

CAPÍTULO 2

LA CIRCULACION DEL MEDICAMENTO EN EL ORGANISMO. FARMACOCINETICA

ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ
Catedrático de la Universidad de Salamanca

1. Introducción

A principios de los años 70, la OMS definió la Farmacocinética como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Sin embargo, esta definición no alcanza a recoger todo lo que supone y estudia esta disciplina y es preferible, de acuerdo con Wagner, considerar la Farmacocinética como el estudio de la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de fármaco y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo, así como el estudio de la evolución de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos.

La Farmacocinética se ha consolidado durante los últimos 30 años como una disciplina de gran interés sanitario. Su aplicación se centra, principalmente, en dos grandes áreas: el desarrollo de nuevos medicamentos y la optimización de regímenes de dosificación de los tratamientos farmacológicos. No obstante sus objetivos son múltiples como se muestra en la tabla 1.

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos, con los procedentes de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad, son los que configuran el perfil farmacológico de un nuevo medicamento, permitiendo establecer las directrices para su correcta utilización en la práctica clínica. Unas propiedades farmacocinéticas desfavorables, como baja biodisponibilidad, escasa distribución tisular, intensa inactivación metabólica, etc., pueden llegar a comprometer el potencial terapéutico de un fármaco y aconsejar la interrupción de los ensayos clínicos programados. Actualmente se considera, por muchos laboratorios investigadores que una farmacocinética desfavorable es la causa más frecuente de interrupción de los ensayos clínicos en las fases iniciales de

desarrollo. La legislación sanitaria de los países desarrollados establece los estudios farmacocinéticos que deben incluirse en los protocolos de los ensayos clínicos, preferentemente en la Fase I, como exigencia para la incorporación de nuevos fármacos a la práctica clínica.

Tabla 1

Objetivos de la farmacocinética

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Desarrollar nuevos medicamentos• Seleccionar la vía de administración• Diseñar la formulación farmacéutica• Conocer la capacidad de acceso a órganos y tejidos• Establecer las vías metabólicas• Caracterizar los procesos de eliminación• Diseñar los regímenes de dosificación• Establecer relaciones con la respuesta• Mejorar el resultado de los tratamientos farmacológicos |
|---|

La investigación de nuevos medicamentos se ha orientado, con frecuencia, a mejorar las características farmacocinéticas, especialmente en cuanto a la absorción gastrointestinal, la distribución tisular y la velocidad de eliminación. De esta forma se incrementa el potencial terapéutico al permitir, por ejemplo, la administración por vía oral, la dosificación una vez al día, la mejora del cumplimiento de la prescripción, etc. El desarrollo de formulaciones de liberación modificada y el uso de vectores para conseguir una distribución tisular selectiva, pretende modificar el perfil farmacocinético de algunos medicamentos para mejorar su rendimiento terapéutico. En esta área de desarrollo farmacéutico ha sido fundamental el progreso alcanzado por la tecnología de polímeros, especialmente aquellos biodegradables.

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil, tanto farmacocinético como farmacodinámico, del medicamento. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever siendo posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes. Los posibles factores que condicionan esta variabilidad en la respuesta, que presenta un doble componente farmacocinético y farmacodinámico, y que justifican la necesidad de individualizar los tratamientos farmacológicos adaptándolos a las características de cada paciente se resumen en la tabla 2.

Distintas situaciones fisiopatológicas, especialmente los extremos de edad y ciertas patologías como la insuficiencia renal, determinan modificaciones

farmacocinéticas y, en ocasiones, farmacodinámicas, tan significativas, que justifican desde hace décadas los distintos esquemas posológicos utilizados en este tipo de pacientes. De igual modo, las variaciones genéticas, sobre todo a nivel del metabolismo, o las interacciones por administración concurrente de varios fármacos explican muchas de las diferencias observadas en la respuesta. En ocasiones el paciente muestra una respuesta anómala debida a otros factores como la no adherencia al tratamiento, determinados hábitos como el tabaco o las drogas, la ingestión de ciertos alimentos o bebidas e incluso por problemas relacionados con la formulación o vía de administración utilizadas.

Tabla 2

Variabilidad interindividual en la terapéutica farmacológica

| Factores variables | Consecuencias |
|---|--|
| Variaciones genéticas Receptores, enzimas Transportadores de fármacos (MDR1, P-glycoproteína) Enzimas que metabolizan fármacos (citocromo P450s) Interacciones Inducción Inhibición Factores fisiopatológicos (edad, enfermedad, etc.) | Afecta a la interacción del fármaco y “targets” Afecta a la absorción, distribución y excreción Afecta al metabolismo de fármacos Disminuyen concentraciones séricas Aumentan concentraciones séricas Afecta a la farmacocinética y farmacodinámica |

La selección del régimen posológico inicial para un paciente concreto puede efectuarse de forma empírica de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio del médico o bien de acuerdo a diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos. El ajuste de la posología se realiza en algunos casos a partir de las concentraciones séricas de los fármacos y siempre tomando en consideración sus propiedades farmacocinéticas.

2. Procesos farmacocinéticos básicos

Toda sustancia con actividad farmacológica se define por su configuración estructural y por sus propiedades fisico-químicas y biológicas, entre las que se incluye el perfil farmacocinético, que cuantifica, mediante diversos parámetros, los procesos de absorción, distribución y eliminación.

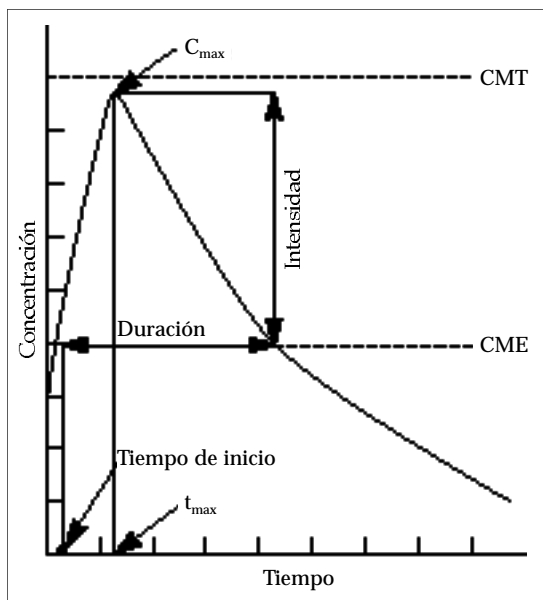
Así, el objetivo general de la Farmacocinética puede resumirse en traducir los datos o cifras a parámetros significativos y usar los datos simplificados para realizar predicciones. Por tanto, para que pueda hablarse de Farmacocinética es precisa la aplicación de modelos y ecuaciones matemáticas a los resultados obtenidos en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Es generalmente aceptado que, para fármacos que actúan de forma reversible, la intensidad y la duración del efecto farmacológico están condicionadas por la concentración de fármaco en el lugar de acción, también denominado biofase. Puesto que, de forma habitual, la biofase no es un lugar fácilmente accesible, suele recurrirse a la determinación de las concentraciones de fármaco en sangre, suero o plasma, como alternativa razonable, ya que éstos fluidos están en contacto directo con los receptores y, por tanto, cualquier cambio que se produzca en las concentraciones será un reflejo de las modificaciones en el efecto farmacológico. La evolución temporal de las concentraciones está determinada por el conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo, designados mediante el acrónimo LADME: Liberación a partir de la forma farmacéutica; acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica (absorción), distribución a distintos lugares del organismo, incluyendo la biofase; y eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos efectivos que aquélla (metabolismo) o excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.).

La medida de la concentración del fármaco en el organismo, generalmente en plasma, a diferentes tiempos tras su administración, origina una curva de concentraciones plasmáticas-tiempo que, cuando la administración es extravasal, presenta la forma recogida en la figura 1. Aunque los procesos cinéticos experimentados por un fármaco en el organismo concurren en el tiempo, al principio (parte ascendente de la curva) predomina la absorción y posteriormente el predominio corresponde a los procesos de distribución y eliminación (metabolismo y excreción) que en conjunto reciben el nombre de disposición.

La relación de la curva de concentraciones plasmáticas con algunos parámetros farmacodinámicos se recoge en dicha figura, donde CME y CMT representan la concentración mínima eficaz y la concentración máxima tolerada, respectivamente.

Puesto que, realmente, el efecto farmacológico está en relación con las concentraciones en el lugar de acción y la concentración plasmática está en equilibrio con la concentración en tejidos, la CME representa a la concentración mínima necesaria en los receptores para que se produzca el efecto farmacoló-

**Figura 1**

Curva de concentraciones plasmáticas-tiempo

gico deseado; de forma similar, la CMT representa la concentración a la cual se comienzan a manifestar los efectos indeseables. El tiempo de inicio corresponde al tiempo necesario para que se alcance la CME. La intensidad del efecto farmacológico es proporcional al número de receptores ocupados, lo cual queda reflejado en el hecho de que cuanto mayor es la concentración plasmática mayor es la respuesta farmacológica observada (hasta alcanzar un máximo). La duración de la acción farmacológica es la diferencia entre el tiempo de inicio de la actividad y el tiempo necesario para que la concentración plasmática descienda por debajo de la CME.

Asimismo, las curvas de concentraciones plasmáticas muestran directamente los valores de dos parámetros cinéticos. La concentración máxima (C_{max}), que depende de la dosis administrada y de la relación entre las constantes de velocidad de absorción (K_a) y eliminación (K_e) y el tiempo necesario para que se alcance C_{max} (t_{max}) que es proporcional a la velocidad media de absorción. Al visualizar las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo también se adquiere información sobre el área bajo la curva (ABC), relacionada con la cantidad de fármaco que accede inalterada a la circulación sistémica, y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), que es el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

Para que un fármaco ejerza una acción sistémica debe absorberse una vez que ha sido liberado de su forma de dosificación cuando se administra por vía extravascular. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, ya sea en bolus o perfusión, no existe proceso de absorción, pues el fármaco se deposita directamente en el torrente circulatorio.

La absorción gastrointestinal de los fármacos es variable y está condicionada por sus propiedades fisicoquímicas por las características de la formulación y por la situación clínica del paciente. La elevada polaridad que presentan algunos fármacos limita su paso a través de las membranas biológicas de carácter lipídico restringiendo su uso a la vía parenteral. En algunos casos, la absorción gastrointestinal puede incrementarse mediante la introducción de grupos hidrófobos que enmascaren uno o más grupos funcionales polares de la molécula del fármaco de biodisponibilidad por vía oral de algunos medicamentos.

La disolución es, con frecuencia, un factor limitante de la absorción de los medicamentos. La tabla 3 recoge los factores que afectan a la velocidad de disolución y que deben ser tomados en consideración en el desarrollo galénico de una formulación farmacéutica.

Tabla 3

Factores que afectan a la velocidad de disolución

| |
|---|
| I) Factores relacionados con el principio activo |
| A) Factores que afectan a la solubilidad |
| Polimorfismo |
| Estado amorfo y solvatación |
| Acido libre, base o sal |
| Complejos, disoluciones sólidas, eutécticos |
| Tamaño de partícula |
| B) Factores que afectan a la superficie disponible para disolución |
| Tamaño de partícula |
| Variables de preparación |
| II) Factores relacionados con la formulación |
| Cantidad y tipo de excipientes |
| Características de los granulados |
| Fuerza de compactación o compresión |
| Características de las cápsulas |
| III) Otros factores |
| Humedad durante la preparación |
| Condiciones de almacenamiento |
| Envejecimiento |

En la práctica clínica la absorción de un fármaco se expresa en función de dos parámetros, la concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo en el que se alcanza dicha concentración ($t_{\text{máx}}$). Estos valores no expresan realmente las características de absorción de un fármaco, aunque sí su capacidad para alcanzar la circulación sistémica. En realidad, las concentraciones séricas y los tiempos a que éstas se alcanzan son el resultado del equilibrio dinámico establecido entre los diferentes procesos cinéticos que regulan la disposición del fármaco en el organismo.

El concepto de biodisponibilidad, ampliamente utilizado en la actualidad, expresa la fracción de la dosis administrada que accede en forma inalterada a la circulación sistémica y la velocidad a que dicho acceso se produce. La biodisponibilidad de un fármaco no depende sólo de la absorción sino también de aquellos procesos que disminuyen su exposición sistémica, como el metabolismo presistémico, al que se denomina, genéricamente, efecto del “primer paso”. La tabla 4 recoge los valores de biodisponibilidad por vía oral establecidos para algunos medicamentos en la población adulta.

Tabla 4
Biodisponibilidad oral de medicamentos

| Fármaco | Biodisponibilidad (%) | Fármaco | Biodisponibilidad (%) |
|-------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
| Amoxicilina | 93±10 | Imipramina | 40±12 |
| Ampicilina | 62±17 | Labetalol | 18±5 |
| Captopril | 65±10 | Levofloxacino | 95±2 |
| Cimetidina | 62±6 | Litio | 100 |
| Clonidina | 93±8 | Nifedipino | 50±13 |
| Digoxina | 70±13 | Ranitidina | 52±11 |
| Diltiazem | 44±10 | Ribavirina | 45±5 |
| Furosemida | 61±17 | Sotalol | 95±4 |
| Gentamicina | — | Vancomicina | — |

La distribución es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea a los diferentes órganos y tejidos corporales. Los procesos de distribución son, en consecuencia, procesos cinéticos en los que se realiza una transferencia, en general reversible, del fármaco entre distintos compartimientos corporales. Este proceso tiene especial importancia en fármacos que ejercen su acción en localizaciones específicas como citotóxicos, antimicrobianos y psicofármacos.

La distribución tisular depende de características del fármaco, del régimen de dosificación y de la situación fisiopatológica del paciente. Las propiedades fisicoquímicas (peso molecular, coeficiente de distribución, pK_a) y las propiedades farmacocinéticas (volumen de distribución, grado de fijación a proteí-

nas plasmáticas, velocidad de eliminación) condicionan el acceso a diferentes órganos y tejidos corporales y pueden llegar a comprometer el éxito de un tratamiento en procesos de localización extravascular. Así, las características de solubilidad de los antibióticos β -lactámicos y su peso molecular facilitan su penetración en las diferentes estructuras tisulares como, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la vancomicina, con un peso molecular de 3.500 daltons, difunde con dificultad al SNC, alcanzando concentraciones insignificantes en el LCR en ausencia de inflamación meníngea.

El volumen aparente de distribución constituye un parámetro utilizado para poder expresar las características de distribución de un fármaco. Es un parámetro que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar las concentraciones de fármaco en el organismo en relación con la dosis administrada, puesto que se trata del factor que relaciona la cantidad de fármaco en el organismo (Q_t) con la concentración (C_t) determinada a un tiempo dado (t).

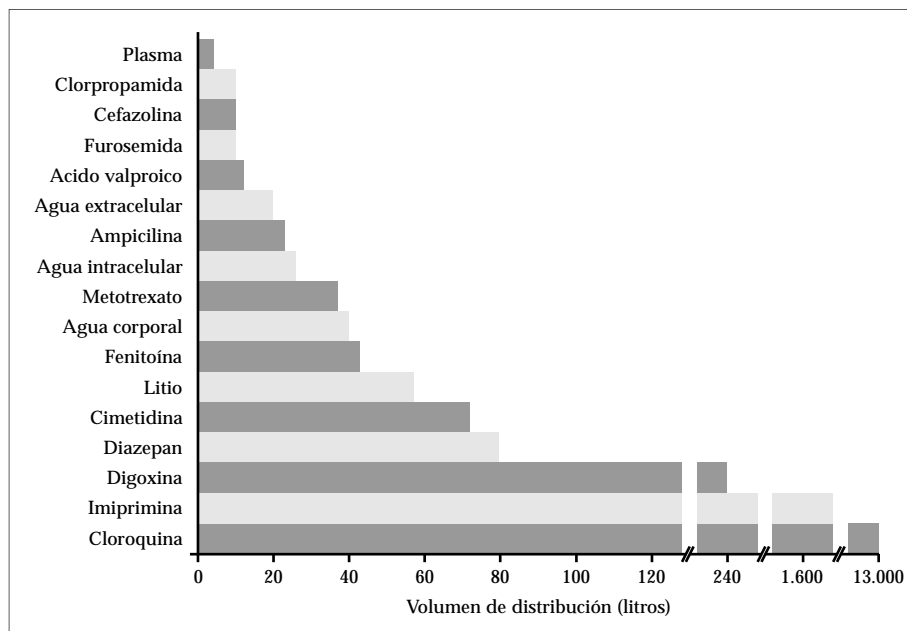
$$V_d = \frac{Q_t}{C_t}$$

Se trata pues de un parámetro sin un verdadero significado fisiológico en términos de espacio real, es decir no se refiere necesariamente a ningún compartimento identificable del cuerpo. Es simplemente el tamaño de un compartimento hipotético necesario para contener la cantidad de fármaco existente en el organismo si todo él presentase la misma concentración que se encuentra en plasma.

Los valores de volumen aparente de distribución de los fármacos oscilan entre 0,14-0,20 l/kg (cefazolina, ketoprofeno, furosemida, ácido valproico) y 1,5 l/kg (diazepam, oxitetraciclina). La anfotericina B y digoxina, con un volumen de distribución superior de 3 l/kg, constituye un buen ejemplo de acumulación extravascular. La figura 2 recoge los valores de volumen aparente de distribución de algunos medicamentos.

El principal factor que puede afectar al V_d es el grado de fijación a las proteínas plasmáticas y tisulares. Por ejemplo una disminución en la unión a las proteínas tisulares originará una disminución del V_d por aumento de la concentración plasmática; por el contrario una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas tenderá a incrementar el V_d , como consecuencia de un aumento de la fracción libre de fármaco que es la fracción capaz de distribuirse y eliminarse.

Los fármacos se unen en diferentes grados a las proteínas plasmáticas en un proceso inmediato y de naturaleza reversible. Sólo la fracción no unida a proteínas presenta actividad farmacológica.

**Figura 2**

Volumen de distribución de algunos fármacos

La fracción de fármaco que permanece libre en el plasma tiene capacidad para difundir a los espacios extravasculares. Así, se ha demostrado una buena correlación entre el grado de unión a proteínas plasmáticas y la capacidad de penetración tisular de diferentes antibióticos.

El grado de fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas es variable, pudiendo establecerse tres grupos:

1. Porcentaje bajo (0-50%): amoxicilina, gentamicina, litio, vancomicina.
2. Porcentaje medio (50-80%): cefoxitina, vincristina.
3. Porcentaje alto (80-100%): cloxacilina, imipramina, nortriptilina cefazolina.

Las posibles modificaciones en el grado de fijación a las proteínas plasmáticas (insuficiencia renal, interacciones, etc.) pueden tener significación clínica cuando el porcentaje supera el 80%.

El paso de los fármacos desde la circulación a órganos y tejidos se produce por procesos a favor de gradiente. Los fármacos con una semi-vida de eliminación corta ven limitada su capacidad de acceso a los compartimientos extravasculares, por lo que no alcanzan concentraciones hísticas elevadas con

los regímenes posológicos convencionales. Por el contrario, los fármacos con valores de semi-vida de eliminación elevados pueden alcanzar concentraciones altas y persistentes en órganos y tejidos accesibles.

La eliminación engloba los procesos que contribuyen a la desaparición del fármaco del organismo, es decir, la biotransformación y la excreción. Algunos fármacos experimentan una importante inactivación, como ocurre con el fenobarbital, mientras que otros se transforman en metabolitos activos, como sucede con la cefotaxima y midazolam. La tabla 5 recoge los tipos de metabolitos activos de los psicofármacos. Por el contrario, el litio, los aminoglucósidos y la vancomicina se eliminan prácticamente inalterados a través del riñón, siendo ésta su única vía de eliminación. Las reacciones metabólicas se consideran de Fase I cuando se producen cambios en la molécula que suponen frecuentemente alteraciones en el estado de oxidación (ej. oxidación microsomal, oxidación de alcoholes, etc.). Las denominadas reacciones de Fase II se producen por conjugación con metabolitos exógenos como el ácido glucurónico.

Tabla 5

Tipos de metabolitos de psicofármacos

- | |
|---|
| I. Metabolitos activos procedentes de fármacos precursores inactivos (Dopa, Clorazepato) |
| II. Metabolitos activos que contribuyen a la duración del efecto del fármaco precursor (Norfluoxetina) |
| III. Metabolitos activos con diferente mecanismo de acción que el fármaco precursor (Desmetilclomipramina/Clomipramina) |
| IV. Metabolitos activos con mecanismos de acción antagónico al fármaco precursor (Clorofenil-piperazina/Trazodona) |

Los procesos de eliminación de un fármaco pueden expresarse mediante el aclaramiento (Cl), relación existente entre la velocidad de eliminación (Ke) y la concentración en plasma (C), ($Cl = Ke/C$). Esta relación permanece prácticamente constante para cada fármaco y expresa el volumen de plasma que es depurado del fármaco por unidad de tiempo. Cuando se considera el proceso de eliminación global de un fármaco se hace referencia al aclaramiento plasmático (Clp), que es la suma de diferentes aclaramientos (renal, metabólico, biliar, etc.).

El aclaramiento es un parámetro cinético que evalúa los procesos de eliminación, si bien no expresa el tiempo que tarda un fármaco en eliminarse del organismo. Para ello se recurre a otro parámetro, derivado del anterior, denominado semi-vida de eliminación ($t_{1/2}$), que expresa el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mi-

tad. La ecuación que relaciona ambos parámetros es la siguiente: $t_{1/2} = 0,693 V_d/Cl_p$, donde V_d es el volumen aparente de distribución y Cl_p el aclaramiento plasmático.

La tabla 6 muestra los valores de semi-vida de eliminación de diversos medicamentos usuales en la práctica clínica.

Tabla 6

Semivida de eliminación de algunos fármacos

| Fármaco | Semivida ($t_{1/2}$) horas | Fármaco | Semivida ($t_{1/2}$) horas |
|------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|
| Aciclovir | 2,4±0,7 | Imipramina | 1,5±0,1 |
| Alprazolam | 12,0±2 | Labetol | 18,0±2,0 |
| Amikacina | 2,3±0,4 | Litio | 22,5±8,3 |
| Ampicilina | 1,3±0,2 | Metoprolol | 3,2±0,2 |
| Cimetidina | 1,9±0,3 | Nifedipino | 1,8±0,4 |
| Clonidina | 12,0±7,2 | Paracetamol | 2,0±0,4 |
| Diazepam | 43,0±13,1 | Prazosin | 2,9±0,2 |
| Digoxina | 39,0±13,0 | Ribavirina | 28,0±7,4 |
| Etambutol | 3,1±0,4 | Sotalol | 12,0±3,1 |
| Furosemida | 1,5±0,1 | Sumatriptan | 1,9±0,3 |

La insuficiencia renal es el factor responsable de las modificaciones más importantes en la semi-vida de eliminación de los fármacos poco metabolizados que se excretan fundamentalmente a través del riñón. En estos pacientes es necesaria una aceptación de la posología a fin de evitar su acumulación en el organismo, sobre todo en el caso de fármacos potencialmente tóxicos, como los aminoglucósidos y la vancomicina. Habitualmente la posología se ajusta en función de la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina.

3. Modelos farmacocinéticos

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y efecto sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Los modelos se conciben mediante términos matemáticos que son una forma concisa de expresar relaciones cuantitativas.

Para simular los procesos de absorción, distribución y eliminación se pueden utilizar diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo.

El número de parámetros necesarios para describir un modelo dependerá de la complejidad de los procesos implicados y de la vía de administración y puesto que los parámetros no se determinan experimentalmente sino a partir de pares de datos concentración (variable dependiente)-tiempo (variable independiente), la limitación en el número de datos disponibles es una de las más importantes a la hora de estimar parámetros farmacocinéticos.

En cualquier caso los modelos farmacocinéticos son útiles para:

1. Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
2. Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.
3. Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
4. Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
5. Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
6. Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.
7. Explicar interacciones entre fármacos.

Sin embargo, como los modelos no dejan de ser simplificaciones y hacen numerosas asunciones, a la hora de describir los sistemas biológicos en términos matemáticos es preciso actuar con cierta precaución hasta que estén perfectamente validados para un determinado fármaco.

En Farmacocinética se utilizan dos tipos de modelos fundamentalmente:

3.1. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales son modelos determinísticos, porque las concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco.

Estos modelos representan al organismo como una serie de compartimentos conectados reversiblemente unos con otros. El número de compartimentos necesarios para describir adecuadamente el comportamiento del fármaco en el organismo es el índice utilizado para categorizar estos modelos. Así, se habla de modelos monocompartimentales, bicompartimentales o multicompartimentales.

Un compartimento no tiene porque ser una entidad anatómica o fisiológica real, sino que está constituido por un tejido o grupo de tejidos con similar flujo sanguíneo o afinidad por el fármaco. Se asume que en cada comparti-

mento la absorción es instantánea y homogénea y que la concentración en un punto del mismo es representativa del resto del compartimento.

Desde el punto de vista matemático se construyen utilizando ecuaciones diferenciales lineales. Conceptualmente, el fármaco tiene un comportamiento dinámico y la velocidad de los procesos se cuantifica mediante constantes de velocidad de entrada y salida del compartimento como se muestra en la figura 3.

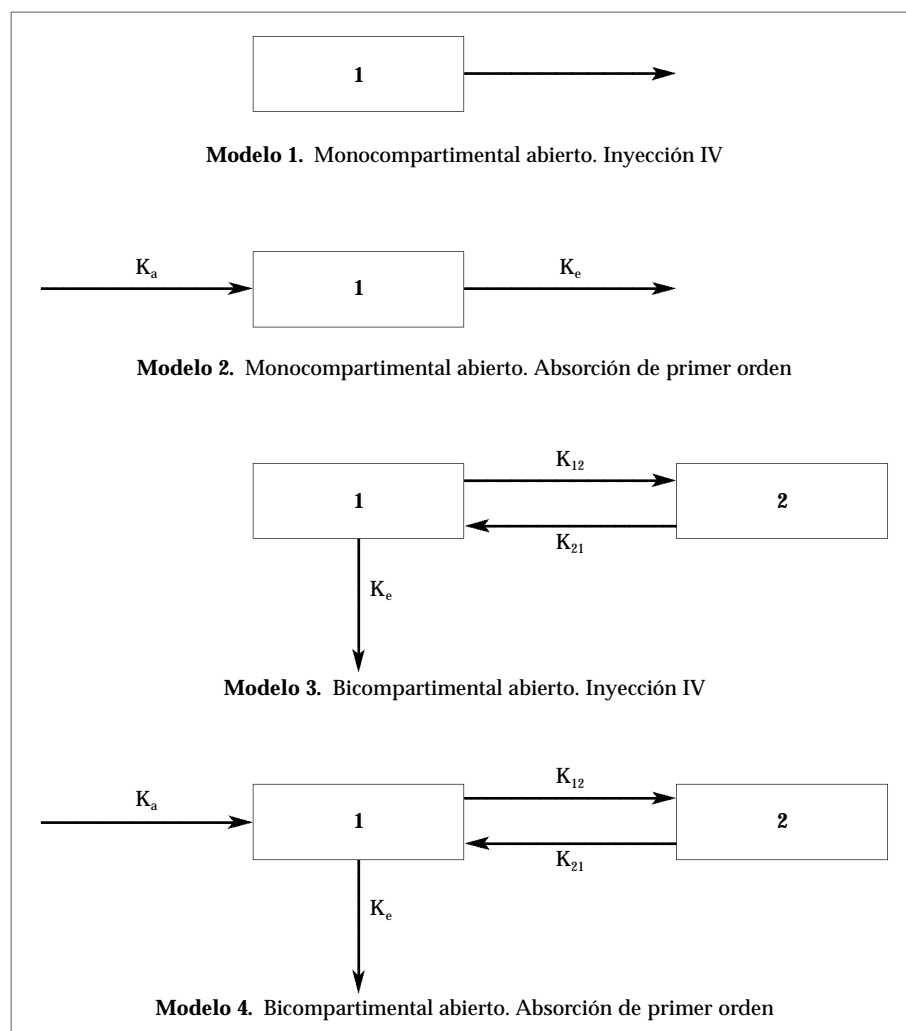


Figura 3
Modelos farmacocinéticos compartimentales

3.2. Modelos fisiológicos

Los modelos fisiológicos son también conocidos como modelos de flujos o modelos de perfusión y están basados en el conocimiento de datos anatómicos y fisiológicos. La principal diferencia entre estos modelos y los modelos compartimentales es que los modelos fisiológicos pueden ser aplicados a diferentes especies animales y, con algunos fármacos, la extrapolación de resultados al hombre es relativamente sencilla y fiable mientras que la extrapolación no es posible con los modelos compartimentales.

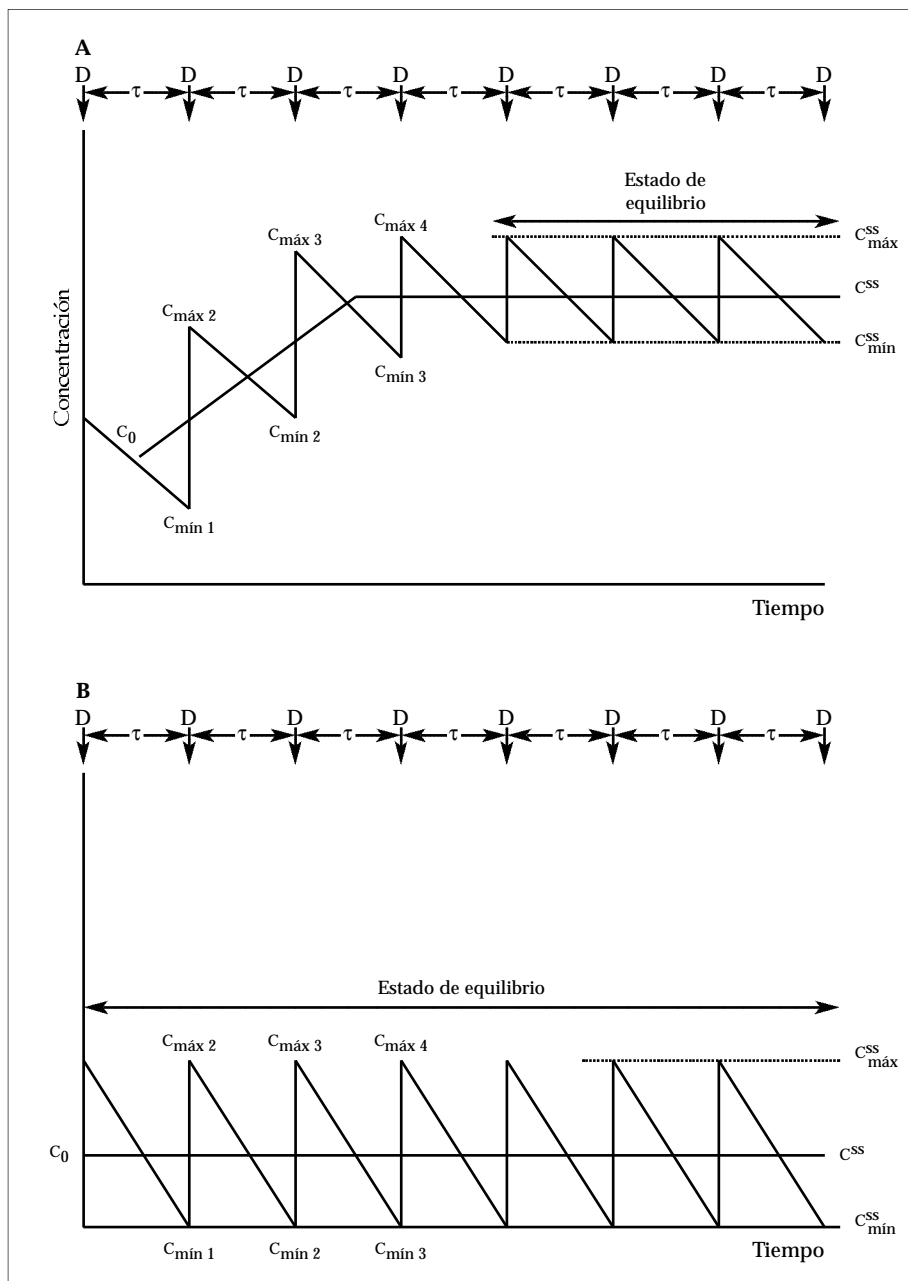
Estos modelos se construyen considerando el flujo sanguíneo en cada órgano o tejido y su volumen, excluyendo aquellos en los que los fármacos no penetran. Así, órganos tales como el cerebro, los huesos y otras partes del sistema nervioso central son, generalmente, excluidos, ya que la mayoría de los fármacos apenas penetran en ellos. Para describir cada órgano separadamente con ecuaciones diferenciales se requerirían modelos muy complejos y con gran dificultad matemática.

La importancia real de los modelos fisiológicos reside en su potencial aplicación para predecir el comportamiento cinético de los fármacos en humanos a partir de datos obtenidos en la experimentación animal, sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica está muy limitada, debido al tipo de información que requiere su utilización.

Existen otros tipos de modelos o sistemas con aplicación en farmacocinética como pueden ser los modelos estocásticos o sistemas modelo-independientes, pero su uso es más restringido.

4. Regímenes de dosificación

Un tratamiento con antimicrobianos se define por la dosis y el intervalo, establecidos a partir de la relación farmacocinética-farmacodinamia. Las concentraciones séricas oscilarán entre un valor máximo ($C_{\text{máx}}$) y un valor mínimo ($C_{\text{mín}}$) que corresponde al tiempo inmediatamente anterior a la administración de una nueva dosis. El valor de $C_{\text{máx}}$ se producirá a un tiempo variable después de la administración, dependiendo de la vía de administración utilizada y de las características farmacocinéticas del antibiótico. En la figura 4 se muestra la evolución de las concentraciones séricas de dos antibióticos durante un régimen de dosis múltiples. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ se incrementan progresivamente en el transcurso del tratamiento hasta alcanzar un estado estacionario ($C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$ y $C_{\text{máx}}^{\text{ss}}$) y se mantienen si no se modifican las pautas de dosificación y no se producen cambios en los parámetros que definen el perfil farmacocinético. El tiempo para alcanzar el estado estacionario

**Figura 4**

Evolución de las concentraciones séricas (C_{\max} , C_{\min} y C_{ss}) de dos fármacos (A: $t_{1/2} > \tau$; B: $t_{1/2} < \tau$)

equivale a 5 veces el valor de la semi-vida de eliminación para fármacos que se ajustan a una cinética lineal no dependiente de la dosis, situación que se produce en la mayoría de los fármacos administrados a dosis terapéuticas. La evolución de las concentraciones séricas está directamente relacionada con la relación entre la semi-vida de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$) y el intervalo de dosificación (τ). Si los, por ejemplo, aminoglucósidos ($t_{1/2} = 2$ h) se administran con las pautas convencionales ($\tau = 8$ h) la relación $t_{1/2} / \tau$ es aproximadamente 0,25. Por el contrario si la teicoplanina ($t_{1/2} = 60$ h) se administra a intervalos de 24 horas, la relación es próxima a 2,5, lo que provocará una acumulación progresiva hasta alcanzar la situación de equilibrio.

5. Optimización de la posología

La individualización de las dosis es una práctica habitual destinada a mejorar la relación beneficio-riesgo en fármacos con estrecho margen terapéutico. La variabilidad en el perfil farmacocinético es, con frecuencia, la causa principal de modificaciones en la respuesta a un tratamiento farmacológico que va desde la ineficacia a la toxicidad severa. Algunos parámetros farmacocinéticos se relacionan mejor con la respuesta que con la dosis administrada, lo que proporciona un índice indirecto, pero fiable, para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos.

La tabla 7 recoge los métodos utilizados para la optimización farmacocinética, incluyendo la información disponible y los procedimientos utilizados.

Actualmente se recurre a diferentes estrategias para optimizar la dosificación que están basadas en la aplicación de principios farmacocinéticos. Los métodos de dosificación “a priori” utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de la enfermedad que influyen en los parámetros farmacocinéticos. Estos métodos se utilizan habitualmente para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y, con mayores dificultades, en la insuficiencia hepática. La farmacocinética de poblaciones es de gran utilidad ante la posibilidad que ofrece de incluir diversas covariables que mejoran significativamente la capacidad de predicción.

Finalmente deben destacarse los métodos con sistema de ajuste “feedback”, basados en la aplicación de la farmacocinética poblacional que trata de sistematizar la información sobre la farmacocinética de un fármaco en grupos de pacientes y cuyos objetivos fundamentales podrían resumirse en los siguientes:

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en distintos grupos de población.

- Identificar y valorar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores demográficos, fisiológicos y de tratamiento.
- Evaluar la variabilidad inter e intraindividual del comportamiento farmacocinético que existe entre los individuos que componen la población.

Tabla 7

Métodos de optimización farmacocinética de antimicrobianos

| |
|---|
| I. METODOS “A PRIORI” |
| <p>Información: Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características somatométricas de los pacientes: peso, función renal, etc.</p> <p>Procedimiento: • Cálculo de dosis en ecuaciones farmacocinéticas.</p> |
| <p>Métodos poblacionales: Información: Relaciones establecidas en la población entre parámetros farmacocinéticos y características fisiopatológicas: edad, patología, medicación, etc.</p> <p>Procedimiento: • Nomogramas • Estimación de parámetros individuales en modelos poblacionales y cálculo de dosis.</p> |
| II. METODOS ESTOCASTICOS |
| <p>Información: Datos de concentración sérica del fármaco en el paciente</p> <p>Procedimiento: • Estimación de parámetros individuales por regresión y cálculo de dosis.</p> |
| <p>Métodos bayesianos: Información: Datos de concentración sérica en el paciente y parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios y varianzas)</p> <p>Procedimiento: • Estimación bayesiana de parámetros individuales y cálculo de dosis.</p> |

Para caracterizar el perfil cinético de un fármaco en una determinada población es preciso definir y cuantificar tres tipos de parámetros poblacionales: los parámetros de efectos fijos, los parámetros de efectos aleatorios interindividuales y los parámetros de efectos aleatorios intraindividuales. Para conseguir la correcta caracterización de estos parámetros cinéticos es precisa información referente a las concentraciones que alcanza el fármaco en los fluidos biológicos así como definir a los pacientes según sus características demográficas y su situación clínica.

Los estudios farmacocinéticos convencionales en pacientes, especialmente en algunos subgrupos de población (pacientes críticos, niños, ancianos, etc.), presentan muchas dificultades. Ello ha dado lugar a una nueva metodología

propuesta inicialmente por Sheiner que utiliza modelos farmacoestadísticos que facilitan la obtención de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de la información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en el transcurso de los ensayos clínicos en fase III y IV. Un modelo farmacoestadístico está constituido por un modelo estructural y un modelo estadístico. El primero incluye un modelo farmacocinético que describe la evolución de las concentraciones séricas predichas en función de los parámetros farmacocinéticos individuales. El modelo estadístico se diseña con el objeto de evaluar la magnitud de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y de la variabilidad residual.

La caracterización de los parámetros farmacocinéticos de población tiene su aplicación más importante en el campo de la dosificación de medicamentos, tanto en el diseño del régimen inicial, "dosificación a priori", como en la individualización de la posología mediante técnicas de estimación bayesiana. Cuando se establece un régimen inicial de dosificación interesa predecir las concentraciones séricas que se pueden alcanzar, así como la posibilidad de que éstas se sitúen fuera del intervalo terapéutico a fin de prever la necesidad y frecuencia de seguimiento del paciente. Habitualmente se utilizan los parámetros de efectos fijos para establecer las pautas de dosificación iniciales; no obstante, de esta forma se predice únicamente la curva media de concentraciones, de la cual puede diferir significativamente la evolución de las concentraciones del fármaco en un determinado paciente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efectos aleatorios permite estimar en qué medida puede desviarse del valor medio la concentración sérica que realmente se va a alcanzar en cada paciente. Se puede afirmar, por tanto, que los parámetros de efectos aleatorios interindividuales constituyen un indicador muy útil para la seguridad del fármaco, mientras que los parámetros de efectos aleatorios residuales permiten establecer límites de modificaciones mínimas en la dosificación y ayudan a identificar errores en la determinación de las concentraciones séricas.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias que facilitan la optimización de la posología a partir de la determinación de las concentraciones séricas de fármacos o de sus metabolitos. Las técnicas bayesianas han demostrado presentar la mejor capacidad predictiva y constituyen una aplicación del teorema de Bayes a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Las bases de la aproximación farmacocinética de Bayes fue propuesta por Sheiner y el método fue implementado en un ordenador por Peck y cols. Actualmente los métodos bayesianos están incorporados en diversos programas informáticos de farmacocinética clínica. En esencia, este método combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los datos de las concentraciones séricas determinadas en el pa-

ciente para obtener las estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales. Este proceso puede repetirse a medida que se dispone de más información hasta que las concentraciones séricas observadas y la respuesta clínica se consideren aceptables. La correcta implementación de estas técnicas bayesianas requiere disponer de estimadas exactas y precisas de los tres tipos de parámetros de población que caracterizan el comportamiento cinético del fármaco. Es importante considerar que las estimadas de estos parámetros deberán ser obtenidas a partir de datos procedentes de poblaciones específicas de pacientes de características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas. La farmacocinética de poblaciones proporciona un instrumento esencial y con enormes perspectivas de futuro ya que permitirá considerar todas aquellas covariables que hayan demostrado influir significativamente en la cinética de disposición del fármaco. Con ello se debería conseguir un descenso de la variabilidad de las concentraciones predichas y por tanto asegurarse una optimización de la posología.

Estos métodos han sido aplicados en diferentes campos de la terapéutica y especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en pacientes de UCI, grandes quemados, pacientes hematológicos, neonatos, etc.

La aplicación de criterios farmacocinéticos en la planificación de los esquemas posológicos y en el seguimiento del tratamiento mejora la calidad de la prescripción y reduce los costes sanitarios.

Bibliografía

Libros de texto

1. J.M. Aiache, J.G. Besner, P. Buri, P.P. Leblanc, M. Lesne. *Traite de Biofarmacie et Pharmacocinétique*. Deuxieme Edition. Editions Vigot. Paris. 1995.
2. J.M. Aiache, J. Devissaguet, A.M. Guyot-Hermann. *Biofarmacia*. Editorial el manual moderno. Mexico.1983.
3. J. Domenech Berrozpe, J. Martínez Lanao, J.M. Plá Delfina. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Volumen I: Farmacocinética. Editorial Síntesis.1997.
4. J. Domenech Berrozpe, J. Martínez Lanao, J.M. Plá Delfina. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Volumen II: Biofarmacia. Editorial Síntesis.1997.
5. M. Gibaldi, R. Perrier. *Farmacocinética*. Reverte. Barcelona. 1982.
6. M. Gibaldi. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4th Ed. Leo and Febiger. Philadelphia.1991.
7. J.P. Labaune. *Pharmacocinétique: Principes Fondamentaux*. Masson. París. 1993.
8. W.A. Ritschel. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 4nd Ed. Drug Intelligence Publication. Hamilton.1992

9. W.A. Ritschel. *Graphic approach to clinical pharmacokinetics*. 4nd Ed. Drug Intelligence Publication. Hamilton.1992
10. M. Rowland, T.N. Tozer. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. 3rd Ed. Lea and Febiger. Philadelphia 1995.
11. L. Shargel, A.B.C. Yu. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 4nd Ed. Appleton and Lange Norwalk.1999.
12. J.G.Wagner. *Farmacocinética Clínica*. Editorial Reverté. Barcelona, 1983.
13. S. Niazi. *Texbook of Biopharmaceutics and Clinical Phamacokinetics*. Appleton Century. New York. 1979.
14. M.E. Winter's. *Basic clinical pharmacokinetics*. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver, WA., 1996.
15. W.E. Evans. *Applied pharmacokinetics*. 3^{ed} Edition. Applied Therapeutics, Vancouver, 1992.
16. H. Derendorf. *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic correlation*. CRCPress. BocaRaton. USA. 1995.

Libros electrónicos de acceso a través de Internet

1. M.C. Makoid, P.J. Vuchetich, U.V. Banakar. *Basic Pharmacokinetics*. 1996-1999. (<http://kiwi.creighton.edu/pkinbook/>)
2. D. Bourne. *A first Course in Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1996. (<http://157.142.72.143/gaps/pkbio/>)
3. *Principles of Clinical Pharmacology*. The Warren Grant Magnusson Clinical Center. National Institutes Of Health. <http://www.cc.nih.gov/cc/principles>

Programas multimedia de interés (CD)

1. *PC Cal. Biopharmaceutics*.
2. *Computer AIDED learning for pharmaceutical and life sciences*. College of Pharmacy University of Michigan. USA. 1993.

Programas informáticos

1. *PKS*. Abbott Laboratories.1999
2. *PC Nonlin*.