos específicos para conducir e implementar ese Sistema.

Sin este aporte y sin el compromiso de las diferentes personas que se han mencionado, los Sistemas de Formularios rara vez se han desarrollado con éxito. Las técnicas para facilitar la cooperación entre las partes involucrados se han descrito en otros artículos (5, 6) y por eso no se discutirán aquí. Sin embargo, es esencial contar con el esfuerzo consistente de un equipo de trabajo y, cuando se planea establecer un Sistema de Formulario este esfuerzo debería ser prioritario.

#### **Establecimiento de un Comité de Selección de Medicamentos**

Después de que existe consenso en cuanto a la forma de desarrollo del Sistema de Formulario y de contar con el apoyo inicial, el paso siguiente es establecer un comité encargado de la selección de medicamentos.

En un hospital, las responsabilidades de desarrollar las políticas de farmacia y terapéutica y el proceso adecuado de utilización de medicamentos recaen en el Comité de Farmacia y Terapéutica. Este Comité sirve como un grupo asesor del cuerpo médico y de la administración del hospital en cuanto al uso terapéutico de los medicamentos y materias relacionadas. Generalmente el comité se reelige anualmente y hay diferentes puntos de vista en cuanto su tamaño y composición (6). Los comités pequeños pueden ser más productivos, los más grandes tienen mayor representación de personal. Es importante considerar

que el personal médico debe ser representativo del medio y estar interesado en las actividades del comité. También es importante incorporar la participación de enfermería, administradores y farmacéuticos (Tabla 17.2).

**Tabla 17.2**

Composición típica de un comité de farmacia y terapéutica en un Hospital General

Servicio	Posición en el hospital	Comité
Medicina	- Jefe del Servicio o un médico designado	Presidente
	- Representante de Enfermedades Infecciosas	Miembro
	- Representante de Pediatría	Miembro
	- Representante de Cirugía	Miembro
Farmacia	- Jefe de Farmacia o farmacéutico designado	Secretario
Farmacología Clínica	- Farmacólogo Clínico	Miembro
Enfermería	- Jefe de Enfermería o enfermera designada	Miembro
Administración	- Director del Hospital o designado	Miembro

El Secretario debería tomar notas de la reunión, agregarlas a la agenda y hacer circular ambos entre los miembros, al menos con una semana de anticipación, para así permitir la revisión adecuada de los documentos. En el Apéndice se muestra un modelo de agendas y actas.

Los principios para organizar los comités de selección de medicamentos a incluir en los Formularios Nacionales son muy similares y en su desarrollo se debería incluir a representantes de todas las secciones de los servicios de la salud. La Tabla 17.3 muestra un modelo de comité de selección de medicamentos para un Formulario Nacional.

Tabla 17.3

Modelo de un comité de selección de medicamentos para un formulario nacional\*

Miembros	Experiencia Requerida En El Comité
-Ministro de Salud	-Administración
-Representante del Programa de Seguridad Social	-Medicina Interna
-Representante del Colegio Médico	-Pediatria
-Farmacólogo Clínico	-Obstetricia y Ginecología
-Farmacéutico Clínico	-Enfermedades Infecciosas
-Consultores (cuando se requieran)	-Farmacología Clínica
	-Farmacia Clínica
	-Adquisición de medicamentos

(\*) Adaptado de "Elaboración y Utilización de Formularios de Medicamentos". OPS Publicación Científica No 474, Washington, D.C., 1984

Las reuniones del comité deberían ser periódicas y ojalá trimestrales pero con frecuencia, se necesitan reuniones más seguidas. Generalmente el Presidente y el Secretario son los responsables de preparar la agenda de cada reunión. Esta agenda debería incluir el tema a discutir y los documentos necesarios.

#### EL FORMULARIO

El requerimiento mínimo para el Formulario es una lista escrita de los medicamentos aprobados para ser usados en el hospital, institución o país. Los medicamentos deben clasificarse de acuerdo al uso farmacológico/terapéutico y debería proveer información sobre las formas farmacéuticas disponibles, principio activo y las dosis. Un formulario debería contener, además de la lista de medicamentos ya mencionada, lo siguiente

- a) información sobre el uso del Formulario,
- b) regulación de las prescripciones de medicamentos en el hospital, región o país,

- c) políticas relevantes de farmacia y procedimientos que controlan la distribución de medicamentos,
- d) un índice cruzado de los medicamentos de acuerdo con los nombres genéricos y comerciales. Debería promoverse la prescripción utilizando el nombre genérico,
- e) información sobre aspectos especiales del uso de medicamentos (por ejemplo, medicamentos en investigación, narcóticos, etc.).

### **Adición y retiro de medicamentos del Formulario**

#### **Adiciones al Formulario**

Deberían desarrollarse políticas y procedimientos claramente establecidos para agregar medicamentos al Formulario. La petición debería formalizarse a través de una carta, un formulario especial u otro documento similar, para así mantener un registro permanente de quien formula la petición y cuándo se hizo. La petición debería incluirse en la agenda de la próxima reunión. Puede ser necesario presentar documentación que justifique las razones de la inclusión. La inclusión de un nuevo producto debería basarse en razones específicas y objetivas y los criterios de selección deberían estar claramente definidos y ser uniformes.

Existen revisiones extensas sobre las recomendaciones específicas para hacer una buena selección de medicamentos (6), pero vale la pena enfatizar algunos conceptos:

- a) la selección de medicamentos debería basarse en la eficacia y un riesgo aceptable, demostrados por medio de ensayos clínicos realizados según estándares científicos adecuados,
- b) se debería evitar la duplicación innecesaria de medicamentos y de diferentes formulaciones farmacéuticas,
- c) se debería incluir productos nuevos sólo si son más eficaces o tienen mayor eficacia y hay evidencia de una menor toxicidad,
- d) se debería incluir productos combinados sólo si se ha demostrado que su eficacia es superior a la de los medicamentos individuales (7),
- e) se debería agregar productos nuevos por un período de prueba (por ejemplo, 6 meses).

### **Retiro de medicamentos del Formulario**

A diferencia de las solicitudes de inclusiones en el Formulario, que generalmente se reciben de manera frecuente, la exclusión de medicamentos debe programarse pues no es automática.

Hay tres razones básicas para remover un medicamento de un Formulario: 1. no se fabrica más, 2. no se usa más y, 3. no debería continuar usándose.

Las dos primeras razones son claras, mientras que la tercera es siempre controvertida. No siempre está claro cuándo un medicamento que aún está en uso, debería retirarse del Formulario. Sin embargo, cuando existe evidencia que se puede reemplazar un medicamento del Formulario por otro de menor costo y de eficacia similar se debe considerar esta medida. Para mantener actualizado un Formulario, la exclusión de medicamentos debería considerarse cada vez que el Formulario se revise en su totalidad (por ejemplo, cada año o cada dos años).

Además de las revisiones periódicas del Formulario, es necesario efectuar, cada cierto tiempo, una revisión completa del mismo (por ejemplo, cada dos años). Esta revisión debería evaluar todos los medicamentos incluidos basándose en sus méritos terapéuticos, seguridad y costos relativos. Es un esfuerzo que consume mucho tiempo, pero que es necesario para mantener un Formulario útil.

### **Formato del Formulario**

El formato del Formulario se debe pensar con cuidado. Muchos de los Formularios exitosos tienen tamaño de bolsillo para facilitar que los profesionales de la salud los usen frecuentemente. Sin embargo tienen el inconveniente de ser difíciles de leer. Para facilitar la puesta al día, la mayoría de los formularios se imprimen en hojas perforadas anilladas. Por esta razón, cuándo se hacen cambios, la página puede ser fácilmente corregida y esto disminuye el costo de la impresión, pues sólo se cambian las páginas con modificaciones.

Es importante que la impresión sea clara, legible, comprensible y visualmente atractiva. En las Tablas 17.4 y 17.5 se encuentran ejemplos de formatos y presentación de Formularios.

**Tabla 17.4**

Ejemplo de formato de un formulario de hospital

**Agentes Hipotensores**

Clonidina

Comp. 0.1 mg

Hidralazina HCl

Inyección i.m., i.v., 20 mg/ml, amp. 1 ml

Comp. 10 mg

Comp. 25 mg

Metildopa

Comp. 250 mg

Metoprolol

Comp. 50 mg

**Agentes Vasodilatadores**

Trinitrato de Glicerilo (ver Nitroglicerina más abajo)

Dinitrato de isosorbide

Comp. 10 mg

Comp. 30 mg

Nitroglicerina

Comp., sublingual, 0.3 mg

Ungüento, 2%

**Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central**

**Analgesicos y Antipireticos**

Acetaminofeno

Comp., 325 mg

Acido acetilsalicílico (AAS)

Comp., 325 mg

Comp., con recubrimiento entérico, 325 mg

**Tabla 17.5**

Ejemplo de formato de un formulario nacional

**FORMULARIO DE MEDICAMENTOS EN FORMATO TABULAR**

**Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social—Guatemala**

CATEGORIA: 1-33 Sedantes Hipnóticos y Tranquilizantes

*Instrucciones por categoría:* La ansiedad es una reacción normal y generalmente no requiere el uso de medicamentos; no obstante, cuando es intensa, está indicado el uso temporal de un tranquilizante o sedante. El insomnio es muchas veces un síntoma de depresión y el uso de hipnóticos puede empeorarlo.

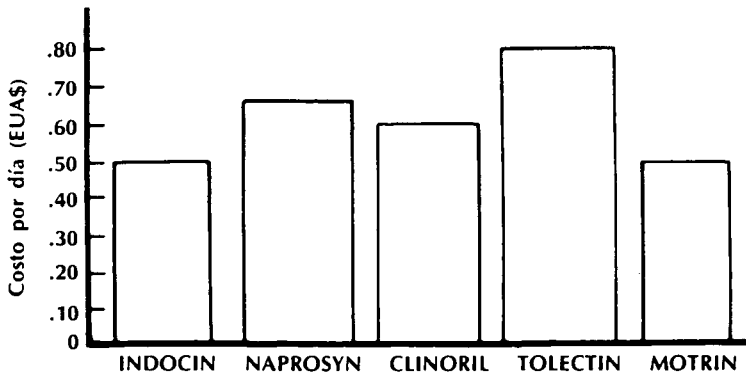
*Instrucciones al paciente:* Estos medicamentos pueden causar somnolencia. Uselos con cuidado en trabajos que requieren mantenerse alerta mentalmente. Evite el uso de alcohol y de otros medicamentos que causan somnolencia.

Nivel	Artículo/presentación	Indicaciones	Dosis/día		Observaciones
			Pediátrica	Adultos	
2	Cloral (Hidrato) 500 mg cápsulas	Hipnótico	PO 50 mg/kg	PO 500 mg a 1 g. HS	<i>Duración del tratamiento:</i> menos de dos semanas. <i>Contraindicaciones:</i> Pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca. <i>Efectos adversos:</i> Irritación gástrica náusea; falta de coordinación motora, eosinofilia. Uso prolongado causa dependencia. <i>Duración del tratamiento:</i> Menos de dos semanas.
2	Cloral (Hidrato) 250 mg/Sec jarabe	Hipnótico	PO 50 mg/kg	PO 500 mg a 1 g. HS	
2	Diazepán 2 mg tabletas	Tranquilizante Hipnótico	PO 4 mg (6-12 años)	PO 2-10 mg (ansiedad) PO 20-30 mg (hipnótico)	<i>Contraindicaciones:</i> Psicosis, glaucoma.  <i>Precauciones:</i> Depresión, tendencias suicidas; pacientes geriátricos o debilitados y niños, insuficiencia renal o hepática. <i>Efectos adversos:</i> Somnolencia, confusión alucinaciones, hipotensión.
2	Diazepán 5 mg tabletas	Tranquilizante Hipnótico	PO 4 mg (6-12 años)	PO 2-10 mg (ansiedad) PO 20-30 mg (hipnótico)	

Algunos Formularios contienen tablas con comparaciones de costos de diferentes presentaciones de medicamentos. Generalmente se incluye el costo por día de tratamiento y esto ayuda a tomar decisiones cuando la terapia con diferentes medicamentos es similar en otros aspectos (Figura 17.1).

**FORMULARIO DE MEDICAMENTOS CON  
COMPARACIÓN DE LOS COSTOS**

<u>Medicamento</u>	<u>Costo en 1982 (EUA\$)</u>	<u>Costo por día (EUA\$)</u>
Indometacina (INDOCIN) Dosis media = 75 mg/d	25 mg cápsula 16.04/100	$0,16 \times 3 = \$0.48$
Naproxen (NAPROSYN) Dosis media = 500 mg/d	250 mg mg tableta 31.32/100	$0,31 \times 2 = \$0.63$
Sulindac (CLINORIL) Dosis media = 300 mg/d	150 mg tableta 28.62/100	$0,29 \times 2 = \$0.57$
Tolmetin (TOLECTIN) Dosis media = 1.200 mg/d	400 mg cápsula 24.95/100	$0,25 \times 3 = \$0.75$
Ibuprofeno (MOTRIN) Dosis media = 1.200 mg/d	400 mg tableta 15.50/100	$0,16 \times 3 = \$0.48$



**Figura 17.1**

Ejemplo de formato de Formulario que incluye comparación de costos.

### **Aspectos educativos de la implementación del formulario**

Tal como se discutió previamente, raramente una sola maniobra logra modificar los patrones de utilización de medicamentos. Por ésto, una de las críticas más frecuentes al Sistema de Formulario es que representa una intervención reguladora arbitraria. Muchos profesionales de la salud se sienten restringidos por el componente regulador del Formulario y muchos pacientes sienten que se les debe enrolar en el tratamiento más reciente sin considerar lo que pueda recomendar el Formulario. Para evitar resistencia innecesaria, los profesionales de la salud y los pacientes, deberían comprender, a través de una campaña educativa bien planeada los beneficios de un Sistema de Formulario. Deberían también participar activamente en su desarrollo desde las etapas iniciales.

Para que el Formulario sea exitoso, se necesita también del apoyo administrativo y legal dado por ley o reglamentación del hospital y entre los primeros objetivos del Sistema de Formulario estará dar los pasos apropiados para conseguir ese apoyo.

### **Evaluación del efecto de los formularios**

Los beneficios potenciales de un Formulario son tres:

- a) terapia racional de medicamentos,
- b) control del costo, y
- c) educación.

Hasta el momento, sólo se ha respondido parcialmente a la interrogante de cuán efectivos son los Formularios.

En relación a la terapia racional con medicamentos, muchos estudios han demostrado que los Formularios son una determinante principal del uso de medicamentos en un hospital (8). Sin embargo, un estudio muy completo sobre Formularios, realizado en Estados Unidos, encontró que la proporción de medicamentos, incluidos que no cumplieran con los estándares de eficacia y seguridad relativas, variaba entre el 70% y el 93% (9). Esto sugiere que la limitación en el número de medicamentos a través de un Formulario, si bien puede influir sobre cuales medicamentos se usan, no lleva necesariamente a una terapia más racional (10).



En relación al control del costo, varios estudios han informado que el Formulario lleva a ahorros entre el 25% al 55% en el uso de medicamentos, pero ninguno ha incluido el resultado de la terapia cómo variable de costo u otras mediciones que indicarían una terapia más racional (11). Por esta razón, el control de los costos de la utilización de medicamentos por medio del retiro de medicamentos del Formulario, es una medida que debería implementarse con mucho cuidado, teniendo siempre presente las posibles consecuencias sobre el cuidado óptimo del paciente. El Formulario debería mirarse sólo como una de las maneras en que se podrían controlar los costos.

En resumen, el objetivo de los Formularios es mejorar la calidad de la terapia con medicamentos y por ende, el cuidado del paciente. Aunque algunos Formularios alcanzan esta meta, otros fallan debido a un planeamiento e implementación inadecuados.

Por esta razón, es esencial evaluar sistemáticamente el impacto de los Formularios. Los ahorros en el costo no son las únicas medidas importantes, sino que, es necesario incluir el impacto sobre el paciente. Estas medidas no son difíciles de evaluar y deberían definirse claramente. Por ejemplo, disminuciones en la morbilidad debido al uso de medicamentos (por ejemplo por reacciones adversas a medicamentos), mejoría en la calidad de vida del paciente, número de visitas de seguimiento, etc. Otras medidas para evaluar el impacto de los Formularios incluyen: requerimientos de tiempo para obtener los medicamentos, control de inventario y recursos requeridos para mantener un reserva adecuada, número de veces que se prescribe un medicamento que no está disponible el Formulario, y errores de medicamentación.

Cambios significativos en la calidad de cuidado del paciente y la reducción del costo indicarán que la terapia racional con medicamentos se ha promovido con el uso del Formulario.

## REFERENCIAS

1. Carruthers G, Goldberg T, Segal H, Sellers EM. Drug utilization: a comprehensive literature review. Report to the Ontario Ministry of Health, April 1987.

2. Busto U, Isaac P, Lanctôt K, Adrian M. Benzodiazepine use and abuse in Canada. *Can. Med. Assoc. J.* 1989; 141: 917-921.
3. American Society of Hospital Pharmacists. Statement on the Formulary System. Bethesda, Maryland, ASHP, 1983.
4. Selection of Essential Drugs. Second Report of the Expert Committee of the WHO. Technical Report Services No. 641, Geneva, 1979.
5. Elaboracion y Utilización de Formularios de Medicamentos. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 474, 1984.
6. O'Donnell C. Ground rules for using committees. *Management Review* 1961; 47: 63-67.
7. Rucker TD. Effective Formulary Development - which directions. *Topics in Hospital Pharmacy Management* 1981; 1: 1.
8. Abramovitz PW. Controlling financial variables - changing prescribing patterns. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 503-515.
9. Rucker TD, Visconti JA. How effective are drug formularies. A descriptive normative study. Washington DC ASHP Research and Education Foundation Inc., June 1978.
10. Harding JM, Midell M, Frendenberry S, MacGregor Q, Nicholas H, Steen CA, Wojciechowski M, Yudkin CD. Prescribing: the power to set limits. *Br Med J* 1985; 290: 450-453.
11. Craig WA, Unam SY, Shaw JR et al. Hospital use of antimicrobials. Survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. *Ann Intern Med* 1978; 89: 793-795.

**APENDICE****MODELO DE AGENDA PARA LA REUNION DEL COMITE DE FARMACIA Y  
TERAPEUTICA****Memorandum Fecha:**

A: Miembros del Comité de Farmacia y Terapéutica.

De: Eva Pino, Jefe de los Servicios de Farmacia, Secretaria del  
Comité de Farmacia y Terapéutica.

Ref: Reunión del Comité de Farmacia y Terapéutica

La próxima reunión del Comité de Farmacia y Terapéutica se  
realizará el ..... a las 10.00 hrs. en la oficina No. 1076. En  
caso de disculpas o asistencias alternativas, por favor llamar a  
Juana a la extensión 6014.

**Agenda de la Reunión**

1. Aprobación del acta de la reunión del Comité de Farmacia y  
Terapéutica del ..... (fecha).
2. Formulario:
  - a) Adiciones al formulario - Lorazepam 2 mg sub-lingual.
  - b) Retiros del formulario - Secobarbital 100 mg, oral.  
- Sulfisoxazol.
3. Modificación de los medicamentos incluidos en el carro de  
atención de emergencia.
4. Anuncios: Información sobre un Curso de Antibióticos.
5. Varios: Una reacción adversa poco corriente con  
espironolactona.

**MODELO DE ACTA DEL COMITE DE FARMACIA Y TERAPEUTICA**

Fecha: .....

Presentes: .....

Ausentes: .....

Disculpas de: .....

Invitados: .....

**1. Actas de la reunión anterior:**

Las notas de la reunión anterior fueron aprobadas después que se circularon, entre los miembros.

**2. Puesta al día del Formulario:**

El Presidente informó que él y la Secretaria discutieron la sugerencias relacionadas con la puesta al día del Formulario. Se aprobaron las siguientes adiciones/retiros:

Adiciones

Loracepam 2 mg s.l. para el tratamiento del síndrome de privación de alcohol cuando el paciente está incapacitado para tragar los preparados orales.

Retiros

a) Secobarbital 100 mg (no se usó durante el año pasado).

b) Sulfisoxazol (no se usó durante el año pasado).

**3. Cambios en los medicamentos incluidos en el carro de atención de emergencia.** La Sra. Rosa Pérez, farmacéutico clínico, informó al Comité que, como resultado de un artículo aparecido en el número de Junio del JAMA sobre un paro cardíaco, se hizo una revisión de los medicamentos del carro de emergencia del Hospital. Se decidió que en el carro de emergencia deberían mantenerse sólo los medicamentos esenciales que son: atropina, bretilio, diazepam, dopamina, epinefrina, lidocaina, naloxona, procaïnamida, verapamil y glucosa al 5% (dextrosa al 5%). Los medicamentos removidos fueron: cloruro de calcio, digoxina, furosemida y propranolol. Habría que informar al cuerpo médico sobre estos cambios.

**4. Anuncios:** El próximo mes se desarrollará, en el auditorio del hospital, un curso de dos días de duración, sobre antibióticos, cuyo título es "Avances recientes en la terapia con antimicrobianos". Dentro del hospital se han puesto afiches y se recomienda la asistencia del personal.

5. Varios: La Sra. Eva Pino, Secretaria del Comité, informó sobre una reacción adversa asociada al uso de espironolactona y que se reportó al Programa Nacional de Reacciones Adversas. Un paciente desarrolló un exantema generalizado severo después de recibir 100 mg de espironolactona durante 3 días. Se suspendió el medicamento y los síntomas desaparecieron en dos semanas.
6. La reunión finalizó a las 11.00 hrs.

## CAPITULO 18

**INFORMACION SOBRE MEDICAMENTOS**

Usoa E. Busto y Claudio A. Naranjo

"El conocimiento es de dos tipos. Conocemos un tema o sabemos donde encontrar información sobre él". - Dr. Samuel Johnson

**INTRODUCCION**

La literatura biomédica ha crecido enormemente en las últimas décadas. El Index Medicus, (índice principal en Medicina) registra cada año casi 250,000 artículos de revistas, y el Biological Abstracts resume cerca de 150,000 trabajos publicados en más de 9,000 revistas. A estas publicaciones deben agregarse las miles de tesis, informes de conferencias, informes de investigaciones y otras publicaciones, las que contribuyen a la acumulación acelerada de literatura que a menudo se denomina la explosión de la información.

A los usuarios de esta información se les presenta el importante desafío de obtener, evaluar, resumir y comunicar esta información de manera rápida y precisa. Este capítulo se centrará en el desarrollo e implementación de servicios para proveer información sobre los medicamentos. Sin embargo, estos conceptos también se aplican al individuo que desea saber más sobre los recursos de información y su uso racional.

Debido al tamaño del área, la persona que entrega información sobre los medicamentos necesita una gran sofisticación en su comprensión de la organización de la literatura y en la capacidad para evaluar críticamente los datos presentados (1). Además, esa persona debe estar consciente de que la comunicación interpersonal, debido a su complejidad y al componente humano, no siempre es fácil de lograr y puede opacar la entrega efectiva de una respuesta a una determinada pregunta.

El concepto de un servicio o centro de información sobre medicamentos se desarrolló en 1962 y 25 años después, continúa siendo una manera útil para diseminar información comprensible

sobre los fármacos.

La Tabla 18.1 resume las etapas del desarrollo de un centro de información de medicamentos:

**Tabla 18.1**

Desarrollo de un centro de información de medicamento

---

- 1.- Establecer los objetivos
  - 2.- Evaluar los recursos necesarios:
    - espacio
    - personal
    - de información
  - 3.- Implementación
  - 4.- Documentación y evaluación periódica de la información entregada
- 

**EVALUACION DE LOS OBJETIVOS**

Además del objetivo básico de entregar información objetiva, actualizada, periódica y precisa, la organización de un centro de información de medicamentos puede variar desde un centro sofisticado con varios especialistas en información de jornada completa (farmacólogos clínicos/farmacéuticos clínicos) y que dispone de sistemas computarizados en comunicación directa, hasta el centro pequeño (pero no por eso de segunda clase) que puede haber en los hospitales de menor tamaño. Por esta razón, cuando se desarrolla un centro de información de medicamentos hay que precisar claramente sus necesidades.

Antes que nada debe identificarse la audiencia receptora de la información: ¿está usted pensando entregar información al público? ¿A los profesionales de la salud? ¿A médicos de un hospital? ¿A médicos especialistas, por ejemplo, pediatras? ¿Estará el centro en un hospital general, en un instituto de investigación o en un hospital especializado? ¿Se limitarán los servicios a una clínica específica, a un programa en particular, a la institución o está planeando entregar información a otras instituciones, por ejemplo las farmacias privadas etc.? La definición clara de todos estos factores será de gran ayuda para alcanzar los objetivos, a corto y

largo plazo, en las áreas de servicio, educación e investigación. Las necesidades que se identifiquen también servirán para establecer el énfasis relativo que se dará a cada una de estas tres áreas.

#### **EVALUACION DE LOS RECURSOS NECESARIOS**

El desarrollo de un centro de información de medicamentos requiere de una evaluación de los recursos que se requieran con respecto a espacio, personal e información. En un medio ya existente (por ejemplo, farmacia de hospital, biblioteca), las dos primeras necesidades pueden ser mínimas pero de todas maneras deberían tomarse en cuenta.

#### **ESPACIO**

Se necesita al menos una zona destinada a la lectura y evaluación, que permita evitar las distracciones por causa de ruido. Es conveniente tener acceso a los servicios de bibliotecas médicas, pues esto puede disminuir la necesidad de ciertos recursos como revistas y fuentes secundarias de literatura. Si no se dispone fácilmente de una biblioteca médica (esto es, a una distancia corta), los requerimientos de espacio aumentan, pues en la cercanía deberían almacenarse algunos recursos de información (libros, revistas, artículos, etc.). Actualmente se dispone de algunas guías básicas en relación a los requerimientos de espacio para la información y su recuperación (2).

#### **PERSONAL**

Los requerimientos de personal para los centros de información de medicamentos también varían ampliamente. Por ejemplo, algunos centros de información sobre tóxicos atienden 24 horas al día, con personal de turno; sin embargo, la mayoría de los centros sólo responden a preguntas formuladas durante las horas normales de



trabajo (9 a 17 hrs). Es importante tener a alguien siempre disponible que responda a las llamadas durante esas horas. En este servicio pueden participar los farmacéuticos, farmacólogos clínicos, residentes y/o estudiantes con entrenamiento y orientación apropiados. Dependiendo del tipo de servicio que se entregue puede ser necesario contar con una secretaria.

Los requerimientos mínimos de equipo incluyen: muebles de oficina (escritorios, archivos, estantes), máquina de escribir y teléfono(s). En algunos centros se usan computadores; sin embargo éstos no son imprescindibles y, cuando hay restricciones económicas, debería evaluarse la relación costo-eficacia de implementar esta tecnología.

## RECURSOS DE INFORMACION

Con el fin de usar efectivamente la literatura profesional, es importante comprender como está organizada. Algunos autores dividen los recursos de información en fuentes primarias (revistas), secundarias (índices y resúmenes) y terciarias (libros) (Table 18.2). Las fuentes terciarias son las más rápidamente disponibles y pueden indicar al usuario las fuentes secundarias y luego, las primarias que contienen los informes originales.

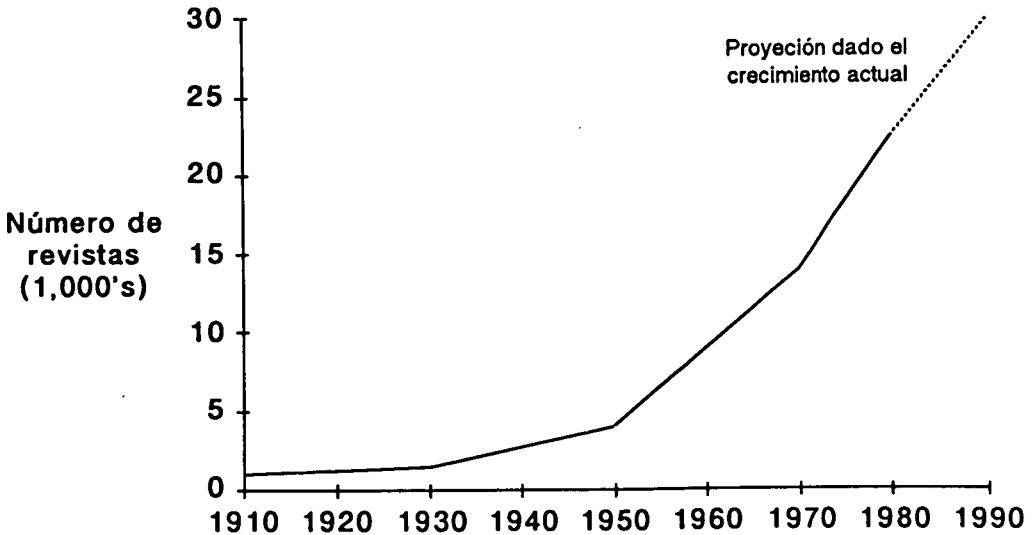
**Tabla 18.2**

Fuentes de información

- 
1. - Revistas
  2. - Libros
  3. - Índices:
    - Index Medicus
    - Excerpta Medica
    - Biological Abstracts
  4. - Revisiones
  5. - Banco de datos
-

## REVISTAS

Las revistas se consideran como el principal vehículo de comunicación de la información científica. Tienen la ventaja de contener las publicaciones originales de los estudios científicos y de entregar la información más reciente. Sus principales desventajas son su tamaño y la calidad variable de su contenido. Por ejemplo, la National Library on Medicine (Figura 18.1) recibe 22,000 revistas y el volumen de información se duplica cada nueve años (3). Además, la evaluación de las publicaciones sobre investigación clínica ha demostrado que la frecuencia de estudios con diseños experimentales deficientes o con errores estadísticos, ha crecido a través de los años (4). Por esta razón, es imprescindible evaluar críticamente su contenido.



**Figura 18.1**

Crecimiento del número de revistas recibidas en la National Library of Medicine de los Estados Unidos de América

En la Tabla 18.3 se lista la colección esencial de publicaciones periódicas recomendada para un Centro de Información de Medicamentos. El usuario debe aceptar que la mayoría de las revistas y libros relevantes se publican en inglés. El inglés es la lengua franca de la ciencia.

**Tabla 18.3**

Fuentes de información-Revistas

---

**Generales**

- Drugs
- InPharma
- Medical Letter
- The New England Journal of Medicine
- Lancet
- Annals of Internal Medicine
- British Medical Journal
- American Journal of Hospital Pharmacy

**Farmacología Clínica**

- Clinical Pharmacology and Therapeutics
  - European Journal of Clinical Pharmacology
  - British Journal of Clinical Pharmacology
  - Trends in Pharmacological Sciences
  - Clinical Pharmacokinetics
  - Adverse Drug Reactions Bulletin
  - Drug Intelligence and Clinical Pharmacy
- 

**LIBROS**

Todo centro de información de medicamentos debería tener una colección de libros básicos (Tabla 18.4). Generalmente estos libros se usan como referencias rápidas porque están fácilmente disponibles y su uso es fácil. La mayoría de los usuarios está familiarizado con el uso de estas fuentes de información; sin embargo, muy probablemente, un solo texto no contendrá toda la información necesaria y por esta razón, habitualmente hay que consultar más de un libro.

**Tabla 18.4****Fuentes de información-Libros**

- 
- Goodman and Gilman's. "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (\*).
  - Graham, Smith, Aronow. "Oxford Textbook of Clinical Pharmacology".
  - Rakel: "Conn's Current Therapy" (\*).
  - A.M.A. Drug Evaluations
  - Kalant et al. "Principles of Medical Pharmacology".
  - "Physician's Desk Reference".
  - United States Pharmacopeia: "Dispensing Information for the Health Providers" (USP-DI).
  - Handbook of Non-Prescription Drugs.
  - Compendio de Especialidades Farmacéuticas.
  - Modell "Drugs of Choice".
  - Annual Review of Drug Therapy.
  - Harrison's "Principles of Internal Medicine" (\*)
  - Knoben "Handbook of Clinical Drug Data".
  - American Society of Hospital Pharmacists "Drug Information".
- 

(\*) Se dispone de ediciones en castellano.

En la Tabla 18.5 se mencionan otros libros que sería importante considerar.

**Tabla 18.5****Fuentes de información-Libros específicos****Farmacía**

- United States Pharmacopeia and National Formulary.
- The Pharmaceutical Handbook.
- British Pharmacopoeia.
- Martindale's "The Extra Pharmacopoeia".

**Farmacología Clínica**

- Greenblatt and Shader "Pharmacokinetics in Clinical Practice".
- Rowland, Tozer "Clinical Pharmacokinetics".

**Interacciones de Medicamentos**

- Hansten "Drug Interactions" (\*).
- The Medical Letter "Handbook of Adverse Drug Interactions".

**Reacciones Adversas a Medicamentos**

- Duke "Meyler's Side Effects of Drugs".
  - Davies "Textbook of Adverse Drug Reactions".
- 

(\*) Se dispone de edición en castellano.

## INDICES Y RESUMENES

Como claramente es imposible evaluar el contenido de cada una de las revistas, la persona que busca información necesitará hacer uso de índices y revistas con resúmenes. Una revista índice es una que, por medio de un autor o tema, lista el contenido de otras revistas. Básicamente, una revista de resúmenes es lo mismo, pero además, entrega un breve resumen de los artículos clasificados, dando información extra permitiendo así establecer mejor el posible valor de la referencia. Estas fuentes de información tienen la desventaja de que existe un retardo entre la aparición del artículo y su inclusión en el índice. Este "tiempo de latencia" puede ser de unas pocas semanas para algunos índices y de meses para otros.

La Tabla 18.6 resume los índices y los servicios de resúmenes más útiles en la literatura biomédica.

**Tabla 18.6**

Fuentes de información-Índices/servicios de resúmenes

Título	Frecuencia de publicación	No de revistas revisadas	Tiempo de Latencia (meses)	Citas por año
Index Medicus	Mensual	2,700	2 - 4	250,000
Excerpta Medica				
-Drug Literature	Mensual	3,500	2 - 4	62,000
-Adverse Reactions	Mensual	3,500	2 - 4	4,000
Science Citation Index	Bimensual	3,220	1 - 2	565,000
Biological Abstracts	Bimensual	9,000	2 - 4	830,000
Current Contents	Semanal	800	1 - 2	130,000

Además de las fuentes antes mencionadas, cada Centro de Información debería recolectar recursos adicionales basados en el tipo del servicio ofrecido. El centro también debería estar preparado para comprar, cuando aparezcan, las nuevas ediciones de libros.

Recientemente, muchos de los índices y de las revistas de resúmenes, han puesto a disposición de los usuarios la búsqueda computarizada en línea directa con sus bancos de datos (Tabla 18.7). Esta nueva tecnología permite al usuario buscar rápidamente en los bancos de datos. Son numerosas las ocasiones en que una búsqueda computarizada es superior a la manual. Básicamente, mientras más compleja y específica sea la información que se requiere, más beneficiosa será la búsqueda computarizada. La recuperación computarizada de la información no es fácil y es necesario hacer una preparación cuidadosa de la búsqueda. Antes de solicitar la búsqueda en línea a un computador, debe hacerse una descripción precisa del tópico, las palabras claves y del tipo de información; de otra manera, el costo será alto y aunque una búsqueda típica cuesta alrededor de US \$15, puede llegar fácilmente a US \$100. Los bibliotecarios con destrezas especiales en computación serán capaces de aconsejar al usuario sobre las bases de datos más recomendables para una búsqueda específica y sobre las palabras claves que mejor describen los conceptos requeridos. La adquisición del "hardware" y "software" necesarios para los servicios de computación en línea, implica un costo importante. Sin embargo, una vez que se ha cubierto ese costo, es probable que se ahorre tiempo y se mejore la calidad de la búsqueda bibliográfica pues la hace más completa. Este tópico se ha revisado en otras publicaciones (5).

#### **ORGANIZACION Y BUSQUEDA DE LA LITERATURA**

Es importante recordar que la persona en el servicio de información de medicamentos, va a pasar una cantidad importante de su tiempo buscando artículos en la literatura. Por esta razón, la organización de la literatura debería ser metódica y sistemática. La falta de un artículo o referencia constituye un problema

frecuente y frustrante ya que puede perderse mucho tiempo buscándolo. Se han usado muchos métodos para clasificar las referencias (por ejemplo, por tema, por autor, etc.) y es importante que ellos permitan el archivo sistemático de referencias y apartados, y que la clasificación pueda comprenderse fácil y rápidamente.

**Tabla 18.7**

Fuentes de información-Bancos de datos en línea directa

Banco de datos	Cobertura
- International Pharmaceutical Abstracts (IPA)	- Farmacia y desarrollo de medicamentos nuevos.
- Medline	- Todos los aspectos de la medicina (es la versión computarizada del Index Medicus).
- Excerpta Medica	- Medicina.
- Sci Search	- Ciencia (entregada a partir del Science Citation Index).
- Toxline	- Toxicología humana y animal, reacciones adversas a medicamentos.

Antes de iniciar una búsqueda en la literatura, es esencial definir cuidadosamente la pregunta a responder. Cuando se ha hecho, la búsqueda se inicia, generalmente, en las fuentes de más rápido acceso o en las más fáciles de manejar, por ejemplo, los libros. A continuación, generalmente es más eficiente en cuanto a tiempo, buscar la literatura en los índices y revistas de resúmenes (ver Tabla 18.6). Probablemente, si la persona no está familiarizada con el modo de elegir las palabras claves relevantes sobre el tópico, es mejor que las seleccione con la ayuda de un bibliotecario. Una vez que se escogen las palabras claves (generalmente, 2 a 6) para el tópico a cubrir, se está en condiciones de iniciar la búsqueda. A continuación, hay que buscar según los títulos de los temas de interés, comenzando con el número mas reciente y continuar hacia atrás, tomando nota de cualquier artículo que parezca de interés. Es probable que entre los artículos seleccionados se disponga de algunos que son

revisiones de la literatura del tema. Estos últimos son valiosos porque entregan una buena fuente para adquirir, a través de su lectura, información básica e invariablemente, contienen una larga lista de otras referencias relevantes.

Una vez que se ha hecho esto, se va a los artículos originales y se recolecta la información suficiente para responder la pregunta definida al comienzo. Esta búsqueda de la literatura es muy importante y nunca debería tomarse con liviandad. El tiempo que se pasa en la biblioteca es tiempo bien gastado.

Ahora es apropiado hacer la evaluación de la literatura y de los estudios originales obtenidos. Se ha comprobado que se publican resultados de investigaciones con documentación incompleta, métodos inadecuados para la recolección de datos, análisis estadísticos inapropiados, o con conclusiones indefendibles. Todas las actividades de evaluación de la literatura deben hacerse en forma muy cuidadosa y se requeriría un capítulo extra para discutir, en forma completa, esta evaluación. Por esta razón, se recomienda al lector dirigirse a las referencias disponibles sobre este tópico (6,7).

#### **IMPLEMENTACION DE LOS SERVICIOS DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS**

Al comenzar la implementación de un Servicio de Información de Medicamentos hay que definir las políticas y procedimientos a seguir. Estos procedimientos incluyen el manejo de las preguntas, las llamadas telefónicas, la recepción y la documentación de las preguntas, la entrega de una respuesta verbal preliminar, hacer reuniones regulares (por ejemplo, semanalmente) para discutir las respuestas entregadas, agregar información adicional y retroalimentación, y luego, proceder a entregar una respuesta escrita y con referencias. En los casos en que más de una persona está involucrada en la entrega del servicio, un programa de entrenamiento ayudará a asegurar la calidad y consistencia de las respuestas.

También es importante anunciar el servicio, por medio de cartas, boletines o avisos. En esta etapa también es necesario fijar las prioridades en cuanto a la implementación. Por ejemplo,



los servicios computarizados pueden esperar hasta que otras actividades estén bien establecidas y/o las restricciones presupuestarias lo permitan.

## **DOCUMENTACION Y EVALUACION**

Es esencial documentar las actividades de información de medicamentos. La mayoría de los centros usan variaciones de un formulario que recolecta información sobre los consultores, las preguntas, los medicamentos mencionados en las respuestas entregadas y las referencias que se usaron. En el apéndice se observa un ejemplo de uno de estos formularios. Esta documentación debe revisarse periódicamente y esto ayudará a decidir hacia donde dirigir los recursos futuros. Por ejemplo, si la mayoría de las preguntas se relacionan con reacciones adversas a medicamentos, será útil contar con más literatura sobre ellas y puede considerarse necesario entrenar al personal sobre la evaluación y estimación de la causalidad de estas reacciones.

Es necesario efectuar periódicamente evaluaciones del grado de satisfacción del usuario, del impacto educacional, la precisión y oportunidad de la información entregada, y si la información tuvo algún impacto en el cuidado del paciente. Se dispone de revisiones de los métodos para evaluar estos servicios (8-10). En el momento actual de restricciones presupuestarias, es obligatorio hacer evaluaciones de los servicios y es una desventaja considerable tener un servicio con actividades mal documentadas. Los Servicios de Información de Medicamentos no son la excepción, y por esta razón debería prestarse atención al registro cuidadoso de todas las actividades.

Los Servicios de Información de Medicamentos continuarán evolucionando de acuerdo a los nuevos avances tecnológicos, y los proveedores de información, si no desean ampliar la brecha tecnológica, deberán estar en conocimiento de los nuevos desarrollos (11). El concepto de un mundo sin papel, en el cual la información se transmitirá de computador a computador, está cerca de convertirse en una realidad, algunos dirán tranquilizadora otros opinarán aterradora.

**REFERENCIAS**

1. Collins GE. Searching and organizing the literature. En: Brown JR, Smith MC, eds. Handbook of Institutional Pharmacy Practice, segunda edición, Capítulo 24. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 249-254.
2. Tatro DS. Establishing a drug information service. Top Hosp Pharm Management 1982; 2: 74-86.
3. Hawkins C, Sorgi M. Searching the literature. En: Research: How to plan, speak and write about it. Berlin: Springer-Verlag, 1985: 29-59.
4. Fletcher RJ, Fletcher SW. Clinical research in general medical journals: a thirty years perspective. N Engl J Med 1979; 301: 180-183.
5. Schneiweiss F. Use and cost-analysis of on-line literature searching in a university based drug information center. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 254-256.
6. Seaba HH. Literature Evaluation. En: Brown JR, Smith MC, eds. Handbook of Institutional Pharmacy Practice, segunda edición, Capítulo 25. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 255-262.
7. Horwitz RI, Feinstein AR. Methodological Standards and Contradictory Results in Case Control Research. Am J Med 1979; 66: 556-564.
8. Amerson AB. Development and implementation of drug information services. En: Handbook of Institutional Pharmacy Practice, 2a. ed., TR Brown and MC Smith, editores, Capítulo 26. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 263-267.
9. Amerson AB, Wallingford DM. Twenty years experience with drug information centers. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 1172-1178.

10. Beathy WK. Searching the literature and computerized services in medicine. Guides and methods for the clinician. Ann Intern Med 1979; 9: 326-332.
11. Rosenberg JM. Drug Information Centers: Future Trends. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 1213-1215.

**APENDICE**

**Ejemplo de un formulario de documentación de información de medicamentos (adaptado de ADALINE, Addiction Research Foundation Alcohol and Drug Abuse Line)**

**Formulario de Información de Medicamentos**

Fecha                      N°         
           día    mes    año

**Solicitante:**

Médico                       Farmacéutico                       Enfermera  
 Estudiante                       Otro profesional                       Prensa

**Petición Relacionada a:**

Paciente                       Educación                       Investigación

**Tópico:**

disponibilidad                       reacción adversa  
 medicamento de elección                       toxicidad/sobredosis  
 uso terapéutico                       abuso  
 interacción                       recomendación de tratamiento  
 propiedades químicas                       literatura  
 legal                       otro (especifique) \_\_\_\_\_

**Tipo de Medicamento:**

psicofármaco de prescripción                       psicofármaco ilícito  
 alcohol                       solventes  
 medicinas tradicionales/hierbas  
 otro (especifique): \_\_\_\_\_

**Nombre genérico del medicamento:** \_\_\_\_\_

**Pregunta:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Respuesta:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Tiempo empleado en responder (min)** \_\_\_\_\_

**Referencias**                       No se usaron  
     Vea al reverso

## Formulario de Información de Medicamentos (Continuación)

## Referencias

## General

- Compendio de Especialidades Farmacéuticas
- Martindale
- USPDI
- Facts and Comparisons
- Physicians Handbook
- Remington
- Otro Farmacéutico: \_\_\_\_\_
- Otro Profesional: \_\_\_\_\_
- Otra referencia general: \_\_\_\_\_

## Farmacología

- Goodman y Gilman
- Terapéutica Aplicada
- Terapia Racional
- Otro: \_\_\_\_\_

## Reacciones Adversas

- Meyler's Side Effects of Drugs
- USPDI
- Otro: \_\_\_\_\_

## Interacciones

- Hansten
- APA Evaluaciones e Interacciones
- Drug Interactions Facts

## Abuso/Dependencia/Toxicidad

- Medicamentos y Drogas de Abuso
- Toxicología Clínica
- Manual de Entrenamiento Médico (ARF)
- Otro: \_\_\_\_\_

## Separatas del Centro de Información:

(incluya autor, título, revista, año, volumen y página):

---



---



---

## CAPITULO 19

**ENTRENAMIENTO EN FARMACOLOGIA CLINICA**

Richard I. Ogilvie

**INTRODUCCION**

La Farmacología Clínica es una disciplina académica de las ciencias biomédicas que se ocupa de las interacciones de los medicamentos con el hombre. El farmacólogo clínico es un médico que, teniendo una base adecuada en las siguientes especialidades: medicina interna, pediatría, psiquiatría o anestesia; decide enfocar su práctica a la farmacología clínica. La intención es optimizar la eficacia de los medicamentos, mediante la aplicación del conocimiento farmacológico a la práctica clínica. La participación activa en el cuidado del paciente, le permite ser clasificado como farmacólogo clínico. Para mantener su credibilidad y competencia, él o ella debe entrelazar sus roles en la docencia y en la investigación, con el del cuidado del paciente.

Los farmacólogos clínicos deben estar interesados en la relación entre las dosis de los medicamentos y sus efectos clínicos, beneficiosos o adversos, de manera que la terapia pueda individualizarse para pacientes específicos, con trastornos fisiopatológicos específicos. Ellos aplican los principios de la dosis-respuesta al tratamiento de las distintas enfermedades. Tal vez, esta sea la descripción más adecuada, de sus destrezas y actividades.

Los farmacólogos clínicos se dan cuenta que el proceso de la educación médica debe instilar a los profesionales, la necesidad de reemplazar al dogma terapéutico por la evaluación crítica. Los riesgos y beneficios reales de cualquier terapia sólo pueden definirse por medio de la observación controlada. Los farmacólogos clínicos deben llevar a cabo investigaciones para evaluar los hábitos de prescripción, las estrategias para alterar las maniobras terapéuticas y para estimar el éxito de programas educacionales en farmacología aplicada.

Por mucho tiempo no se ha dispuesto de programas formales de entrenamiento en Farmacología Clínica y no hay una organización o contenido que sean universalmente aceptados. Los siguientes pensamientos se basan en la experiencia adquirida después de 23 años de haber trabajado en la Farmacología Clínica, basado fundamentalmente en el desarrollo de un programa de entrenamiento en el Montreal General Hospital, afiliado a la McGill University, y en la experiencia adquirida posteriormente en la University of Toronto.

Habiendo participado en el entrenamiento en Farmacología Clínica de más de cien personas, provenientes de cinco continentes, he llegado a la conclusión que la manera más fácil de planificar un programa de entrenamiento consiste en la definición de las actividades del producto terminado, es decir, las actividades que desarrollará el farmacólogo clínico durante su ejercicio, después de terminar el período de entrenamiento. Como rol modelo para promover la optimización de la farmacoterapia, los farmacólogos clínicos tendrán tres áreas mayores de actividad: el cuidado del paciente, la educación (docencia) y la investigación. Su participación en cada una de estas áreas variará considerablemente de acuerdo a las circunstancias locales y a los atributos personales.

### **Cuidado del paciente**

Las actividades directas incluyen:

1. Elección de terapias medicamentosas efectivas y de estrategias para su aplicación.
2. Manejo de los regímenes con medicamentos múltiples.
3. Prevención, reconocimiento y tratamiento de las sobredosis, las interacciones y los efectos adversos de los medicamentos.
4. Reconocimiento y tratamiento del abuso de alcohol y otros medicamentos (abuso de sustancias).
5. Medición e interpretación de las concentraciones de medicamentos en líquidos biológicos y aplicación de la farmacocinética en el desarrollo de estrategias efectivas para la dosificación de los medicamentos.

6. Selección de medicamentos y esquemas posológicos en pacientes con enfermedad de los órganos responsables de la biotransformación y eliminación de fármacos.
7. Efectos de la edad, sexo, embarazo, lactancia, enfermedad hepática y renal, características genéticas y étnicas, sobre la farmacoterapia.
8. Evaluación, de manera no sesgada, de los efectos de la terapia en el paciente individual y en grupos de pacientes.

Las actividades indirectas incluyen la participación en:

1. Comités de Farmacia y Terapéutica.
2. Revisiones de la utilización de medicamentos y de las estrategias para controlar los costos.
3. Comités de ensayos clínicos y de revisión ética de la experimentación clínica.
4. Comités asesores del gobierno, a nivel local, nacional e internacional.
5. Junto a las industrias farmacéuticas, actividades en el desarrollo de medicamentos.

### **Educación**

Participación activa en la educación de:

1. Personal de la salud.
2. Personal de organismos gubernamentales.
3. Público en general.

### **Investigación**

Incluye los siguientes grandes temas:

1. Estudios para establecer o rechazar el valor clínico de los medicamentos nuevos y de los ya existentes (ensayos controlados).
2. Estudios para establecer los hábitos de los médicos en cuanto a prescripción, utilización de medicamentos y estrategias para modificar los resultados inapropiados.



3. Estudios de monitorización de reacciones adversas a medicamentos y su interpretación.
4. Estudios realizados en el hombre con fines de determinar: absorción, distribución y eliminación de los medicamentos nuevos y ya existentes; desarrollar estrategias de posología relacionadas con los efectos clínicos deseados, minimizando las consecuencias adversas, los estados de enfermedad, los estados fisiológicos alterados y de los medicamentos, sobre la relación dosis-respuesta y las estrategias de dosificación.
5. Estudios realizados en el hombre, para determinar los mecanismos de los efectos beneficiosos o adversos de los medicamentos.
6. Colaboración con los farmacólogos y otros científicos básicos para definir, por medio de la investigación básica que no puede realizarse en humanos, los mecanismos de los efectos de los medicamentos.

Idealmente, en cualquier programa el individuo en entrenamiento debe tener acceso a los siguientes lugares y actividades:

1. Biblioteca - fuente de información sobre medicamentos.
2. Farmacia - Preparación y almacenamiento de productos farmacéuticos destinados a la investigación, dispensación de materiales.
  - ayuda en la búsqueda de información sobre medicamentos y en la diseminación del conocimiento.
  - farmacéuticos son colaboradores potenciales en la investigación clínica.
3. Departamento de Farmacología de la Universidad
  - seminarios, clases, tutorías en farmacología para el individuo en entrenamiento.
  - farmacólogos son colaboradores potenciales en el diseño de ensayos clínicos.
  - estimulación intelectual cruzada y esfuerzos colaborativos para la comprensión e investigación de los mecanismos de acción de los efectos beneficiosos tóxicos de los medicamentos.

4. Laboratorio de análisis de medicamentos (Hospital)
  - para mediciones, rutinarias o de investigación, de las concentraciones de medicamentos en líquidos biológicos.
5. Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital
  - discusión e implementación de los formularios de medicamentos, los estudios de utilización de medicamentos, políticas y reglamentos, vigilancia de los costos.
6. Disponibilidad de microcomputadoras para el manejo de datos y el análisis bioestadístico. Las microcomputadoras no son esenciales pero, ciertamente, facilitan las actividades de educación e investigación.

#### **PLAN PARA EL ENTRENAMIENTO**

El médico con varios años de entrenamiento (idealmente, un mínimo de tres años) en medicina interna, pediatría, psiquiatría o anestesiología, entra a un programa de dos años de entrenamiento en Farmacología Clínica, el cual tiene los siguientes componentes:

#### **Cursos - Seminarios (de seis meses cada uno):**

1. Biotransformación y toxicidad de los medicamentos en el hombre.
2. Farmacocinética aplicada.
3. Diseño de ensayos clínicos.
4. Análisis estadístico de ensayos clínicos.

También adquiere experiencia mediante la participación continua en:

1. Farmacia - función y operación.
2. Comité de Farmacia y Terapéutica.
3. Departamento de Farmacología de la Universidad - seminarios, clases, tutorías.

4. Laboratorio de análisis de medicamentos - limitaciones y utilización de los ensayos de fármacos con fines de monitorización terapéutica de ellos.
5. Biblioteca - dónde y cómo buscar información sobre medicamentos?
6. Servicio de Consultas de Farmacología Clínica - evaluación supervisada de los efectos de los medicamentos en el hombre.
7. Comité de Ensayos Clínicos y Comité de Revisión Ética de la experimentación clínica.
8. Presentación personal supervisada de materias de farmacología clínica en reuniones docentes, clases y seminarios destinados al personal de la salud y con el fin de desarrollar habilidades efectivas para la comunicación oral, escrita y visual.
9. Investigación clínica supervisada, incluyendo el desarrollo del diseño, la aplicación y el análisis de un estudio de:
  - i) utilización de medicamentos, resultados y estrategias para alterar los hábitos de prescripción de los médicos.
  - ii) monitorización de las reacciones adversas a medicamentos y su interpretación.
  - iii) la absorción, distribución y eliminación de un agente terapéutico.
  - iv) la relación dosis-respuesta en el hombre.
  - v) los mecanismos de un efecto beneficioso o adverso en el hombre.
10. Reuniones bibliográficas, u otras actividades, destinadas a la discusión y evaluación crítica de artículos publicados referentes a efectos clínicos de los medicamentos.
11. Adquisición continua de conocimientos sobre la farmacología clínica de medicamentos y sustancias que se abusan.

Como en cualquier disciplina, se han comenzado a desarrollar subespecialidades. Partiendo de un programa general de entrenamiento, es posible desarrollar un esquema preciso de los objetivos de un programa de entrenamiento en una subespecialidad. Por ejemplo, a los individuos en entrenamiento en Farmacología Clínica en Psiquiatría se les recomendaría:

- comprender los mecanismos básicos, la fisiopatología y el diagnóstico de síndromes como la ansiedad, la depresión, la manía, la esquizofrenia y trastornos relacionados, los

síndromes cerebrales orgánicos y la disfunción cerebral mínima.

- Comprender las limitaciones y utilidades de las técnicas, las pruebas y los procedimientos principales, usados en el diagnóstico y en la evaluación de la terapia, incluyendo, métodos psicológicos, clínicos y otros métodos de laboratorio.
- adquirir un conocimiento amplio de la farmacología, en animales y humanos, de los medicamentos psicotrópicos, y de los efectos neuro-psiquiátricos de los fármacos comunmente usados en otras condiciones.
- adquirir experiencia en la evaluación de los medicamentos nuevos, y de los existentes, para el tratamiento de los desórdenes neuro-psiquiátricos, incluyendo el diseño experimental, las limitaciones éticas, la farmacocinética, la biotransformación y la eliminación de fármacos, la toxicidad, la relación dosis-respuesta, la bioestadística y la interpretación de los datos pre-clínicos.
- adquirir conocimiento avanzado en: 1) el tratamiento medicamentoso de emergencias psiquiátricas como agitación severa, crisis de ansiedad o estados confusionales, reacciones agudas a medicamentos; 2) tratamiento medicamentoso inmediato y prolongado de trastornos como ansiedad, depresión, manía, esquizofrenia y desórdenes relacionados.
- comprender los principios relacionados con el tratamiento de grupos especiales, esto es, pacientes geriátricos o pediátricos, pacientes ambulatorios u hospitalizados.
- adquirir destrezas y experiencia para enseñar farmacología aplicada, en forma efectiva, al personal de la salud en todos los niveles de entrenamiento.

Para poder alcanzar estos objetivos, sería necesario modificar el contenido y la organización del programa general. Obviamente, se necesitarían otras modificaciones para otras actividades definidas y específicas de un farmacólogo clínico.

#### **Sugerencias de temas para cursos-seminarios**

A continuación se indica una lista de sugerencias de temas para los cursos seminarios:

**A. Biotransformación de medicamentos y toxicología**

1. Movimiento transmembrana de las moléculas de medicamentos.
2. Absorción y distribución, unión a proteínas.
3. Transferencia placentaria de medicamentos; secreción mamaria de medicamentos.
4. Excreción renal de fármacos.
5. Excreción extrarrenal.
6. Fases de la biotransformación.
7. Variación genética en la biotransformación y efecto de los medicamentos.
8. Inducción e inhibición enzimática.
9. Biotransformación de acuerdo con el modelo de Michaelis-Menten.
10. Acetilación de medicamentos.
11. Radicales reactivos.
12. Carcinógenos.
13. Insecticidas.
14. Metales pesados y plásticos.
15. Teratógenos.
16. Sustancias volátiles, solventes, vapores.
17. Abuso de etanol y medicamentos.
18. Vitaminas y aditivos en alimentos.

**B. Farmacocinética aplicada**

1. Introducción matemática.
2. Procesos cinéticos.
3. Modelo de un compartimiento abierto.
4. Modelo abierto de dos compartimientos.
5. Volúmenes de distribución.
6. Absorción.
7. Cinética urinaria - clearance renal.
8. Clearance hepático - efecto del primer paso.
9. Biodisponibilidad.
10. Infusión continua - principio del "plateau".
11. Dosis múltiples.
12. Unión a proteínas.
13. Concentración versus efecto.
14. Efecto de la edad y de los estados de enfermedad.
15. Cinética no lineal.

**C. Diseño de ensayos clínicos de medicamentos**

1. Desarrollo de nuevos medicamentos
  - industria farmacéutica
  - regulación gubernamental
  - instituciones académicas
  - costos, tiempo, resultados
2. Investigación pre-clínica
  - farmacología .
  - toxicología
  - relevancia para el hombre
3. Etica, consentimiento, medicamentos huérfanos.
4. Diseño de ensayos clínicos
  - quién?, qué?, cuándo?, dónde?, cómo? y por qué?
  - primera administración al hombre
5. Ensayos de Fase I
  - elección de los sujetos, pacientes versus voluntarios sanos, cálculos de dosis a partir de los estudios en animales, progresión de las dosis, control de la toxicidad, observaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, cálculo del número necesario de individuos, mediciones técnicas.
6. Ensayos de biodisponibilidad
  - tiempo, definiciones, significación, problemas.
7. Ensayos de Fase II - estimación inicial de la efectividad para una o más indicaciones clínicas y estimación inicial de la relación riesgo/beneficio, dosis-respuesta, margen de seguridad.
  - establecimiento de una dosis segura y efectiva.
  - establecimiento de un efecto específico reproducible y cuantificable.
  - necesidad de comparar con controles placebos, estudios de dosis-respuesta, doble ciego, efecto máximo versus duración.
  - técnicas de medición.
8. Ensayos de Fase III - para confirmar y ampliar los hallazgos de los estudios de fases I y II en una población con la enfermedad, identificación de las variables que modifican el resultado.

- grupos controles, fármacos a comparar (activos versus placebo), diseños simple ciego y doble ciego, estudios cruzados, diseños factoriales, diseños en base a cuadrado latino, diseño secuencial, período "wash-out", comprensión de la historia natural de la enfermedad o los síntomas, técnicas de medición, cumplimiento de tratamiento.
9. Ensayos de Fase IV - Estudios de vigilancia postmercado y sus estrategias, monitorización de las reacciones adversas a medicamentos, otras investigaciones sobre nuevos usos e indicaciones, seguimientos epidemiológicos, impacto del medicamento sobre una enfermedad/condición.
  10. Evaluación crítica de la literatura publicada, relacionada con los resultados de los ensayos clínicos.
  11. Areas específicas consideradas en el diseño de ensayos clínicos
    - antianginosos
    - antihipertensivos
    - antiarrítmicos
    - antimicrobianos, antiparasitarios
    - analgésicos
    - hipoglicemiantes
    - quimioterapia del cáncer
    - biodisponibilidad
    - monitorización de reacciones adversas a medicamentos
    - utilización de medicamentos
    - resultado/impacto de la farmacoterapia
- D. Análisis bioestadístico de los ensayos clínicos**
1. Introducción I: poblaciones y muestras, medidas de tendencia central y dispersión, distribución al azar, sesgo, probabilidad.
  2. Introducción II: distribución de frecuencias, normal versus "no-normal", técnicas del ajuste, límites de confianza.
  3. Introducción III: prueba de hipótesis, errores de tipo I y II, tamaño de la muestra.

4. Comparación de proporciones:
  - probada en probabilidad exacta de Fisher
  - Chi cuadrado
5. Comparación paramétrica de dos muestras, tests de t (pareado y no pareado).
6. Comparación no paramétrica de dos muestras:
  - U de Mann-Whitney
  - rangos asignados de Wilcoxon.
7. Comparación paramétrica de más de dos muestras
  - análisis de varianza de una o dos vías.
8. Comparación no paramétrica de más de dos muestras
  - test de Kruskal-Wallis
  - test de Friedmann.
9. Comparación de dos muestras - comparaciones múltiples.
10. Técnicas epidemiológicas - cohortes, caso-control, razones de riesgo, estratificación pronóstica.
11. Técnicas epidemiológicas - fuentes de sesgo.
12. Correlaciones - regresión lineal, procedimiento de Kendall.
13. Análisis de tendencia.  
Análisis secuencial.
14. Correlaciones - prueba de significación.
15. Análisis de tabla de supervivencia.
16. Sensibilidad y especificidad de los tests diagnósticos.
17. Curvas dosis-respuesta en el hombre.

## Resumen

Nadie puede esperar saber todo sobre los efectos de los medicamentos en el hombre. El entrenamiento en Farmacología Clínica debería dar una base para la adquisición continua de conocimientos, durante el resto de su carrera. El conocimiento es poder, pero sólo puede ser aplicado por individuos que tienen las actitudes adecuadas en relación a la farmacoterapia. Los farmacólogos clínicos, como roles ejemplares y que promueven la farmacoterapia segura y efectiva, deberían recordar los siguientes principios:



1. Con el fin de usar los medicamentos en forma precisa y segura, los diagnósticos deberían ser más bien en términos fisiopatológicos y no anatomopatológicos.
2. Todos los medicamentos poseen más de un efecto.
3. Los diagnósticos deberían incluir una consideración del proceso de la enfermedad y sus complicaciones, como también, del tratamiento y sus complicaciones.
4. Toda terapia debería considerarse un riesgo calculado y éste riesgo debería considerarse antes de comenzar el tratamiento.
5. Aunque los errores en la farmacoterapia incluyen al uso del medicamento erróneo, los errores más frecuentes están en la posología, tanto por contemplar sub-dosis como sobredosis. La comprensión de la relación dosis-respuesta es muy importante para la Farmacología Clínica.
6. El tratamiento sintomático puede ser riesgoso para un paciente, especialmente si no se ha establecido el diagnóstico.
7. La terapia múltiple expone al paciente a riesgos múltiples y a la posibilidad de interacciones de medicamentos.
8. El medicamento más nuevo no es necesariamente el mejor. Debido a la naturaleza del desarrollo de medicamentos, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos nuevos, generalmente no se establece hasta después que ellos se han comercializado por, al menos, cinco años.
9. A veces la ausencia de terapia es una buena terapia.
10. Debido a las variaciones en los procesos de enfermedad, en el paciente y en la respuesta a los fármacos, el uso de cualquier medicamento en cualquier paciente, debería considerarse un experimento.
11. La experimentación de medicamentos en el hombre debería llevarse a cabo sin ningún tipo de coerción, una vez que el paciente o voluntario, ha informado su consentimiento. El individuo debe tener plena libertad para retirarse del estudio en cualquier momento.
12. La principal preocupación del farmacólogo clínico debería ser el bienestar del paciente.

No todos los elementos de un programa formal en Farmacología Clínica necesitan desarrollarse con el mismo grado de sofisticación o aplicarse con igual intensidad. Es esencial contar con la cooperación de docentes de otras disciplinas que tienen experiencia en determinadas áreas, para que participen en conferencias, seminarios y tutorías. La mantención de un programa de lectura, de archivos de artículos importantes y de grupos de discusión, ampliarán la experiencia y la destreza. El posterior desempeño de funciones como clínico, profesor e investigador en Farmacología Clínica extienden, a medida que se realizan, la experiencia y el conocimiento. La coparticipación de tres individuos en un grupo dedicado a actividades de Farmacología Clínica en un área geográfica, a menudo resulta en mayor productividad y desarrollo, que cuando está representada por una o dos personas. Los programas de entrenamiento necesitan de un apoyo fuerte y equivalente, tanto del Departamento de Medicina (Pediatría o Psiquiatría) como del de Farmacología, de no ser así, la calidad del programa sufrirá. Por sobre todo, debemos recordar que la educación es un proceso permanente que no acaba con la finalización de un programa formal de entrenamiento.

## INDICE DE MATERIA

- Absorción 84-105, 234-235, 250-253
  - velocidad de 84-92
  - cantidad de medicamento absorbida 92-94
  - medicamento de liberación lenta 94-95
  - factores que regulan la 95-103
  - vaciamiento gástrico 97-98, 99, 101
  - transporte activo 98-99
  - efecto de los alimentos 99-100
  - efecto de ciertas patologías 100-103
  
- Análisis estadístico 25-28, 48-49
  - hipótesis nula 25
  - error tipo I 25-26
  - error tipo II 25-26
  - tamaño de la muestra 26-27
  
- Biodisponibilidad 93-94, 234-235
  
- Centro de información de medicamentos 375-376, 404-419
  - desarrollo 405-415
  - evaluación de objetivos 405-406
  - evaluación de recursos 406-407
  - literatura profesional 407-414
  - fuentes de información 407-410
  - índices y resúmenes 411-412
  - organización y búsqueda de literatura 412-414
  - políticas y procedimientos 414-416
  - documentación y evaluación 415
  
- Distribución 116-156, 235-236
  - volumen de 85, 89-90, 91, 116-144, 161-164
  - fijación a proteínas plasmáticas 119-125, 141-143
  - fijación a proteínas tisulares 125-130, 143
  - perfusión sanguínea tisular 130-134, 143-144
  - modelo de un compartimiento 133-134
  - modelo de dos compartimentos 134-138, 163
  - factores que afectan la 139-144
  
- Efecto farmacológico, medición (farmacodinamia) 240-264
  - factores que varían el 240-242
  - definición de 242
  - relación con la cinética 242-243
  - relación con la constante de eliminación 243-247
  - duración del 247-250
  - relación con la absorción 250-253
  - dosis múltiples 253-257
  - distribución multicompartmental 257-259
  - logaritmo de la dosis 259-264
  - modelo del efecto fijo 261
  - modelo del efecto máximo 261-262
  - modelo lineal 263
  - modelo sigmoideo de  $E_{máx}$  263-264

Eliminación 157-195, 236-237  
velocidad de 85, 86, 87, 90, 157, 158-160  
clearance (Cl) 158, 160  
renal 164-173  
coeficiente de extracción renal 170  
hepática 173-188  
coeficiente de extracción hepática 179  
efecto del primer paso 184-188  
factores que afectan la 188-195  
citocromo P-450 194

Ensayo clínico 9, 11-15, 17-34, 46-50  
solicitud de, 12  
estudio fase I 9, 12-13  
estudio fase II 9, 13  
estudio fase III 9, 13-14  
estudio fase IV 9, 14-15  
definición de 17  
características de 18  
requisitos metodológicos 18-21  
medicamento control 20-21  
grupo control 21-22  
respuesta al tratamiento 22-24, 28-29  
método de distribución al azar 23-24  
diseño doble ciego 24

Estado estacionario 213-238  
dosis múltiples 223-225, 253-257  
dosis de carga 225-233  
dosis de mantenimiento 228-232  
efecto de la enfermedad 233

Farmacocinética 54-55, 75-115, 116-144, 157-212, 213-238, 240-264  
definición de 75  
cinética de primen orden 76-80  
cinética de orden cero 80-83  
aplicaciones prácticas 233-238

Farmacología clínica 420-432  
cuidado del paciente 421-422  
educación 422  
investigación 422-424  
plan de entrenamiento 424-426  
cursos-seminarios 426-430

Interacción entre medicamentos 266-290  
evaluación de posibilidad de 267  
a nivel de absorción 267-273  
antiácidos y bloqueadores de los receptores  $H_2$  268-270  
a nivel de motilidad gástrica 270-271  
sustancias adsorbentes 271-272  
antibióticos 272-273  
a nivel de distribución 273-280  
a nivel de fijación a proteínas plasmáticas 273-278  
a nivel de proteínas tisulares 278-279  
a nivel de perfusión tisular 279  
a nivel de transporte 280  
a nivel de eliminación 280-288

- a nivel hepático 281-286
- a nivel de la inhibición de los sistemas enzimáticos microsomales 281
- coeficiente de extracción (E) del medicamento 280, 282-283, 285-286
- a nivel de citocromo P-450 284-285
- a nivel renal 286-288
- a nivel de efecto farmacológico 288-290

Medicamento nuevo 1-15

- historia de, 1-2
- purificación de, 2-4
- modificación estructural 4-5
- explotación de efectos colaterales 6
- legislación y regulación 6-8, 9
- estudios preclínicos 8-11
- definición de, 8

Monitorización de concentraciones plasmáticas de medicamentos 293-328

- relación entre el efecto y la dosis 294
- requisitos para la, 295-328, 302-305
- propiedades de los medicamentos en 296-299
- características de los pacientes en 299-302
- parámetros farmacocinéticos de medicamentos monitoreados frecuentemente 304
- objetivos de la, 305-306
- información mínima sobre el paciente 307
- implementación de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos 307-313
- de anticonvulsivantes 313-315
- de antidepresivos 315-316
- de antibióticos aminoglicósidos 316-318
- de antiarrítmicos 318-320
- de digoxina 321-323
- de teofilina 324-326
- de litio 326-328

Prescripción 369-385

- irracional 369-371
- incorrecta 371-372
- inadecuada 372
- excesiva 372
- múltiple 373
- submedicación 373-374
- racional 374-385
- entrenamiento del profesional para la prescripción racional 374-375
- recomendaciones para establecer una lista esencial de medicamentos 380-385

Protocolo 29-34, 37-45, 47

- contenido 30-34, 38
- formato 38-45

Reacciones adversas 330-348

- definición de 331
- clasificación de 331
- dosis-dependientes 332, 333
- dosis-independientes 332, 333, 334-335
- reacciones de hipersensibilidad 334-335
- métodos de farmacovigilancia 335-338
- frecuencia de, 338-339
- factores asociados 339-340
- reacciones importantes 341
- evaluación de probabilidad de, 342-344
- determinantes del descubrimiento de eventos adversos inducidos por un medicamento nuevo 345-348

Toxicidad 9-11, 41, 53-54, 346

- pruebas en animales 10-11
- estudios en humanos 12-15, 53-54

Utilización de medicamentos 351-365

- estudios de población 351-359
- dosis diaria definida (DDD) 352-356
- clasificación anatómo-terapéutico-químico (Atc) 354
- estudios de pacientes 359-365
- sistema de revisión de la utilización de medicamentos (DUR) 359-364
- estrategias para modificar la, 386-403
- intervención educacional en, 388
- intervención reguladora 389-390
- formulario de medicamentos 377-385, 390-391, 393-399
- comité de selección de medicamentos 391-393

Voluntarios sanos, estudios 52-72

- dosis inicial 53
- estudios farmacocinéticos 54-55
- diuresis 56-58
- efecto antihistamínico 59-61
- bloqueo beta-adrenérgico 61-65
- efecto en SNC 65-67
- analgesia 67-69
- antiinflamatorios 69-71
- otros 71-72