

Importancia Clínica de los Parámetros Farmacocinéticos Clinical Importance of Pharmacokinetic Parameters

Ana Luisa Robles-Piedras^a

Abstract:

In this 21st century, the use of drugs has become one of the most important therapeutic measures to restore, maintain health and increase the life expectancy of the population. However, to guarantee an effective therapy without side effects, it is essential to know the drug accurately and the way how it is administered. Because it is very common for patients to have a simultaneous intake of several medicines, and mainly because if these drugs are being administered is due to a state of disease, the functional alterations of various organs of the body and possible interactions among drugs can lead to the emergence of complex situations that cannot be adequately predicted without knowledge of the drug pharmacokinetics.

Keywords:

Pharmacokinetics, clinical importance

Resumen:

En este siglo XXI, el uso de los medicamentos se ha convertido en una de las medidas terapéuticas más importantes para restablecer, mantener la salud e incrementar la esperanza de vida de la población. Sin embargo, para garantizar una terapia eficaz y sin efectos secundarios, es fundamental conocer con precisión tanto al fármaco, como en la forma en que se administra. Debido a que es muy frecuente que en los pacientes se tenga una ingesta simultánea de varios medicamentos y principalmente, a que si se están administrando esos medicamentos es porque está presente un estado de enfermedad, las alteraciones funcionales de varios órganos del cuerpo y las posibles interacciones entre los fármacos, pueden dar lugar al surgimiento de situaciones complejas, cuyas consecuencias no se pueden predecir adecuadamente sin el conocimiento de la farmacocinética de los fármacos.

Palabras Clave:

Farmacocinética, importancia clínica

Introducción

En este siglo XXI, el uso de los medicamentos se ha convertido en una de las medidas terapéuticas más importantes para restablecer, mantener la salud e incrementar la esperanza de vida de la población. Sin embargo, para garantizar una terapia eficaz y sin efectos secundarios, es fundamental conocer con precisión tanto al fármaco, como en la forma en que se administra. En la práctica clínica, la amplia gama de principios activos que se encuentran disponibles actualmente, puede llegar a complicar una evaluación significativa de la contribución de cada uno de los componentes activos en una farmacoterapia. Comúnmente, las propiedades

farmacocinéticas de un fármaco y su relación con el efecto deseado o incluso un efecto secundario, a menudo no se consideran de manera adecuada; sin embargo, una terapia eficaz y segura sólo se puede realizar si se conoce la duración y la cantidad de exposición directa al fármaco que se requiere para producir el efecto terapéutico que se busca. Por lo que el conocimiento de la farmacocinética de un fármaco sirve sobre todo para permitir la individualización de la terapia, ya que, idealmente, los fármacos deberían administrarse de forma adaptada a cada paciente de manera individual. Debido a que es muy frecuente que en los pacientes se tenga una ingesta simultánea de varios medicamentos y principalmente, a que si se están administrando esos medicamentos es

^a Ana Luisa Robles-Piedras, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-8697-605X>, Email: roblesa@uaeh.edu.mx

porque está presente un estado de enfermedad, las alteraciones funcionales de varios órganos del cuerpo y las posibles interacciones entre los fármacos, pueden dar lugar al surgimiento de situaciones complejas, cuyas consecuencias no se pueden predecir adecuadamente sin el conocimiento de la farmacocinética de los fármacos. Este reseña, explicaremos el papel de importantes parámetros farmacocinéticos en situaciones clínicas cotidianas, por supuesto, existen excepciones a estos escenarios, como es el caso de todas las reglas.¹

Biodisponibilidad

En su sentido más estricto, el término biodisponibilidad se refiere a la proporción de fármaco administrado que llega a la circulación sistémica y que luego está disponible para ejercer el efecto farmacológico. La biodisponibilidad se expresa como tal, generalmente como un porcentaje de la dosis, y una manera de "medir" la exposición de un individuo a la medicación que recibe, es a través del cálculo del área Bajo la Curva (ABC) de una perfil (gráfico) de concentración del fármaco vs tiempo. Esta ABC o biodisponibilidad, depende de la proporción de la dosis administrada que es capaz de absorberse y que posteriormente está disponible en circulación sistémica. En el caso de una administración por vía oral (la vía de administración de fármacos más común), implica el proceso de liberación del fármaco a través de la disolución, el paso a través de la pared intestinal y luego a través del hígado.

Una biodisponibilidad alta, por ejemplo un valor mayor al 80%, implica que el fármaco se libera casi por completo a partir de la forma farmacéutica, pues el fármaco liberado se disuelve y absorbe y que durante el primer paso por el intestino delgado y el hígado no se producen pérdidas significativas debido a metabolismo. Una situación óptima, significaría una biodisponibilidad del 100%, caso en el que la absorción del fármaco es completa, y el efecto del primer paso o metabolismo, es bajo.

Una biodisponibilidad baja (<40%) implica que solo un pequeño porcentaje del principio activo se absorbe en la circulación antes de que ejerza su efecto. Varios mecanismos pueden provocar una baja liberación y baja solubilidad en el intestino, y estos incluyen: a) Una mala liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación y una baja solubilidad en el intestino, b) Metabolismo llevado a cabo por bacterias intestinales, c) Una baja permeabilidad del fármaco, que le limite el paso a través de membranas, y d) Metabolismo dentro de los enterocitos del intestino delgado (metabolismo presistémico) o en el hígado (efecto del primer paso/cociente de extracción hepático). Para el caso de fármacos que presentan na

baja biodisponibilidad, la dosis por vía oral (enteral) debe ser considerablemente más alta que, por ejemplo, la dosis por vía intravenosa (parenteral).

Para la práctica clínica diaria, es importante considerar que los fármacos que presentan una baja biodisponibilidad, pueden dar lugar a variaciones interindividuales en ésta, dando lugar a que la concentración del fármaco sea inesperadamente alta, o baja, pues en el caso de su baja biodisponibilidad sea dependiente de su metabolismo, puede verse asociada a interacciones farmacocinéticas derivadas del mismo, o la propia genética de los pacientes.

Por otro lado, la biodisponibilidad tiene una relevancia práctica cuando es necesario tomar la decisión de adquirir medicamentos genéricos. Se dice que dos fármacos son equivalentes farmacéuticos si, después de haber sido administrados en la misma dosis y la misma forma farmacéutica, sus biodisponibilidades son iguales (\pm 20% para fármacos de amplio margen terapéutico), de tal manera que son esencialmente equivalentes en cuanto eficacia y seguridad.

Volumen de distribución aparente

El volumen de distribución aparente (V_d) es el volumen teórico de fluido en el que habría que disolver la cantidad total del fármaco administrado para que su concentración fuese la misma que en plasma. No guarda correspondencia con el volumen real de los compartimentos líquidos del cuerpo, sino que más bien está relacionado con la distribución del fármaco en el organismo. Así, cuando un fármaco se une mucho a tejidos o a proteínas, solo queda una pequeña fracción de la dosis administrada, por lo que la concentración del fármaco será baja, y el volumen de distribución será grande. Los fármacos que permanecen de forma no unida en el torrente sanguíneo, tienden a presentar volúmenes de distribución pequeños.

Por ejemplo, la azitromicina (antibiótico macrólido) tiene un volumen de distribución elevado (23 L/Kg peso corporal), y alcanza una concentración 50 veces mayor en tejido que en plasma. Debido a esta elevada afinidad por tejido, se alcanzan niveles elevados en tejido como el pulmón, amígdalas, tejido ginecológico y próstata. La vida media en tejidos es de 2 a 4 días, por lo que solo se deben administrar dosis una vez al día, con una duración de tratamiento de solo 3 días en total.²

Tiempo de vida media

Las mediciones de concentración de fármaco suelen realizarse en plasma, por lo que habitualmente se habla de una vida media plasmática ($t_{1/2}$). El conocimiento de la

vida media de un fármaco, permite estimar la duración de un efecto a partir de una dosis única, de este modo se convierte en una de los parámetros farmacocinéticos más importantes para diseñar un régimen de dosificación al permitir establecer el intervalo de dosificación (τ). De hecho, el tiempo de vida media es un parámetro derivado de otros parámetros, pues la vida media se alarga si el fármaco presenta un gran volumen de distribución, y se acorta, si se presenta una elevación del aclaramiento del fármaco.³

Cuando el $\tau \approx t_{1/2}$: Los niveles de fármaco al estado estacionario son aproximadamente 2 veces superiores a los de la primera dosis, y por lo tanto, existe una acumulación moderada durante la administración de dosis múltiples.

Cuando el $\tau < t_{1/2}$: Los niveles de fármaco al estado estacionario son más de 2 veces superiores a los de la primera dosis, y por lo tanto, existe una acumulación significativa durante la administración de dosis múltiples.

Cuando el $\tau > t_{1/2}$: Los niveles de fármaco al estado estacionario son menos de 2 veces los de la primera dosis, y por lo tanto, hay una acumulación insignificante durante la administración de dosis múltiples.

Eliminación

El conocimiento de las vías de eliminación de los fármacos, permite hacer ciertas predicciones en aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática. Para un fármaco que se elimina por alguna de estas vías, se puede esperar un efecto prologado o incluso una acumulación del fármaco cuando se produce una alteración de la eliminación debido a las circunstancias de la patología presente. Asimismo, el papel que juegan las potenciales interacciones entre fármaco-fármaco resultante de la inducción o inhibición de las enzimas involucradas, es un factor preponderante en el diseño de un régimen de dosis. El aclaramiento total de un fármaco es la suma del aclaramiento renal y el aclaramiento extrarrenal. Para la mayoría de los fármacos, el aclaramiento extrarrenal se puede equiparar con el aclaramiento hepático. Como regla, se puede asumir que la insuficiencia renal solo reduce el aclaramiento renal y que la enfermedad hepática solo altera el aclaramiento extrarrenal. La parte renal del aclaramiento total, es la porción de la dosis administrada, que se elimina sin cambio (forma inalterada) a través de los riñones. Cuando la función renal está alterada, solo esta porción del aclaramiento total se ve afectada, por lo que si se conoce la fracción de 'dosis renal' y el aclaramiento de creatinina (que se puede calcular utilizando el valor de creatinina sérica y aplicando las ecuaciones de Cockcroft-Gault, MDRD o CKD-EPI), se puede estimar de manera

individualizada, cualquier posible alteración del aclaramiento total del fármaco, y calcular la dosis, con base en la modificación de la función renal.

En el caso de fármacos que no sufren de un significativo efecto del primer paso, la presencia de una función hepática alterada, como por ejemplo en cirrosis hepática, pero en la que el paciente tenga función renal normal, el parámetro farmacocinético que se ve afectado, solo es el del aclaramiento total. Sin embargo, las enfermedades hepáticas pueden modificar la cinética de fármacos que son metabolizados (biotransformados) por el hígado, pues existen numerosas vías de metabolismo de fármacos, y cuando hay enfermedad hepática, cada una se puede ver afectada en diferente grado, siendo el proceso de oxidación, más sensible que el de glucuronidación. El metabolismo oxidativo juega un papel fundamental y está catalizado en gran medida por enzimas pertenecientes a la familia CYP-450.⁴

Conclusión

Los errores de medicación pueden llegar a ser de relevancia clínica para los pacientes. El conocimiento de la relación entre los parámetros farmacocinéticos básicos descritos, como la biodisponibilidad, volumen de distribución, vida media y eliminación y su importancia terapéutica práctica representa una importante tarea en la prevención de esos errores. De esta manera se pueden evitar errores y aprovechar al máximo el potencial de los fármacos.

Referencias

- [1] Mehvar R. The Relationship Among Pharmacokinetic Parameters: Effects of Altered Kinetics on the Drug Plasma Concentration-Time Profiles. *Am. J. Pharm. Educ.* 2004; 68(2): 1-9.
- [2] Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 25(5):370-4.
- [3] Bjornsson TD. Practical uses of individual pharmacokinetic parameters in drug development and clinical practice: examples and simulations. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1997; 22(1):1-14.
- [4] Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37(5): 399-431.