

La Farmacocinética en su proyección clínica

La farmacocinética es una disciplina científica de la segunda mitad del presente siglo. Aún cuando en época tan temprana como 1847 Buchanan en Inglaterra al describir la anestesia con éter, entendió claramente que la profundidad de la narcosis dependía de la concentración de éter en el cerebro y ésta, a su vez, de la concentración plasmática (1) y otros autores publicaron algunos trabajos importantes que describían de manera cuantitativa el curso en el tiempo de algunos fármacos y tóxicos empleando modelos matemáticos, el marco teórico de esta disciplina se consolida recién en la década de los setenta de este siglo (2). El punto de partida de esta expansión e interés en la literatura más familiar para las ciencias y la profesión farmacéutica lo marcan los notables trabajos de revisión de Nelson (3) y Wagner (4) en el "Journal of Pharmaceutical Sciences". Durante este primer período de crecimiento se desarrollan la mayor parte de los conceptos, modelos, teorías y enfoques que utilizamos en la actualidad. La década de los setenta es el segundo período de crecimiento (3) y marca un énfasis notorio en los esfuerzos para hacer de esta joven disciplina una herramienta útil en el campo biomédico.

El desarrollo de la farmacocinética clínica viene a ser la culminación, la consecuencia y resultado de los avances en farmacocinética, farmacología clínica, química analítica y biofarmacia, entre otros (5). En el simposio, organizado por la Academia de Ciencias Farmacéuticas de la A.Ph.A. llevado a cabo en Nueva Orleans, en noviembre de 1974, Levy definió las funciones de la farmacocinética clínica que se resume en la tabla 1, (5, 6). Por su parte Wagner en 1981, (2) confeccionó una lista de los usos futuros de la farmacocinética para mejorar la terapia racional con fármacos, en el cuidado de los pacientes. Varios de ellos se ejecutan en la actualidad y probablemente su uso se hará más amplio aún en el futuro. Entre otros, la lista incluye los siguientes, que de algunas manera, amplían los señalados por Levy:

- Uso de parámetros farmacocinéticos como variables para orientar la síntesis racional y ensayo de nuevos agentes terapéuticos.

- Desarrollo y uso de métodos no invasivos para establecer concentraciones de fármaco en los pacientes.
- Caracterización y pronóstico del curso en el tiempo de la intensidad de los efectos farmacológicos.
- Mayor énfasis en la comparación de las variabilidades intra e inter sujeto en los parámetros farmacocinéticos.
- Ayuda para determinar los mecanismos de interacción fármaco-fármaco y las formas de evitarlas.
- Empleo de principios farmacocinéticos para orientar el uso de algunos fármacos en ciertos pacientes.
- Desarrollo de laboratorios de farmacocinética y/o centros en todo el mundo para guiar a los médicos en el uso de los medicamentos.
- Predicción de la farmacocinética de medicamentos en el hombre a partir de resultados obtenidos en animales utilizando modelos con base fisiológica y factores de escalamiento.
- Identificación de los métodos óptimos para acelerar la eliminación de fármacos del cuerpo, en casos de toxicidad o sobredosificación.

TABLA I

Definiciones y funciones de la farmacocinética clínica (adaptado de referencia 5)

-
- 1.- Diseño inicial de regímenes de dosificación para pacientes individuales basados en el conocimiento farmacocinético, el propósito de la terapia y las características del paciente.
 - 2.- Refinamiento o ajuste de los regímenes de dosificación cuando sea necesario sobre la base de la monitorización de concentraciones de fármaco en sangre u otros fluidos o de la respuesta clínica.
 - 3.- Diagnóstico farmacocinético para ayudar a determinar las razones para una respuesta cuantitativamente inusual de un fármaco. Puede detectar falta de cumplimiento, problemas de biodisponibilidad, errores de medicación, interacciones, cinética inusual.

- 4.- Consultoría y seguimiento de situaciones que requieren ajustes intermitentes de dosificación: diálisis, intoxicación y otros.
 - 5.- Actividades educacionales para asegurar el uso apropiado de los medicamentos.
 - 6.- Investigación.
-

Ventana Terapéutica y Variabilidad Farmacocinética.

La farmacocinética clínica en su expresión más simple puede definirse como la aplicación de la farmacocinética al manejo terapéutico seguro y efectivo de los medicamentos en pacientes individuales. Uno de los logros importantes de la farmacocinética clínica es el haber reconocido la importancia de la relación que existe, para un gran número de fármacos, entre el efecto terapéutico, la concentración en el sitio de acción y la concentración en la sangre. De esta manera se ha establecido el rango o ventana terapéutica para muchos medicamentos. Tal vez valga la pena insistir aquí en que el rango terapéutico no es un concepto absoluto y que la concentración dentro del margen terapéutico no se traduce necesariamente en una respuesta clínica apropiada. El rango terapéutico representa una zona de concentración dentro de la cual existe una probabilidad relativamente alta de tener una respuesta clínica deseada y una probabilidad relativamente baja de tener una toxicidad inaceptable, como puede apreciarse en la figura 1 (7).

La variabilidad de la respuesta terapéutica de un paciente a otro puede ser a menudo grande. Estas variaciones eran atribuidas en el pasado a sensibilidad o resistencia individuales. En la actualidad muchas de estas diferencias pueden explicarse por la variabilidad intersujeto de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. La farmacocinética clínica al contribuir a tener una mayor comprensión de las causas de esta variabilidad, permite la posibilidad de desarrollar regímenes individuales de dosificación y un mejoramiento de la terapia con fármacos.

La Tabla II resume algunos de los principales factores que pueden

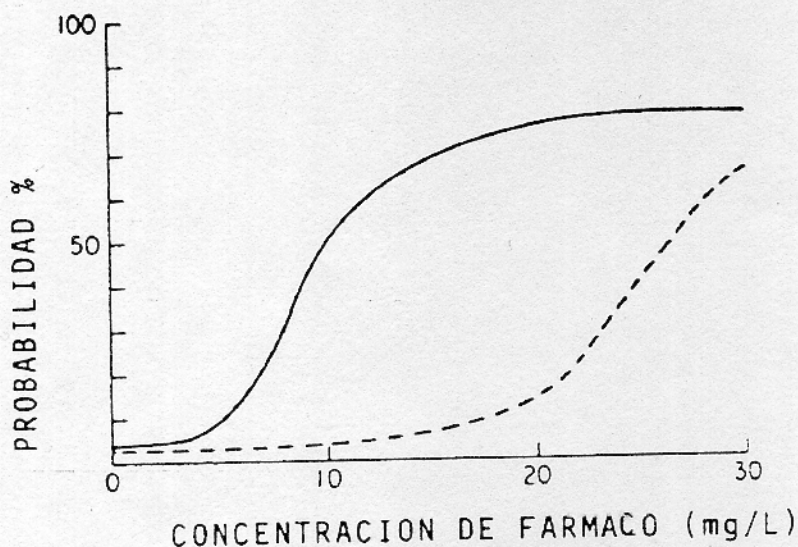


Figura 1.- Relación entre concentración y efectos de un fármaco hipotético.

influenciar las concentraciones plasmáticas y las respuestas terapéuticas de los medicamentos. No es el objetivo de esta presentación hacer un análisis o relación de estos factores. Por otra parte ello sería imposible dada la inmensa profusión de trabajos que se publican sobre estos temas y que ha sido destacada por el Dr. Cadórniga. Haremos referencia sólo a algunos aspectos que nos han preocupado directamente o parecido relevantes en estos años en que hemos estado trabajando en este área.

TABLA II

Principales factores que influyen en las concentraciones plasmáticas y la respuesta farmacológica o terapéutica.

- 1.- Factores fisiológicos
 - Peso corporal
 - Sexo
 - Temperatura
 - Eliminación presistémica.
 - Variabilidad fisiológica del tubo digestivo: vaciamiento gástrico, pH, actividad osmótica de contenido gástrico.
 - Alteraciones fisiológicas por factores ambientales.

 - 2.- Situaciones de enfermedad
 - Del tubo digestivo.
 - Renal
 - Hepáticas: Cirrosis, Hepatitis.
 - Cardiovasculares: Infarto al mio cardío, Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión.

 - 3.- Estados Fisiológicos especiales
 - Embarazo.
 - Lactancia.
 - Obesidad.
 - Infantes y niños.
 - Ancianos.
 - Desnutrición

 - 4.- Ritmos circadianos

 - 5.- Factores genéticos

 - 6.- Interacciones
 - Alimentos
 - Medicamentos
 - Otros: Alcohol.

 - 7.- Exposición a la altura.
-

Variabilidad fisiológica.

Uno de los logros importantes de la investigación farmacocinética ha sido la descripción del efecto del primer paso o eliminación presistémica, que ocurre cuando un medicamento se administra por una vía extravascular y es metabolizado durante su paso desde el sitio de absorción hasta la circulación sistémica. Cuando se trata de administración oral los órganos que pueden estar potencialmente involucrados son el intestino, el hígado y el pulmón (8). Harris y Riegelman acuñaron el término "efecto del primer paso" y demostraron que las diferencias de concentraciones plasmáticas que se obtenían luego de las administraciones orales e intravenosa de aspirina, era debidas a la eliminación que el fármaco experimentaba en el intestino y el hígado antes que pudiera alcanzar la circulación sistémica (9).

El efecto de la eliminación presistémica puede ser un factor de variabilidad considerable, especialmente en fármacos que presentan un alto coeficiente de extracción hepática ($E > 0.7$) y puede tener importantes consecuencias clínicas. Un ejemplo clásico que puede mencionarse a este respecto es el aumento de la biodisponibilidad del propranolol que se observa en los ancianos. El propranolol que tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 35% en sujetos jóvenes presenta una biodisponibilidad cercana a la totalidad en ancianos (10).

El clearance hepático, Cl_H , se expresa de acuerdo a la ecuación:

$$Cl_H = FSH \cdot E \quad \text{ecuación 1}$$

en la que FSH es el flujo de sangre hepático y E el coeficiente de extracción que a su vez es el cociente entre la diferencia de las concentraciones de fármaco de entrada y salida del hígado y la concentración en el líquido que ingresa (11).

Cuando un fármaco es altamente extraído por el hígado E se aproxima a 1 el Cl_H depende de FSH, y se dice que el clearance hepático es flujo dependiente. En cambio cuando E es pequeño ($E < 0,3$) el Cl_H es independiente de FSH y depende sólo de la función del hepatocito.

La variación de pH gástrico puede tener gran influencia en la

biodisponibilidad. Los estudios farmacocinéticos han puesto en evidencia que el pH del estómago puede variar dentro de límites bastantes amplios aún en sujetos normales sin patología digestiva. Investigadores japoneses han comprobado que un porcentaje importante de la población tiene baja acidez gástrica, este fenómeno se presenta con mayor frecuencia a medida que aumenta la edad. En la figura 2 se puede apreciar que en sujetos de 20 años o menos la proporción de los que tienen baja acidez es relativamente baja pero sube a aproximadamente 60% en sujetos de edad superior a 50 años. Como la absorción depende de la disolución del principio activo y ésta es influenciada por el pH del medio, este factor puede ser de gran importancia en la biodisponibilidad y la eficacia clínica. En la figura 3 se puede apreciar este efecto en las concentraciones plasmáticas de diazepam en sujetos sanos que recibieron cuatro diferentes tipos de tabletas del fármaco. Los sujetos se dividieron en dos grupos que presentaba acidez normal y el otro con baja acidez (56).

Situaciones de enfermedad

Los datos y parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, en general han sido determinados en sujetos adultos jóvenes sanos. Sin embargo los fármacos se emplean en pacientes afectados por distintas enfermedades y diferentes edades siendo la mayor parte de ellos niños o ancianos. En los últimos veinte años se ha dedicado una gran cantidad de esfuerzo en la investigación de la influencia de las enfermedades en la farmacocinética. Por otra parte los organismos que autorizan y regulan el uso de los medicamentos exigen, en la actualidad, información farmacocinética obtenida en poblaciones de pacientes en los cuales van a ser usados.

Los estados de enfermedad pueden producir variaciones importantes en las propiedades farmacocinéticas de muchos medicamentos. La insuficiencia renal se caracteriza por provocar las modificaciones más severas. Debido a que los riñones son los órganos responsables de la eliminación de una gran cantidad de medicamentos, el deterioro de su estado funcional puede llevar a la acumulación de éstos o de sus metabolitos en el organismo.

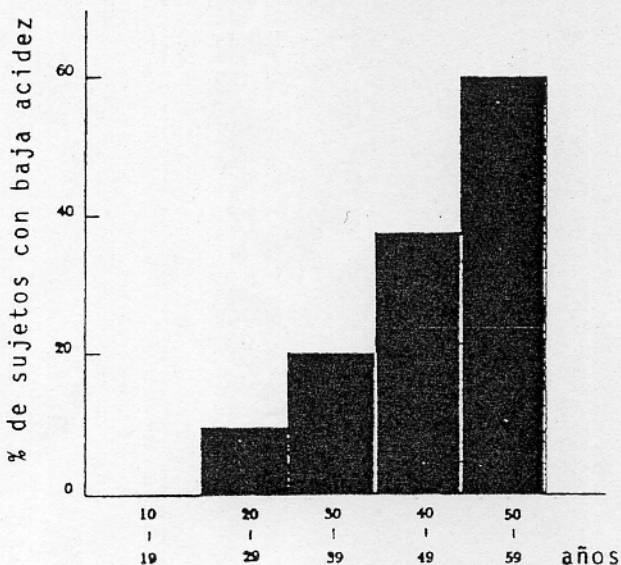


Figura 2.- Probabilidad de encontrar sujetos con baja acidez en individuos normales

Los pacientes con insuficiencia renal son susceptibles de enfermar de diferentes otras afecciones, siendo, por lo tanto, recipientes potenciales de una gran variedad de fármacos. El tratamiento de estos pacientes con la dosis normales, diseñadas para sujetos con función renal normal, a menudo producen manifestaciones tóxicas. La corrección de los regímenes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal utilizando información farmacocinética es tal vez uno de los primeros y mayores logros de la investigación de la farmacocinética clínica en situaciones de enfermedad. Hace algunos años en nuestro laboratorio dedicamos algunos esfuerzos a estudios de este tipo (12-14).

Las figuras 4 y 5 muestran los perfiles de concentración plasmática de amoxicilina en sujetos con función renal normal y en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (12).

Kumin et al. fueron los primeros en observar la persistencia de los niveles plasmáticos altos de antibióticos en pacientes con insuficiencia

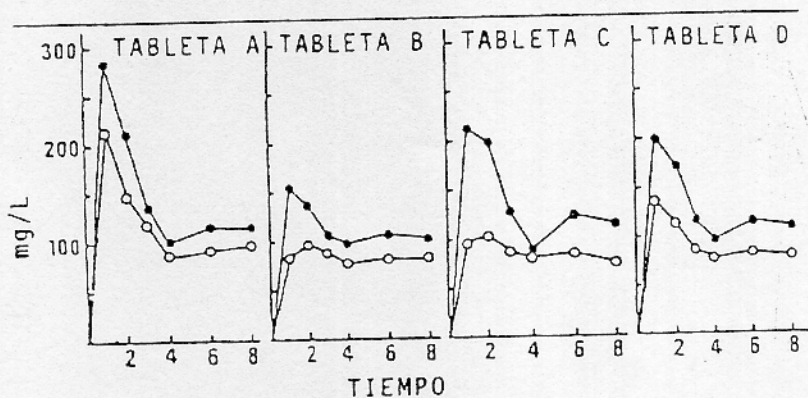


Figura 3.- Concentración sérica de diazepam en sujetos que presentan acidez gástrica alta (●).

renal y destacaron la importancia de ajustar los regímenes de dosificación en dichos pacientes (15, 16).

Se ha determinado que para muchos medicamentos, el clearance renal Cl_R y la constante de velocidad de excreción urinaria k_u , son directamente proporcional al clearance de creatinina Cl_{CR} (17).

$$k_u = A \cdot Cl_{cr} \quad \text{ecuación 2}$$

de manera que la constante de velocidad de eliminación K quedará definida por la ecuación

$$K = A \cdot Cl_{cr} + k_{ex} \quad \text{ecuación 3}$$

en la que k_{ex} corresponde a la constante de velocidad de eliminación extrarrenal. Esta relación puede apreciarse en la figura 6 que presenta la regresión lineal, de acuerdo a los cuadrados mínimos, de la constante de disposición lenta beta de amoxicilina versus el clearance de creatinina en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal.

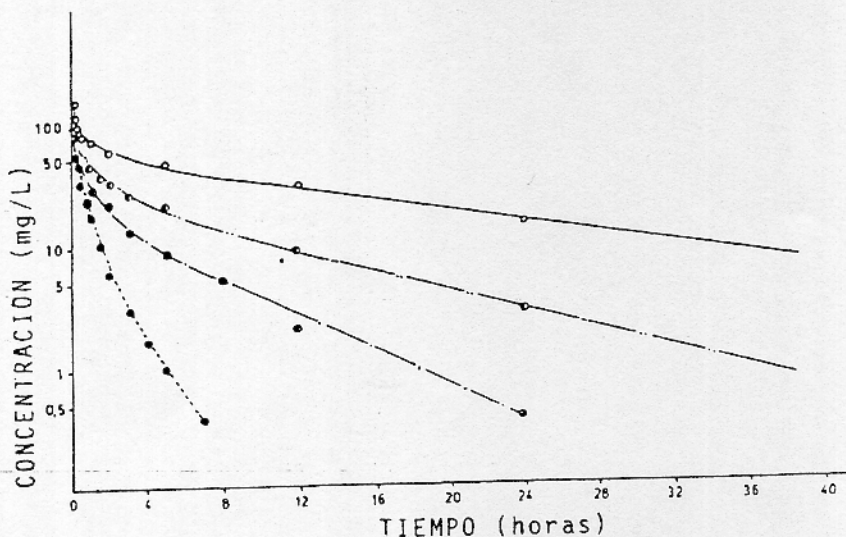


Fig. 4.- Concentraciones plasmáticas de amoxicilina en sujetos normales (●) y en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal: clearance de creatinina (ajustada a $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal), entre 30 y 80 ml/min (⊗), entre 10 y 30 ml/min (○) y menos de 10 ml/min (○), después de una dosis i.v. de 1 g.

Las ecuaciones anteriores, igual que otras que se encuentran en la literatura, como asimismo los nomogramas pueden ser de gran utilidad para la corrección de los regímenes de dosificación en estos pacientes. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que ellos tienen limitaciones debido principalmente a que en su derivación o desarrollo se han considerado como invariables factores y fenómenos que pudieran no serlo en situaciones particulares. La realidad es que las perturbaciones fisiológicas que generalmente acompañan a la insuficiencia renal pueden producir alteraciones en otros parámetros farmacocinéticos además del clearance renal.

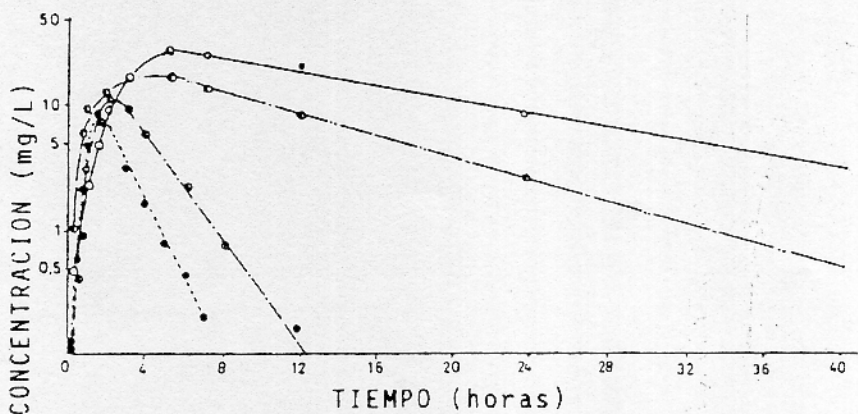


Fig. 5.- Concentraciones plasmáticas de amoxicilina en sujetos normales (●) y en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal: clearance de creatinina (ajustada a 1,73 m² de superficie corporal), entre 30 y 80 ml/min (⊗), entre 10 y 30 ml/min (○) y menos de 10 ml/min (◊), después de una dosis oral de 1 g.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal a que son sometidos los pacientes anéfricos, añade otra variable al proceso de eliminación de medicamentos. La eliminación de un fármaco por hemodiálisis puede expresarse mediante el clearance de hemodiálisis Cl_{hd} que es el producto del coeficiente de extracción CE por el flujo de sangre en el riñón artificial. A su vez el coeficiente de extracción puede obtenerse a partir de las concentraciones de fármaco en la conexión de entrada y salida del riñón artificial (18). La figura 7 muestra una curva típica de concentración plasmática de entrada y salida del riñón artificial en función del tiempo de amoxicilina. El clearance promedio de hemodiálisis corresponde aproximadamente al 50% del clearance en sujetos normales y la vida media que es superior a 10 horas en pacientes con clearance de creatinina < 10 baja a 2,4 horas con la hemodiálisis (12).

El hígado es el órgano donde se lleva a cabo la mayor parte de la biotransformación que experimentan los medicamentos en el organismo.

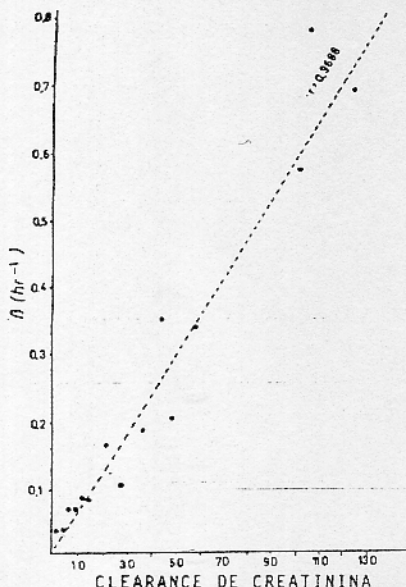


Figura 6.- Relación entre clearance de creatinina y la constante de velocidad de disposición beta de amoxicilina.

La enfermedad hepática en el hombre se traduce en una serie de cambios fisiopatológicos que además de dañar las células hepáticas y la arquitectura del órgano, con la consecuente pérdida de la actividad enzimática, puede producir alteraciones en el flujo de sangre en el hígado, debido, ya sea a una reducción del flujo total al órgano o al desarrollo de anastomosis artero-venosas, tanto extra como intra hepáticas, además de alterar la síntesis de proteínas plasmáticas. Estas condiciones pueden hacer variar no sólo la concentración de la fracción libre de fármaco en el plasma sino también su distribución y eliminación (19, 20).

La ecuación 4 permite apreciar los factores que controlan el clearance hepático Cl_H

$$Cl_H = FSH \frac{fCl_{int}}{FSH + f^2cl_{int}^2} \quad \text{ecuación 4}$$

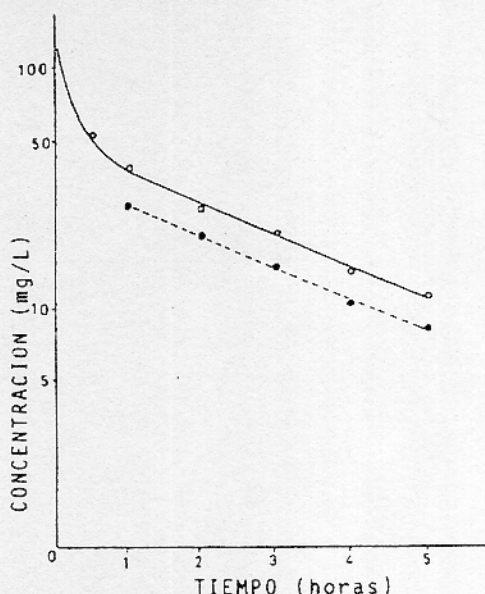


Fig. 7.- Concentraciones plasmáticas promedio de amoxicilina en función del tiempo luego de la administración intravenosa de 1 g del antibiótico en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las muestras de sangre se tomaron a la entrada ○ y salida ● del riñón artificial.

Cuando el clearance intrínseco libre Cl_{int}^2 es muy grande, es decir el coeficiente de extracción hepática se acerca a 100%, el clearance hepático depende de la velocidad de flujo de sangre en el hígado, y los cambios en la unión a proteínas plasmáticas, es decir la fracción de fármaco libre en el plasma f^2 , no influyen en el Cl_H . En cambio cuando el Cl_{2int}^2 es muy bajo, Cl_H es esencialmente igual al Cl_{int}^2 e independiente de FSH. En estas circunstancias la unión del fármaco a las proteínas del plasma tiende a impedir la eliminación y el Cl_H es proporcional a la fracción libre.

La cuantificación e interpretación de las variaciones en las características farmacocinéticas de los medicamentos en las enfermedades hepáticas resulta difícil por la cantidad de factores involucrados. Por otra parte, no existe un parámetro único que permita evaluar el grado de insuficiencia hepática.

Las enfermedades pueden afectar el funcionamiento de diversos órganos y sistemas en el organismo dando origen a variaciones en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Las modificaciones de la unión de los fármacos a proteína es un factor de gran importancia ya que en general se considera que los efectos están estrechamente relacionados con la concentración de fármaco libre en el sitio de acción. La Tabla III contiene un resumen de las condiciones fisiológicas y patológicas que pueden alterar la concentración de proteína en el plasma.

Estados fisiológicos especiales

Bajo este subtítulo hemos agrupado varias condiciones que han sido estudiadas ampliamente en el campo de la farmacocinética clínica, tales como el embarazo, la lactancia, la obesidad, la desnutrición, en infantes, niños y en ancianos. Las investigaciones en este último grupo etario han adquirido particular importancia, especialmente porque la población de adultos mayores de 65 años ha incrementado en todo el mundo, se calcula que en los Estados Unidos de Norteamérica será de cerca del 20% en el año 2000, la incidencia de enfermedades, el deterioro físico y fisiológico son mayores que en los adultos jóvenes, emplean mayor cantidad de medicamentos que los jóvenes, es estima que el consumo es un 30% superior que el de los adultos jóvenes y experimentan un mayor número de reacciones adversas a los medicamentos. La figura 8 muestra el aumento dramático de la frecuencia de reacciones adversas a flurazepam a medida que aumenta la edad.

Recientemente se ha acuñado la expresión "gerontocinética" para referirse a la farmacocinética aplicada a la geriatría (25). Los cambios fisiológicos que se producen con la edad pueden alterar los procesos de absorción, y disposición de los medicamentos en los adultos mayores. La mayor parte de las funciones del cuerpo disminuyen luego de alcanzada la edad adulta. Los cambios ocurren de manera gradual por ello no se hacen evidentes hasta que se tiene una edad relativamente avanzada. Los principales cambios fisiológicos en función de la edad se encuentran en la Tabla IV.

TABLA III

Condiciones fisiológicas y patológicas que alteran la concentración de proteínas en el plasma.

| Albúmina | Glicoproteína | Lipoproteína |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Disminuye | | |
| Edad (neonato, ancianos) | Síndrome nefrótico | Hipertiroidismo |
| Neumonía bacterial | Cotraceptivos orales | Injuria |
| Quemados | | Enfermedad Hepática (?) |
| Cirrosis Hepática | | |
| Fibrosis quística | | |
| Histoplasmosis | | |
| Lepra | | |
| Neoplasia maligna | | |
| Malnutrición | | |
| Mieloma múltiple | | |
| Síndrome nefrótico | | |
| Pancreatitis aguda | | |
| Embarazo | | |
| Insuficiencia renal | | |
| Cirugía | | |
| Trauma | | |
| Aumenta | | |
| Tumor benigno | Edad (ancianos) | Diabetes |
| Ejercicio | Enfermedad | Hipotiroidismo |
| Hipotiroidismo | Enfermedad de Crohn | Enfermedad hepática |
| Enfermedad neurológica (?) | | Síndrome nefrótico |
| Neurosis | | |
| parania | Injuria | |
| Psicosis | Infarto al miocardio | |
| Esquizofrenia | Insuficiencia renal | |
| | Artritis reumatoidea | |
| | Stress | |
| | Cirugía | |
| | Trauma | |

Se ha señalado que varias funciones gastrointestinales se encuentran alteradas en los ancianos presentando una menor producción de ácido gástrico, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución de la motilidad,

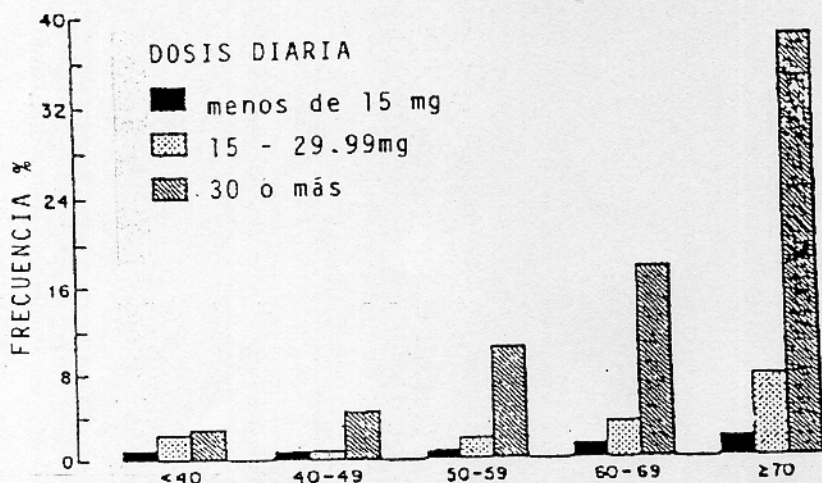


Fig. 8.- Frecuencia de reacciones adversas a flurazepam de acuerdo a la edad y la dosis diaria (ref. 24).

reducción de la superficie de absorción y del flujo esplácnico. Sin embargo la absorción de fármaco parece no ser afectada en gran medida con excepción de los casos de prodrogas que deben experimentar metabolización u otra alteración antes de la absorción (27). La distribución suele estar alterada de acuerdo con la variación de la composición corporal que se producen con la edad. Los fármacos lipofílicos presentan un mayor volumen de distribución y los hidrofílicos experimentan una disminución.

Las funciones de eliminación tanto por metabolización como por excreción urinaria son las que aparecen más afectadas con la edad. Los fármacos que presentan una alta metabolización experimentan un menor efecto del primer paso y una reducción del clearance sistémico. En ello pueden influir tanto la disminución de la actividad enzimática como la reducción del flujo de sangre y de la masa hepática. Los fármacos que se eliminan principalmente por excreción renal suelen presentar una disminución del clearance sistémico concordante con la reducción de la función renal (27).

TABLA IV

Cambios fisiológicos en función de la edad (26).

| Parámetros | Cambios después de los 25 años |
|-------------------------|---|
| Capacidad respiratoria | |
| Máxima | Disminuye 1,2% por año. |
| Capacidad vital | Disminuye 0,8% por año. |
| Índice Cardíaco | Disminuye 0,75% por año. |
| Metabolismo basal | Disminuye 0,38% por año. |
| Velocidad de conducción | Disminuye 0,3% por año. |
| Tamaño de órganos | Reducción del hígado, bazo, riñón, cerebro, aumento de próstata, pulmones, corazón. |
| Agua corporal magra | Disminuye: Hombre 19% mujeres: 12% |
| Agua corporal total | Disminuye: Hombres de 60 a 54% Mujeres de 25 a 45% |
| Velocidad de flujo de | Disminuye: Cerebro 0,5% por año. Riñón 2% por año. |
| Función renal | Disminuye 0,62% por año. |

Los efectos observados con algunos nuevos medicamentos como, por ejemplo, con el uso del antiinflamatorio no esterooidal benoxaprofeno han hecho que algunos organismos reguladores del uso de medicamentos hayan decidido requerir que se incluyan estudios farmacocinéticos en los grupos de pacientes a los cuales está destinado el fármaco. También para nuevas formulaciones de fármacos ya existentes destinados a ancianos, por ejemplo formulaciones de liberación controlada o efervescentes a la que pueden facilitar el cumplimiento (27).

Por otra parte los estudios farmacocinéticos en ancianos con fines de obtener registro de un producto han sido cuestionados, aduciendo que carecerían de validez la extrapolación de datos obtenidos en sujetos ancianos sanos a pacientes que pueden presentar diversas patologías (2).

Sin embargo, para el tratamiento de ancianos, especialmente pacientes debilitados se requiere información farmacocinética obtenida en estudios en los que participen ancianos. La conclusión frente a este tema parece ser de los estudios farmacocinéticos en ancianos continuarán siendo necesarios. Probablemente estarán más orientados a estudios cinéticos de poblaciones con la finalidad de minimizar los riesgos de toxicidad en pacientes individuales (28).

Ritmos circadianos

La cronofarmacocinética representa un área de investigación de gran interés especialmente por su contribución a la cronoterapia que trata de optimizar los regímenes de administración de medicamentos de manera de reducir los efectos adversos y aumentar la eficiencia (29-32).

Los ciclos circadianos han sido estudiados desde hace bastante tiempo en su influencia sobre el comportamiento farmacocinético de varios medicamentos. El trabajo de Clench y col. es clásico para demostrar las diferencias en las concentraciones plasmáticas que se observan al administrar indometacina a diferentes horas a sujetos sanos. Como puede apreciarse en la figura 9 sin que exista una diferencia significativa en el área bajo la curva de las 7 y 11 de la mañana presentan forma leptocúrtica en contraste con las de las 7 y 11 p.m. que tienen un trazado platicúrtico (33).

También se ha comprobado la diferencia de los efectos adversos en función de la hora de administración de indometacina como se aprecia en la figura 10 (34).

La secreción de ácido clorhídrico en el estómago en el hombre presenta un ritmo circadiano tanto en sujetos normales como en pacientes con úlcera péptica activa (35). Por otra parte se ha descrito la eficacia de la administración nocturna de antagonistas H_2 en el tratamiento de la úlcera (36, 37).

En algunos trabajos se ha sugerido la posible existencia de variaciones circadianas en la farmacocinética de los antagonistas H_2 (38). Esto podría explicar la mayor eficacia de los tratamientos nocturnos de la úlcera con

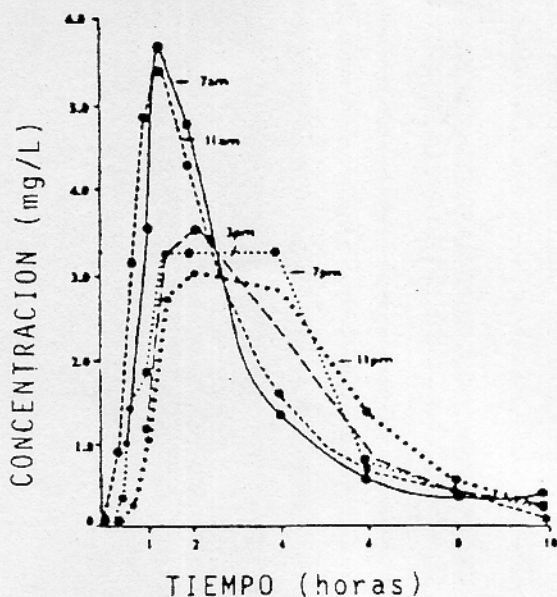


Fig. 9.- Curvas de concentración plasmática-tiempo de indometacina después de la administración de 100 mg a nueve voluntarios a diferentes horas del día. (Clench, J. y col., 1981)

estos fármacos. En nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios cronofarmacocinéticos de famotidina y ranitidina. La Figura 11 muestra los perfiles de concentración plasmática de ranitidina y famotidina en el tiempo, luego de la administración diurna y nocturna de comprimidos. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en los parámetros farmacocinéticos de estos fármacos en sus administraciones diurna y nocturna. Cuando se estudió en ratas la velocidad de reparación rápida de la mucosa duodenal luego de una agresión moderada por tratamiento con ácido clorhídrico, se pudo establecer que los porcentajes de recuperación fueron mayores en la experiencia con los nocturnos demostrando una variación circadiana en esta función. Las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas (39). Estos hallazgos sugieren que el mayor efecto de estos antagonistas H_2 en su administración nocturna podrían explicarse por un fenómeno de cronestesia.

Es evidente que la combinación de estudios farmacocinéticos con

experiencias farmacodinámicas constituye una herramienta de gran valor en la dilucidación de estos fenómenos.

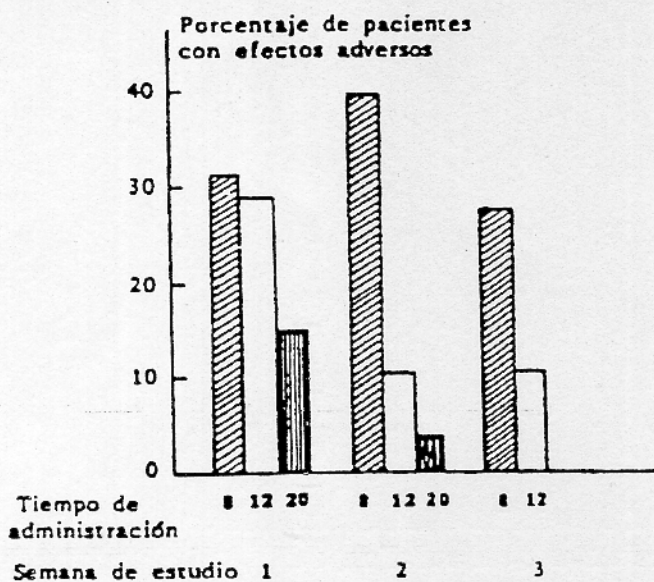


Fig. 10.-Indecencia de efectos adversos de una formulación de indometacina de liberación sostenida administrada a diferentes horas en tres semanas consecutivas. (Levi, F. y col., 1985)

Interacciones

La interacción de fármacos ocurre frecuentemente, sin embargo muchas veces éstas son de naturaleza menor y tiene escasa relevancia clínica. Los efectos adversos clínicamente significativos ocurren generalmente en grupos de pacientes con disfunciones orgánicas pre-existentes que reciben medicamentos que interactúan entre sí y que tienen una ventana terapéutica estrecha (40). En el caso de la teofilina, se ha encontrado que las interacciones son rara vez detectables antes que el interactuante reduzca el clearance de teofilina en 40-50%. Puede ser necesario un cambio farmacocinético mayor para anticipar interacciones clínicas entre fármacos con márgenes de seguridad superiores a la teofilina (40).

TABLA V

Interacciones de medicamentos que se traducen en aumento de efecto, clínicamente detectables (1) (Adaptada de ref. 40).

| Lugar | Fármaco A | Aumenta concentración de Fármaco B(2) | Resultado |
|----------------|---|--|--|
| Hepático | Oureparol Cimetidina Fluoroquinolonas Cloranfenicol Antomicóticos azoles | Clicosporina Teofilina Fenitoína Warfarina Quinidina | Inhibición metabólica y aumento de efectos clínico |
| Renal | Gentamicina Cis-platino Probenecid Aspirina Quinidina | Digoxina Litio Metotrexato Gentamicina 5-Flucitosina | Disminución de excreción renal y aumento de efectos clínicos |
| Anfotericina B | | | |

- 1.- Interacción estadísticamente detectable en 12 voluntarios 0 10% de cambio. en B
Interacciones clínicamente reconocibles en pacientes = 40-50% de cambio en B.
- 2.- Muchas interacciones estadísticamente significativas escapan a la detección clínica debido a que el medicamento B tiene margen de seguridad amplio.

Se ha señalado que los medicamentos que causan interacciones pertenecen a alrededor de cinco clases de compuestos todos los cuales inhiben el metabolismo, la excreción renal o, rara vez, ambos. En los casos en que se produce una disminución del efecto éstos se deben ya sea a reacciones de complejación en el tubo digestivo o por acción sobre el metabolismo.

En general, en la actualidad los estudios de interacciones se efectúan en las fases II y III durante el proceso de desarrollo de un fármaco.

Las tabla V y VI contienen ejemplos de interacciones fármaco-fármaco de ventana terapéutica estrecha que pueden considerarse como las típicas listas de interacciones que se estudian durante el desarrollo de un producto nuevo (40).

El área de las interacciones fármaco-fármaco, constituye un campo importante de investigación que debe enfocarse con criterio y modelo de cinética de poblaciones para identificar los grupos de riesgos.

Los estudios de interacciones fármaco, fármaco, son de gran importancia en farmacocinética clínica y la información que de ellos se obtenga es de gran

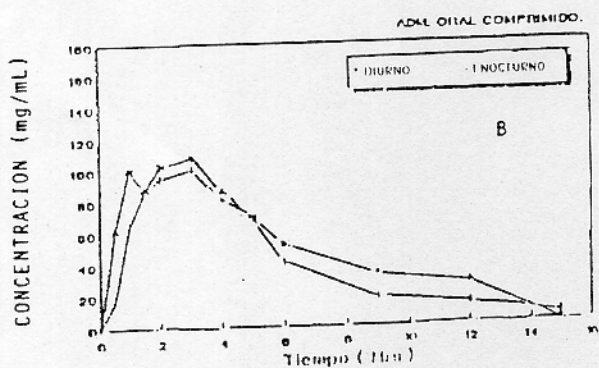
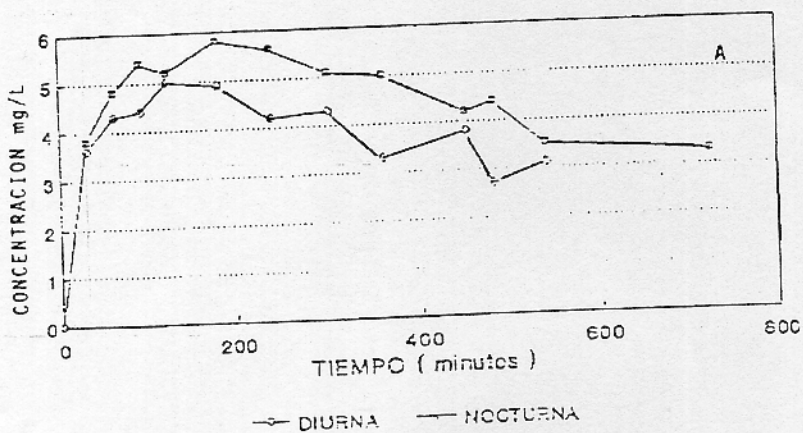


Fig. 11.- Perfiles de concentración plasmática de ranitidina (a) y famotidina (B) en la administración diurna y nocturna a voluntarios sanos.

ilidad en la práctica clínica. Un ejemplo atinente a medicamentos de gran uso en prescripción médica, como son los antiácidos, ha sido enfatizado recientemente (41). La mayor parte de las interacciones de los antiácidos con otros fármacos que se han descrito, se refieren a la disminución o retardo de la absorción. Recientemente se ha llamado la atención sobre el aumento de la absorción que ellos producen cuando se administran en forma concomitante con otros fármacos importantes y de amplio uso, algunos de ellos con ventana terapéutica estrecha. El hidróxido de magnesio y el bicarbonato de sodio pueden aumentar la absorción de algunos antiinflamatorios no esteroideos, como los ácidos mefenámico y tolfenámico e ibuprofeno; sulfonilureas antidiabéticas como glibenclamida, glupzida y tolbutamida y el anticoagulante dicumarol. La elevación del pH aumenta la solubilidad y la absorción de estos agentes que son poco solubles en agua. En el caso de la interacción de hidróxido de magnesio y dicumarol parece estar involucrada la formación de complejo (Figura 12).

La interacción de fármacos con alimento ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos veinte años. Los alimentos pueden interferir en la absorción de los medicamentos debido a que modifican el pH gástrico, retardan el vaciamiento gástrico, aumentan las secreciones, la motilidad intestinal, y el flujo de sangre esplácnico; retardan la disolución y difusión; pueden competir por los sitios de absorción; interactúan químicamente formando complejos y pueden interferir en el efecto del primer paso por el hígado. este tipo de interacción puede ser particularmente importante cuando se administran preparados de liberación controlada, situados en las que se ha descrito la ocurrencia de liberación abrupta del principio activo.

Los trabajos de desarrollo de formulaciones de este tipo deben incluir el estudio del efecto de los alimentos. El problema es complejo debido a las diferentes influencias que pueden producir distintos tipos de dietas. la figura 13 muestra el efecto de distintas dietas en las concentraciones plasmáticas que se obtienen luego de la administración de un comprimido de liberación controlada, situaciones en las que se ha descrito la ocurrencia de liberación abrupta del principio activo.

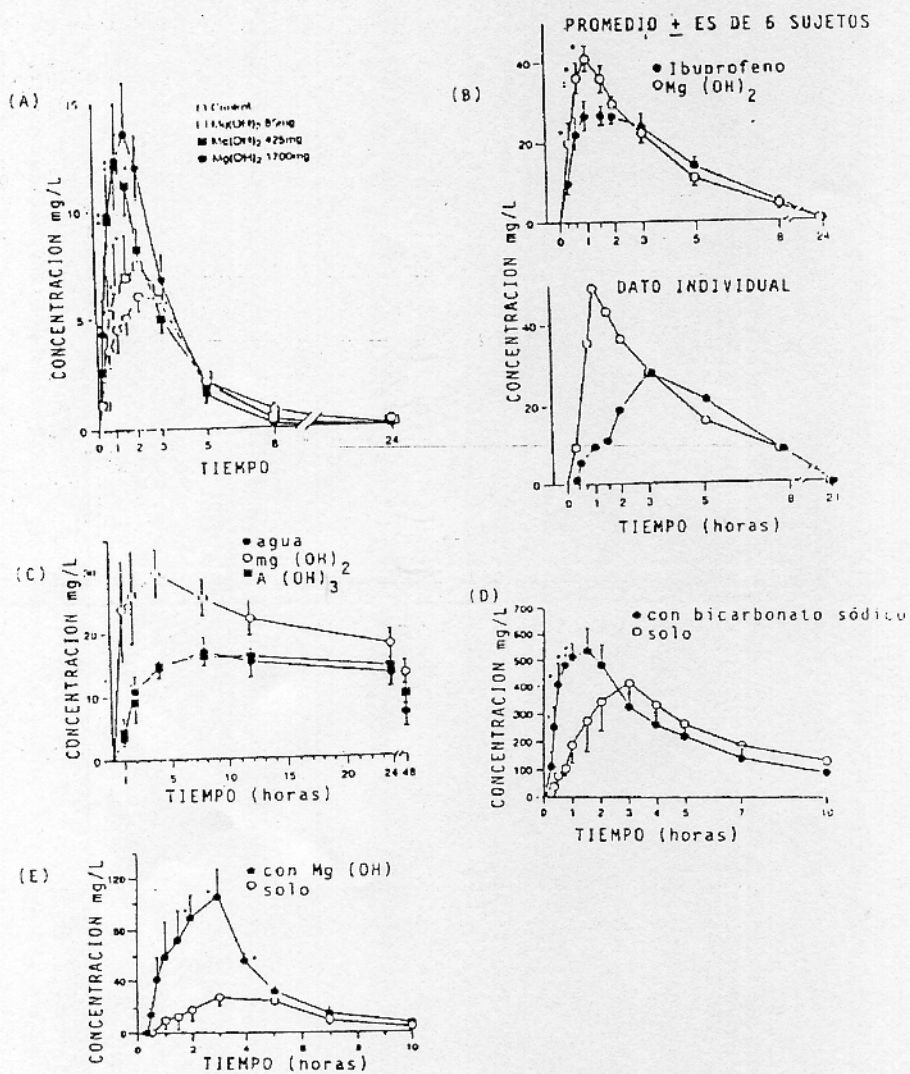


Fig. 12.- Efecto de antiácido en la concentración plasmática de Acido mefenámico (1), Ibuprofeno (B), Dicumarol (C), Glipizida (D), y Glibenclamida (E).

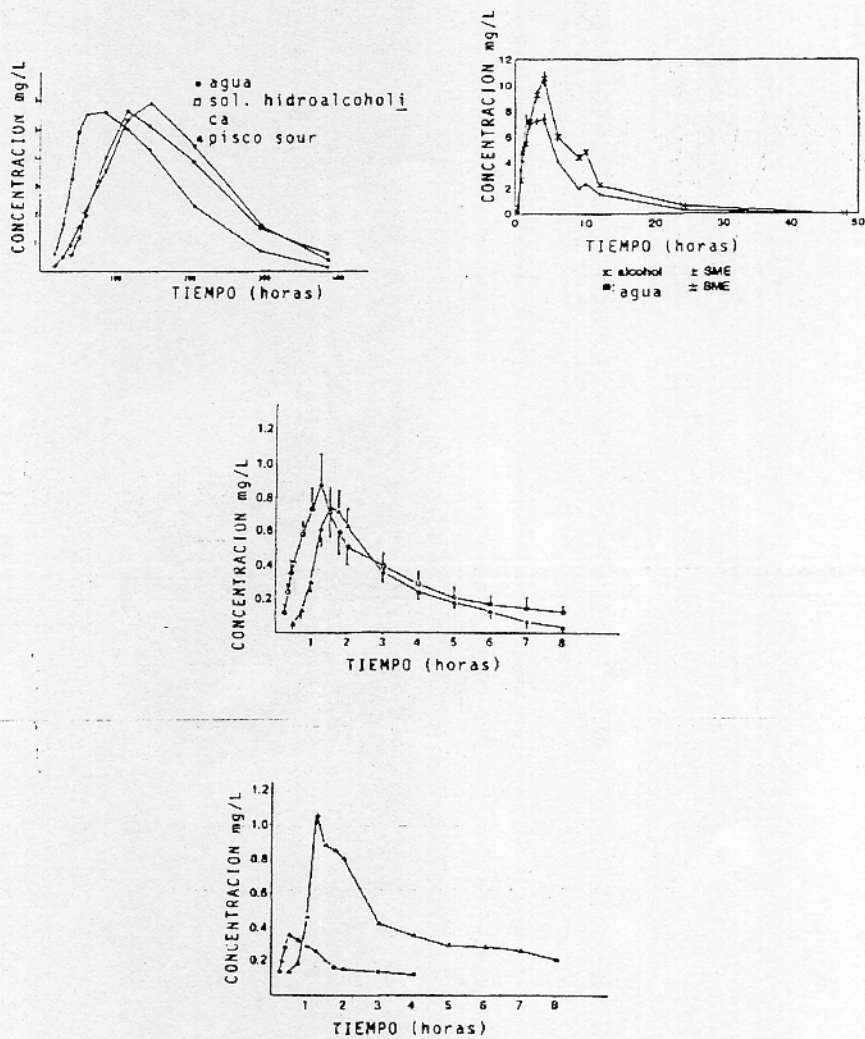


Fig. 13.- Efecto del alcohol en la absorción de antibióticos: Amoxicilina A, Tetraciclina B, Eritromicina C.

TABLA VI

Interacciones que tienen como resultado la pérdida parcial o total del efecto-caso clínicamente detectable (Ref. 40).

| Lugar | Fármaco A | Disminución de conc. de Fármaco B | Resultado |
|-----------|---------------|---|--|
| Digestivo | Antiácidos | Fluoroquinolonas | Pérdida de efecto de B (mal absorción) |
| | Colestiramina | Tetraciclinas | |
| | Carbón | Digoxina | |
| | Cimetidina | Ketoconazol | |
| Hepático | Rifampicina | La mayor parte de medicamentos que se metabolizan | Pérdida de efecto de B (aumento de clearance). |

Los trabajos de desarrollo de formulaciones de este tipo deben incluir el estudio del efecto de los alimentos. El problema es complejo debido a las diferentes influencias que pueden producir distintos tipos de dietas. La figura 13 muestra el efecto de distintas dietas en las concentraciones plasmáticas que se obtienen luego de la administración de un comprimido de liberación controlada de teofilina en una matriz de carbopol a voluntarios sanos en ayunas y con dietas de diferentes tipos. Un hallazgo interesante en este estudio fue la persistencia muy prolongada del proceso de absorción que se refleja en los t_{max} que en algunos casos alcanzaron hasta 24 horas, independientemente del tipo de dieta. El fenómeno puede atribuirse a la mucoadhesividad del polímero (41).

Una observación casual en un estudio farmacocinética permitió apreciar que el jugo de pomelo podría aumentar la biodisponibilidad de algunos de algunos fármacos. El hallazgo despertó el interés de varios investigadores que han comprobado, que este jugo cítrico puede incrementar con-

siderablemente la biodisponibilidad de la hidropiridina antagonista del calcio felodipino. Este fármaco experimenta un fuerte efecto de primer paso en el intestino y el hígado y tiene una biodisponibilidad absoluta de alrededor de 15% cuando se administra oralmente con agua, presentando además una gran variabilidad intersujeto. Cuando se administra con jugo de pomelo la concentración máxima aumentó dentro del rango de 56 a 546% y el área bajo la curva de concentración plasmática de 97 a 383% en comparación a cuando se administró con agua. Estudios llevados a cabo con nifedipino, nitrendipino y nisoldipino han dado resultados similares. Aparentemente el mecanismo de la interacción sería la inhibición del metabolismo de estos fármacos por algún componente, probablemente un flavonoide, que se encuentra en el jugo de pomelo y no en el de otros productos cítricos. La magnitud de la interacción con las dihidropiridinas otorga a este hallazgo una gran importancia clínica. La identificación del ingrediente activo en el jugo de pomelo permitiría predecir la interacción de otros alimentos que lo contengan con este grupo de fármacos. Por otra parte su aislamiento podría permitir su incorporación en formulaciones para aumentar la eficacia clínica de medicamentos administrado oralmente (42).

El alcohol produce en el organismo una serie de alteraciones fisiológicas, que se encuentran resumidas en la Tabla VII, que pueden alterar la absorción y disposición de medicamentos.

Los trabajos efectuados en nuestro laboratorios para estudiar la interacción de alcohol con antibióticos (43-45) no han detectado modificaciones en la disposición. La absorción en cambio se ha visto retrasada, debido aparentemente al efecto del alcohol sobre el vaciamiento gástrico (Figura 14).

TABLA VII

Alteraciones fisiológicas producidas por la ingestión de alcohol

1.- ABSORCIÓN

INGESTIÓN CRÓNICA:

- Inhibición de vaciamiento gástrico
- Aumento de perfusión esplácnica
- Irritación gástrica y pérdida de la integridad de la mucosa.

INGESTIÓN CRÓNICA:

- Atrofia de las mucosas gástricas o intestinal
- Alteración de enzimas y en transporte

2.- DISTRIBUCIÓN

- Modificación en la permeabilidad de membranas
- Pequeñas dosis aumentan gasto cardíaco
- Dosis mayores reducen gasto cardíaco

3.- METABOLISMO

- La ingestión aguda inhibe las enzimas de función oxidante mixta
- Ingestión crónica aumenta capacidad de metabolización de fármacos.

4.- UNIÓN A PROTEÍNA

- Modifica los sitios de unión a medicamentos de la albúmina
 - Disminuye la concentración de albúmina
 - Altera concentración de alfa glicoproteína
-

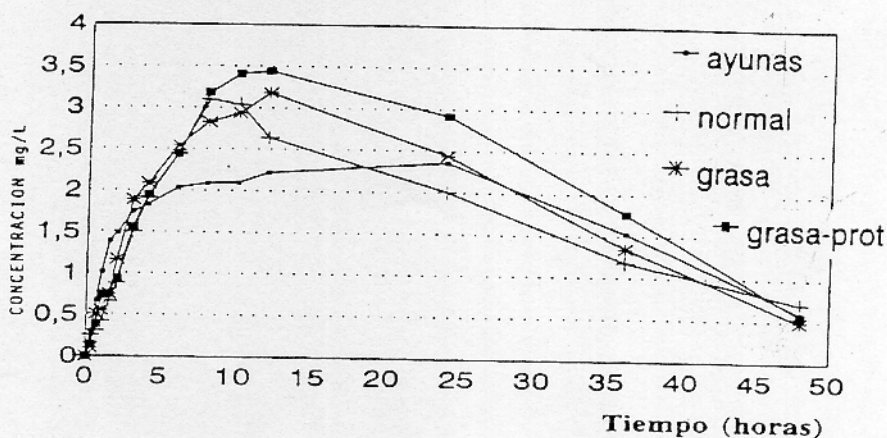


Fig. 14.- Perfiles de concentración plasmática versus tiempo después de la administración de un comprimido de teofilina de liberación controlada con diferentes dietas.

Exposición a la altura

La exposición a la altura genera una cascada de efecto fisiopatológicos. la presión de oxígeno en el cuerpo que depende de la presión barométrica que es de 760 torr a nivel del mar cae a 523 torr a 2600 m de altura.

Correspondientemente la PO_2 de aire seco a nivel del mar que es de 159 torr desciende a 102 torr a 3600 m. En la altura el flujo de sangre en el cerebro aumenta produciendo una acumulación de líquido, cuya presión puede provocar cefalea severa. Como resultado de la hipoxia se acumula líquido en la membrana de los alvéolos exudando finalmente en el interior de los alvéolos impidiendo la captación de oxígeno por la sangre. La disminución de los niveles de dióxido de carbono por el aumento de ventilación eleva el pH de la sangre, forzando a los riñones a renovar el bicarbonato para estabilizar el pH de la sangre. La insuficiencia de la bomba de sodio en la altura provoca una pérdida excesiva de potasio, alterando el equilibrio electrolítico y produciendo edema. La hormona eritropoietina estimula la producción de glóbulos rojos. Sin embargo, el

aumento de la masa de glóbulos rojos impide el flujo de sangre a los tejidos y produce coágulos.

Se produce un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas durante la primera semana de permanencia en altura generalmente el volumen plasmático disminuye lo que puede ser durante las primeras 448 horas después de llegar a la altura explicado por la pérdida de agua total del cuerpo, deshidratación o distribución del agua plasmática a los espacios extracelulares. La enfermedad aguda de montaña se define como la condición cuando se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: pérdida del apetito y vómito, respiración agitada, mareos y fatiga inusual, perturbación del sueño y cefalea.

Los severos cambios en la fisiología pueden producir cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia cuando se administran medicamentos. El conocimiento de estas alteraciones puede ser importante en medicina del trabajo, militar, del deporte y el turismo (46-47).

Recientemente hemos iniciado algunos trabajos farmacocinéticos a grandes alturas, el Pacollo, localidad del altiplano andino, en el norte de Chile a 4360 m, para estudiar la influencia de la exposición aguda y crónica a la altura. El proyecto incluye por ahora experiencias con fármacos seleccionados de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas y de su comportamiento en el organismo e incluye litio, meperidina y acetazolamida.

La hipótesis de trabajo ha sido que los cambios fisiológicos producidos pueden modificar la absorción y disposición de fármacos cuando éstos se administran a sujetos expuestos a la altura. Estos cambios afectarían principalmente a fármacos que presentan una unión importante a eritrocitos. La tabla VIII muestra las variaciones de los parámetros farmacocinéticos de mepedine cuyas diferencias se encontraron estadísticamente significativas (46). La exposición a la altura también altera la cantidad de meperidina y de normeperidina excretada en la orina. En 24 horas ésta disminuyó significativamente tanto en la exposición aguda como crónica a la altura.

Los resultados entregados aquí son preliminares. Indican que la altura provoca alteraciones en los parámetros farmacocinéticos de los medica-

mentos estudiados. Es probable que simultáneamente se produzcan variaciones farmacodinámicas. La importancia clínica de estas modificaciones en el conjunto de los medicamentos requiere de mayor investigación.

TABLA VIII

Porcentaje de modificación de parámetros farmacocinéticos de meperidina producidos por la exposición aguda y crónica a la altura en comparación con los obtenidos a nivel del mar

| Parámetro | Exposición aguda | Exposición crónica |
|------------------------|------------------|--------------------|
| Beta | 22 | 17 |
| Cl/F | 20 | 21 |
| MRT | 29 | 24 |
| Unión a glóbulos rojos | 6 | 23 |

Las diferencias son estadísticamente significativas.

Futuros desarrollos

La aplicación de principios de farmacocinética a la individualización y optimización de la terapia representa un proceso racional y una contribución al uso apropiado de los medicamentos. Puede anticiparse que la investigación en esta área continuará, a nuestro juicio, expandiéndose en los próximos años. Por otra parte los servicios que provee la farmacocinética clínica para el cuidado del paciente, principalmente la monitorización terapéutica, que ha demostrado su utilidad clínica, serán analizados cada vez más con la óptica de los resultados que se obtengan y en términos de costo-beneficio, requiriéndose su investigación farmacoeconómica en este campo (45-49).

En los últimos años se han realizado progresos importantes en el área

de la farmacodinámica clínica y en la combinación de las informaciones farmacodinámicas y farmacocinética para efectuar predicciones razonables en clínica. La individualización dual de la terapia con antibióticos es una aproximación interesante en este campo (50-51).

Los avances de la computación han tenido un profundo impacto en la investigación y la aplicación de la farmacocinética. De hecho esta disciplina pudo desarrollarse con el apoyo de la computación.

El progreso en la ciencia de la computación, la neurociencia y de las matemáticas aplicadas han dado origen al desarrollo de las redes neurales artificiales (Artificial Neural Networks, ANNs). La tecnología de computación neural utiliza los principios del cerebro humano para resolver problemas. Esta área de la computación ofrece posibilidades extraordinariamente amplias para las ciencias farmacéuticas en general y la farmacocinética clínica en particular, especialmente en el estudio de interacciones medicamentosas, perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos etc. (52-53).

La necesidad de evitar inconvenientes al paciente obliga al desarrollo y empleo de métodos no invasivos. La farmacocinética de imágenes se ha planteado como un avance importante en este aspecto. La medición nuclear de medicamentos que han sido radiomarcadas con un emisor gama y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear se han empleado en este tipo de técnicas (54).

Para concluir me parece apropiado recordar aquí algunos conceptos que se encuentran en el prefacio de un libro de farmacocinética clínica (49) al comentar la proposición de un régimen de dosificación de teofilina cuya aplicación generó una serie de problemas, los que fueron solucionados a la luz de los nuevos conocimiento generados:

"En cada momento de la historia del cuidado de la salud nuestro conocimiento se consideró muy amplio; sin embargo, en perspectiva, el conocimiento de ayer parece haber sido muy limitado, de la misma que el conocimiento actual lo parecerá algún día. Como resultado existe siempre una necesidad de acumular y expandir la información y el conocimiento". Por ésta razón en el desarrollo de

esta ciencia uno debe estar siempre en una actitud de cuestionar las ideas y desafiando continuamente las suposiciones que se hacen en el proceso de desarrollo en este campo (55)".

BIBLIOGRAFÍA

- (1) BUCHANAN, A. (1847) Physiologic effects of the inhalation of ether. *London Med. Gaz.* 39:715-717 (citado en referencia 2).
- (2) WAGNER, J.G. (1981) History of Pharmacokinetics. *Pharm. Ther.* 12: 537-562.
- (3) NELSON, E. (1961) Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism and excretion. *J. Pharm. Sci.* 50: 181-192.
- (4) WAGNER, J.G. (1961) Biopharmaceutics. Absorption Aspects. *J. Pharm. Sci.* 50: 359-387.
- (5) LEVY, G. (1979) An orientation to clinical pharmacokinetics in Clinical Pharmacokinetics. A Symposium *Am. Pharm. Assoc. Acad. Pharm. Sci.* p. 1-9.
- (6) LEVY, G. (1992) Applied Pharmacokinetics. A. Prospectus, en Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Editado por W. E. Evans et al. Applied Therapeutic Inc. Vancouver, W.A., p. 1-3.
- (7) EVANS, E.E. (1992) General Principles of Applied Pharmacokinetics. *Ibid.* cap. 1.
- (8) ROUTLEDGE, P.A.; SHAND, D.G. (1979) Phresystemic Drug Elimination. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19: 447-468.
- (9) HARRIS, P.A.; RIEGELMAN, S. (1969) Influence of the route of administration on the area under the plasma concentration-time curve. *J. Pharm. Sci.* 58: 71-75.
- (10) CASTLEDEN, C.M.; KAYE, C.M.; PARSONS, R.L. (1975) The effect of age on plasma levels of propranolol and practolol in man. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2: 303-306.
- (11) TOZER, T.N. (1981) Concepts basic to pharmacokinetics. *Pharmacol. Ther.* 12: 109-131.
- (12) ARANCIBIA, A.; DROGUETT, M.T.; GONZÁLEZ, G.; GONZÁLEZ, C.; THAMBO, S.; PALOMBO, G. (1982) Pharmacokinetics of amoxicillin in subject with normal and impaired renal function. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxic.* 20: 447-453.
- (13) ARANCIBIA, A.; CHÁVEZ, J.; IBARRA, R.; RUIZ, I.; ICARTE, A.; THAMBO, S.; CHÁVEZ, H. (1987) Disposition kinetics of dibekacin in normal subjects and in patients with renal failure. *Ibid.* 25: 38-43.
- (14) ARANCIBIA, A.; MATUS, M.; GENTILI, I.; RUIZ, I.; ICARTE, A.; GONZÁLEZ, C.; CHÁVEZ, H. (1986) Cinética de disposición de Netilmicina en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia renal. *Rev. Farmacol. Clin. Exp.* 3: 29-37.
- (15) KUNIN, C.M.; REES, S.B.; MERRIL, J.P. (1959) Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and Chlortetracycline. *J. Clin. Invest.* 68: 487-497.
- (16) KUNIN, C.M. (1967) A guide to use antibiotics in patients with renal disease. *Ann.*

Interm. Med. 57: 121-128.

- (17) DETTLI, C.M. (1976) Drug Dosage in renal disease. *Clin. Pharmacokin.* 1: 126-134.
- (18) JUSKO, W.J.; LEWIS, G.P.; SCHMIDT, G.W. (1973) Ampicillin and hetacillin pharmacokinetics in normal and anephric patients. *Clin. Pharmacol. Therap.* 14: 90-99.
- (19) WILKINSON, S.R.; SHAND, D.G. (1975) A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin. Pharmacol. Therap.* 18: 377-390.
- (20) WILKINSON, G.R. (1975) Pharmacokinetics of drug disposition, hemodynamic considerations. *Ann. Rev. Pharmacol.* 15: 11-27.
- (21) WILKINSON, G.R.; BRANCH, R.A. (1984) Effects of Hepatic Disease on Clinical pharmacokinetics in Pharmacokinetics basis for drug treatment. Editado por L.A. Benet, N. Massoud y J.G. Gambertoglio, Raven Press, N. York, p. 49-61.
- (22) BRAVO, M.E.; BARRERA, M.G.; ARANCIBIA, A.; UAUY, R. (1989) Effect of nutritional status on chloramphenicol kinetics. *Nutr. Res.* 9: 1101-1108.
- (23) BRAVO, M.E.; ARANCIBIA, A.; LATORRE, S. (1986) Farmacocinética de la sulfonamida componente del cotrimoxazol en ratas desnutridas. *Rev. Chil. Nutr.* 14: 221-225.
- (24) GREENBLATT, D.J.; ALLEN, M.D.; SHADER, R.I. (1977) Toxicity of high-dose flurazepam in elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21: 355-361.
- (25) RITSCHEL, W.A. (1992) Drug Disposition in the Elderly: Gerontokinetics. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 14: 555-572.
- (26) RITSCHEL, W.A. (1993) Identification of population at risk in drug testing and therapy: Application to elderly patients. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 18: 101-111.
- (27) CROME, P.; FLANAGAN, R.J. (1994) Pharmacokinetic studies in elderly people. Are they necessary?. *Clin. Pharmacokin.* 26: 243-247.
- (28) THOMSON, A.H.; TUCKER, G.T. (1992) Gerontokinetics a reapraisal. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33: 1-2.
- (29) CADÓRNIGA, R. (1990) Cronofarmacocinética. Implicaciones terapéuticas. *Anal. R. Acad. Nac. de Medicina.* 107: 185-214.
- (30) LEMMER, B. (1993) Why are so many biological systems periodic? en Pulsatil Drug Delivery. R. Gummy, H.E. Juginger, N.A. Peppas. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, p. 11-24.
- (31) PASTORIZA, P.; PÉREZ DE LA CRUZ, M.J.; CADÓRNIGA, R. (1994) Aplicación de la cronofarmacocinética a la optimización de la terapia. *Anal. R. Acad. Nac. de Medicina.* 60: 231-245.
- (32) RITSCHEL, W.A. Chronopharmacology: Past-Present-Future, en Topics in Pharmaceutical Sciences. D.J.A. Crommelin, K.K. Midha, T. Nagai editores, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Chapter 11, p. 101-126.
- (33) CLENCH, J.; REINBERG, A.; DZIEWANOWSKA, GHATA J.; SMOLENSKY, M. (1981) Circadian changes in the bioavailability and effects of indometacin in healthy

- subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20: 359-369.
- (34) LEVI, F.; LE LOUARN, C.; REINBERG, A. (1985) Timing optimizes sustained release indometacin treatment in osteoarthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45: 77-84.
- (35) MOORE, J.G., ENGLERT, E. (1970) Circadian Rhythm of gastric secretion in man. *Nature*, 226: 1261.
- (36) COLIN JONES D.G. (1984) Reducing Overnight secretion of acid to heal duodenal ulcers. *Am. J. Med.* 77, Suppl. 58: 116-122.
- (37) DOBRILLA, G.; DE PETRIS, G. Comparison of once daily bed time administration of famotidine in the short-term treatment of duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenter.* 22, Suppl. 134: 21-28.
- (38) LEMMER, B.; BRUGUEROLE (1994) Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant?. *Clin. Pharmacokin.* 26: 419-424.
- (39) THIELEMANN, A.M. (1996) et al., en prensa.
- (40) SCHENTAG, J.J. (1993) Assesment of pharmacokinetic drug interactions in clinical drug development, en *Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicokinetics in rational drug development*, Yacobi, A., Skelly J.P., Shah, V.P y Benet, L.Z. Plenum Press p. 149-157.
- (41) GAI N. ET AL. (1996) No publicado aún.
- (42) BAILEY, D.G.; ARNOLD, M.O.; SPENCE, J.P. (1994) Grapefruit juice and Drugs. How significant is the interaction?. *Clin. Pharmacokin.* 26: 91-98.
- (43) MORASSO, M.I.; HIP, A.; MARQUEZ, M.; GONZÁLEZ, C.; ARANCIBIA, A. (1988) Amoxicillin kinetics and ethanol ingestion. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 26: 428-431.
- (44) MORASSO, M.I.; CHÁVEZ, J.; GAI, M.N.; ARANCIBIA, A. (1980) Influence of alcohol consumption on erythromycin ethylsuccinate kinetics. *Ibid.* 28: 426-429.
- (45) SEITZ, C.; GARCÍA, P.; ARANCIBIA, A. (1995) Influence of etanol ingestion on tetracycline kinetics. *Ibid.* 35: 462-464.
- (46) RITSCHEL, W.A.; PAULO, C.; ARANCIBIA, A.; PEZANI, M.; AGRAWAL M.; WETZELBERGER, K.; LÜCKER, P.W. (1996) Pharmacokinetics of meperidine in man upon acute and chronic exposure to high altitude, en prensa.
- (47) *Ibid.* Urinary excretion of meperidine and normeperidine in man upon acute and chronic exposure to high altitude, en prensa.
- (48) TONKIN, A.L.; BOCHNER, F. (1994) Therapeutic Drug Monitoring and patient outcome. A review of the issues. *Clin. Pharmacokin.* 27: 169-174.
- (49) EILARS, R. (1995) Therapeutic Drug Monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin. Pharmacokin.* 29: 442-450.
- (50) SCHENTAG, J.J.; BALLOW, C.H.; PALADINO, J.A.; NIX, D.E. (1992) Dual individualization with antibiotics: Integrated antibiotic management strategies for use in Hospitals, en *Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, W.E Evans, J.J. Schetag, W.J. Jusko editores, Applied Therapeutics, Inc. cap. 17.
- (51) DUDLEY, M.N. (1992) Commentary on dual individualization with antibiotics. *Ibid.*

cap. 18.

- (52) HUSSAIN, A.S.; XUANQIANG, Y.; JOHSON, R.D. (1991) Application of Neural Computin in Pharmaceutical Product Development. *Phar. Res.* 8: 1248-1252.
- (53) ERB, R.J. (1996) The Backpropagation Neural Network. A bayessian classifier. Introduction and applicability to pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokin.* 29: 69-79.
- (54) WOLF, W. (1995) Imaging can be more than pretty pictures. *Pharm. Res.* 12: 1812-1822.
- (55) BENET, L.Z.; MASSOUD, N.; GAMBERTOGIO, J.G. (1994) Pharmacokinetic basis for drug treatment. Raven Press. New York. U.S.A.
- (56) OGATA, H. (1991) Bioavailability and bioequivalence criteria in Japan. Congreso Mundial de Farmacia, Washington DC. 1-8 September.