

Farmacocinética y farmacodinámica: la dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP

CASO DE ESTUDIO

Una mujer de 85 años y 60 kg de peso, con creatinina sérica de 1.8 mg/dL tiene fibrilación auricular. Ha sido tomada la decisión de usar digoxina para controlar la frecuencia cardiaca rápida. La concentración blanco de la digoxina para el tratamiento de la fi-

brilación auricular es 1 ng/mL. Hay disponibles tabletas de digoxina que contienen 62.5 microgramos (mcg) y 250 mcg. ¿Qué dosis de mantenimiento usted recomendaría?

El objetivo de la terapéutica es lograr el efecto beneficioso deseado con efectos adversos mínimos. Cuando se ha seleccionado un fármaco para un paciente, el clínico debe determinar la dosis que más se acerca a este objetivo. Un enfoque racional para este objetivo combina los principios de la farmacocinética con la farmacodinámica para aclarar la relación dosis-efecto (figura 3-1). La farmacodinámica regula la parte de concentración-efecto de la interacción, mientras que la farmacocinética se ocupa de la parte de dosis-concentración (Holford y Sheiner, 1981). Los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, y eliminación determinan cuan rápidamente y por cuánto tiempo actuará el fármaco en el órgano blanco. Los conceptos farmacodinámicos de respuesta máxima y sensibilidad, determinan la magnitud del efecto en una concentración particular (véase E_{max} y C_{50} , capítulo 2; C_{50} también se conoce como EC_{50}).

En la figura 3-1 se ilustra una hipótesis fundamental de la farmacología, a saber, que existe una relación entre un efecto beneficioso o tóxico del fármaco y la concentración del fármaco. Esta hipótesis ha sido documentada para muchos fármacos, como se indica por las columnas de "Concentración blanco" y "Concentración tóxica" en el cuadro 3-1.

La aparente carencia de dicha relación para algunos fármacos no debilita la hipótesis básica, pero apunta a la necesidad de considerar el curso de tiempo de la concentración en el sitio real del efecto farmacológico (véase abajo).

Conocer la relación entre la dosis, la concentración del fármaco y los efectos, le permite al clínico tener en cuenta las diversas características patológicas y fisiológicas de un paciente en particular, que lo hacen a él o a ella diferente del individuo promedio en la respuesta a un fármaco. La importancia de la farmacocinética y la farmacodinámica en el cuidado del paciente descansa sobre la mejora de los beneficios terapéuticos y la reducción de la toxicidad que se puede lograr con la aplicación de estos principios.

FARMACOCINÉTICA

La dosis "estándar" de un fármaco se basa en ensayos en voluntarios sanos y pacientes con la capacidad promedio de absorber, distribuir y eliminar un fármaco. Se describen los ensayos "IND y NDA" en el capítulo 1. Esta dosis no será adecuada para cada paciente. Varios procesos fisiológicos (como el metabolismo y la duración de la función del órgano en infantes) y los procesos pato-

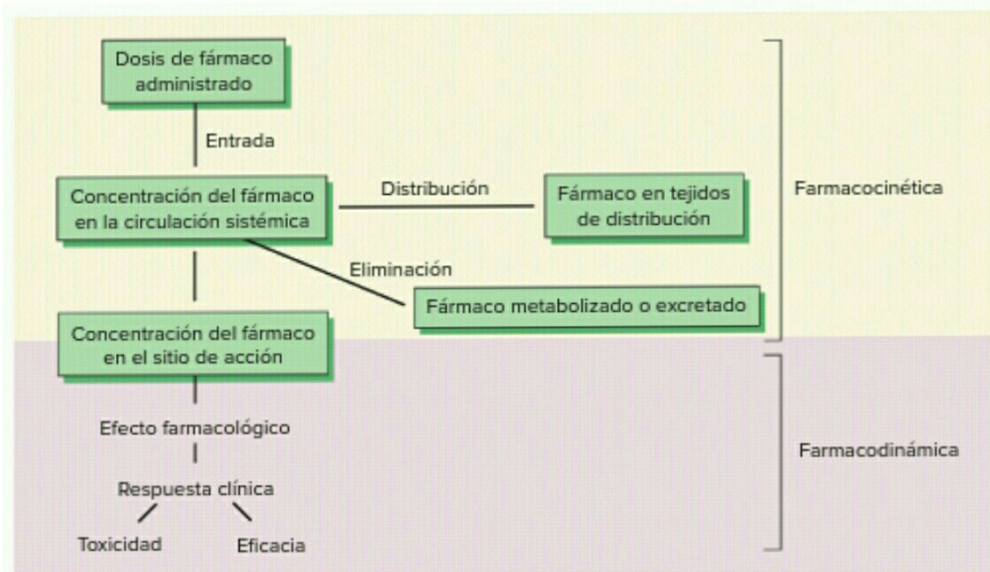


FIGURA 3-1 La relación entre la dosis y el efecto se puede separar en componentes farmacocinéticos (dosis-concentración) y farmacodinámicos (concentración-efecto). La concentración proporciona la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica, y es el foco del acercamiento de la concentración blanco a la dosificación racional. Los tres procesos primarios de la farmacocinética son absorción, distribución y eliminación.

lógicos (p. ej., insuficiencia cardíaca, disfunción renal) dictan el ajuste de la dosis en pacientes individuales. Estos procesos modifican parámetros específicos de la farmacocinética. Los dos parámetros básicos son el **aclaramiento**, la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar el fármaco; y el **volumen de distribución**, la medida del aparente espacio disponible en el cuerpo para contener el fármaco. Estos parámetros se ilustran de forma esquemática en la figura 3-2, en la cual el volumen de los vasos de precipitados en los que se difunden los fármacos representa el volumen de distribución, y el tamaño del flujo "drenaje" en las figuras 3-2B y 3-2D representan el aclaramiento.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (V , *volume of distribution*) relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo y la concentración del fármaco (C , *concentration of drug*) en sangre o en plasma:

$$V = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{C} \quad (1)$$

El volumen de distribución puede definirse con respecto a la sangre, el plasma o el agua (fármaco sin unir), según la concentración usada en la ecuación (1) ($C = C_b$, C_p o C_u).

El V calculado en la ecuación (1) es un volumen *aparente* que se aprecia si se comparan los volúmenes de distribución de fármacos, como la digoxina o la cloroquina (cuadro 3-1) con algunos de los volúmenes físicos del cuerpo (cuadro 3-2). El volumen de distribución puede exceder con amplitud cualquier volumen físico en el cuerpo porque es el volumen *aparentemente* necesario para contener la cantidad de fármaco *homógenamente* en la concentración

que se encuentra en la sangre el plasma o el agua. Los fármacos con volúmenes de distribución muy elevados tienen concentraciones mucho más altas en el tejido extravascular que en el compartimiento vascular, es decir, ellos *no están* distribuidos de manera proporcional. Los fármacos que están por completo retenidos dentro del compartimiento vascular, por otra parte, tendrían un volumen de distribución mínimo posible igual al componente sanguíneo en el que se distribuyen, por ejemplo, 0.04 L/kg de peso corporal o 2.8 L/70 kg (cuadro 3-2) para un fármaco que está restringido al compartimiento del plasma.

Aclaramiento

Los principios de aclaramiento del fármaco son similares a los conceptos de aclaramiento de la fisiología renal. El aclaramiento de un fármaco es el factor que predice la tasa de eliminación con relación a la concentración del fármaco (C):

$$CL = \frac{\text{Tasa de eliminación}}{C} \quad (2)$$

El aclaramiento, como el volumen de distribución, puede definirse con respecto a la sangre (CL_b), plasma (CL_p) o sin unir en el agua (CL_u), dependiendo de dónde y cómo se mida la concentración.

Es importante tener en cuenta el carácter aditivo del aclaramiento. La eliminación del fármaco del cuerpo puede implicar procesos que ocurren en CL_b , CL_p o CL_u . La división de la tasa de eliminación en cada órgano por la concentración del fármaco que se elimina proporciona el aclaramiento respectivo en ese órgano.

CUADRO 3-1 Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para fármacos seleccionados en adultos. (Véase Holford et al, 2013, para los parámetros en neonatos y niños)

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%) ¹	Límite en plasma (%)	Aclaramiento (L/h/70 kg) ²	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración blanco	Concentración tóxica
Acetaminofeno	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	>300 mg/L
Aciclovir	23	75	15	19.8	48	2.4
Ácido acetilsalicílico	68	1	49	39	11	0.25
Ácido salicílico	100	15	85	0.84	12	13	200 mg/L	>200 mg/L
Ácido valproico	100	2	93	0.462	9.1	14	75 mg/L	>150 mg/L
Amfotericina	...	4	90	1.92	53	18
Amikacina	...	98	4	5.46	19	2.3	10 mg/L ³	...
Amoxicilina	93	86	18	10.8	15	1.7
Ampicilina	62	82	18	16.2	20	1.3
Atenolol	56	94	5	10.2	67	6.1	1 mg/L	...
Atropina	50	57	18	24.6	120	4.3
Captopril	65	38	30	50.4	57	2.2	50 ng/mL	...
Carbamazepina	70	1	74	5.34	98	15	6 mg/L	>9 mg/L
Cefalexina	90	91	14	18	18	0.9
Cefalotina	...	52	71	28.2	18	0.57
Ciclosporina	30	1	98	23.9	244	15	200 ng/mL	>400 ng/mL
Cimetidina	62	62	19	32.4	70	1.9	0.8 mg/L	...
Ciprofloxacino	60	65	40	25.2	130	4.1
Clonidina	95	62	20	12.6	150	12	1 ng/mL	...
Cloranfenicol	80	25	53	10.2	66	2.7
Clordiazepóxido	100	1	97	2.28	21	10	1 mg/L	...
Cloroquina	89	61	61	45	13 000	214	20 ng/mL	250 ng/mL
Clorpropamida	90	20	96	0.126	6.8	33
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43	300 ng/mL	...
Digoxina	70	67	25	9	500	39	1 ng/mL	>2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7
Disopiramida	83	55	2	5.04	41	6	3 mg/mL	>8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	>0.5 ng/mL	...
Eritromicina	35	12	84	38.4	55	1.6
Etambutol	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 mg/L
Fenitoina	90	2	89	Conc dependiente ⁵	45	Conc dependiente ⁶	10 mg/L	>20 mg/L
Fenobarbital	100	24	51	0.258	38	98	15 mg/L	>30 mg/L
Fluoxetina	60	3	94	40.2	2 500	53
Furosemida	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 mg/L
Gentamicina	...	76	10	4.7	20	3	3 mg/L ³	...
Hidralazina	40	10	87	234	105		200 µg/mL	>1 mg/L
Imipramina	40	2	90	63	1 600			

(continúa)

CUADRO 3-1 Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para fármacos seleccionados en adultos. (Véase Holford *et al*, 2013, para los parámetros en neonatos y niños) (continuación)

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%) ¹	Límite en plasma (%)	Aclaramiento (L/h/70 kg) ²	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración blanco	Concentración tóxica
Indometacina	98	15	90	8.4	18	2.4	1 mg/L	>5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4.9	0.1 mg/L	...
Lidocaina	35	2	70	38.4	77	1.8	3 mg/L	>6 mg/L
Litio	100	95	0	1.5	55	22	0.7 mEq/L	>2 mEq/L
Meperidina	52	12	58	72	310	3.2	0.5 mg/L	...
Metoprolol	38	10	11	63	290	3.2	25 ng/mL	...
Metotrexato	70	48	34	9	39	7.2	750 $\mu\text{M}\cdot\text{h}^{4,5}$	>950 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
Metronidazol	99	10	10	5.4	52	8.5	4 mg/L	...
Midazolam	44	56	95	27.6	77	1.9
Morfina	24	8	35	60	230	1.9	15 ng/mL	...
Nifedipina	50	0	96	29.4	55	1.8	50 ng/mL	...
Nortriptilina	51	2	92	30	1300	31	100 ng/mL	>500 ng/mL
Piridostigmina	14	85	...	36	77	1.9	75 ng/mL	...
Prazosina	68	1	95	12.6	42	2.9
Procalnamida	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	>14 mg/L
Propranolol	26	1	87	50.4	270	3.9	20 ng/mL	...
Quinidina	80	18	87	19.8	190	6.2	3 mg/L	>8 mg/L
Ranitidina	52	69	15	43.8	91	2.1	100 ng/mL	...
Rifampicina	?	7	89	14.4	68	3.5
Sulfametoxazol	100	14	62	1.32	15	10
Tacrolimus	20	...	987	38	133 ⁸	28	10 mcg/L	...
Teofilina	96	18	56	28	35	8.1	10 mg/L	>20 mg/L
Terbutalina	14	56	20	14.4	125	14	2 ng/mL	...
Tetraciclina	77	58	65	7.2	105	11
Tocainida	89	38	10	10.8	210	14	10 mg/L	...
Tolbutamida	93	0	96	1.02	7	5.9	100 mg/L	...
Trimetoprima	100	69	44	9	130	11
Trobamicina	...	90	10	4.62	18	2.2
Tubocurarina	...	63	50	8.1	27	2	0.6 mg/L	...
Vancomicina	...	79	30	5.88	27	5.6	20 mg/L ³	...
Verapamilo	22	3	90	63	350	4
Warfarina	93	3	99	0.192	9.8	37
Zidovudina	63	18	25	61.8	98	1.1

¹ Asumiendo aclaramiento de creatinina 100 mL/min/70 kg.² Convertir a mL/min multiplicando el número dado por 16.6.³ Concentración de estado estable promedio.⁴ Área blanco bajo la curva de tiempo-concentración después de una sola dosis.⁵ Puede estimarse de la medida C utilizando $CL = V_{\text{res}}/(K_{\text{re}} + C)$; $V_{\text{res}} = 415 \text{ mg/d}$, $K_{\text{re}} = 5 \text{ mg/L}$. Véase el texto.⁶ Varía debido al aclaramiento dependiente de la concentración.⁷ Limitado en toda la sangre (%).⁸ Basado en sangre completa estandarizada para hematócrito 45%.Scanned with
Mobile Scanner

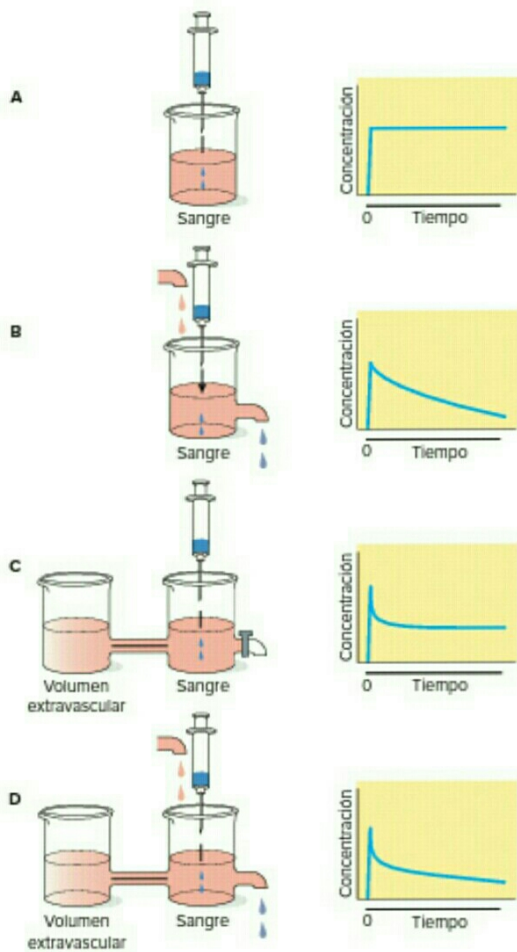


FIGURA 3-2 Modelos de distribución y eliminación del fármaco. El efecto de añadir el fármaco a la sangre por inyección intravenosa rápida se representa por la expulsión de una cantidad conocida del agente en un vaso de precipitados. En los gráficos a la derecha se muestra el transcurso de tiempo de la cantidad de fármaco en el vaso de precipitados. En el primer ejemplo **A**), no hay ningún movimiento del fármaco fuera del vaso de precipitados, entonces en el gráfico se muestra sólo un aumento pronunciado hasta un máximo seguido de una meseta. En el segundo ejemplo **B**), está presente una vía de eliminación, y en el gráfico se muestra una disminución lenta después de un aumento brusco a un máximo. Como disminuye la cantidad de agente en el vaso de precipitados, "la presión" que impulsa el proceso de eliminación también disminuye, y la pendiente de la curva disminuye. Ésta es una curva de caída exponencial. En el tercer modelo **C**), el fármaco colocado en el primer compartimiento ("sangre") se equilibra con rapidez con el segundo compartimiento ("volumen extravascular") y la cantidad de fármaco en "sangre" disminuye exponencialmente a un nuevo estado estable. El cuarto modelo **D**) ilustra una combinación más realista del mecanismo de eliminación y del equilibrio extravascular. En el gráfico resultante se muestra una fase de distribución temprana seguida por la fase de eliminación más lenta. Nótese que el volumen de fluido permanece constante debido a una entrada de fluido en la misma tasa que la eliminación en **B**) y **D**).

CUADRO 3-2 Los volúmenes físicos (L/kg de peso corporal) de algunos compartimientos del cuerpo en los que se pueden distribuir los fármacos

Compartimento y volumen	Ejemplos de fármacos
Agua	
Agua corporal total (0.6 L/kg) ¹	Pequeñas moléculas solubles en agua: p. ej., el etanol
Agua extracelular (0.2 L/kg)	Moléculas más grandes solubles en agua: p. ej., la gentamicina
Plasma (0.04 L/kg)	Moléculas de proteína grandes: p. ej., anticuerpos
Grasa (0.2-0.35 L/kg)	Moléculas altamente solubles en lípidos: p. ej., el diazepam
Hueso (0.07 L/kg)	Ciertos iones: p. ej., el plomo, el fluoruro

¹Una cifra promedio. El agua corporal total en una persona y delgada podría ser 0.7 L/kg; en una persona obesa, 0.5 L/kg.

Añadidos juntos, estos aclaramientos separados igualan el aclaramiento sistémico total:

$$CL_{\text{rinón}} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{\text{rinón}}}{C} \quad (3a)$$

$$CL_{\text{hígado}} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{\text{hígado}}}{C} \quad (3b)$$

$$CL_{\text{otros}} = \frac{\text{Tasa de eliminación}_{\text{otros}}}{C} \quad (3c)$$

$$CL_{\text{sistémico}} = CL_{\text{rinón}} + CL_{\text{hígado}} + CL_{\text{otros}} \quad (3d)$$

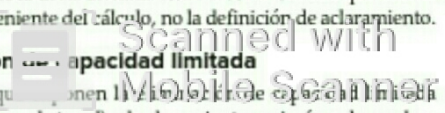
Los "otros" tejidos de la eliminación podrían incluir los pulmones y los sitios adicionales del metabolismo, por ejemplo, sangre o músculo.

Los dos sitios principales de la eliminación del fármaco son los riñones y el hígado. El aclaramiento del fármaco inalterado en la orina representa el aclaramiento renal. Dentro del hígado, la eliminación de fármaco ocurre mediante la biotransformación del fármaco original a uno o más metabolitos, o la excreción del fármaco inalterado en la bilis, o ambos. Las vías de biotransformación se discuten en el capítulo 4. Para la mayoría de los fármacos, el aclaramiento es constante en el rango de concentración encontrado en entornos clínicos; es decir, la eliminación no es saturable, y la tasa de eliminación del fármaco es directamente proporcional a la concentración (reorganizando la ecuación [2]):

$$\text{Tasa de eliminación} = CL \times C \quad (4)$$

Esto es por lo general referido como eliminación de primer orden. Cuando el aclaramiento es de primer orden, puede estimarse calculando el área **bajo la curva** (AUC, *area under the curve*) del perfil de concentración-tiempo después de una dosis. El aclaramiento se calcula a partir de la dosis dividida entre el AUC. Nótese que esto es una forma conveniente del cálculo, no la definición de aclaramiento.

A. Eliminación de capacidad limitada
Para fármacos que tienen una eliminación de capacidad limitada (p. ej., la fenitoína, el etanol), el aclaramiento variará en dependen-



cia de la concentración del fármaco que se alcance (cuadro 3-1). La eliminación de capacidad limitada también se conoce como de orden mixto, saturable, dependiente de la dosis o la concentración, no lineal, y eliminación Michaelis-Menten.

La mayoría de las vías de eliminación del fármaco se saturarán si la dosis y, por tanto, la concentración, son suficientemente altas. Cuando el flujo de sangre a un órgano no limita la eliminación (véase abajo), la relación entre la tasa de eliminación y la concentración (C) se expresa matemáticamente en la ecuación (5):

$$\text{Tasa de eliminación} = \frac{V_{\max} \times C}{K_m + C} \quad (5)$$

La capacidad de eliminación máxima es V_{\max} y el K_m es la concentración del fármaco en la cual la tasa de eliminación es 50% de la V_{\max} . En concentraciones que son altas con relación a la K_m , la tasa de eliminación es casi independiente de la concentración —un estado de eliminación “de orden pseudocero”. Si la tasa de dosificación excede la capacidad de eliminación, el estado estable no se puede alcanzar: la concentración seguirá elevándose mientras continúe la dosificación. Este modelo de la eliminación de capacidad limitada es importante para tres fármacos de uso común: el etanol, la fenitoína y la aspirina. El aclaramiento no tiene ningún significado verdadero para los fármacos con eliminación de capacidad limitada, y el AUC no debería ser usado para calcular el aclaramiento de tales fármacos.

B. Eliminación dependiente del flujo

En contraste con la eliminación de fármacos de capacidad limitada, algunos fármacos son aclarados con facilidad por el órgano de eliminación; entonces, a cualquier concentración clínicamente realista del fármaco, la mayor parte del mismo en la sangre que perfunde el órgano se elimina en su primer paso a través de él. Por ello, la eliminación de estos medicamentos dependerá en principio de su tasa de administración al órgano de eliminación. Tales fármacos (véase cuadro 4-7) pueden ser llamados “de alta excreción” ya que el órgano los extrae casi por completo de la sangre. El flujo sanguíneo hacia el órgano es el determinante principal de la entrega de los fármacos, pero la unión a proteínas plasmáticas y la partición de células sanguíneas también pueden ser importantes para los fármacos que son intensamente extraídos.

Semivida

La semivida ($t_{1/2}$) es el tiempo requerido para llevar a la mitad la cantidad de fármaco en el cuerpo durante la eliminación (o durante una infusión constante). En el caso más simple —y el más útil en el diseño de regímenes de dosificación del fármaco— el cuerpo puede considerarse como un solo compartimiento (como se ilustra en la figura 3-2B) de un tamaño igual al volumen de distribución (V). El transcurso de tiempo del fármaco en el cuerpo dependerá tanto del volumen de distribución como del aclaramiento:

$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V}{CL} \quad (6)$$

Debido a que la eliminación del fármaco puede describirse mediante un proceso exponencial, el tiempo necesario para una disminución doble puede mostrarse proporcional al logaritmo natural de 2. La constante 0.7 en la ecuación (6) es una aproximación al logaritmo natural de 2.



FIGURA 3-3 El transcurso de tiempo de acumulación y eliminación del fármaco. **Línea sólida:** concentraciones plasmáticas que reflejan la acumulación del fármaco durante una infusión a una tasa constante de un fármaco. Cincuenta por ciento de la concentración en estado estable se alcanza después de un periodo de semivida, 75% después de dos semividas, y más de 90% después de cuatro semividas. **Línea de puntos:** las concentraciones plasmáticas que reflejan la eliminación del fármaco después de una infusión a una tasa constante de un fármaco habían alcanzado el estado estable. Cincuenta por ciento del fármaco se pierde después de un periodo de semivida, 75% después de dos semividas, etc. La “regla general” de que deben transcurrir cuatro semividas después de comenzar un régimen de dosificación del fármaco antes de que se vean los efectos completos, se basa en el acercamiento de la curva de acumulación a más de 90% de la concentración en estado estable final.

La semivida es útil porque indica el tiempo requerido para alcanzar 50% del estado estable —o disminuir 50% de las condiciones en estado estable— después de un cambio en la tasa de administración del fármaco. En la figura 3-3 se muestra el curso de tiempo de la acumulación del fármaco durante una infusión del mismo a una tasa constante y el transcurso de tiempo de la eliminación del medicamento después de detener una infusión que ha alcanzado el estado estable.

Los estados de enfermedad pueden afectar ambos parámetros farmacocinéticos primarios fisiológicamente relacionados: el volumen de distribución y el aclaramiento. Un cambio en la semivida por lo común no reflejará un cambio en la eliminación del fármaco. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal crónica han disminuido el aclaramiento renal de la digoxina y disminuido el volumen de distribución; el aumento de la semivida de este medicamento no es tan alto como podría esperarse, basado en el cambio de la función renal. La disminución en el volumen de la distribución se debe a la reducción de la masa renal y del músculo esquelético y la consiguiente disminución de la unión tisular de la digoxina a la $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{-ATPasa}$.

Muchos fármacos exhibirán farmacocinética multicompartmental (como se ilustra en las figuras 3-2C y 3-2D). Bajo estas condiciones, “la semivida” que refleja la acumulación de fármaco, como se muestra en el cuadro 3-1, será mayor que la calculada en la ecuación (6).

Acumulación del fármaco

Siempre que las dosis del fármaco se repitan, éste se acumulará en el cuerpo hasta que se suspenda la dosificación. Esto se debe a que se necesita un tiempo $t_{1/2}$ (en términos de $t_{1/2}$) para eliminar el fármaco dado. En términos prácticos, esto significa que, si el intervalo de dosificación es más corto que cuatro semividas, el fármaco se acumulará de manera detectable.

La acumulación es inversamente proporcional a la fracción de la dosis perdida en cada intervalo de dosificación. La fracción perdida es 1 menos la fracción restante justo antes de la siguiente dosis. La fracción restante puede predecirse a partir del intervalo de dosificación y la semivida. Un índice conveniente de la acumulación es el **factor de acumulación**:

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{\text{Fracción perdida en un intervalo de dosificación}}$$

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{1 - \text{Fracción restante}} \quad (7)$$

$$\text{Factor de acumulación} = \frac{1}{1 - e^{-0.7 \times \text{Intervalo de dosificación/Semivida}}}$$

Para un medicamento que se administra una vez cada semivida, el factor de acumulación es 1/0.5, o 2. El factor de acumulación predice la proporción de la concentración en estado estable a la observada al mismo tiempo después de la primera dosis. Por tanto, las concentraciones máximas después de dosis intermitentes en estado estable serán iguales a la concentración máxima después de la primera dosis multiplicada por el factor de acumulación.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como la fracción del fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica después de la administra-

CUADRO 3-3 Vías de administración, biodisponibilidad y características generales

Vía	Biodisponibilidad (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definición)	Inicio más rápido
Intramuscular (IM)	75 a <100	Grandes volúmenes a menudo factibles; puede ser dolorosa
Subcutáneo (SC)	75 a <100	Volúmenes más pequeños que IM; puede ser dolorosa
Oral (PO)	5 a <100	Más conveniente; el efecto de primer paso puede ser importante
Rectal (PR)	30 a <100	Menor efecto de primer paso que la oral
Inhalación	5 a <100	Inicio frecuente muy rápido
Transdérmica	80 a <100	Usualmente la absorción es muy lenta; se usa para evadir el efecto de primer paso; duración de la acción prolongada

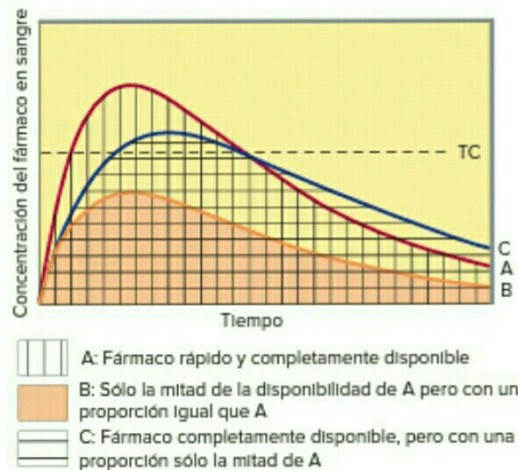


FIGURA 3-4 Las curvas de tiempo-concentración en sangre ilustran cómo los cambios en la tasa de absorción y el grado de biodisponibilidad pueden influir tanto en la duración de la acción como en la eficacia de la misma dosis total de un fármaco administrado en tres formulaciones diferentes. La línea de puntos indica la concentración blanco (TC, *target concentration*) del fármaco en sangre.

ción por cualquier vía (cuadro 3-3). El área bajo la curva (AUC) de tiempo-concentración en sangre es proporcional a la dosis y al grado de biodisponibilidad de un fármaco si tiene eliminación de primer orden (figura 3-4). Para una dosis intravenosa, se asume que la biodisponibilidad es igual a la unidad. Para un fármaco administrado vía oral, la biodisponibilidad puede ser inferior de 100% por dos motivos principales: un grado incompleto de absorción a través de la pared intestinal y la eliminación de primer paso por el hígado (véase abajo).

A. Grado de absorción

Después de la administración oral, un fármaco puede absorberse de forma incompleta, por ejemplo, sólo 70% de una dosis de digoxina alcanza la circulación sistémica. Esto se debe en principio a la falta de absorción en el intestino. Otros fármacos son muy hidrófilos (p. ej., el atenolol) o muy lipófilos (p. ej., el aciclovir) para ser absorbidos con facilidad, y su baja biodisponibilidad se debe también a la absorción incompleta. Si es muy hidrófilo, el fármaco no puede atravesar la membrana lipídica de la célula; si es muy lipófilo, el fármaco no es lo bastante soluble para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula. Los medicamentos pudieran no ser absorbidos debido a un transportador inverso asociado con la P-glucoproteína. Este proceso bombea activamente al mismo desde fuera de las células de la pared intestinal hacia el interior del lumen intestinal. La inhibición de la P-glucoproteína y el metabolismo de la pared intestinal, por ejemplo, por el jugo de toronja, puede estar asociada con un incremento sustancial de la absorción del fármaco.

B. Eliminación de primer paso

Luego de la absorción a través de la pared intestinal, la sangre portal entrega el fármaco al hígado, donde puede ser metabolizado antes de que llegue a la circulación sistémica. Un medicamento puede ser metabolizado en la pared intestinal (p. ej., el propranolol) o en el hígado (p. ej., el propranolol). El fármaco que es metabolizado en la pared intestinal y el hígado puede ser eliminado antes de que llegue a la circulación sistémica, pero lo más común es que el hígado sea responsable

del metabolismo antes de que el fármaco llegue a la circulación sistémica. Además, el hígado puede excretarlo en la bilis. Cualquiera de estos sitios puede contribuir a la reducción de la biodisponibilidad, y el proceso completo se conoce como la eliminación de primer paso. El efecto de eliminación hepática de primer paso en la biodisponibilidad se expresa como la tasa de eliminación (ER, *extraction ratio*):

$$ER = \frac{CL_{\text{hígado}}}{Q} \quad (8a)$$

donde Q es el flujo sanguíneo hepático, por lo general alrededor de 90 L/h en una persona que pesa 70 kg.

La biodisponibilidad sistémica del fármaco (F , *drug*) se puede pronosticar por el grado de absorción (f) y la tasa de eliminación (ER):

$$F = f \times (1 - ER) \quad (8b)$$

Un fármaco como la morfina se absorbe casi por completo ($f = 1$), de modo que la pérdida en el intestino es insignificante. Sin embargo, la tasa de eliminación hepática para la morfina es el aclaramiento de la morfina (60 L/h/70 kg) dividido entre el flujo sanguíneo hepático (90 L/h/70 kg) o 0.67. Se espera, por tanto, que su biodisponibilidad oral ($1 - ER$) sea aproximadamente de 33%, lo cual está cerca del valor observado (cuadro 3-1).

Tasa de absorción

La distinción entre la tasa y el grado de la absorción se muestra en la figura 3-4. La tasa de absorción está determinada por el sitio de administración y la formulación del fármaco. Tanto la tasa de absorción como el grado de entrada pueden influir en la efectividad clínica de un fármaco. Para las tres formas diferentes de dosificación representadas en la figura 3-4, las diferencias en la intensidad del efecto clínico son previstas. La forma de dosificación B requiere dos veces la dosis para alcanzar concentraciones en sangre equivalentes a la forma de dosificación A. Las diferencias en la tasa de absorción pueden volverse importantes para los fármacos administrados en una dosis única, como un hipnótico utilizado para inducir el sueño. En este caso, el medicamento de la forma de dosificación A alcanzaría su concentración blanco antes que el de la forma de dosificación C; las concentraciones de A también alcanzarían un nivel más alto y permanecerían por encima de la concentración blanco durante un periodo más prolongado. En un régimen de dosificación múltiple, las formas de dosificación A y C producirían los mismos niveles de concentración en sangre promedio, aunque la forma de dosificación A pudiera mostrar concentraciones máximas más altas y concentraciones mínimas más bajas.

Se dice que el mecanismo de absorción del fármaco es de orden cero cuando la tasa es independiente de la cantidad que de éste permanece en el intestino, por ejemplo, cuando se determina por la tasa de vaciamiento gástrico o por una formulación de fármaco de liberación controlada. En contraste, cuando la dosis se disuelve en los fluidos gastrointestinales, la tasa de absorción es por lo general proporcional a la concentración de fluido gastrointestinal y se dice que es de primer orden.

Tasa de eliminación y el efecto de primer paso

El aclaramiento sistémico no se afecta por la biodisponibilidad. Sin embargo, el aclaramiento puede afectar de manera marcada el grado de disponibilidad porque determina la tasa de eliminación (ecuación [8a]). Por supuesto, las concentraciones sanguíneas tera-

péuticas todavía pueden alcanzarse a través de la administración por vía oral, si se administran dosis mayores. Sin embargo, en este caso, las concentraciones de los *metabolitos* del fármaco se incrementarán en comparación con lo que ocurriría después de la administración intravenosa. La lidocaína y el verapamilo se usan para tratar arritmias cardíacas y tienen biodisponibilidad menor de 40%, pero la lidocaína nunca se administra por vía oral porque se cree que sus metabolitos contribuyen a la toxicidad del sistema nervioso central. Otros fármacos que son altamente extraídos por el hígado incluyen la morfina (véase arriba), la isoniazida, el propafenolol y varios antidepresivos tricíclicos (cuadro 3-1).

Los fármacos con altas tasas de eliminación mostrarán variaciones marcadas en la biodisponibilidad entre los sujetos debido a diferencias en la función hepática y el flujo sanguíneo. Estas diferencias pueden explicar parte de la variación en las concentraciones de fármacos que ocurre entre individuos a los que se les administran dosis similares. En el caso de los fármacos que son altamente extraídos por el hígado, eludir los sitios de la eliminación (p. ej., en la cirrosis hepática con derivación portosistémica) dará como resultado un sustancial incremento de la disponibilidad del mismo, mientras que para algunos que son poco extraídos por este órgano (para los que la diferencia entre la concentración de entrada y salida del fármaco es pequeña), la derivación de la sangre más allá del hígado causará poco cambio de la disponibilidad. Los fármacos en el cuadro 3-1 son deficientemente extraídos por el hígado e incluyen la warfarina, el diazepam, la fenitoína, la teofilina, la tolbutamida y la clorpropamida.

Vías alternativas de administración y el efecto de primer paso

Existen varias razones para que se usen diferentes vías de administración en la medicina clínica (cuadro 3-3) —por conveniencia (p. ej., oral), para maximizar la concentración en el sitio de acción y minimizarla en otra parte (p. ej., tópica), para prolongar la duración de la absorción del fármaco (p. ej., transdérmica), o evitar el efecto de primer paso (sublingual o rectal)—.

El efecto de primer paso hepático se puede evitar en gran medida mediante el uso de tabletas sublinguales y preparaciones transdérmicas y en menor medida mediante el uso de supositorios rectales. La absorción sublingual proporciona el acceso directo a las venas sistémicas y no a las venas portales. La vía transdérmica ofrece la misma ventaja. Los fármacos absorbidos de los supositorios en el recto inferior entran en los vasos que drenan en la vena cava inferior, y de esta forma evitan el hígado. Sin embargo, los supositorios tienden a moverse hacia arriba en el recto, hacia una región donde predominan las venas que llegan al hígado. Por tanto, se supone que sólo cerca de 50% de una dosis rectal evita el hígado.

Aunque los fármacos administrados por inhalación evitan el efecto de primer paso hepático, el pulmón también puede servir como un sitio de pérdida de primer paso por excreción y posiblemente por metabolismo para los fármacos administrados por vías no gastrointestinales ("parenterales").

EL CURSO DE TIEMPO DEL EFECTO DEL FÁRMACO

Los principios de la farmacocinética se discuten en el capítulo 2, y Holford y Sheiner, (1981) proponen un modelo de tiempo del efecto del fármaco.

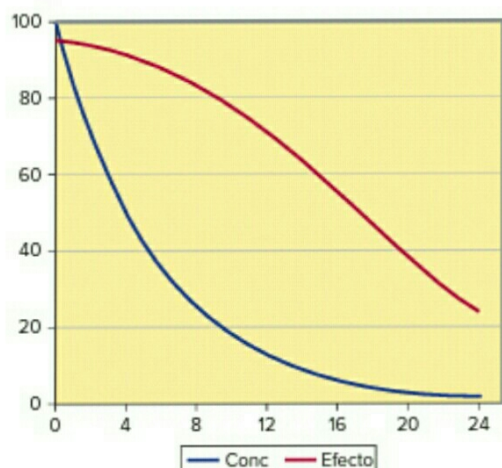


FIGURA 3-5 Curso de tiempo (horas) de las concentraciones y efectos del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). La línea azul muestra las concentraciones plasmáticas del enalapril en nanogramos por mililitro después de una dosis oral única. La línea roja indica el porcentaje de la inhibición de su blanco, ACE. Téngase en cuenta las diferentes formas del curso concentración-tiempo (exponencialmente decreciente) y el curso tiempo-efecto (linealmente decreciente en su parte central).

Efectos inmediatos

En el caso más simple, los efectos del fármaco están en relación continua con las concentraciones plasmáticas, pero esto no significa con precisión que los efectos simplemente sean paralelos al curso de tiempo de las concentraciones. Como la relación entre la concentración del fármaco y el efecto no es directa (recuérdese el modelo E_{max} descrito en el capítulo 2), el efecto por lo general no será linealmente proporcional a la concentración.

Considere el efecto de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*), como el enalapril, una ACE. Después de una dosis oral de 20 mg, la concentración plasmática máxima a las 2.5 horas es alrededor de 64 ng/mL. La semivida que explica la inhibición de la ACE es de aproximadamente cuatro horas. El enalapril por lo general se administra una vez al día, por lo que más de cinco de estas semividas transcurrirán desde el momento de máxima concentración hasta el final del intervalo de dosificación. La concentración de enalapril que explica el efecto y el grado correspondiente de la inhibición de la ACE se muestra en la figura 3-5. El grado de inhibición de la ACE se calcula utilizando el modelo E_{max} , donde E_{max} el máximo grado de inhibición, es de 100% y el C_{50} , la concentración de enalapril asociado con 50% del efecto máximo, es 5 ng/mL.

Nótese que las concentraciones plasmáticas del enalapril cambian por un factor de ocho durante las primeras 12 horas (tres vidas medias) después del pico, pero la inhibición de la ACE sólo ha disminuido alrededor de 30%. Debido a que las concentraciones durante este tiempo son tan altas con relación al C_{50} , el efecto sobre la ACE es casi constante. Después de 24 horas, la ACE todavía se inhibe cerca de 25%. Esto explica por qué un fármaco con semivida corta se puede administrar una vez al día y todavía mantener su efecto a lo largo del día. El factor clave es una concentración inicial

alta en relación a la C_{50} . Aunque la concentración plasmática a las 24 horas sea sólo cerca de 1% de su pico, esta baja concentración sigue siendo alrededor de la mitad de la C_{50} . La dosificación una vez al día es común para fármacos con efectos adversos mínimos relacionados con concentraciones máximas que actúan sobre las enzimas (p. ej., los inhibidores de la ACE) o que compiten con receptores (p. ej., el propranolol).

Cuando las concentraciones están en el rango entre cuatro veces y un cuarto de la C_{50} , el curso de tiempo del efecto es en esencia una función lineal del tiempo. Se necesitan cuatro semividas para que las concentraciones caigan de un efecto de 80 al 20% del E_{max} (15% del efecto se pierde cada semivida en este rango de concentración). Con concentraciones inferiores a un cuarto de la C_{50} , el efecto se vuelve casi directamente proporcional a la concentración, y el curso de tiempo del efecto del fármaco seguirá la disminución exponencial de la concentración. Sólo cuando la misma es baja en relación con la C_{50} es que el concepto "de semivida de efecto del fármaco" tiene algún sentido.

Efectos retardados

Los cambios en los efectos de los fármacos a menudo se retrasan en relación con los cambios de la concentración plasmática. Este retraso puede reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se distribuya desde el plasma hasta el sitio de acción. Éste será el caso para casi todos los fármacos. El retraso debido a la distribución es un fenómeno farmacocinético que puede explicar los retrasos de algunos minutos. Este proceso de distribución puede explicar el breve retraso de los efectos después de la inyección intravenosa rápida de agentes activos del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*)—como el tiopental—.

Algunos fármacos se unen con fuerza a los receptores, y es la semivida de la disociación quien determina el retraso del efecto, por ejemplo, para la digoxina. Téngase en cuenta que es el proceso de disociación el que controla el tiempo de equilibrio del receptor. Esto es en esencia el mismo principio del proceso de eliminación que controla el tiempo para acumularse en estado estable con una tasa constante de infusión (véase figura 3-3).

Una razón común para un mayor retraso del efecto de un fármaco—en especial aquellos que se toman muchas horas o hasta días en producirse—es la lenta rotación de una sustancia fisiológica que está implicada en la expresión del efecto del fármaco. Por ejemplo, la warfarina funciona como un anticoagulante que inhibe la vitamina K epóxido reductasa (VKOR, *vitamin K epoxide reductase*) en el hígado. Esta acción de la warfarina ocurre con rapidez, y la inhibición de la enzima está muy relacionada con las concentraciones plasmáticas de la warfarina. El efecto clínico de la warfarina, por ejemplo, en la tasa normalizada internacional (INR, *international normalized ratio*), refleja una disminución en la concentración del complejo de la protrombina de los factores de la coagulación. La inhibición de VKOR disminuye la síntesis de estos factores de la coagulación, pero el complejo tiene una semivida larga (un aproximado de 14 horas), y es esta semivida la que determina cuánto demorará para que la concentración de factores de la coagulación alcance un nuevo estado estable y para que el efecto del fármaco refleje la concentración plasmática promedio de la warfarina.

Efectos acumulativos

Algunos efectos de los fármacos se acumulan con una acción reversible. La toxicidad renal de la gentamicina es mayor cuando se administran como una infusión cons-

tante que con la dosificación intermitente. Es la acumulación del aminoglucósido en la corteza renal, lo que se cree causa el daño renal. Aunque ambos esquemas de dosificación produzcan la misma concentración promedio de estado estable, el esquema de dosificación intermitente produce concentraciones máximas mucho más altas, que saturan un mecanismo de captación en la corteza; por tanto, la acumulación total de aminoglucósidos es menor. La diferencia en la toxicidad es una consecuencia predecible de los diferentes modelos de concentración y del mecanismo de captación saturable.

El efecto de muchos fármacos utilizados para tratar el cáncer también refleja una acción acumulativa—por ejemplo, el grado de unión de un fármaco al ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) es proporcional a la concentración del fármaco y suele ser irreversible—. El efecto en el crecimiento del tumor es por tanto una consecuencia de la exposición acumulativa al fármaco. Las medidas ante la exposición acumulativa, como el AUC, proporcionan una forma de individualizar el tratamiento.

CONCENTRACIÓN BLANCO: ENFOQUE PARA DISEÑAR UN RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN RACIONAL

Un régimen de dosificación racional se basa en la suposición de que existe un **concentración blanco** que producirá el efecto terapéutico deseado. Al considerar los factores farmacocinéticos que determinan la relación dosis-concentración, es posible individualizar el régimen de dosis para alcanzar la concentración blanco. Los rangos de concentración efectivos que se muestran en el cuadro 3-1 son una guía de las concentraciones moderadas cuando los pacientes reciben un tratamiento eficaz. La concentración blanco inicial, por lo general, debería ser elegida del extremo inferior de este rango. En algunos casos, la concentración blanco también dependerá del objetivo terapéutico específico (p. ej., el control de la fibrilación auricular por la digoxina puede requerir una concentración objetivo de 2 ng/mL, mientras que la insuficiencia cardíaca se trata por lo general con una concentración blanco de 1 ng/mL).

Dosis de mantenimiento

En la mayoría de las situaciones clínicas, los fármacos se administran de tal modo que mantienen un estado estable del fármaco en

el cuerpo, es decir, sólo se administra el suficiente fármaco en cada dosis para reemplazar el fármaco eliminado desde la dosis precedente. Por tanto, el cálculo de la dosis de mantenimiento apropiada es un objetivo principal. El aclaramiento es el término farmacocinético más importante para ser considerado en la definición de un régimen racional de dosis de fármaco en estado estable. En el estado estable, la tasa de dosificación ("tasa de entrada") debe igualar la tasa de eliminación ("tasa de salida"). La sustitución de la concentración blanco (TC, *target concentration*) por la concentración (C) en la ecuación (4) predice la tasa de dosificación de mantenimiento:

$$\begin{aligned} \text{Tasa de dosificación}_{ss} &= \text{Tasa de eliminación}_{ss} & (9) \\ &= CL \times TC \end{aligned}$$

Por tanto, si se conoce la concentración blanco deseada, el aclaramiento en ese paciente determinará la tasa de dosificación. Si el fármaco se administra por una vía que tiene una biodisponibilidad inferior al 100%, entonces la tasa de dosificación prevista por la ecuación (9) debe modificarse. Para la dosificación oral:

$$\text{Tasa de dosificación}_{\text{oral}} = \frac{\text{Tasa de dosificación}}{F_{\text{oral}}} \quad (10)$$

Si se administran dosis intermitentes, la dosis de mantenimiento se calcula:

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Tasa de dosificación} \times \text{Intervalo de dosis} \quad (11)$$

(Véase el recuadro: "Ejemplo: Cálculos de dosis de mantenimiento".)

Téngase en cuenta que la concentración en estado estable lograda por la infusión continua o la concentración promedio después de la dosificación intermitente, sólo depende del aclaramiento. El volumen de distribución y la semivida no necesitan ser conocidos para determinar la concentración plasmática promedio de una tasa de dosificación dada o para predecir la tasa de dosificación para una deseada concentración blanco. En la figura 3-6 se muestra que, en intervalos de dosificación diferentes, las curvas de concentración-tiempo tendrán valores máximos y mínimos diferentes, aunque la concentración o promedio siempre será de 10 mg/L.

Ejemplo: cálculos de dosis de mantenimiento

Se desea una concentración blanco de teofilina en plasma de 10 mg/L para aliviar el asma bronquial aguda en un paciente. Si el paciente no es fumador y por lo demás es normal excepto por el asma, podemos utilizar el aclaramiento medio indicado en el cuadro 3-1, es decir, 2.8 L/h/70 kg. Debido a que se administrará el fármaco como una infusión intravenosa, $F = 1$.

$$\begin{aligned} \text{Tasa de dosificación} &= CL \times TC \\ &= 2.8 \text{ L/h/70 kg} \times 10 \text{ mg/L} \\ &= 28 \text{ mg/h/70 kg} \end{aligned}$$

Por tanto, en este paciente, la tasa de infusión sería de 28 mg/h/70 kg.

Si se alivia el ataque de asma, el clínico podría querer mantener este nivel en plasma usando la teofilina oral, que podría ser administrada cada 12 horas usando una formulación de liberación

prolongada para aproximarse a una infusión intravenosa continua. Según el cuadro 3-1, F_{oral} es 0.96. Cuando el intervalo de dosificación es de 12 horas, el tamaño de cada dosis de mantenimiento sería:

$$\begin{aligned} \text{Dosis de mantenimiento} &= \text{Tasa de dosificación}/F \times \text{Intervalo de dosificación} \\ &= 28 \text{ mg/h}/0.96 \times 12 \text{ h} \\ &= 350 \text{ mg} \end{aligned}$$

Luego se prescribirá una tableta o cápsula con un tamaño cercano a la dosis ideal de 350 mg en intervalos de 12 horas. Si se usara un intervalo de dosificación de ocho horas, la dosis ideal sería 233 mg; y si el fármaco se administrara cada vez en 6 h, la dosis sería 700 mg. En la práctica, F podría omitirse del cálculo debido a que está cercano a 1. Scanned with
Mobile Scanner

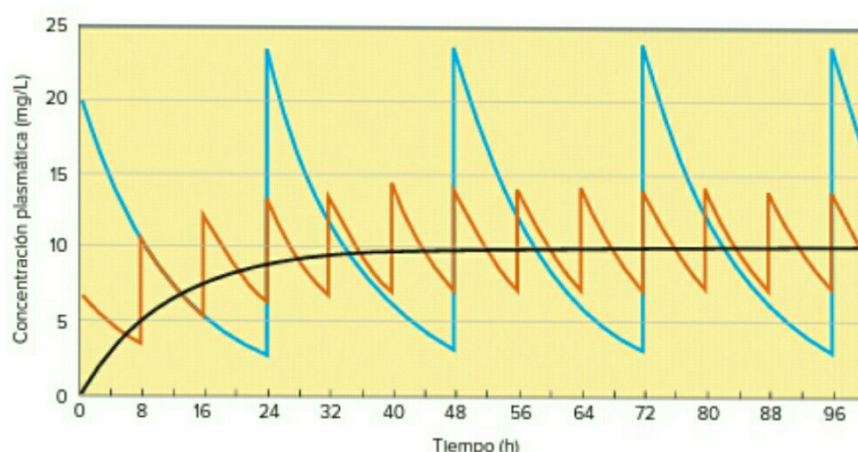


FIGURA 3-6 La relación entre la frecuencia de dosificación y las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas, cuando se desea un nivel estable de teofilina en plasma de 10 mg/L. La línea negra que sube con suavidad muestra la concentración plasmática alcanzada con una infusión intravenosa de 28 mg/h. Las dosis para la administración de 8 horas (línea naranja) son 224 mg; para administración de 24 horas (línea azul), 672 mg. En cada uno de los tres casos, la concentración plasmática media en estado estable es de 10 mg/L.

Las estimaciones de tasas de dosificación y concentraciones promedio en estado estable, que se pueden calcular mediante el aclaramiento, son independientes de cualquier modelo farmacocinético específico. Por el contrario, la determinación de las concentraciones en estado estable máximas y mínimas requiere de suposiciones adicionales sobre el modelo farmacocinético. El factor de acumulación (ecuación [7]) presume que el fármaco siga el modelo de un compartimiento (figura 3-2B), y la predicción de concentración máxima supone que la tasa de absorción sea mucho más rápida que la tasa de eliminación. Para el cálculo de concentraciones máximas y mínimas estimadas en una situación clínica, estas suposiciones son por lo general razonables.

Dosis de carga

Cuando el tiempo para alcanzar el estado estable es apreciable, como ocurre con los fármacos con semividas largas, puede ser deseable administrar una dosis de carga que eleve con rapidez la concentración del mismo en plasma a la concentración blanco. En teoría, sólo se debe calcular la cantidad de dosis de carga —no la tasa de su administración— y, en una primera aproximación, esto es así. El volumen de distribución es el factor de proporcionalidad que relaciona la cantidad total del fármaco en el cuerpo con la concentración; si una dosis de carga debe conseguir la concentración blanco, entonces, a partir de la ecuación (1):

$$\begin{aligned} \text{Dosis de carga} &= \frac{\text{Cantidad en el cuerpo}}{\text{Siguiendo inmediatamente}} & (12) \\ &= \frac{\text{la dosis de carga}}{\text{Factor de acumulación}} \\ &= V \times TC \end{aligned}$$

Para el ejemplo de la teofilina dado en el cuadro "Ejemplo: Cálculos de dosis de mantenimiento", la dosis de carga sería 350 mg (35 L × 10 mg/L) para una persona de 70 kg. Para la mayoría de los fármacos, la dosis de carga puede administrarse como una única dosis por la vía de administración elegida.

Hasta este punto, hemos ignorado el hecho de que algunos fármacos siguen una farmacocinética multicompartmental más com-

pleja, por ejemplo, el proceso de distribución ilustrado por el modelo de dos compartimientos en la figura 3-2. Esto se justifica en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, en algunas situaciones la fase de distribución no puede ser ignorada, en particular en relación con el cálculo de la dosis de carga. Si la tasa de absorción es rápida en relación con la distribución (esto siempre es cierto para la administración intravenosa rápida), la concentración del fármaco en plasma que resulta de una dosis de carga apropiada —calculada usando el volumen de distribución aparente— puede al inicio ser considerada más alta que la deseada. Puede ocurrir toxicidad severa, aunque de manera transitoria. Esto puede ser muy importante, por ejemplo, en la administración de fármacos antiarrítmicos como la lidocaína, donde puede ocurrir una respuesta tóxica casi inmediata. Por tanto, aunque la estimación de la cantidad de dosis de carga puede estar por completo correcta, en ocasiones la *tasa de administración* puede ser crucial en la prevención de concentraciones de fármaco excesivas, y la administración lenta del mismo por la vía intravenosa (en minutos en lugar de segundos) es casi siempre una práctica prudente.

Cuando se administran dosis intermitentes, la dosis de carga calculada de la ecuación (12) sólo alcanzará la concentración promedio en estado estable y no coincidirá con la concentración máxima en estado estable (figura 3-6). Para que coincida con la concentración máxima en estado estable, la dosis de carga se puede calcular a partir de la ecuación (13):

$$\text{Dosis de carga} = \text{Dosis de mantenimiento} \times \text{Factor de acumulación} \quad (13)$$

INTERVENCIÓN DE CONCENTRACIÓN BLANCO: APLICACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA EN LA INDIVIDUALIZACIÓN DE LAS DOSES

Los principios básicos descritos en este capítulo se aplican a la interpretación de mediciones clínicas de concentración de



Estrategia de concentración blanco

El reconocimiento de la función esencial de la concentración en la vinculación de la farmacocinética y la farmacodinámica conduce con naturalidad a la estrategia de concentración blanco. Los principios de la farmacodinámica pueden usarse para predecir la concentración requerida para alcanzar un grado particular de efecto terapéutico. Esta concentración blanco puede lograrse mediante el uso de los principios farmacocinéticos para llegar a un régimen de dosificación adecuado (Holford, 1999). La estrategia de concentración blanco es un proceso para optimizar la dosis en un individuo con base a una respuesta sustituta medida, como la concentración de fármaco:

1. Elegir la concentración blanco, TC.
2. Predecir el volumen de distribución (V) y el aclaramiento (CL) según los valores poblacionales estándar (p. ej., cuadro 3-1) con ajustes para factores como peso y función renal.
3. Administrar una dosis de carga o de mantenimiento calculada a partir de TC, V y CL.
4. Medir la respuesta del paciente y la concentración del fármaco.
5. Revisar V y/o CL con base en la concentración medida.
6. Repetir pasos 3-5, ajustando la dosis prevista para alcanzar la TC.

fármaco con base en tres variables farmacocinéticas principales: absorción, aclaramiento y volumen de distribución (y la variable derivada, semivida). Además, puede ser necesario considerar dos variables farmacodinámicas: efecto máximo alcanzable en el tejido blanco y la sensibilidad del tejido al fármaco. Las enfermedades pueden modificar todos estos parámetros, y la capacidad de predecir el efecto de estados de enfermedad en los parámetros farmacocinéticos es importante para ajustar adecuadamente la dosificación en tales casos (véase el recuadro: "Estrategia de concentración blanco")

Variables farmacocinéticas

A. Entrada

La cantidad de fármaco que ingresa en el organismo depende de la adherencia del paciente al régimen prescrito y de la tasa y el grado de transferencia del sitio de administración a la sangre.

La sobredosis y la subdosificación en relación con la dosis prescrita —ambos aspectos del fracaso de adherencia— con frecuencia se pueden detectar por mediciones de concentración, cuando se obtienen desviaciones brutas de los valores esperados. Si se encuentra que la adherencia es adecuada, las anomalías de absorción en el intestino delgado pueden ser la causa de concentraciones anormalmente bajas. Las variaciones en el grado de biodisponibilidad son pocas veces causadas por irregularidades en la fabricación de la formulación particular del fármaco. Las variaciones en la biodisponibilidad por lo común se deben al metabolismo durante la absorción.

B. Aclaramiento

El aclaramiento anormal puede esperarse cuando existe una alteración importante de la función del riñón, el hígado, o el corazón. El

aclaramiento de la creatinina es un indicador cuantitativo útil de la función renal. Por el contrario, el aclaramiento del fármaco puede ser un indicador eficaz de las consecuencias funcionales de la insuficiencia cardíaca, renal o hepática, a menudo con mayor precisión que los hallazgos clínicos u otras pruebas de laboratorio. Por ejemplo, cuando la función renal cambia con rapidez, la valoración del aclaramiento de los antibióticos aminoglucósidos puede ser un indicador más preciso de la filtración glomerular que la creatinina sérica.

Se ha demostrado que la enfermedad hepática reduce el aclaramiento y prolonga la semivida de muchos fármacos. Sin embargo, para muchos otros fármacos que se conoce son eliminados por procesos hepáticos, no se han observado cambios en el aclaramiento o la semivida con enfermedad hepática similar. Esto refleja el hecho de que la enfermedad hepática no siempre afecta el aclaramiento hepático intrínseco. En la actualidad, no existe ningún marcador confiable de la función hepática metabolizadora de fármaco que pueda usarse para predecir cambios en el aclaramiento del hígado de forma análoga al uso del aclaramiento de la creatinina como un marcador del aclaramiento de fármaco renal.

C. Volumen de distribución

El volumen de distribución aparente refleja un equilibrio entre la unión tisular, lo cual disminuye la concentración plasmática y aumenta el volumen aparente, y la unión a proteínas plasmáticas, que aumenta la concentración plasmática y hace al volumen aparente más pequeño. Los cambios en la unión tisular o plasmática pueden cambiar el volumen aparente de distribución determinada a partir de mediciones de concentración plasmática. Los ancianos tienen una disminución relativa en la masa musculoesquelética y tienden a tener un volumen de distribución aparente más pequeño que la digoxina (que se une a proteínas musculares). El volumen de distribución puede ser sobrestimado en pacientes obesos si se basa en el peso corporal y el fármaco no ingresa bien en tejidos grasos, como es el caso de la digoxina. Por el contrario, la teofilina tiene un volumen de distribución similar a la del agua corporal total. El tejido adiposo tiene casi tanta agua como otros tejidos, de modo que el volumen total aparente de distribución de la teofilina es proporcional al peso corporal incluso en pacientes obesos.

La acumulación anormal de fluido —edema, ascitis, derrame pleural— puede incrementar de manera notable el volumen de distribución de fármacos, como la gentamicina que son hidrófilos y tienen pequeños volúmenes de distribución.

D. Semivida

Las diferencias entre el aclaramiento y la semivida son importantes para definir los mecanismos subyacentes del efecto de un estado de enfermedad en la disposición del fármaco. Por ejemplo, la semivida del diazepam aumenta con la edad del paciente. Cuando el aclaramiento se relaciona con la edad, se encuentra que el aclaramiento de este fármaco no cambia con la edad. El incremento de la semivida para el diazepam en realidad resulta de cambios en el volumen de distribución con la edad; los procesos metabólicos responsables de eliminar el fármaco son bastante constantes.

Variables farmacodinámicas

A. Efecto máximo

Todas las respuestas farmacológicas (E₀, E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, E₉, E₁₀) (E_{max}). No importa cuál sea la concentración del fármaco, se alcanzará un punto máximo del efecto. El efecto máximo adicional en la respuesta.

Si el aumento de la dosis en un paciente particular no conduce a una respuesta clínica adicional, es posible que se haya alcanzado el efecto máximo. El reconocimiento del efecto máximo es útil para evitar incrementos ineficaces de la dosis con el consiguiente riesgo de la toxicidad.

B. Sensibilidad

La sensibilidad del órgano blanco a la concentración del fármaco se refleja en la concentración requerida para producir 50% del efecto máximo, el C_{50} . La disminución de la sensibilidad al fármaco se puede detectar midiendo las concentraciones del fármaco que por lo general están asociadas con la respuesta terapéutica en un paciente que no ha respondido. Esto puede ser un resultado de la fisiología anormal—por ejemplo, la hipercalcemia disminuye la respuesta a la digoxina—o el antagonismo del fármaco—por ejemplo, los bloqueadores de los canales de calcio impiden la respuesta inotrópica de la digoxina—.

El incremento de la sensibilidad a un fármaco por lo general se caracteriza por respuestas exageradas a dosis pequeñas o moderadas. La naturaleza farmacodinámica de esta sensibilidad puede confirmarse midiendo las concentraciones de fármaco que son bajas con relación al efecto observado.

INTERPRETACIÓN DE MEDICIONES DE CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO

Aclareamiento

El aclareamiento es el único factor más importante que determina las concentraciones del fármaco. La interpretación de las mediciones de concentraciones del fármaco depende de una clara comprensión de tres factores que pueden influir en el aclareamiento: la dosis, el flujo sanguíneo del órgano y la función intrínseca del hígado o los riñones. Cada uno de estos factores deben considerarse cuando se interpreta el aclareamiento estimado de una medición de concentración del fármaco.

También se debe reconocer que los cambios de la unión a proteína pueden conducir al incauto a creer que hay un cambio del aclareamiento cuando en realidad la eliminación de fármaco no se altera (véase recuadro: "Unión a proteína plasmática: ¿es importante?"). Los factores que afectan la unión a proteína incluyen lo siguiente:

1. **Concentración de albúmina:** Los fármacos, como la fenitoína, los salicilatos y la disopiramida se unen ampliamente a la albúmina plasmática. Los niveles de albúmina son bajos en muchos estados de enfermedad, causando concentraciones totales de fármaco más bajas.
2. **Concentración de glucoproteína ácida- α_1 :** La glucoproteína ácida- α_1 es una proteína de unión importante con sitios de unión para fármacos, como la quinidina, la lidocaína y el propranolol. Se incrementa en los trastornos inflamatorios agudos y causa grandes cambios en la concentración plasmática total de estos fármacos, aunque la eliminación del mismo no se modifica.
3. **Unión a proteína de capacidad limitada:** La unión de fármacos a las proteínas plasmáticas tiene capacidad limitada. Las concentraciones terapéuticas de salicilatos y prednisolona muestran una unión a proteína dependiente de la concentración. Como la concentración de fármaco libre se determina por la tasa de dosificación y el aclareamiento—que no se altera, en el caso de estos fármacos de baja tasa de eliminación, por la unión a la proteína— los aumentos en las tasas de dosificación causarían cambios correspondientes de la concentración no unida farmacodinámicamente importante. Por el contrario, la concentración total del fármaco aumentará menos rápido de lo que la tasa de dosificación sugeriría como unión a proteína que se acerca a la saturación en concentraciones más altas.
4. **Unión a glóbulos rojos:** Los fármacos, como la ciclosporina y el tacrolimus se unen de forma extensiva dentro de los glóbulos rojos. Por lo común, las concentraciones en sangre completa se miden, y ellas son alrededor de 50 veces mayores que la con-

Unión a proteína plasmática: ¿es importante?

La unión a proteína plasmática a menudo se menciona como un factor que desempeña una función en la farmacocinética, la farmacodinámica y las interacciones medicamentosas. Sin embargo, no hay ejemplos clínicamente relevantes de cambios de disposición del fármaco o efectos que puedan ser atribuidos con claridad a cambios en la unión a proteína plasmática (Benet y Hoener, 2002). La idea de que si un fármaco se desplaza de las proteínas plasmáticas aumentaría la concentración del fármaco no unido e incrementaría el efecto del medicamento y, quizá, produciría toxicidad, parece un mecanismo simple y obvio. Lamentablemente, esta teoría simple, que es apropiada para una probeta, no funciona en el cuerpo, que es un sistema abierto capaz de eliminar el fármaco no unido.

En primer lugar, un cambio en apariencia dramático de la fracción no ligada de 1 a 10% libera menos de 5% de la cantidad total del fármaco en el cuerpo en el grupo no unido porque menos de un tercio del fármaco en el cuerpo está unido a proteínas plasmáticas incluso en los casos más extremos, por ejemplo, la warfarina. El fármaco desplazado de la proteína plasmática se distribuirá por supuesto en todo el volumen de distribución, de modo que

un aumento de 5% en la cantidad del fármaco liberado en el cuerpo produzca como máximo un aumento de 5% del fármaco no unido farmacológicamente activo en el sitio de acción.

En segundo lugar, cuando aumenta la cantidad del fármaco no unido en plasma, la tasa de eliminación aumentará (si el aclareamiento no unido no se modifica), y después de cuatro semividas la concentración no unida volverá a su valor en estado estable anterior. Cuando se han estudiado las interacciones medicamentosas asociadas con el desplazamiento de la unión a proteína y los efectos clínicamente importantes, se ha encontrado que el fármaco de desplazamiento es también un inhibidor de aclareamiento, y es el cambio en el aclareamiento del fármaco no unido el mecanismo relevante que explica la interacción.

La importancia clínica de la unión a proteínas plasmáticas es sólo para ayudar a la interpretación de las concentraciones medidas del fármaco. Cuando las proteínas plasmáticas son más bajas que lo normal, las concentraciones totales del fármaco serán más bajas, pero las concentraciones no unidas no serán afectadas.

centración plasmática. Una disminución en la concentración de glóbulos rojos (reflejado en el hematocrito) hará que la concentración de sangre completa disminuya sin un cambio de las concentraciones activas farmacológicamente. La estandarización de las concentraciones a un hematocrito estándar ayuda a interpretar la relación de efecto de la concentración.

Historia de dosificación

Un historial preciso de dosificación es esencial si se quiere obtener el valor máximo de una medición de concentración del fármaco. De hecho, si el historial de medicación se desconoce o está incompleto, una medición de la concentración del fármaco pierde todo el valor predictivo.

Tiempo de muestras para medición de concentración

La información sobre la tasa y el grado de la absorción del fármaco en un paciente en particular raramente es de gran importancia clínica. La absorción por lo general ocurre durante las primeras dos horas después de una dosis de un fármaco y varía según la ingesta de alimentos, la postura y la actividad. Por tanto, es importante evitar extraer sangre hasta que se complete la absorción (un aproximado de 2 horas después de una dosis oral). Las tentativas de medir concentraciones máximas con rapidez después de la dosificación oral son por lo general ineficaces y comprometen la validez de la medición, porque uno no puede tener la certeza de que la absorción sea completa.

Algunos fármacos, como la digoxina y el litio, toman varias horas en distribuirse a los tejidos. Las muestras de digoxina deben tomarse al menos 6 horas después de la última dosis, y el litio justo antes de la siguiente dosis (por lo general 24 horas después de la última dosis). Los aminoglucósidos se distribuyen con rapidez, pero todavía es prudente esperar 1 hora después de administrar la dosis antes de tomar una muestra.

El aclaramiento se estima con comodidad a partir de la tasa de dosificación y la concentración media en estado estable. Las muestras de sangre deben estar cronometradas apropiadamente para estimar la concentración en estado estable. Siempre que se haya alcanzado el estado estable (al menos tres semividas de dosificación constante), una muestra obtenida cerca del punto medio del intervalo de dosificación estará por lo general cerca de la concentración media en estado estable.

Predicciones iniciales del volumen de distribución y aclaramiento

A. Volumen de distribución

El volumen de distribución se calcula comúnmente para un paciente en particular usando el peso corporal (se asume el peso corporal de 70 kg para los valores en el cuadro 3-1). Si un paciente es obeso, los fármacos que no penetran con facilidad la grasa (p. ej., la gentamicina, la digoxina, el tacrolímus y la gemcitabina) deben tener calculados sus volúmenes de la masa libre de grasas (FFM, *fat-free mass*) como se muestra a continuación. El peso corporal total (WT, *body weight*) está en kilogramos y la altura (HTM) está en metros:

$$\text{Para mujeres: FFM (kg)} = \begin{matrix} 37.99 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT} \\ 35.98 \times \text{HTM}^2 + \text{WT} \end{matrix} \quad (14a)$$

$$\text{Para hombres: FFM (Kg)} = \begin{matrix} 42.92 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT} \\ 30.93 \times \text{HTM}^2 + \text{WT} \end{matrix} \quad (14b)$$

Los pacientes con edema, ascitis o derrame pleural ofrecen un mayor volumen de distribución a los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., la gentamicina) que se pronostica por el peso corporal. En tales pacientes, el peso debe corregirse como sigue: reste un estimado del peso de acumulación de fluido en exceso del peso medido. Use el peso corporal "normal" resultante para calcular el volumen de distribución normal. Al final, este volumen normal debería aumentarse en 1 L por cada kilogramo estimado de fluido excedente. Esta corrección es importante debido a los volúmenes de la distribución relativamente pequeños de estos fármacos solubles en agua.

B. Aclaramiento

Los fármacos aclarados por la vía renal a menudo requieren el ajuste del aclaramiento en proporción a la función renal. Esto se puede estimar de manera conveniente a partir del aclaramiento de la creatinina, calculada de la medición de un único suero de creatinina y la tasa de producción de creatinina prevista.

La tasa de producción de creatinina pronosticada en las mujeres es 85% del valor calculado porque tienen una masa muscular más pequeña por kilogramo, y es la masa muscular la que determina la producción de creatinina. La masa muscular como una fracción del peso corporal disminuye con la edad, razón por la cual la edad aparece en la ecuación Cockcroft-Gault.*

La disminución de la función renal con la edad es independiente de la disminución en la producción de creatinina. Debido a la dificultad para obtener colecciones de orina completas, el aclaramiento de creatinina calculado de esta manera es al menos tan confiable como las estimaciones basadas en colecciones de orina. Para pacientes obesos, la masa libre de grasas [ecuación (14)] debería ser considerada más que el peso corporal total, y la corrección debería ser hecha para el gasto muscular en pacientes severamente enfermos.

Revisión de estimados individuales del volumen de distribución y aclaramiento

El sentido común de acercamiento a la interpretación de concentraciones de fármaco compara predicciones de parámetros farmacocinéticos y concentraciones esperadas para valores medidos. Si las concentraciones medidas se diferencian en más de 20% de los valores pronosticados, las estimaciones revisadas de V o CL para ese paciente deben ser calculadas usando la ecuación (1) o la ecuación (2). Si el cambio calculado es más que un aumento de 100% o disminución de 50% en V o en CL, las asunciones hechas sobre el cronometraje de la muestra y la historia de dosificación deberían ser críticamente examinadas.

Por ejemplo, si un paciente toma 0.25 mg de digoxina al día, un clínico puede esperar que la concentración de digoxina sea cerca de 1 ng/mL. Esto está basado en valores típicos para biodisponibilidad de 70% y el aclaramiento total alrededor de 7 L/h (CL_{renal} 4 L/h, CL_{no renal} 3 L/h). Si el paciente tiene paro cardíaco, el aclaramiento (hepático) no renal podría ser partido por la mitad debido a la congestión hepática y la hipoxia, entonces el aclaramiento es-

* La ecuación Cockcroft-Gault está determinada en el capítulo 60.

perado se haría 5.5 L/h. Se espera entonces que la concentración sea cerca de 1.3 ng/mL. Suponga que la concentración realmente medida es 2 ng/mL. El sentido común aconsejaría partir por la mitad la dosis diaria para alcanzar una concentración blanco de 1 ng/mL. Este acercamiento implica un aclaramiento revisado de 3.5 L/h. El aclaramiento más pequeño comparado con el valor esperado de 5.5 L/h puede reflejar el daño funcional renal adicional debido al paro cardíaco.

Esta técnica a menudo será engañosa si el estado estable no ha sido alcanzado. Al menos una semana de dosificación regular (cuatro semividas) debe pasar antes de que el método implícito sea confiable.

REFERENCIAS

- Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115.
- Holford NHG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles, 2013. <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/teaching/pharmacometrics/advanced.php>.
- Holford NHG. Target concentration intervention: Beyond Y2K. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:9.
- Holford N, Heo YA, Anderson B, et al. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013;102:2941.
- Holford NHG, Shetner LB. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:429.

RESPUESTA AL CASO DE ESTUDIO

El sesenta y siete por ciento del estándar total de aclaramiento de la digoxina es renal, entonces el aclaramiento renal estándar es $0.67 \times 9 \text{ L/h} = 6 \text{ L/h}/70 \text{ kg}$ con aclaramiento de creatinina de 100 mL/min y aclaramiento no renal es $(1 - 0.67) \times 9 \text{ L/h} = 3 \text{ L/h}/70 \text{ kg}$ (véase cuadro 3-1 para parámetros farmacocinéticos estándar). Su aclaramiento de creatinina pronosticado es 22 mL/min (Cockcroft y Gault), entonces para la digoxina, su aclara-

miento renal es $6 \times 22/100 \times 60/70 = 1.1 \text{ L/h}$, aclaramiento no renal $2.7 \times 60/70 = 2.6 \text{ L/h}$, y aclaramiento total 3.7 L/h . La tasa de dosis de mantenimiento parenteral es $1 \text{ mcg/L} \times 3.7 \text{ L/h} = 3.7 \text{ mcg/h}$. Una vez al día la dosificación oral con biodisponibilidad de 0.7 requeriría una dosis de mantenimiento diaria de $3.7/0.7 \times 24 = 127 \text{ mcg/día}$. Una dosis práctica sería dos tabletas de 62.5 mcg por día.

