

Importancia de la farmacocinética en la práctica clínica

Importance of pharmacokinetics in clinical practice

Ana Luisa Robles Piedras ^a

Abstract:

Pharmacokinetics is the study of the temporal evolution of the concentrations of a drug and/or its metabolites in an organism (fluids, tissues, and extracorporeal compartments) and the mathematical relationships that allow interpreting the data through defined models. It is the study of the ADME process (absorption, distribution, metabolism and excretion) that a drug undergoes once administered to an individual. In addition, pharmacokinetics is an important aspect of drug therapy and diagnosis of organ function. If an estimate of the changes that influence the therapy, with drugs that have a wide therapeutic range were made, it would be observed that it is very likely that they will cause no harm; however, for drugs with a narrow therapeutic margin, it is recommended to carry out a control, through the measurement of its concentrations and possibly, the correction of the therapy regimen, particularly if side effects occur when the toxic limit is exceeded.

Keywords:

Pharmacokinetics, clinical, practice

Resumen:

La farmacocinética es el estudio de la evolución temporal de las concentraciones de un fármaco y/o metabolitos en un organismo (fluidos, tejidos, compartimentos extracorporales) y de las relaciones matemáticas que permitan interpretar los datos a través de modelos definidos. Es el estudio del proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que sufre un fármaco una vez administrado a un individuo. Asimismo, la farmacocinética constituye un aspecto importante de la terapia con medicamentos y del diagnóstico de la función de los órganos. Si se realizara una estimación de los cambios que influyen en la terapia, con los fármacos que poseen un amplio rango terapéutico, se observaría que es muy probable que éstos causarían ningún daño; sin embargo, para fármacos con un margen terapéutico estrecho, se recomienda llevar a cabo un control, a través de la medición de concentraciones y posiblemente, la corrección del régimen de terapia, particularmente si se producen efectos secundarios cuando se excede el límite tóxico.

Palabras Clave:

Farmacocinética, práctica, clínica

Introducción

Después de la administración de un fármaco, por cualquier ruta, la concentración de éste en el sitio objetivo, a menudo sigue la ruta más tortuosa para llegar allí. Al igual que cualquier viaje, se puede planificar en términos de direcciones de ruta, carga y tiempo, y los cálculos se pueden usar para mostrar qué carga se puede entregar a una velocidad particular sobre qué terreno y qué peligros se deben superar para llegar al destino con éxito. Esta hoja de ruta es la esencia de la farmacocinética: el estudio del movimiento de los fármacos, dependiente del tiempo, dentro, alrededor y fuera del cuerpo. Así, La farmacocinética es el estudio de la evolución temporal de las concentraciones de un

fármaco y/o metabolitos en un organismo (fluidos, tejidos, compartimentos extracorporales) y de las relaciones matemáticas que permitan interpretar los datos a través de modelos definidos. Es el estudio del proceso ADME (**absorción, distribución, metabolismo y excreción**) que sufre un fármaco una vez administrado a un individuo.¹

Procesos cinéticos

Absorción. La absorción de un fármaco es un requisito previo para que éste ejerza su acción. Dependiendo de la vía de administración, los fármacos tiene que ser absorbidos a través de varias membranas antes de que lleguen a la circulación general, Incluso si se administran por vía parenteral, cualquier ruta que no sea la

intravenosa requerirá un movimiento posterior desde el sitio de inyección a la circulación general. Es el paso del fármaco desde el sitio de administración hasta el compartimento plasmático, atravesando una serie de membranas. Una vez en el plasma, la mayoría de los fármacos tienen afinidad por las proteínas plasmáticas, como la albúmina y la α -1 glicoproteína ácida. De las proteínas plasmáticas la albúmina es la de mayor importancia y es la que se une a los fármacos ácidos; mientras que la glicoproteína ácida α 1 se une a algunos fármacos básicos. Los enlaces inespecíficos con algunas otras proteínas son mucho menos comunes. La unión a las proteínas plasmáticas es de carácter reversible y depende de la concentración de fármaco, la cantidad de sitios de unión en la proteína y su afinidad por ellos. Dependiendo del fármaco se unirá a ellas una determinada fracción, por lo que en el plasma se encontrará una fracción de fármaco libre y otra de fármaco ligado a proteínas plasmáticas, las cuales estarán en equilibrio.^{1, 2}

Se sabe que el fármaco no es entregado al organismo de manera aislada, sino incluido en un vehículo, y para atravesar las membranas biológicas el fármaco debe hallarse en general, en su forma libre, esto es, debe liberarse desde el vehículo y disolverse; recién entonces estará en condiciones de acceder a circulación.

En función de esto, la absorción dependerá de factores tales como: Las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Principalmente: su solubilidad acuosa; su constante de ionización; su capacidad de atravesar, por difusión las barreras biológicas (vinculada a la hidrofobicidad y el peso molecular y; su capacidad para interactuar con sistemas biológicos enzimas y de transporte que la molécula de principio activo pueda encontrarse durante el proceso de absorción.

La forma farmacéutica, que incide en la liberación del ingrediente activo. Eventualmente, el vehículo podría incluir componentes que favorezcan o regulen la absorción mediada por mecanismos especializados. Por ejemplo, se ha reportado que distintos excipientes que habitualmente forman parte de vehículos farmacéuticos poseen la capacidad de modular la función de distintas bombas transportadoras.

Las características anatómicas y fisiológicas del lugar de absorción, tales como el pH, o adaptaciones anatómicas que favorezcan la absorción.

La forma en que el fármaco es administrado. Por ejemplo, el grado y velocidad de la absorción de un principio activo entregado por vía oral dependerá de si el medicamento ha sido o no administrado en la proximidad de una comida, de si ha sido administrado con un suficiente volumen de agua, etc. La absorción de un fármaco entregado por vía transdérmica podrá verse

modificada si se aplica calor o fricción en la zona de administración.

Distribución. Conforme ocurre la absorción, se transfieren unidades de masa de fármaco hacia la sangre, dando como resultando un gradiente de concentración a través de los capilares, que explica, en primera instancia, el movimiento de las moléculas de fármaco desde el espacio intravascular hacia el fluido intersticial, y después hacia el fluido intracelular. Al igual que la absorción, se trata de un proceso predominantemente pasivo, con excepción de algunos fármacos que son sustrato de sistemas de transporte especializado; de hecho, los mismos principios y mecanismos generales que rigen la absorción del principio activo intervienen luego en su distribución.^{2,3}

Cuando se introduce un fármaco en el organismo, la tasa de distribución depende de diversos factores. Los tejidos con el flujo sanguíneo más elevado, reciben el principio activo y la velocidad a la que éste se distribuye a varios órganos después de que se administra una dosis, depende en gran medida de la proporción del gasto cardíaco recibido por los órganos. Asimismo, la unión a proteínas es inevitable en el caso de fármacos, las proteínas que se ven involucradas son, particularmente, lipoproteínas, glucoproteínas y β -globulinas. El grado de unión depende de la afinidad de la molécula del fármaco con la proteína, y la afinidad máxima también podría ser del 99%. El fármaco no unido se difunde en los líquidos que rodean las células.

La solubilidad en lípidos es un factor importante que afecta la extensión de la distribución de los fármacos, particularmente al cerebro, donde la barrera hematoencefálica restringe la penetración de moléculas polares e ionizadas. Fármaco altamente liposolubles, pueden ingresar a los tejidos.

El tamaño molecular es un factor que afecta la distribución de moléculas extremadamente grandes. Por último, la distribución depende del grado de ionización del fármaco, ya que la fracción no ionizada puede ir a cualquier parte del cuerpo.

El volumen de distribución (Vd), también conocido como volumen aparente de distribución, es un volumen farmacológico teórico en el que la cantidad total de fármaco administrado debería proporcionar la misma concentración que en el plasma sanguíneo. Los fármacos no liposolubles se limitan principalmente al plasma y al líquido intersticial; la mayoría de ellos no ingresa al cerebro después de una dosificación aguda. Los fármacos liposolubles alcanzan todos los compartimentos del organismo, y pueden acumularse en la grasa. Para los fármacos que se acumulan fuera del compartimento plasmático, Vd puede exceder el volumen

corporal total. Los factores involucrados en la distribución y difusión de los fármacos a través de las barreras del tejido sanguíneo son:

1. Flujo de sangre.
2. Permeabilidad a través de la barrera del tejido sanguíneo.
3. Solubilidad tisular.
4. partición de pH.
5. Unión a proteínas dentro del compartimento.

En nuestro cuerpo, varias estructuras están actuando como reservorio para el almacenamiento de la sustancia farmacológica. Son proteínas plasmáticas, eritrocitos y reservorios celulares como músculos, tejido adiposo, hueso y compartimentos transcelulares.³

Biotransformación/Metabolismo. El metabolismo de los fármacos es el término utilizado para describir la biotransformación de sustancias farmacéuticas en el organismo, para que éstas puedan eliminarse más fácilmente. La mayoría de los procesos metabólicos que involucran a los fármacos ocurren en el hígado, ya que las enzimas que facilitan las reacciones se concentran allí. El propósito del metabolismo es, generalmente, cambiar la estructura química de la sustancia, para aumentar la facilidad con la que se puede excretar del cuerpo. Los fármacos se metabolizan a través de varias reacciones que incluyen: oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación e isomerización. En la mayoría de los casos, cuando un fármaco se metaboliza, se inactiva. Sin embargo, los metabolitos de algunos fármacos pueden tener actividad farmacológica y ejercer un efecto en el organismo. De hecho, el metabolito activo de algunos fármacos, es el responsable de la acción principal del fármaco; en este caso, se les denomina profármacos.

La velocidad de metabolismo de los fármacos varía entre pacientes. Algunos pacientes metabolizan un fármaco tan rápido, que no se alcanzan concentraciones sanguíneas y en tejido, que sean terapéuticamente efectivas. En otros, el metabolismo puede ser tan lento que las dosis usuales presentan efectos tóxicos. Las velocidades de metabolismo individuales están influenciadas por factores genéticos, desórdenes coexistentes (particularmente desórdenes crónicos hepáticos y falla cardíaca avanzada), y las interacciones entre fármacos (especialmente aquellos que involucran la inducción o inhibición del metabolismo).¹

Excreción. La mayoría de los fármacos se eliminan por vías que involucran los riñones o el hígado. La excreción renal juega un papel importante en la eliminación de fármacos en su forma inalterada, o sus metabolitos en la orina. Una característica principal de los compuestos

excretados en la orina es que están su forma polar (es decir, cargados) y solubles en agua. Los fármacos que son solubles en lípidos no se eliminan fácilmente por los riñones y requieren un metabolismo hepático (reacciones de biotransformación de fase I y fase II) para aumentar su solubilidad en agua para una posible excreción urinaria. Los fármacos que ingresan a la circulación hepática también pueden ingresar a la bilis y excretarse en el duodeno y el intestino delgado. Dependiendo de sus propiedades químicas, puede ser reabsorbido desde el intestino delgado y recircularse en todo el cuerpo (ciclo enterohepático). Los fármacos que no se reabsorben, pasarán a través del intestino grueso y se excretarán en las heces. En algunos casos, también pueden excretarse del cuerpo a través de los pulmones, la leche, el sudor, las lágrimas, la piel, el cabello o la saliva. Estos se consideran procesos secundarios para la excreción de fármacos.⁴

Importancia de la farmacocinética y su uso clínico

La farmacocinética es un aspecto importante de la terapia con medicamentos y el diagnóstico de la función de los órganos. Si se realiza una estimación aproximada de los cambios que influyen en la terapia, los medicamentos con un amplio rango terapéutico no causarán ningún daño. Para fármacos con un rango terapéutico estrecho, se recomienda llevar a cabo un control, a través de la medición de concentraciones y posiblemente, la corrección del régimen de terapia, particularmente si se producen efectos secundarios cuando se excede el límite tóxico. Desafortunadamente, el temor a que se presenten los efectos secundarios tóxicos, a veces induce al clínico a usar una dosis demasiado baja. Es una cuestión de experiencia que la ineficacia es el efecto secundario más frecuente. Hoy en día, la farmacocinética es una herramienta importante de la farmacología clínica y, por lo tanto, una ayuda para todos los médicos.

Si una dosis dada de un fármaco produjera la misma concentración plasmática en todos los pacientes, es decir, en ausencia de variabilidad farmacocinética interindividual, no habría necesidad de medir la concentración plasmática para la mayoría de los fármacos. Sin embargo, la respuesta de los pacientes en cuanto a cómo éstos absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan los fármacos, varía considerablemente, lo que puede conducir a una variabilidad clínicamente relevante en las características farmacocinéticas. Es posible reducir la variabilidad farmacocinética optimizando la dosificación o el intervalo de dosificación del fármaco para mantener sus concentraciones plasmáticas dentro de una "ventana terapéutica objetivo" predeterminada.

Se han encontrado variaciones de hasta diez veces en los niveles plasmáticos en estado estacionario entre pacientes tratados con la misma dosis de fármacos importantes como la fenitoína, warfarina y digoxina.⁵⁻⁷

En la aplicación de la farmacocinética al cuidado de los pacientes, se debe prestar atención al momento de la toma de la muestra, la técnica de medición y la interpretación de los resultados. La muestra de sangre debe obtenerse en el momento correcto después de la dosificación; El momento del muestreo es el principal responsable de una mala interpretación de los resultados. Una evaluación farmacocinética adecuada requiere la adquisición de muestras de sangre debidamente cronometradas.⁸

Para interpretar adecuadamente la concentración de plasma sanguíneo, se debe conocer cuándo se obtuvo la muestra de plasma en relación con la última dosis administrada y cuándo se inició el régimen farmacológico. Si un paciente está recibiendo dosis repetidas, las muestras de sangre deben recogerse después de que el fármaco haya alcanzado "estado estable", por ejemplo, después de al menos 5 vidas medias con el régimen de dosificación actual. Sin embargo, los fármacos con vida media prolongada, deben controlarse antes de alcanzar el estado estacionario para garantizar que los pacientes con metabolismo alterado o excreción renal no corran el riesgo de desarrollar toxicidad. Si el medicamento se ha administrado mediante inyección en bolo intravenoso, se deben tomar muestras al menos 1 hora después de la dosificación para evitar la superposición de la fase de distribución. Si se sospecha toxicidad del fármaco, las concentraciones plasmáticas deben controlarse lo antes posible.

La farmacocinética es un aspecto importante de la terapia con medicamentos y el diagnóstico de la función de los órganos. Si se realizara una estimación de los cambios que influyen en la terapia, con los fármacos que poseen un amplio rango terapéutico, se observaría que es muy probable que éstos causarán ningún daño; sin embargo, para fármacos con un margen terapéutico estrecho, se recomienda llevar a cabo un control, a través de la medición de concentraciones y posiblemente, la corrección del régimen de terapia, particularmente si se producen efectos secundarios cuando se excede el límite tóxico. Desafortunadamente, el temor a que se presenten los efectos secundarios tóxicos, a veces induce al clínico a usar una dosis demasiado baja. Es una cuestión de experiencia que la ineficacia es el efecto secundario más frecuente.

Hoy en día, la farmacocinética es una herramienta importante de la farmacología clínica y, por lo tanto, una ayuda para todos los médicos.

Referencias

- [1] Khojasteh SC, Wong H, Hop CE. ADME Properties and Their Dependence on Physicochemical Properties. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide*. 2011: 165-181.
- [2] Urso R, Bardi P, Giorgi G. A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002; 6(2-3): 33-44.
- [3] Yates JW, Arundel PA. On the volume of distribution at steady state and its relationship with two-compartmental models. *J Pharm Sci* 2008; 97(1): 111-22.
- [4] Dorne JL. Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18(6): 609-20.
- [5] Guk J, Lee SG, Chae D, Kim JH, Park K. Optimal Dosing Regimen of Phenytoin for Korean Epilepsy Patients: From Premature Babies to the Elderly. *J Pharm Sci* 2019; 108(8): 2765-2773.
- [6] Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6): 1008-12.
- [7] Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17(5): 353-62.
- [8] Aronson JK, Hardman M. ABC of monitoring drug therapy. Measuring plasma drug concentrations. *BMJ* 1992; 305(6861):1078-80.