

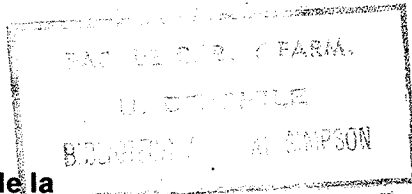
# INTRODUCCION A LA FARMACOCINETICA

por

Edison Cid Cárcamo  
Facultad de Ciencias Básicas y Farmacéuticas  
Departamento de Ciencias Farmacológicas  
Universidad de Chile  
Santiago, CHILE

O Brequio del autor, 29-XII-82

12050



Secretaría General de la  
Organización de los Estados Americanos  
Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico  
Washington, D.C. - 1982

© Copyright 1982 by  
The General Secretariat of the  
Organization of American States  
Washington, D.C.

Derechos Reservados, 1982  
Secretaría General de la  
Organización de los Estados Americanos  
Washington, D.C.

Esta monografía ha sido preparada para su publicación en el Departamento de Asuntos Científicos y Tecnológicos de la Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos.

Editora: Eva V. Chesneau

Asesor Técnico: Dr. Pablo Sanz Pedrero  
Cátedra de Técnicas Instrumentales  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense  
Madrid 3, España

# A los lectores

El programa de monografías científicas es una faceta de la vasta labor de la Organización de los Estados Americanos, a cargo del Departamento de Asuntos Científicos y Tecnológicos de la Secretaría General de dicha Organización, a cuyo financiamiento contribuye en forma importante el Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico.

Concebido por los Jefes de Estado Americanos en su Reunión celebrada en Punta del Este, Uruguay, en 1967, y cristalizado en las deliberaciones y mandatos de la Quinta Reunión del Consejo Interamericano Cultural, llevada a cabo en Maracay, Venezuela, en 1968, el Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico es la expresión de las aspiraciones preconizadas por los Jefes de Estado Americanos en el sentido de poner la ciencia y la tecnología al servicio de los pueblos latinoamericanos.

Demostrando gran visión, dichos dignatarios reconocieron que la ciencia y la tecnología están transformando la estructura económica y social de muchas naciones y que, en esta hora, por ser instrumento indispensable de progreso en América Latina, necesitan un impulso sin precedentes.

El Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico es un complemento de los esfuerzos nacionales de los países latinoamericanos y se orienta hacia la adopción de medidas que permitan el fomento de la investigación, la enseñanza y la difusión de la ciencia y la tecnología; la formación y perfeccionamiento de personal científico; el intercambio de informaciones, y la transferencia y adaptación a los países latinoamericanos del conocimiento y las tecnologías generadas en otras regiones.

En el cumplimiento de estas premisas fundamentales, el programa de monografías representa una contribución directa a la enseñanza de las ciencias en niveles educativos que abarcan importantísimos sectores de la población y, al mismo tiempo, propugna la difusión del saber científico.

La colección de monografías científicas consta de cuatro series, en español y portugués, sobre temas de física, química, biología y matemática. Desde sus comienzos, estas obras se destinaron a profesores y alumnos de ciencias de enseñanza secundaria y de los primeros años de la universitaria; de éstos se tiene testimonio de su buena acogida.

Este prefacio brinda al Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico de la Secretaría General de la Organización de los

Estados Americanos la ocasión de agradecer al doctor Edison Cid Cárcamo, autor de esta monografía, y a quienes tengan el interés y buena voluntad de contribuir a su divulgación.

noviembre de 1982

## INDICE

	Página
A los Lectores.....	iii
<b>CAPITULO 1. INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
Definiciones.....	1
Parámetros Farmacocinéticos .....	2
- Volumen de Distribución Aparente .....	2
- Constantes de Velocidad .....	5
- Depuración.....	6
<b>CAPITULO 2. ANALISIS COMPARTIMENTAL.....</b>	<b>11</b>
El Modelo Abierto de un Compartimento.....	11
Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos en el Caso de una Administración Intravenosa Rápida.....	12
1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea.....	12
2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria.....	14
Nivel de Metabolitos en el Plasma y la Orina .....	20
Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos al Administrar una Inyección Intravenosa Continua (Infusión).....	23
1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea.....	23
2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria.....	27
Farmacocinética en un Proceso de Absorción de Primer Orden.....	28
Determinación de la Constante de Velocidad de Absorción a Partir de Datos de Concentración Sanguínea.....	29
1. Métodos de los Residuales .....	29
2. Método de Wagner y Nelson .....	34
3. Método de Pidgeon y Pitlick.....	39
Determinación de la Constante de Velocidad de Absorción a Partir de Datos de Excreción Urinaria.....	40
1. Método de la Velocidad de Excreción.....	40
2. Método de la Cantidad que Queda por Excretarse (Sigma Menos (ARE)).....	41
3. Método de Wagner y Nelson .....	42
4. Método de Pidgeon y Pitlick.....	43
<b>CAPITULO 3. REGIMENES DE DOSIFICACION.....</b>	<b>45</b>
Régimen de Dosificación en Individuos con Función Renal Normal .....	46

	Página
- Administración Intravenosa.....	46
- Fracción del Nivel Estacionario ( $f_{ss}$ ) .....	51
- Acumulación de Fármacos en el Organismo .....	52
- Dosis Múltiples en Procesos de Absorción de Primer Orden .....	53
Régimen de Dosificación en Individuos con Insuficiencia Renal.....	53
 CAPITULO 4. MODELOS MULTICOMPARTIMENTALES. . .	 57
El Modelo Abierto de Dos Compartimientos .....	57
Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos en el Caso de una Inyección Intravenosa Instantánea .....	58
1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea.....	58
2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria.....	61
Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos en el Caso de una Administración Intravenosa a Velocidad Constante.....	64
Cálculo de la Constante de Velocidad de Absorción de Primer Orden .....	66
Método de Loo y Riegelman .....	67
Modelos Tricompartimentales .....	68
- Volumen de Distribución en Modelos Multicompartimentales.....	69
 CAPITULO 5. FARMACOCINETICA NO LINEAL.....	 71
 CAPITULO 6. BIODISPONIBILIDAD .....	 77
Definiciones y Conceptos.....	77
Factores que Influyen en la Biodisponibilidad .....	79
- Factores de Orden Fisiológico.....	79
- Factores Tecnológicos .....	80
Parámetros para Determinar la Bioequivalencia de Productos Medicamentosos .....	80
1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea.....	80
2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria.....	83
Diseño Experimental.....	85
Métodos Estadísticos .....	89
 CAPITULO 7. APENDICE. USO DE LA TRANSFORMA- CION DE LAPLACE EN LA SOLUCION DE ECUACIONES DIFERENCIALES.....	 97
Aplicación de la Transformación de Laplace a la Solución de Algunas Ecuaciones de Uso en Farmacocinética.....	98
 Bibliografía.....	 107

IV

VI

## INTRODUCCION

## DEFINICIONES

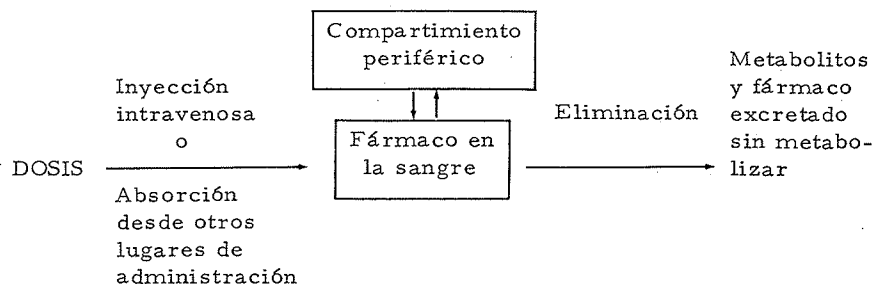
La palabra *farmacocinética* fue empleada por primera vez por Dost<sup>(1)</sup> en 1953 para describir los procesos de velocidad de cambio de las concentraciones de fármacos en el organismo humano o animal. El propósito de la farmacocinética, como lo establece Wagner,<sup>(2)</sup> es "el estudio de las velocidades de cambio de la concentración de fármacos y sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y excretas, así como también el de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para la interpretación de tales datos".

Los grandes avances alcanzados en los últimos años en esta disciplina han culminado con la aplicación clínica de los conceptos farmacocinéticos al terreno práctico mediante lo que se denomina la farmacocinética clínica.

La farmacocinética clínica es una disciplina de las ciencias de la salud que tiene por objeto la aplicación de la farmacocinética a la seguridad y el manejo terapéutico efectivo del paciente individual.<sup>(3)</sup>

La farmacocinética se caracteriza fundamentalmente, entre otros aspectos, por la construcción de modelos que representan un sistema de compartimientos en el organismo y en los cuales se supone que se distribuye el fármaco una vez ingresado a él: Un compartimiento puede ser un grupo de tejidos con características fisiológicas y fisicoquímicas similares, tales como flujo sanguíneo, afinidad por fármacos, etc., que examinaremos más adelante. Después de su introducción al torrente sanguíneo, por un proceso de absorción o bien con una inyección intravenosa, el fármaco se distribuye en estos compartimientos. Este proceso de distribución es, por lo general, rápido y se caracteriza por ser reversible. De este modo, el fármaco presente en la sangre se encuentra en estado de equilibrio con el fármaco en otros líquidos, tejidos u órganos de distribución. Como consecuencia de este equilibrio, los cambios de concentración del fármaco en la sangre indican cambios de concentración en otros compartimientos. En cambio, la transferencia de fármacos de la sangre a la orina o a otros compartimientos de excreción, así como los procesos de biotransformación de los fármacos en el plasma o tejidos a productos metabólicos, la mayoría de las veces inactivos, suelen ser irreversibles. Esta irreversibilidad da lugar al proceso denominado eliminación, que comprende todos aquellos mecanismos que determinan la *eliminación* del fármaco desde el organismo ya sea por excreción urinaria, metabolismo o eliminación por otras vías (pulmones, sudor, etc.).

El conjunto de procesos que intervienen en la distribución del fármaco en el cuerpo puede ser esquematizado de la siguiente manera:



Esta serie de procesos que se suceden tras la administración de un fármaco a un individuo: absorción, distribución, metabolización y eliminación ha recibido el nombre de sistema ADME. Ritschel,<sup>(4)</sup> para enfatizar que el proceso de liberación del fármaco, desde un productomedicamentoso que se administra por vía extravascular, es el que determina la absorción y, por lo tanto, los pasos subsiguientes (distribución, metabolismo y eliminación) propone el empleo de la expresión "sistema LADME".

## PARAMETROS FARMACOCINETICOS

IV

2

La elaboración de modelos farmacocinéticos presenta la ventaja de poder usar el razonamiento matemático, lo que permite definir un cierto número de parámetros a los cuales se les puede atribuir diferentes valores numéricos con el objeto de aproximarse al máximo a los hechos biológicos. Cabe señalar que los modelos de los cuales se parte no constituyen más que una hipótesis de trabajo que debe ser comprobada mediante diferentes experiencias. Si existe una concordancia entre los parámetros determinados experimentalmente y el modelo escogido, se podrá considerar la hipótesis de partida como válida y será entonces posible sacar conclusiones respecto a la cinética del fenómeno estudiado.

Así como una molécula definida se caracteriza por poseer sus propias constantes fisicoquímicas, en el plano biológico un medicamento posee constantes que dan cuenta de su comportamiento en el organismo. Según la definición de farmacocinética, en cualquier momento deben existir relaciones de proporcionalidad entre las cantidades de fármaco presente en los diferentes compartimientos. Sobre este postulado se funda la elaboración de constantes biológicas de los fármacos.

### Volumen de Distribución Aparente

El concepto de volumen de distribución fue introducido por Domínguez<sup>(5)</sup> para establecer un parámetro matemático que relacione la cantidad de fármaco en el cuerpo con la concentración plasmática. Se define habitualmente como el volumen de líquido del cuerpo en el cual el fármaco aparentemente se disuelve.



Después de una inyección intravenosa, el fármaco se distribuye y se equilibra con todos los tejidos. Una vez que se logra el equilibrio esta relación no cambia, de modo que el volumen de distribución,  $V_d$ , puede obtenerse de la relación:

$$V_d = \frac{\text{cantidad de fármaco en el cuerpo}}{\text{concentración plasmática}}$$

Respecto de aquellos fármacos con los cuales el equilibrio se alcanza en forma muy rápida, sólo puede definirse un volumen de distribución, pero si la distribución depende del tiempo, como cuando se realiza en órganos y tejidos de difícil acceso para el fármaco, el volumen de distribución es función del tiempo que tarda en lograrse el equilibrio. Por lo general, en estos casos es posible definir dos volúmenes de distribución: uno cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados y otro para el equilibrio total.

La relación antes señalada, que da el valor del volumen de distribución, no puede ser aplicada en la práctica a la mayoría de los fármacos ya que en el organismo, considerado como un compartimiento abierto, el fármaco apenas ingresa al torrente circulatorio y a los tejidos de distribución comienza a eliminarse. En consecuencia, la concentración plasmática va cambiando con el tiempo. Sólo aquellas sustancias que son eliminadas del plasma con mucha lentitud pueden ser tratadas de esta manera, como sucede con el Azul de Evans. Este colorante no se distribuye a otros tejidos u órganos y queda confinado solamente en el volumen plasmático, de modo que, si se conoce la cantidad de fármaco inyectado por vía intravenosa y la concentración plasmática, al cabo de un tiempo prudencial para permitir su distribución homogénea en el torrente circulatorio, puede determinarse el volumen de distribución de esta sustancia, el cual, en este caso, es igual al volumen plasmático. Y si además se conoce el valor del hematocrito, puede calcularse el volumen sanguíneo.

En la práctica, el volumen de distribución aparente de un fármaco suele calcularse administrando una inyección intravenosa de éste; luego se determina la concentración plasmática a diferentes tiempos después de la inyección y la serie de concentraciones se representa gráficamente en función del tiempo en papel semilogarítmico o bien se elabora un gráfico de coordenadas cartesianas que exprese la concentración plasmática en logaritmo, como se ilustra en la figura 1. La extrapolación de la recta obtenida hasta tiempo inicial nos proporciona la concentración inicial ( $C_0$ ). Finalmente, basta dividir la dosis administrada por el valor  $C_0$  de la extrapolación:<sup>(6)</sup>

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{C_0} \quad [1.1]$$

Sin embargo, como lo ha hecho notar Nelson,<sup>(7)</sup> el error en la determinación del volumen de distribución puede ser muy distinto del volumen real si existen dos compartimientos de distribución con volúmenes diferentes y más aún si el volumen del compartimiento periférico

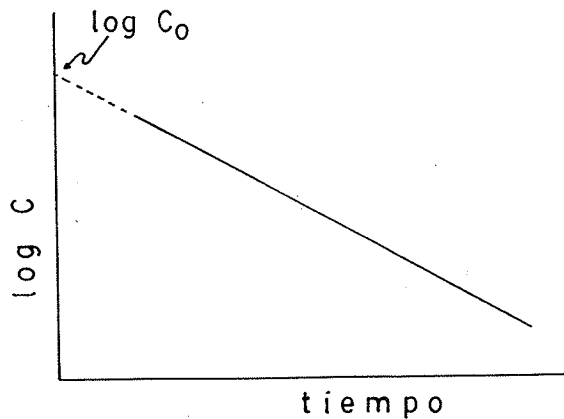


Fig. 1. Representación semilogarítmica de la concentración sanguínea (suero o plasma) en función del tiempo, al inyectar un fármaco por vía intravenosa.

o extravascular es grande y la velocidad para alcanzar el equilibrio es baja. El error depende de los valores relativos de los volúmenes de ambos compartimientos y de las velocidades de intercambio entre ellos.

4

El volumen de distribución no tiene significado fisiológico directo y no se refiere al volumen real de algún compartimiento. Depende de muchos factores, entre otros, del flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, del coeficiente de partición lípido/agua del fármaco, de la afinidad de éste con las proteínas plasmáticas, etc. Es por esto que el volumen de distribución aparente es una constante típica del fármaco y su accesibilidad a los compartimientos depende de las características fisicoquímicas de éstos. Si el fármaco queda confinado en cierto sector del cuerpo, el volumen de distribución es igual al volumen de ese espacio, como sucede con el Azul de Evans antes mencionado. En cambio, la antipirina se distribuye en toda el agua del organismo, por lo que el volumen de distribución indicará la cantidad de líquido corporal, propiedad que se aprovecha para determinar la retención de agua en el cuerpo o el estado de deshidratación de un individuo.

Si el fármaco se une a los tejidos o se localiza en los compartimientos profundos (huesos, lípidos), el volumen de distribución adquiere un valor elevado que sobrepasa el volumen real del organismo. Esto sucede especialmente con los anestésicos y cardiotónicos. Por ejemplo, el volumen de distribución aparente de la digoxina es de alrededor de 600 litros.<sup>(8)</sup>

Si el volumen de distribución se divide por el peso corporal del individuo adulto, de estatura y peso normales, se obtiene el coeficiente de distribución,  $\Delta'$ :

$$\Delta' = \frac{V_d}{\text{peso corporal}} \quad [1.2]$$

Este coeficiente tiene la ventaja de que si se multiplica por el peso corporal de determinado paciente, se obtiene el volumen de distribución del fármaco respecto de ese paciente. Es también útil para calcular el tamaño de las dosis individuales y los intervalos de administración.<sup>(8)</sup>

### Constantes de Velocidad

En farmacocinética las constantes de velocidad son factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración del fármaco en un compartimiento dado. Representan la velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimiento, se distribuye y se elimina (constantes de absorción, distribución y de eliminación, respectivamente). Existen también otras constantes de velocidad que permiten describir procesos como aquéllos que dan cuenta de la velocidad de metabolización del fármaco.

Las constantes de velocidad en farmacocinética son generalmente de primer orden, es decir, dependen de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos o tejidos de distribución y se expresan en unidades de tiempo recíproco ( $h^{-1}$  o  $min^{-1}$ ). La constante de velocidad de eliminación,  $K$ , llamada también constante de disposición total, representa la eliminación total del fármaco desde el cuerpo. Incluye, por lo tanto, la eliminación por excreción urinaria, biliar, por biotransformación y todos los mecanismos posibles de remoción del fármaco desde el organismo. Todos estos procesos individuales están descritos por constantes propias de velocidad y  $K$  es simplemente la suma de todas estas constantes:

$$K = k_e + k_m + k_p + \dots$$

La propiedad aditiva de las constantes de velocidad es de gran importancia ya que permite el cálculo de constantes desconocidas y la fracción total de los fármacos removidos desde el cuerpo por una vía específica. Por ejemplo, la fracción total de fármaco metabolizado se expresa por:

$$F_m = \frac{k_m}{K} \quad [1.3]$$

Intimamente relacionada con la constante de velocidad de eliminación se encuentra la vida media biológica, período de semieliminación o tiempo medio de eliminación,  $t_{1/2}$ , que representa el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco presente en el cuerpo se reduzca a la mitad. La relación entre  $K$  y  $t_{1/2}$  es para un proceso cinético de primer orden:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \quad [1.4]$$

El  $t_{1/2}$  es, por lo tanto, una constante biológica propia del fármaco que lo caracteriza desde el punto de vista cinético.

La mayoría de los procesos de velocidad que ocurren en el organismo, tales como la absorción, la distribución y la metabolización,

dependen en parte de la cantidad de fármaco presente en el cuerpo. El aumento de concentración del fármaco puede traducirse en la saturación de alguno de estos procesos y el cambio de cinética, que puede pasar de una cinética de primer orden a una de orden cero. Esto es lo que se denomina "cinética dependiente de la dosis". Por ejemplo, Levy<sup>(10)</sup> ha demostrado que la eliminación de salicilatos, tras la administración de aspirina, se realiza mediante una cinética de primer orden hasta una dosis de aproximadamente 360 mg de este fármaco en adultos, con una vida media biológica cercana a 3 h. Cuando se excede esta dosis, la conjugación del ácido salicílico con glicina alcanza un máximo y la eliminación se efectúa conforme a una cinética de orden cero, con una vida media biológica de 9 h para una dosis de 2 g de aspirina. Por este motivo, la vida media biológica experimenta variaciones con la edad de modificarse la capacidad metabólica. En los recién nacidos, por la escasa capacidad de metabolizar fármacos, la vida media biológica suele ser más prolongada que en los adultos. Lo mismo sucede en los casos de insuficiencia hepática con los fármacos que se eliminan por metabolización en el hígado, debido a una reducción de la velocidad de metabolización.

#### Depuración

IV 6 El concepto de depuración o aclaramiento ("clearance") implica esencialmente el proceso de eliminación renal de una sustancia. Sin embargo, este concepto se ha extendido para describir la eliminación por o desde órganos como el hígado y otros de menor importancia como el estómago, pulmones, etc. El concepto de depuración se emplea ampliamente hoy día en farmacocinética y terapéutica para determinar la vida media biológica de fármacos, para predecir el estado estacionario de un fármaco en la sangre o el plasma durante su administración constante, para evaluar o predecir la biodisponibilidad de un fármaco administrado por diferentes vías y para medir la función de un órgano.

La depuración de un órgano se define como el volumen del medio de perfusión que es purificado de un fármaco por ese órgano en la unidad de tiempo. La depuración tiene, por lo tanto, unidades de volumen por el tiempo recíproco (litros  $\times$  hora<sup>-1</sup> o mililitros  $\times$  minuto<sup>-1</sup>).

La depuración es una propiedad aditiva: su valor total es la suma de la depuración de cada uno de los órganos eliminadores.

La mayoría de los fármacos o sus metabolitos se eliminan a través del riñón. La depuración renal se refiere al volumen de plasma que es depurado del fármaco en la unidad de tiempo por el riñón. Algunas sustancias son secretadas en alto grado por los túbulos renales de modo que el plasma es completamente depurado en una sola pasada por el riñón. Tales sustancias sirven como una medida del flujo plasmático renal. El ácido p-aminohipúrico y la penicilina se aproximan a este ideal; su depuración es de alrededor de 650 ml/min. Como el volumen plasmático es casi la mitad del volumen sanguíneo, el flujo sanguíneo renal a través de ambos riñones es cercano a los 1.300 ml/min medido mediante el ácido p-aminohipúrico.

El carbohidrato inulina, que no se une apreciablemente a las proteínas plasmáticas, filtra a través del glomérulo y no es reabsorbido ni secretado por los túbulos. Su depuración es, por esta característica, una medida de la velocidad de filtración glomerular. Esta, en el individuo normal, es de alrededor de 130 ml/min. La depuración de la glucosa, en condiciones normales, es nula ya que se reabsorbe completamente a nivel tubular. La urea en el filtrado glomerular difunde fuera de los túbulos a medida que su concentración aumenta por reducción progresiva del volumen del filtrado a causa de la reabsorción de agua. La depuración de urea endógena ha sido con frecuencia empleada como una medida de la función renal.

La determinación de la depuración de urea está sujeta a varios errores a causa de su reabsorción variable por los túbulos renales y de factores exógenos que pueden afectar el nivel plasmático de urea. Las dietas proteicas pueden ocasionar errores, muchas veces de consideración; los estados hemorrágicos intestinales, los vómitos y la deshidratación se citan también como causas frecuentes de errores en esta determinación. Por tal motivo, la determinación más exacta es la de la depuración de inulina que, como ya hemos señalado, filtra por el glomérulo sin ser reabsorbida ni secretada por los túbulos. Esta determinación es compleja desde el punto de vista analítico, por lo que se prefiere emplear la creatinina que presenta menos complicaciones. Esta sustancia también filtra libremente por el glomérulo. Sin embargo, una pequeña fracción es también secretada por los túbulos renales, lo cual puede ocasionar una sobreestimación de la verdadera velocidad de filtración glomerular. Esto sucede especialmente cuando esta velocidad desciende a niveles inferiores a 30 ml/min o menos. Por esta razón, en pacientes en que la depuración de creatinina es de 10 ml/min o menos, se considera que la velocidad de filtración glomerular es prácticamente nula.

La depuración renal ( $Cl_r$ ) puede obtenerse a partir de datos de excreción renal, ya que:

$$Cl_r = \frac{dE/dt}{C} \quad [1.5]$$

donde  $dE/dt$  es la velocidad de excreción renal del fármaco y  $C$  la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de tiempo en que se obtienen las muestras de orina. En un gráfico de  $dE/dt$  en función de  $C$ , la depuración renal está determinada por la pendiente de la recta obtenida. Otra manera de calcular la depuración renal consiste en determinar la cantidad total del fármaco excretado por la orina y en dividir esta cantidad por el área total bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo:

$$Cl_r = \frac{E_\infty}{\int_0^\infty C dt} \quad [1.6]$$

También la depuración hepática es importante en farmacocinética. El hígado es el principal órgano eliminador de fármacos. Situado entre el tracto gastrointestinal y la circulación general, recibe

la mayor parte de la sangre que proviene de dicho tracto y, por lo tanto, los fármacos absorbidos allí pasarán primero por el hígado. Por la gran capacidad metabolizante de este órgano, puede reducirse la disponibilidad de fármacos administrados por vía oral, es decir, la fracción de la dosis oral que llega intacta a la circulación sistémica. Esta eliminación hepática presistémica de un fármaco es lo que se llama el *efecto del primer paso* y es particularmente importante en los fármacos que son "extraídos" en alto grado por el hígado, como el propranolol y el propoxifeno.

Una expresión ampliamente utilizada en la actualidad es la de "relación de extracción hepática" o "porcentaje de extracción hepática", que es el porcentaje de fármaco irreversiblemente metabolizado a cada paso por el hígado:

$$\text{Relación de extracción hepática} = \frac{\text{Depuración metabólica media}}{\text{Flujo sanguíneo hepático}} \quad [1.7]$$

$$\text{Depuración metabólica media} = \frac{f_m K V_d}{\lambda} \quad [1.8]$$

donde  $f_m$  = fracción de la dosis metabolizada, y

$\lambda$  = constante que expresa la relación entre la concentración sanguínea y plasmática.

8

La eliminación hepática puede estar limitada por el flujo sanguíneo y por la capacidad intrínseca del órgano para eliminar fármacos. En algunos fármacos, la relación de extracción hepática es cercana a la unidad, como es el caso del propranolol, la lidocaína y el propoxifeno. El hígado tiene una gran capacidad intrínseca de metabolizar estos fármacos y en ellos la depuración hepática llega a ser prácticamente igual al flujo sanguíneo hepático: 1,34 l/h por kg.

Por otro lado, hay fármacos cuya relación de extracción hepática se aproxima a cero, como sucede con la antipirina y la warfarina. Aquí, la limitante no es el flujo sanguíneo sino la escasa o nula capacidad intrínseca del hígado o de las enzimas hepáticas para metabolizar estos fármacos.

También es preciso considerar el efecto de la unión a proteínas, ya que la velocidad del metabolismo depende del fármaco libre. La depuración de un fármaco escasamente extraído es sensible a los cambios de unión a proteínas de la sangre, por ejemplo, la warfarina, en la cual la depuración es directamente proporcional a la fracción del fármaco no unido a las proteínas del plasma.

La depuración total de un fármaco es el resultado de la eliminación de éste por todos los mecanismos eliminatorios del organismo: excreción renal, hepática, pulmonar, metabólico, etc., y, por lo tanto, está relacionado con la constante de velocidad de eliminación total, la cual, como se ha señalado antes, es la suma de todas las constantes

de velocidad de eliminación individuales de los mecanismos que se encargan de esta función.

La ecuación que relaciona la depuración total con la constante de velocidad de eliminación total es:

$$Cl_r = K Vd \quad [1.9]$$

También puede expresarse la depuración total en función de la vida media biológica o tiempo medio de semieliminación:

$$Cl_r = \frac{0,693 Vd}{t_{\frac{1}{2}}} \quad [1.10]$$





## ANALISIS COMPARTIMENTAL

La interpretación de los datos experimentales se realiza con la ayuda de modelos basados en compartimientos. La utilización de modelos en farmacocinética supone al organismo dividido en diferentes regiones, unidas entre sí, en las cuales el fármaco se distribuye después de su entrada al torrente circulatorio. Si se considera que cada fluido, órgano, tejido o cada célula o grupo de células poseen diferentes características fisicoquímicas y distintos grados de afinidad por los fármacos, podemos imaginar que en realidad el organismo humano o animal consiste en múltiples compartimientos en que, cada uno de ellos, actuaría como un compartimiento individual. Sin embargo, en el organismo animal solamente se tiene acceso a dos fluidos en los cuales es posible investigar la distribución de fármacos: la sangre y la orina. Sólo en forma ocasional puede utilizarse otro fluido u órgano al emplear métodos con trazadores radiactivos que se fijan específicamente en determinados tejidos.

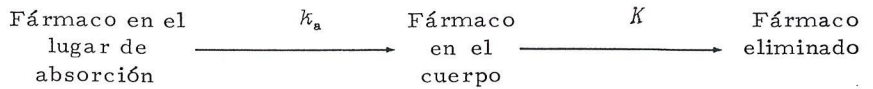
El modelo más simple es el llamado *modelo abierto de un compartimiento*. El término "abierto" se refiere al hecho de que existe un sentido unidireccional de entrada y salida (absorción y eliminación).

El modelo abierto de un compartimiento supone al organismo como un todo homogéneo en el cual se distribuye el fármaco en forma semejante y casi instantánea cuando entra ya sea por un proceso de absorción o bien directamente por medio de una inyección intravenosa. Este tipo de compartimiento estaría formado principalmente por el volumen sanguíneo y los tejidos altamente irrigados, tales como el hígado, los pulmones, los riñones, etc. Este modelo supone también que las velocidades de intercambio entre las diferentes partes del mismo compartimiento, por ejemplo, desde la sangre hacia el hígado, así como el proceso inverso, serían idénticas.

Por otra parte, es posible visualizar también modelos de dos o más compartimientos, representados por tejidos u órganos en los cuales el intercambio es más lento. Estos constituyen los compartimientos periféricos, formados por el tejido adiposo, los tegumentos, los huesos, etc., tejidos donde el intercambio de fármacos con la sangre no se realiza a la misma velocidad que con los del mismo compartimiento. En otros casos, la sangre engloba, ella misma, dos compartimientos diferentes: la fracción proteica, susceptible de fijar rápidamente el medicamento, y el líquido plasmático.

## EL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMIENTO

El modelo monocompartmental abierto puede representarse por el diagrama siguiente:



En este esquema, el fármaco administrado representa cualquier sitio extravascular de administración. La eliminación constituye el conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco es retirado del organismo (excreción urinaria, metabolismo, etc.);  $k_a$  es la constante de velocidad de absorción y  $K$ , la constante de velocidad de eliminación o de disposición total.

Según este esquema, el cuerpo se encuentra representado por un compartimiento simple en el cual el fármaco se distribuye uniformemente conforme a un comportamiento cinético particular. Esto implica que el fármaco que entra al organismo desde el sitio de administración, es rápidamente equilibrado en los fluidos de distribución. En otras palabras, la velocidad a la cual el fármaco se distribuye por el cuerpo es lo suficientemente rápida, en relación con su velocidad de eliminación, como para permitir considerar al cuerpo como una solución uniforme del fármaco. Así, el paso de éste por el organismo puede representarse adecuadamente por un gráfico de concentración sanguínea en función del tiempo, ya que las muestras sanguíneas representan una solución uniforme.

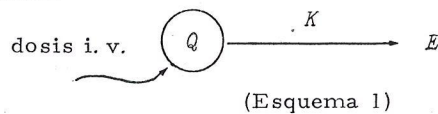
12

A pesar de que este modelo es limitado en cuanto al número de fármacos que puede representar adecuadamente, constituye el modelo más sencillo en farmacocinética y posee la ventaja de que sus principios pueden ser aplicados a esquemas más complejos. El modelo básico puede variar respecto al comportamiento cinético, al tipo de administración y al mecanismo de eliminación, por lo cual se consideran por separado los casos en los cuales la entrada del fármaco al torrente circulatorio se realiza mediante una inyección intravenosa rápida, una infusión intravenosa a velocidad constante o a una administración que implique una absorción de primer orden (oral, rectal, intramuscular, etc.).

#### CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN EL CASO DE DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA RAPIDA

##### 1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea

El esquema más sencillo es el que representa una eliminación conforme a una cinética de primer orden luego de una inyección intravenosa (i. v.) del fármaco. Como la administración puede considerarse instantánea y la distribución en el organismo es rápida, la farmacocinética puede describirse como un simple proceso de transferencia entre dos compartimientos, tal cual se presenta en el esquema siguiente:



donde  $Q$  representa la cantidad de fármaco en el organismo y  $E$  la cantidad total de fármaco eliminado por las diferentes rutas. Además,

según este esquema, el fármaco se elimina en forma inalterada, es decir, no ha sufrido modificaciones por biotransformación (metabolismo) a su paso por el organismo.

La velocidad de eliminación del fármaco desde el organismo corresponde a una cinética de primer orden, ya que es función de la concentración del medicamento en el volumen total del compartimiento. La ecuación que describe el proceso de cambio de la cantidad de fármaco en el compartimiento en función del tiempo es:

$$\frac{dQ}{dt} = -KQ \quad [2.1]$$

en que  $dQ/dt$  es la velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en el organismo y el signo negativo en el segundo miembro de la ecuación indica que la cantidad decrece con el tiempo. La integración de la ecuación [2.1] entre los límites de tiempo cero y  $t$  conduce a:\*

$$Q = Q_0 e^{-Kt} \quad [2.2]$$

donde  $Q_0$  representa la cantidad inicial de fármaco en el organismo equivalente a la dosis administrada y  $Q$  es la cantidad de fármaco a un tiempo  $t$ . Esta ecuación también puede expresarse en forma logarítmica como:

$$\ln Q = \ln Q_0 - Kt \quad \log Q = \log Q_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.3]$$

Es difícil determinar las cantidades de fármaco, simbolizadas por  $Q$  y  $Q_0$ , si no se conoce exactamente el volumen de fluido de distribución del individuo. Por otra parte, lo que se mide en la sangre es la concentración de fármaco. Aquí es donde la noción de volumen aparente de distribución encuentra su utilidad práctica, ya que permite expresar concentraciones en cantidades o viceversa:

$$C = Q/Vd \quad [2.4]$$

$$Q = C Vd \quad [2.5]$$

por lo tanto:

$$\log \frac{Q}{Vd} = \log C_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.6]$$

De este modo, al elaborar un gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo se obtiene una recta cuya pendiente es  $-K/2,303$ , con una ordenada en el origen igual al logaritmo de la concentración a tiempo cero, como se indica en la figura 2. En consecuencia, como se conoce la dosis inyectada, puede calcularse el volumen de distribución aparente del fármaco inyectado de acuerdo con la ecuación [1.1].

\*Para el desarrollo y la integración de las ecuaciones diferenciales en farmacocinética, véase el Apéndice (capítulo 7).

Otra manera de calcular  $K$  consiste en emplear el concepto de período de semieliminación del fármaco, el cual puede ser determinado en forma gráfica a partir de la misma figura 2.

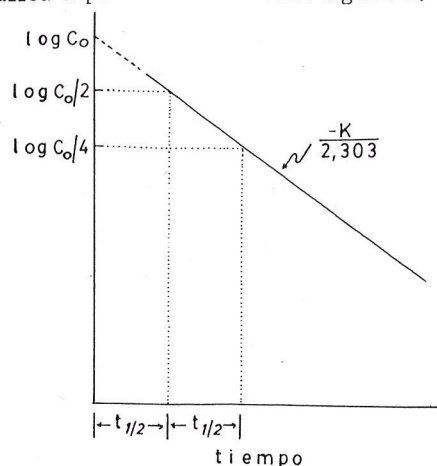


Fig. 2. Cálculo del tiempo medio de eliminación en un gráfico semilogarítmico de concentración sanguínea en función del tiempo.

En consecuencia:

14

$$K = \frac{0,693}{t_{\frac{1}{2}}} \quad [2.7]$$

## 2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria

En los estudios farmacocinéticos es corriente emplear la determinación de la cantidad acumulativa de fármacos que se excretan por la orina durante un tiempo adecuado para todo fármaco que se elimine por esta vía. En la aplicación de este método deben satisfacerse varios requisitos. En primer lugar, el fármaco debe ser excretado por el riñón por lo menos en un 10% en forma no metabolizada; en segundo lugar, debe recolectarse la orina durante todo el tiempo que dure el experimento sin perder ninguna fracción. Otro requisito importante es que la orina debe recolectarse hasta que se elimine completamente el fármaco no metabolizado. Se considera que esta recolección debe realizarse por lo menos durante siete vidas medias biológicas del producto, tiempo en el cual el 99,2% de la dosis administrada ha sido eliminada.

Si se considera el modelo representado por el esquema 1, que simboliza la eliminación de un fármaco que no ha experimentado biotransformación, la cantidad de éste eliminado en función del tiempo es:

$$\frac{dE}{dt} = KQ \quad [2.8]$$

donde  $dE/dt$  expresa la velocidad de excreción del fármaco en estudio. Si el valor de  $Q$ , expresado por la ecuación [2.2], se sustituye en [2.8] se obtiene:

$$\frac{dE}{dt} = KQ_0 e^{-kt} \quad [2.9]$$

La integración de la ecuación [2.9] conduce a:

$$E = Q_0(1 - e^{-kt}) \quad [2.10]$$

que reordenada queda:

$$1 - \frac{E}{Q_0} = e^{-kt} \quad [2.11]$$

y que expresada en forma logarítmica es igual a:

$$\log \left( 1 - \frac{E}{Q_0} \right) = \frac{-kt}{2,303} \quad [2.12]$$

$E$  representa la cantidad acumulativa del fármaco no metabolizado excretado por la orina hasta un tiempo  $t$ . La relación  $E/Q_0$  es la fracción de la dosis excretada, por lo que  $1 - E/Q_0$  es la fracción de la dosis que queda por excretarse y que puede ser expresada como porcentaje no excretado al ser multiplicada por 100. De la ecuación [2.12] se deduce que el gráfico que represente el log de la fracción de la dosis no excretada (o el log del porcentaje no excretado), en función del tiempo, es una recta cuya pendiente es igual a  $-k/2,303$ , como lo indica la figura 3.

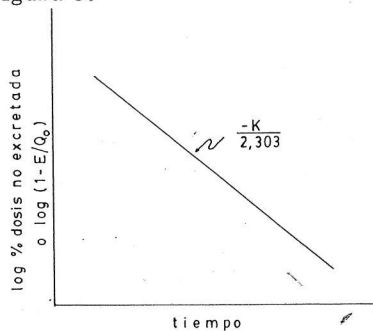
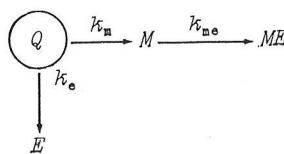


Fig. 3. Gráfico semilogarítmico del porcentaje de la dosis de fármaco no excretado en función del tiempo, para calcular la constante de velocidad de eliminación total.

Es posible considerar otro sistema en el cual el fármaco, además de ser excretado por la orina en forma inalterada, experimenta una transformación metabólica por un proceso cinético también de primer orden, descrito por la constante de velocidad  $k_m$ . Los metabolitos en este sistema se eliminan también por excreción urinaria. El esquema que describe este proceso puede ser representado por:



(Esquema 2)

En este esquema,  $ME$  es el metabolito excretado por la orina;  $M$ , el metabolito en el volumen de distribución y  $k_{me}$  es la constante de velocidad de excreción urinaria del metabolito. Luego, la constante de velocidad de eliminación total del proceso es:

$$K = k_e + k_m \quad [2.13]$$

donde  $k_e$  es la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado.

Si se considera primero la variación del fármaco que se excreta inalterado por la orina,  $E$ , la velocidad de cambio del mismo puede expresarse por la ecuación diferencial:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.14]$$

la que por integración conduce a:

$$E = \frac{k_e}{K} Q_0 (1 - e^{-kt}) \quad [2.15]$$

Si se recolecta la orina durante un tiempo prolongado,  $e^{-kt}$  adquiere un valor muy pequeño, de modo que para  $t = \infty$  esta forma exponencial toma un valor nulo. Así, la ecuación [2.15] toma la forma:

16

$$E_\infty = \frac{k_e}{K} Q_0 \quad [2.16]$$

en la cual  $E_\infty$  es la cantidad de fármaco inalterado que se excreta por la orina a tiempo infinito. La ecuación [2.16] puede expresarse también como sigue:

$$\frac{E_\infty}{Q_0} = \frac{k_e}{K} \quad [2.17]$$

donde  $k_e/K$  (o  $E_\infty/Q_0$ ) corresponde a la fracción de la dosis excretada, sin metabolizar, por la orina.

Se puede pues concluir que el proceso mediante el cual el fármaco desaparece del torrente sanguíneo está regido por dos constantes de velocidad y que la fracción que se elimina sin modificación es igual a la constante de velocidad de excreción de la porción no modificada dividida por la suma de las dos constantes de eliminación,  $k_e$  y  $k_m$ . Si estas dos últimas constantes fueran exactamente iguales, la cantidad eliminada sin metabolizar sería igual al 50% de la dosis.

En la ecuación [2.15], al substituir  $k_e Q_0/K$  por  $E_\infty$  (ecuación [2.16]) se obtiene:

$$E = E_\infty (1 - e^{-kt}) \quad [2.18]$$

y, por tanto:

$$1 - \frac{E}{E_\infty} = e^{-kt} \quad [2.19]$$

Multiplicando ambos miembros de esta ecuación por  $E_\infty$  se obtiene:

$$E_\infty - E = E_\infty e^{-kt} \quad [2.20]$$

que en forma logarítmica queda como:

$$\log (E_\infty - E) = \log E_\infty - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.21]$$

o bien:

$$\log (E_\infty - E) = \log \frac{k_e Q_0}{K} - \frac{kt}{2,303} \quad [2.22]$$

Por consiguiente, al representar gráficamente el logaritmo de la diferencia entre la cantidad de fármaco excretado a tiempo infinito y la cantidad excretada a cada intervalo en función del tiempo de cada recolección, se obtiene una línea recta en la cual la pendiente es  $-K/2,303$ , de donde puede calcularse el valor de la constante de velocidad de eliminación total,  $K$ . Como la ordenada en el origen de este gráfico viene dada por  $\log k_e Q_0 / K$ , de su valor, conociendo  $K$  y la dosis inyectada  $Q_0$ , se puede calcular  $k_e$ , la constante de velocidad de excreción del fármaco inalterado. Y finalmente, de la ecuación [2.13], se puede calcular el valor de  $k_m$ , la constante de velocidad de metabolización. Este método se conoce con el nombre ARE ("Amount Remaining to be Excreted").

La necesidad de conocer exactamente el valor de  $E_\infty$ , o sea, la cantidad total de fármaco eliminado por la orina, hace imprescindible que la recolección de ésta se realice hasta que la excreción sea completa. Por este motivo, el método no puede aplicarse si se pierde una muestra de orina o no se llega a la excreción total, ya que la cantidad recolectada no representa el verdadero valor de la cantidad excretada.

Otro método aplicable al estudio de parámetros farmacocinéticos aprovechando la excreción urinaria de fármacos es el que recurre al cálculo de la velocidad de excreción.<sup>(11)</sup> La ecuación [2.9] expresa la velocidad instantánea de excreción urinaria de un fármaco. Esta velocidad no puede ser medida, pero con intervalos cortos de tiempo,  $dE/dt$  puede estimarse como aproximadamente igual a  $\Delta E/\Delta t$ , donde  $\Delta E$  es el cambio de  $E$  en un intervalo de tiempo  $\Delta t$  o sea que:

$$\frac{dE}{dt} \approx \frac{\Delta E}{\Delta t} = k_e Q_0 e^{-kt} \quad [2.23]$$

ecuación que en forma logarítmica pasa a:

$$\log \frac{\Delta E}{\Delta t} = \log k_e Q_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.24]$$

$\Delta E/\Delta t$  representa la velocidad promedio de excreción, la cual no puede ser medida, pero se supone que alcanza su valor más aproximado en la mitad del intervalo de tiempo de recolección de las muestras de orina. La forma correcta de obtener los parámetros farmacocinéticos

por este método consiste en representar gráficamente el logaritmo de  $\Delta E/\Delta t$  en función del tiempo intermedio de los intervalos de recolección de las muestras examinadas, como se indica en la figura 4.

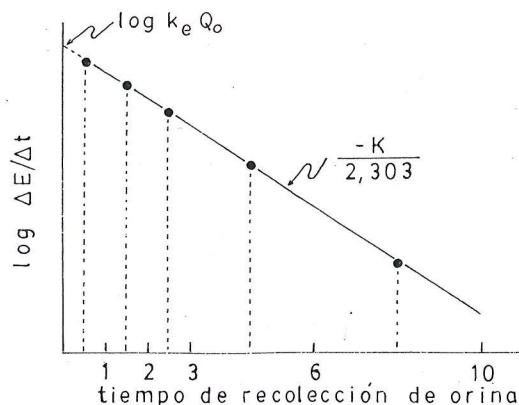


Fig. 4. Gráfico semilogarítmico de la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado en función del tiempo intermedio de la recolección de las muestras de orina.

Este método puede ocasionar errores en la determinación de las constantes si los períodos de recolección urinaria son muy prolongados, pero si éstos no son superiores a la vida media biológica del fármaco el error no excede de un 2%.<sup>(12)</sup> Evidentemente, los problemas surgen cuando las vidas medias biológicas son muy cortas, ya que a veces es imposible la recolección en forma tan seguida. Sin embargo, este método presenta la ventaja de que no es necesario llegar hasta la eliminación total del fármaco.

Tal cual se aprecia en la figura 4, la pendiente de la recta obtenida es igual a  $-K/2,303$ , lo que permite calcular la constante de disposición total del fármaco. Como la ordenada en el origen da el valor de  $k_e Q_0$ , se puede obtener fácilmente el valor de  $k_e$  y después el de  $k_m$  aplicando la ecuación [2.13].

La velocidad de excreción urinaria también permite medir la depuración renal de un fármaco que se elimina sin experimentar metabolización, ya que:

$$\frac{\Delta E}{\Delta t} = C_l \cdot C_m \quad [2.25]$$

en que  $C_m$  es la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de recolección de muestras de orina. Luego, si se elabora un gráfico de la velocidad de excreción urinaria en varios intervalos, en función de  $C_m$ , se tiene que la depuración renal corresponde a la pendiente de la línea recta obtenida, como se ilustra en la figura 5.

Como puede apreciarse, la velocidad de excreción urinaria es proporcional a la concentración plasmática medida en la mitad del



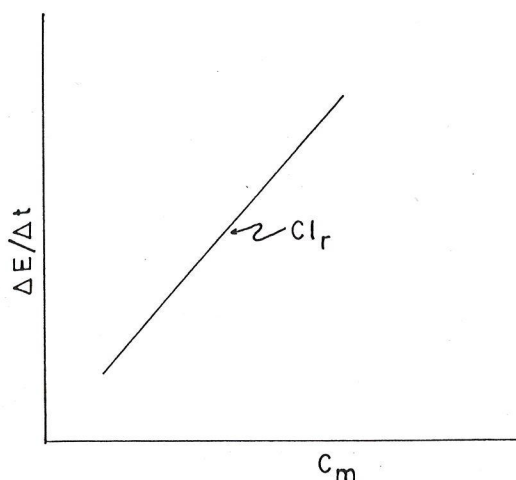


Fig. 5. Relación entre la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado y la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de recolección de las muestras de orina.

intervalo de recolección de la muestra de orina, por lo que la depuración renal puede obtenerse dividiendo la velocidad de excreción urinaria, en un determinado intervalo, por la concentración plasmática correspondiente al tiempo intermedio de dicho intervalo.

Ya se dijo antes que las velocidades de excreción, determinadas experimentalmente, no son instantáneas, sino que son velocidades promedio en un período de tiempo finito. Luego, la validez del método depende de las magnitudes relativas de los períodos o intervalos de recolección y de la vida media biológica del fármaco.

19

Otro método que permite determinar la depuración renal implica la toma de muestras sanguíneas y de orina en forma simultánea, en vez de la toma de muestras de sangre en la mitad del intervalo de recolección de muestras de orina. La depuración renal está expresada por:

$$Cl_r = k_e V_d \quad [2.26]$$

luego, substituyendo este valor en la ecuación [2.25] e integrando sobre un intervalo  $t_1$  y  $t_2$ , se obtiene:

$$E_{t_1}^{t_2} = k_e V_d \int_{t_1}^{t_2} C dt \quad [2.27]$$

donde  $E_{t_1}^{t_2}$  es la cantidad de fármaco no metabolizado eliminado por la orina durante el intervalo  $t_1$  y  $t_2$ , y  $\int_{t_1}^{t_2} C dt$  es el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante el mismo intervalo. Luego, un gráfico de  $E_{t_1}^{t_2}$  en función del área bajo la curva entre los mismos intervalos origina una recta cuya pendiente es igual a  $k_e V_d$ , o sea la depuración renal.

Al substituir  $Cl_r$  por  $k_e V_d$  en la ecuación [2.25] e integrar la ecuación resultante entre  $t = 0$  y  $t = \infty$ , y reordenando se obtiene la

siguiente expresión para la depuración renal en el período de tiempo total:

$$k_e V_d = \frac{E_\infty}{\int_0^\infty C dt} = Cl_r \quad [2.28]$$

#### NIVEL DE METABOLITOS EN EL PLASMA Y LA ORINA

Según el esquema 2, el fármaco desaparece del volumen de distribución (sangre o plasma) debido a dos mecanismos: uno por excreción urinaria de una parte del fármaco en forma no metabolizada, que ya hemos considerado, y otro por transformación del fármaco en metabolito,  $M$ .

Los niveles de metabolito en el cuerpo son función de las velocidades de formación y de eliminación de aquél, lo cual está representado por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = k_m Q - k_{me} M \quad [2.29]$$

La integración de la ecuación [2.29] conduce a:

$$M = \frac{k_m Q_0}{k_{me} - K} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.30]$$

20

donde  $M$  representa la cantidad de metabolito en el plasma a un tiempo  $t$ . Esta ecuación se puede expresar en términos de la concentración, dividiendo ambos miembros por el volumen de distribución del metabolito en el compartimiento,  $V_M$ :

$$\frac{M}{V_M} = C_M = \frac{k_m Q_0}{V_M(k_{me} - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.31]$$

Esta ecuación biexponencial representa la evolución de la concentración plasmática del metabolito respecto al tiempo. Por lo general,  $k_{me}$  posee un valor más elevado que  $K$ , por lo cual llega un momento en que el valor de  $e^{-k_{me}t}$  se anula. Luego:

$$C_M = \frac{k_m Q_0}{V_M(k_{me} - K)} e^{-Kt} \quad [2.32]$$

que expresada en forma de logaritmos da:

$$\log C_M = \log \frac{k_m Q_0}{V_M(k_{me} - K)} - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.33]$$

Al comparar las ecuaciones [2.6] y [2.33] resalta el hecho de que la pendiente de la fase de eliminación del metabolito y la del fármaco inalterado son iguales ( $-K/2,303$ ), es decir, ambos se eliminan a la misma velocidad, como se ilustra en la figura 6.

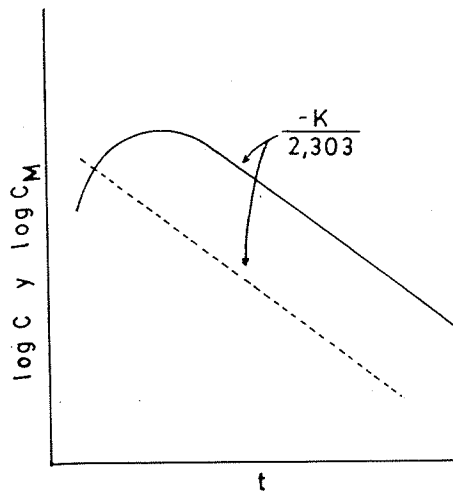


Fig. 6. Evolución de la concentración plasmática en función del tiempo de un metabolito (-) y del fármaco precursor eliminado sin metabolizar (---), luego de una inyección intravenosa.

Si los metabolitos se eliminan por la orina, los datos de excreción urinaria pueden servir para determinar la cinética de eliminación del fármaco y del metabolito. Conforme al esquema 2, la velocidad de eliminación de los metabolitos por la orina para intervalos cortos está dada por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dME}{dt} \approx \frac{\Delta ME}{\Delta t} = k_{me}M \quad [2.34]$$

21

Substituyendo  $M$  por el valor de la ecuación [2.30] se obtiene:

$$\frac{\Delta ME}{\Delta t} = \frac{k_{me} k_m Q_0}{k_{me} - K} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.35]$$

Suponiendo que  $k_{me} > K$ , en un tiempo finito resulta que:

$$\frac{\Delta ME}{\Delta t} = \frac{k_{me} k_m Q_0}{k_{me} - K} e^{-Kt} \quad [2.36]$$

o bien:

$$\log \frac{\Delta ME}{\Delta t} = \log \frac{k_{me} k_m Q_0}{k_{me} - K} - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.37]$$

por lo tanto, un gráfico que exprese el logaritmo de la velocidad de excreción urinaria del metabolito en función del tiempo intermedio de recolección de las muestras de orina, proporciona un método para calcular la constante de eliminación del fármaco, ya que la pendiente de la recta obtenida es igual a  $-K/2,303$ , como lo indica la figura 7 y la ecuación [2.37]:

Si en la ecuación [2.34] se reemplaza  $M$  por el valor de la ecuación [2.30] y se integra, se obtiene:

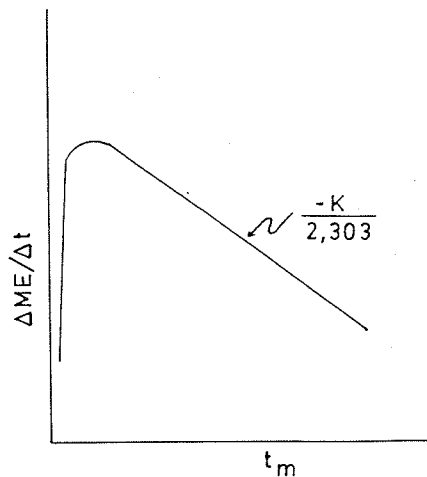


Fig. 7. Velocidad de excreción urinaria de metabolitos en función del tiempo intermedio de la recolección de muestras de orina.

$$ME = k_{me}k_m Q_0 \left[ \frac{1}{k_{me}K} + \frac{1}{k_{me}(k_{me} - K)} e^{-k_{me}t} - \frac{1}{K(k_{me} - K)} e^{-kt} \right] \quad [2.38]$$

El reordenamiento de esta ecuación conduce a:

$$ME = \frac{k_{me}Q_0}{K} \left[ 1 + \frac{1}{k_{me} - K} (K e^{-k_{me}t} - k_{me} e^{-kt}) \right] \quad [2.39]$$

22

la cual en tiempo infinito se reduce a la expresión siguiente:

$$ME_{\infty} = \frac{k_{me}Q_0}{K} \quad [2.40]$$

donde  $ME_{\infty}$  representa la cantidad de fármaco metabolizado que se excreta por la orina a tiempo infinito.

Introduciendo el valor de  $ME_{\infty}$  en la ecuación [2.39] se obtiene:

$$ME = ME_{\infty} \left[ 1 + \frac{1}{k_{me} - K} (K e^{-k_{me}t} - k_{me} e^{-kt}) \right] \quad [2.41]$$

la cual, después de reordenar, puede ser expresada por:

$$ME_{\infty} - ME = \frac{ME_{\infty}}{k_{me} - K} (k_{me} e^{-kt} - K e^{-k_{me}t}) \quad [2.42]$$

Luego, si se considera nuevamente que  $k_{me} > K$ , se obtiene una expresión de la cual, en la representación semilogarítmica de  $ME_{\infty} - ME$  en función del tiempo, se puede determinar la constante de disposición total,  $K$ , de la recta de declinación exponencial como lo indica la figura 8.

En estos dos últimos casos se ha considerado que  $k_{me} > K$ , lo cual casi siempre refleja la realidad, ya que los metabolitos son más

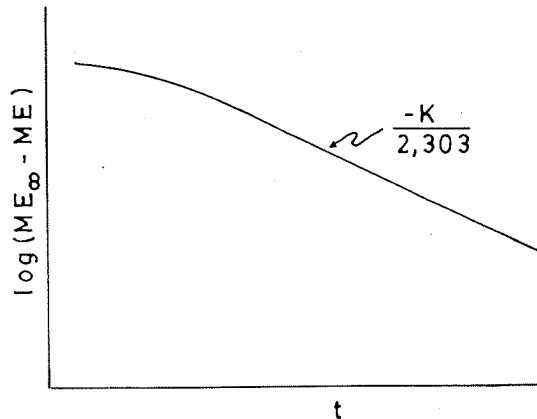


Fig. 8.

polares que el fármaco precursor y, por lo tanto, más fácilmente excretados. Esto sucede especialmente en el caso de conjugaciones al estado de glucurónidos y sulfatos, así como con glicina, pero no cuando la biotransformación se realiza por oxidación o acetilación, donde  $k_{me} < K$ .<sup>(13)</sup> En estos casos, en la fase de declinación exponencial de la curva se obtiene  $k_{me}$  en vez de  $K$ , ya que el metabolito en el plasma se elimina más lentamente que el fármaco no metabolizado.

#### CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS AL ADMINISTRAR UNA INYECCION INTRAVENOSA CONTINUA (INFUSION)

23

##### 1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea

En aquellos casos en que la velocidad de entrada del fármaco al torrente sanguíneo se realiza de acuerdo con un proceso cinético de orden cero, como es el caso de una administración continua a velocidad constante (infusión intravenosa) y cuando la velocidad de eliminación desde el sistema es de tipo exponencial, la cantidad de fármaco tiende a acumularse hasta alcanzar un estado de equilibrio estacionario. Este equilibrio significa que la cantidad de fármaco en el sistema ha aumentado hasta un valor máximo, que se mantiene constante, lográndose un nivel constante o estacionario ("plateau"). En este estado estacionario, la velocidad de eliminación se iguala con la velocidad de entrada del fármaco al volumen de distribución.

El estado estacionario puede ser alterado si se modifica la velocidad a la cual se administra la infusión y por cambio de la constante de velocidad de eliminación o ambos parámetros. Cualquiera de éstos cambios da lugar a un nuevo estado estacionario.

Si se aplican estos principios a una administración intravenosa a velocidad constante, se tendrá un modelo como el esquematizado a continuación:



La ecuación diferencial que describe el proceso de cambio de  $Q$  en función del tiempo es:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - KQ \quad [2.43]$$

La forma integrada de la ecuación [2.43] es:

$$Q = \frac{k_0}{K} (1 - e^{-kt}) \quad [2.44]$$

Como la velocidad de eliminación se expresa por la concentración del fármaco en el compartimiento sanguíneo más que por la cantidad total de fármaco que contenga, la ecuación [2.44] se puede expresar en función de la concentración dividiendo ambos términos por el volumen de distribución:

$$\frac{Q}{Vd} = C = \frac{k_0}{VdK} (1 - e^{-kt}) \quad [2.45]$$

Esta ecuación demuestra que con una infusión constante se debe alcanzar el "nivel estacionario" a  $t$  infinito, ya que el término  $(1 - e^{-kt})$  para este tiempo se reduce a la unidad. En consecuencia:

$$Q_{ee} = \frac{k_0}{K} \quad [2.46]$$

$$C_{ee} = \frac{k_0}{VdK} \quad [2.47]$$

24

donde  $Q_{ee}$  y  $C_{ee}$  representan la cantidad y la concentración del fármaco en el estado estacionario, respectivamente.

Si en la ecuación [2.45] se reemplaza el valor de  $C_{ee}$  de la ecuación [2.47] se obtiene:

$$C = C_{ee} (1 - e^{-kt}) \quad [2.48]$$

o bien:

$$\frac{C}{C_{ee}} = 1 - e^{-kt} \quad [2.49]$$

ecuación en la cual  $C/C_{ee}$  es la fracción del estado estacionario que se alcanza a un tiempo  $t$ . De esta manera, es posible calcular el tiempo en que se logra una fracción determinada del estado estacionario si se administra una infusión intravenosa. Si se representa el tiempo en función de vidas medias de eliminación, se obtendrá un gráfico como el de la figura 9.

La ecuación [2.49] puede expresarse también como:

$$\log\left(1 - \frac{C}{C_{ee}}\right) = \frac{-kt}{2.303} \quad [2.50]$$

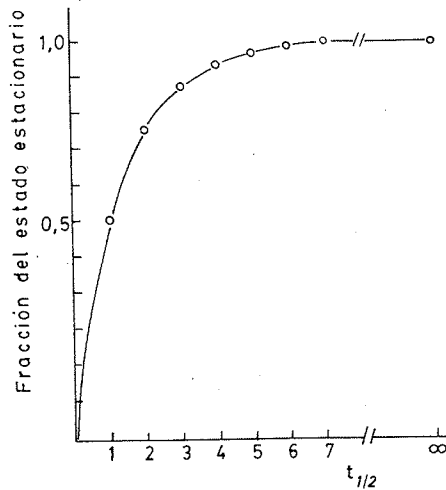


Fig. 9. Acumulación de fármaco en el organismo durante la administración continua, a velocidad constante.

por lo que en el caso de una infusión intravenosa, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario, al representar gráficamente la fracción que falta para alcanzar este estado, expresado en forma logarítmica en función del tiempo, se puede obtener la constante de velocidad de eliminación a partir de la pendiente de la recta que se origina, como lo indica la figura 10:

25

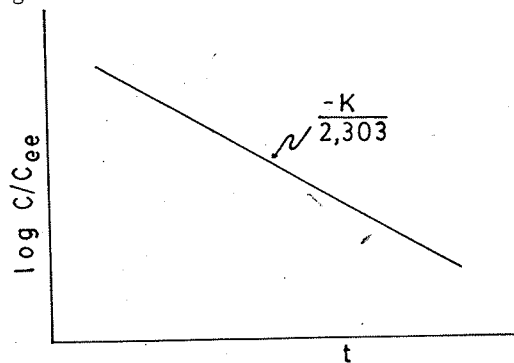


Fig. 10.

Todas estas ecuaciones tienen una aplicación práctica muy importante, ya que si se conoce  $Vd$  y  $K$  o la vida media biológica de un fármaco, puede calcularse el valor del nivel estacionario que se alcanzará con una velocidad de infusión conocida. También puede calcularse la velocidad de infusión para mantener un nivel terapéutico del fármaco dentro de una fracción del estado estacionario. Por ejemplo, si mediante infusión intravenosa se administra a un paciente lidocaína hasta alcanzar un nivel terapéutico efectivo de 3 mg/l de sangre y se desea mantener este nivel constante durante un tiempo determinado, puede calcularse la velocidad de administración ( $k_0$ ) sabiendo que la vida media biológica de este fármaco es de 1,7 h ( $K = 0,408 \text{ h}^{-1}$ ) y que  $Vd$  es de alrededor de 120 l en una persona de 70 kg. Luego:

$$Q = C_{ee} V_d$$

$$Q = 3 \text{ mg/l} \times 120 \text{ l} = 360 \text{ mg}$$

$$k_0 = QK$$

$$k_0 = 0,408 \text{ h}^{-1} \times 360 \text{ mg} = 147 \text{ mg/h} \text{ o } 2,45 \text{ mg/min.}$$

De modo que en este paciente, si se le administra una infusión a una velocidad de 2,45 mg por minuto de lidocaína, al cabo de 10 vidas medias biológicas se habrá logrado el estado estacionario y éste se mantendrá constante durante todo el tiempo que dure la infusión. Si se quisiera lograr este nivel de 3 mg/l en forma inmediata, se debe inyectar una dosis de 360 mg del fármaco por vía intravenosa rápida y mantener el nivel sanguíneo mediante una infusión a una velocidad de 2,45 mg/min, lo cual resulta más práctico.

La ecuación [2.45] es útil también para calcular el volumen de distribución aparente de fármacos administrados mediante infusión intravenosa, conociendo  $K$ ,  $k_0$  y la concentración plasmática que se va alcanzando a diversos tiempos de infusión, ya que el gráfico de  $C$  versus  $(1 - e^{-Kt})$  es una recta cuya pendiente es  $k_0/V_d K$ , como se indica en la figura 11:

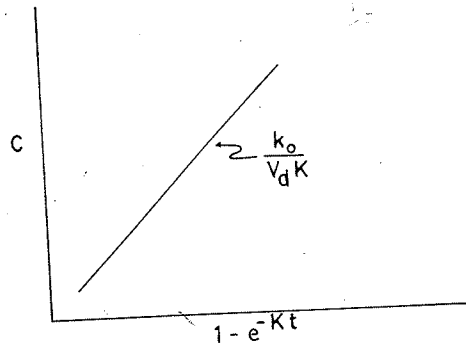


Fig. 11

Al suspenderse la infusión, la concentración plasmática desciende exponencialmente, tal como sucede tras una inyección intravenosa instantánea. La ecuación que describe el proceso de eliminación es similar a la ecuación [2.6], sólo que la concentración a tiempo inicial  $C_0$  pasa a ser  $C_{ee}$ :

$$\log C = \log C_{ee} - \frac{Kt'}{2,303} \quad [2.51]$$

o bien:

$$\log C = \log \frac{k_0}{V_d K} - \frac{Kt'}{2,303} \quad [2.52]$$

ecuaciones en las cuales  $t'$  es el tiempo que transcurre desde la suspensión de la infusión. Si ésta se suspende antes de alcanzar el estado estacionario, la ecuación que describe la variación de  $C$  respecto al tiempo es:



$$C = \frac{k_0}{VdK}(1 - e^{-kt'}) \quad [2.53]$$

De manera que al suspender la infusión, dentro del estado estacionario o antes de alcanzar éste, la evolución sanguínea se realiza en forma exponencial y la constante de velocidad de eliminación puede obtenerse de la recta de la eliminación de primer orden del gráfico de concentración *versus* tiempo.

## 2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria

La cinética de eliminación también puede ser evaluada a partir de datos de excreción urinaria del fármaco administrado mediante una infusión intravenosa. La ecuación diferencial que expresa la aparición del fármaco no metabolizado en la orina es:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.54]$$

Como  $Q$  en el caso de una infusión queda determinada por la ecuación [2.44], esta ecuación puede expresarse por:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e k_0}{K}(1 - e^{-kt}) \quad [2.55]$$

La integración de la ecuación [2.55] conduce a:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K^2}(1 - e^{-kt}) \quad [2.56]$$

ecuación que describe la cantidad de fármaco no metabolizado que se elimina por la orina durante la fase de acumulación. Cuando se alcanza el estado estacionario, a  $t = \infty$ , la ecuación [2.56] se reduce a:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K^2} \quad [2.57]$$

que puede expresarse también por:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K} \frac{1}{K} \quad [2.58]$$

Si se representan gráficamente los valores de la cantidad acumulativa del fármaco excretado por la orina, en función del tiempo, se obtiene una curva exponencial que, al alcanzarse el equilibrio, se transforma en una línea recta, ya que la eliminación se efectúa en forma constante por existir una velocidad de excreción igual a la de entrada del fármaco al sistema. La pendiente de la recta es  $k_e k_0 / K$  y la intersección de la extrapolación de esta recta con el eje de las abscisas es  $1/K$ , como lo indica la figura 12. Con este método es fácil calcular  $k_e$  y  $K$ , ya que  $k_0$  es conocida.

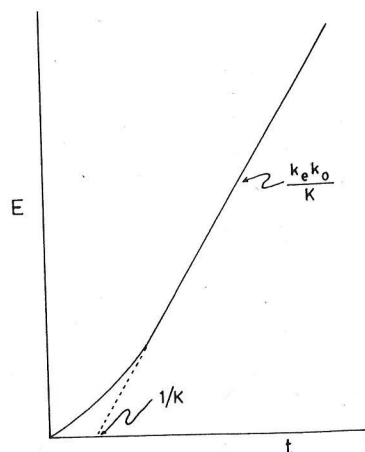


Fig. 12. Cantidad acumulativa de fármaco no metabolizado, eliminado por la orina durante una infusión intravenosa.

### FARMACOCINETICA EN UN PROCESO DE ABSORCION DE PRIMER ORDEN

La velocidad de absorción y su cuantía  $o$ , por ejemplo, el porcentaje de la dosis absorbida, son factores importantes a considerar en farmacocinética con el objeto de determinar la biodisponibilidad de un fármaco en un preparado farmacéutico.

28

Excepción hecha de los casos antes descritos, en los cuales la administración del fármaco se realiza directamente en el torrente sanguíneo mediante inyección intravenosa, en todas las otras formas de administración (oral, rectal, percutánea, intramuscular, etc.) el principio activo ingresa al torrente circulatorio a una velocidad y en cantidad desconocidas. Esto significa que la dosis administrada puede experimentar un cierto número de alteraciones antes de entrar a la circulación sistémica, lo que la mayoría de las veces ocasiona la reducción de la cantidad disponible para ser absorbida. Otras veces, ello sólo afecta la rapidez con que se realiza la absorción, pero casi siempre se manifiestan ambas situaciones.

Domínguez<sup>(14)</sup> estableció una ecuación que permite el cálculo de la velocidad instantánea de absorción:

$$R = Vd \frac{dC}{dt} + (A + B)C \quad [2.59]$$

donde:  $R$  = velocidad instantánea de absorción a tiempo  $t$ , en  $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ .  
 $A$  = depuración renal, en  $\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$ .  
 $B$  = pendiente de la línea recta obtenida cuando la velocidad de metabolización del fármaco se representa en función de  $C$ , en  $\text{mg/ml}$ .  
 $C$  = concentración plasmática, en  $\text{mg/ml}$ .

El valor de  $A$  puede determinarse de la pendiente de la línea recta obtenida cuando la velocidad de excreción del fármaco inalterado en  $\text{mg/hora}$  se representa en función de  $C$ , en  $\text{mg/ml}$ .

Este método es difícil de aplicar, ya que la velocidad de absorción salta de cero a valores muy altos y la curva presenta varios puntos de inflexión, por lo cual los cálculos no son muy precisos.

Nelson<sup>(15,16)</sup> estableció otra ecuación con el mismo fin:

$$R = \frac{1}{f} \left( \frac{1}{k_b} \cdot \frac{d^2 Ae}{dt^2} + \frac{dAe}{dt} \right) \quad [2.60]$$

en que:  $R$  = velocidad de absorción instantánea a tiempo  $t$ , en mg/hora;  
 $f$  = fracción de la dosis absorbida y excretada en forma inalterada por la orina;

$k_b$  = constante de velocidad de eliminación desde el torrente circulatorio;

$\frac{d^2 Ae}{dt^2}$  = derivada segunda del gráfico de cantidad acumulativa, en mg, del fármaco inalterado excretado por la orina en función de  $t$ , en horas;

$\frac{dAe}{dt}$  = primera derivada del mismo gráfico anterior.

Si bien este método no se basa en el conocimiento del volumen de distribución del fármaco, el cual a veces es difícil de determinar, se emplean la primera y segunda derivadas, lo que implica que el cálculo debe ser muy preciso para no cometer errores en la determinación de las constantes.

Hay otros métodos de aplicación más sencilla de uso corriente en la determinación de las constantes farmacocinéticas en sistemas en los cuales la absorción implica una cinética de primer orden y que se examinarán detalladamente a continuación:

#### DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE ABSORCION A PARTIR DE DATOS DE CONCENTRACION SANGUINEA

##### 1. Métodos de los Residuales

Cuando se administra un fármaco por vía oral u otra vía que no sea la intravenosa, cabe suponer que se realiza una transferencia de un compartimiento a otro por un proceso cinético de primer orden. La secuencia más simple de los procesos que ello entraña puede representarse por el esquema siguiente:



(Esquema 4)

en el cual  $A$  representa el fármaco que está siendo absorbido desde el tracto gastrointestinal;  $Q$  el fármaco que aparece en la sangre;  $k_a$  la constante de velocidad de absorción de primer orden y  $E$  y  $K$  tienen el mismo significado ya mencionado.

La velocidad con que desaparece el fármaco desde el tracto gastrointestinal puede ser descrita mediante una expresión de primer orden:

$$\frac{dA}{dt} = -k_a A \quad [2.61]$$

Esto significa que la dosis administrada disminuye con el tiempo en tanto que en la sangre la concentración va aumentando hasta llegar a un máximo para comenzar a decrecer en forma exponencial cuando toda la dosis es absorbida. En este caso, el paso desde el tracto gastrointestinal a la sangre es irreversible, por lo que para  $t = \infty$ , el valor en el primero es nulo ya que la transferencia es virtualmente completa.

La ecuación [2.61] después de integrada puede escribirse:

$$A = A_0 e^{-k_a t} \quad [2.62]$$

o bien, en su forma logarítmica:

$$\log A = \log A_0 - \frac{k_a}{2,303} t \quad [2.63]$$

en las cuales  $A$  es la cantidad de fármaco que queda en el tracto gastrointestinal a tiempo  $t$ , y  $A_0$ , la cantidad inicial administrada, es decir la dosis.

Estas ecuaciones expresan la disminución de  $A$  en función del tiempo y es muy difícil emplearlas para determinar la constante de velocidad de absorción  $k_a$  y la cantidad que va quedando por la imposibilidad de medir ésta en las condiciones normales de trabajo.

La variación del fármaco en el compartimiento sanguíneo es más compleja, pues representa el balance entre lo que ingresa y lo que se elimina. Es decir, por un lado va llegando fármaco al torrente sanguíneo, pero por el otro va siendo eliminado por diferentes mecanismos. Sin embargo, la sangre tiene la ventaja de constituir un compartimiento al cual se puede tener acceso: se toman muestras sanguíneas y se evalúa la cantidad de fármaco en cualquier momento del experimento.

La variación de la cantidad de fármaco en la sangre está dada por la ecuación siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a A - KQ \quad [2.64]$$

Estos dos procesos, el de absorción y el de eliminación del fármaco, corresponden a procesos cinéticos de primer orden.

Al substituir en la ecuación [2.64] el valor de  $A$  dado en la ecuación [2.62], se obtiene:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a A_0 e^{-k_a t} - KQ \quad [2.65]$$

La integración de esta ecuación conduce a:

$$Q = \frac{k_a A_0}{k_a - K} (e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.66]$$

Si se dividen ambos términos por el volumen de distribución, se obtiene esta misma ecuación expresada en términos de concentración. Como  $A_0$  corresponde a la dosis administrada, es preciso tomar en cuenta que no toda ella puede ser absorbida, ya que existe siempre la posibilidad de que una parte no se absorba y forme complejos con componentes normales del tracto gastrointestinal, con los alimentos, o que parte de ella sea inactivada por el jugo gástrico. Por esto, es más apropiado y más exacto emplear el término "fracción de la dosis absorbida",  $FD$ . En una administración oral, esta fracción adquiere valores inferiores a 1 por las razones antes anotadas.

Conforme a estas consideraciones, la ecuación [2.66] puede expresarse de la manera siguiente:

$$C = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} (e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.67]$$

La mayoría de las veces  $k_a > K$ , por lo que en un período de tiempo finito  $e^{-k_a t}$  adquiere un valor nulo y la ecuación [2.67] se reduce a:

$$C = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} e^{-kt} \quad [2.68]$$

31

ecuación que puede expresarse en forma logarítmica:

$$\log C = \log \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.69]$$

La ecuación [2.69] expresa la evolución de la concentración plasmática respecto al tiempo una vez que la absorción cesa y el único proceso de velocidad involucrado es el de eliminación, en tanto que la ecuación [2.67] representa todo el proceso de absorción y eliminación, lo que puede apreciarse en la figura 13.

Si a la ecuación [2.68] se le resta la ecuación [2.67], se obtiene la concentración residual,  $C_R$ :

$$C_R = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} e^{-k_a t} \quad [2.70]$$

o bien:

$$\log C_R = \log \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} - \frac{k_a t}{2,303} \quad [2.71]$$

Esto significa que el gráfico semilogarítmico de  $C_R$  versus  $t$  origina una línea recta cuya pendiente es  $-k_a/2,303$ , de donde es posible calcular la constante de velocidad de absorción de un fármaco.

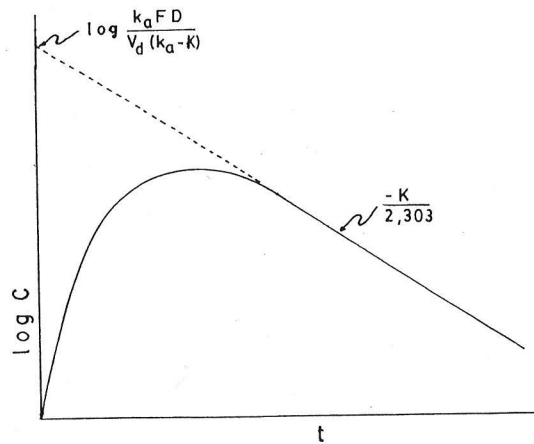


Fig. 13. Gráfico semilogarítmico de concentración sanguínea en función del tiempo, en un proceso de absorción de primer orden.

32

Determinar la concentración residual implica conocer la concentración teórica en la recta de extrapolación hacia el eje de las ordenadas de la fase de decrecimiento exponencial una vez que la absorción cesa, a los mismos tiempos experimentales a los cuales se obtienen las concentraciones sanguíneas y calcular la diferencia entre las concentraciones extrapoladas y las experimentales. La diferencia  $C_R$  se lleva a un gráfico semilogarítmico, como se indica en la figura 14:

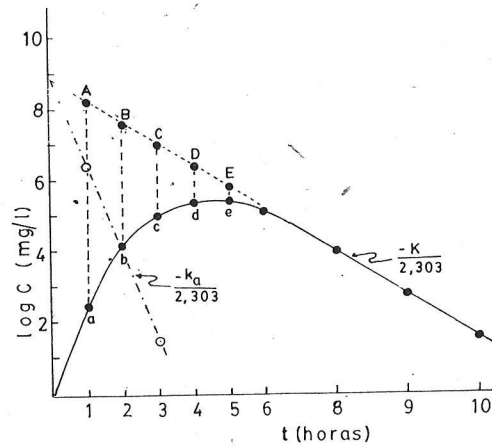


Fig. 14. Obtención de la constante de velocidad de absorción de primer orden, de acuerdo con el método de los residuales.

En este gráfico, A-a; B-b; C-c; D-d y E-e, son las concentraciones residuales para los tiempos 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente.

Según las ecuaciones [2.69] y [2.71] éstas poseen la misma ordenada en el origen. Sin embargo, cuando se administran formas farmacéuticas

sólidas, como comprimidos, grageas o cápsulas, estos valores no suelen coincidir debido a una cesión retardada del fármaco y, por lo tanto, de su absorción, ya que se necesita cierto tiempo para que la absorción comience. Este tiempo de latencia,  $t_0$ , puede determinarse si se conoce  $k_a$  y  $K$ , a partir de la ecuación siguiente:

$$t_0 = \frac{2,303 \log A/B}{k_a - K} \quad [2.72]$$

donde  $A$  es la ordenada en el origen de la ecuación [2.71] y  $B$  la de la ecuación [2.69].

En los casos donde se aprecia un tiempo de latencia, la ecuación que describe el proceso de absorción y eliminación de un fármaco, administrado por vía oral o por cualquier vía que implique una absorción de primer orden, es:

$$C = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} [e^{-K(t-t_0)} - e^{-k_a(t-t_0)}] \quad [2.73]$$

Si se conociera la fracción de la dosis absorbida se podría calcular el volumen de distribución del fármaco a partir del valor de la ordenada en el origen,  $\alpha$ , de la ecuación [2.69], ya que:

$$Vd = \frac{k_a FD}{\alpha(k_a - K)} \quad [2.74]$$

33

De la integración de la ecuación [2.69] de  $t = 0$  a  $t = \infty$ , se obtiene:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{FD}{Vd K} \quad [2.75]$$

en la cual  $\int_0^{\infty} C dt$  es el área bajo la curva de concentración sanguínea o plasmática de  $t = 0$  a  $t = \infty$ . Por lo tanto, el  $Vd$  es igual a:

$$Vd = \frac{FD}{K \int_0^{\infty} C dt} \quad [2.76]$$

Desafortunadamente, suele ser difícil determinar la fracción absorbida a menos que se comparen las áreas bajo la curva luego de administrar una inyección intravenosa del fármaco. Por este motivo, en el mejor de los casos sólo se consiguen aproximaciones del volumen de distribución cuando se administra un fármaco por vía oral y se supone una absorción completa o casi completa como sucede con una disolución del fármaco.

En la figura 13, que representa la evolución de la concentración plasmática de un fármaco absorbido por un proceso de primer orden, se observa que existe un tiempo al cual se alcanza la concentración plasmática máxima medida en forma experimental. Sin embargo,

esta concentración máxima ( $C_{máx}$ ) y el tiempo al cual ésta se produce ( $t_{máx}$ ) no reflejan los valores reales, ya que la  $C_{máx}$  se obtiene a un tiempo fijado arbitrariamente como tiempo para la obtención de una muestra sanguínea. Por esto, en estudios de biodisponibilidad es preciso calcular exactamente tanto el tiempo al cual se obtiene la  $C_{máx}$  como el  $t_{máx}$  recurriendo a los parámetros calculados con los datos de concentración plasmática y aplicando las ecuaciones siguientes:

$$t_{máx} = \frac{\ln k_a/K}{k_a - K} \quad [2.77]$$

$$C_{máx} = \frac{FD}{Vd} e^{-kt_{máx}} \quad [2.78]$$

## 2. Método de Wagner y Nelson

Uno de los métodos que, indiscutiblemente, ha alcanzado mayor difusión por su fácil aplicación es el método ideado por Wagner y Nelson<sup>(17,18)</sup> para calcular la constante de velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbida después de su administración oral.

Si se considera que la cantidad total de un fármaco absorbida a un tiempo  $t$  es igual a lo que se tiene en el cuerpo más la que se ha eliminado por metabolismo, excreción urinaria u otros mecanismos, se tiene que:

34

$$A = Q + E$$

Luego, la variación de  $A$  se encuentra definida por:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{dQ}{dt} + \frac{dE}{dt} \quad [2.79]$$

Como  $Q = CVd$  y  $dE/dt = VdKC$ , la substitución en la ecuación [2.79] conduce a:

$$\frac{dA}{dt} = Vd \frac{dC}{dt} + VdKC \quad [2.80]$$

la cual por integración nos da la cantidad de fármaco absorbida hasta tiempo  $t$ :

$$A_t = Vd C_t + Vd K \int_0^t C dt \quad [2.81]$$

Dividiendo ambos términos de la ecuación [2.81] por  $Vd$ , se obtiene:

$$\frac{A_t}{Vd} = C_t + K \int_0^t C dt \quad [2.82]$$

Esta es la expresión denominada "ecuación de Wagner y Nelson", en que  $A_t/Vd$  es la cantidad absorbida hasta el tiempo  $t$  y  $\int_0^t C dt$  es el



área bajo la curva de absorción hasta el tiempo  $t$ . Cuando la absorción termina,  $A_t/V_d$  adquiere un valor constante puesto que no queda más fármaco para ser absorbido y, por lo tanto, el valor máximo de la función es:

$$\frac{A_\infty}{V_d} = K \int_0^\infty C dt \quad [2.83]$$

Si se representan los valores de  $A_t/V_d$  en función de  $t$ , se obtiene una curva que adopta una forma asintótica en el momento en que termina el proceso de absorción, como lo indica en la figura 15.

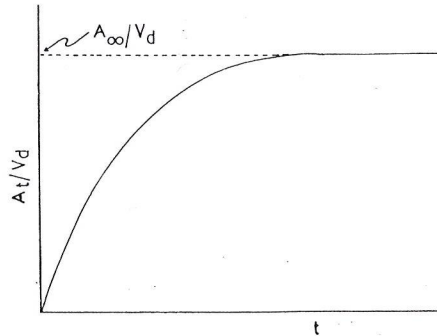


Fig. 15

De aquí que la fracción absorbida a tiempo  $t$  es:

$$\frac{A_t/V_d}{A_\infty/V_d} = \frac{A_t}{A_\infty} = \frac{C_t + K \int_0^t C dt}{K \int_0^\infty C dt} \quad [2.84]$$

La ecuación [2.62] expresa la desaparición del fármaco desde el tracto gastrointestinal. En ella  $A_0$  representa la cantidad inicial de fármaco en el tracto que puede ser absorbida o que está disponible para la absorción y que corresponde a la cantidad absorbida a tiempo infinito, esto es:

$$A_0 = \frac{A_\infty}{V_d}$$

por lo que:

$$A = \frac{A_\infty}{V_d} e^{-k_a t} \quad [2.85]$$

Por otra parte, la cantidad de fármaco que queda en el tracto gastrointestinal a cualquier tiempo es:

$$A = \frac{A_\infty}{V_d} - \frac{A_t}{V_d} \quad [2.86]$$

por lo que, efectuando los reemplazos respectivos en la ecuación [2.85], se obtiene:

$$\frac{A_{\infty}}{V_d} - \frac{A_t}{V_d} = \frac{A_{\infty}}{V_d} e^{-k_a t} \quad [2.87]$$

que expresada en forma logarítmica da:

$$\log \left( \frac{A_{\infty}}{V_d} - \frac{A_t}{V_d} \right) = \log \frac{A_{\infty}}{V_d} - \frac{k_a t}{2,303} \quad [2.88]$$

Luego, al representar el logaritmo de la cantidad de fármaco que queda por absorberse en función del tiempo, se obtiene una línea recta con una pendiente igual a  $-k_a/2,303$ , de donde es posible calcular la constante de velocidad de absorción de primer orden, según puede concluirse de la figura 16.

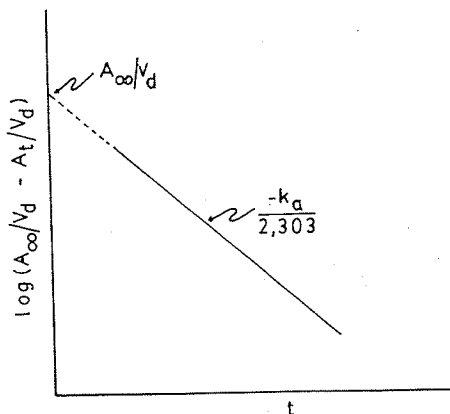


Fig. 16. Cálculo de la constante de velocidad de absorción de primer orden, de acuerdo con el método de Wagner y Nelson.

36

#### a) Cálculo del área bajo la curva (ABC)

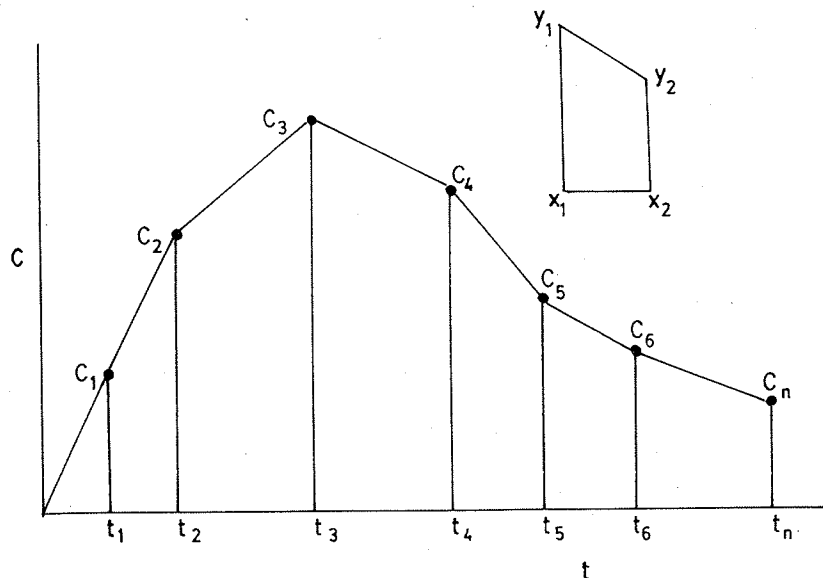
La ecuación de Wagner y Nelson está basada en el cálculo de las áreas bajo la curva de absorción, es decir, aquella área delimitada por el gráfico obtenida al representar la concentración plasmática en función del tiempo. En los estudios de biodisponibilidad es importante determinar exactamente estas áreas ya que, en virtud de la ley de Dost, <sup>(19)</sup> "la relación del área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo, luego de una administración oral, y la que se obtiene después de una inyección intravenosa de la misma dosis del fármaco es una medida de la absorción del fármaco administrado".

Para la determinación del área bajo la curva pueden utilizarse varios métodos:

- i) Los niveles sanguíneos o plasmáticos se representan en función del tiempo en papel milimétrico. Las curvas se cortan y se pesan en balanza analítica.
- ii) Se determina mediante un planímetro, el área de las curvas dibujadas en papel milimétrico.

iii) El método de la "regla trapezoidal": la curva se divide en secciones que se aproximan a trapecios en su forma (Fig. 17) y se calcula el área de cada una de ellas mediante la fórmula siguiente:

$$\text{área del trapecio} = \frac{y_1 + y_2}{2} (x_2 - x_1)$$



37

Fig. 17. Cálculo del área bajo la curva por el método de los trapecios.

En el caso de la figura 17, el área bajo la curva hasta tiempo  $t_n$  sería:

$$(ABC)_0^t = \frac{C_0 + C_1}{2} (t_1 - t_0) + \frac{C_1 + C_2}{2} (t_2 - t_1) + \dots + \frac{C_6 + C_n}{2} (t_n - t_6)$$

El área bajo la curva se expresa mediante la concentración indicada en la ordenada multiplicada por el tiempo. En la figura 17 se ha expresado la concentración plasmática en mg/l y el tiempo en horas, por lo que la dimensión del área bajo la curva será de mg/l  $\times$  h.

Para una correcta interpretación de la cantidad absorbida, el  $ABC$  debe calcularse hasta tiempo infinito, ya que la fase de eliminación puede representar un valor importante del área total, especialmente en aquellos fármacos que poseen vidas medias de eliminación muy largas. Por lo general, los experimentos se detienen a tiempos anteriores a la desaparición total del fármaco de la sangre, por lo cual es preciso calcular el área desde el tiempo final del experimento hasta  $t = \infty$ . Para realizar el cálculo hay que conocer el valor de la constante de velocidad de eliminación del fármaco. En el caso de una inyección intravenosa, el área bajo la curva se obtiene de la integración de la ecuación que describe la evolución de concentración plasmática en función del tiempo:

$$C = C_0 e^{-kt} \quad [2.89]$$

la cual integrada toma la forma:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{C_0}{K} \quad [2.90]$$

Esto significa que el área total bajo la curva, en una administración intravenosa rápida, se determina dividiendo la concentración inicial por la constante de velocidad de eliminación. Del mismo modo, al dividir cualquier valor de concentración plasmática en la fase de eliminación, tras una administración oral, se obtiene el ABC desde ese punto hasta infinito. Por lo general, se utiliza el último punto experimental de la curva,  $C_n$ , de modo que el área  $t_n$  a  $t_{\infty}$  es:

$$(ABC)_{t_n}^{\infty} = \int_{t_n}^{\infty} C dt = \frac{C_n}{K} \quad [2.91]$$

### b) Aplicación de la ecuación de Wagner y Nelson

La ecuación de Wagner y Nelson puede aplicarse a los datos sobre concentración sanguínea de un fármaco administrado por cualquier vía extravascular. En el ejemplo presentado a continuación se han tomado los valores de concentración plasmática de salicilatos totales después de la administración rectal de aspirina a conejos. Los datos tabulados conforme a la ecuación de Wagner y Nelson se consignan en la Tabla I.

38

Tabla I

(a) Tiempo (h)	(b) $C_t$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	(c) $(ABC)_0^t$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) x h	(d) $K(ABC)_0^t$	(e) $\frac{A_t}{V_d}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
0,25	4,497	0,562	0,053	4,550
0,50	8,267	2,158	0,202	8,469
1,0	9,705	6,651	0,623	10,328
2,0	10,568	16,788	1,157	12,139
3,0	9,693	26,919	2,520	12,213
4,0	8,778	36,155	3,384	12,162
5,0	7,991	44,539	4,169	12,160
7,0	6,635	59,165	5,538	12,173

En esta tabla, la columna (b) representa la concentración plasmática medida a los tiempos indicados en (a); la columna (c) agrupa las áreas bajo la curva en forma acumulativa, calculadas por el método de los trapecios; y la columna (e) contiene la cantidad absorbida (b + d).

De acuerdo con los valores representados en la Tabla I, se puede concluir que a las dos horas el fármaco se absorbió totalmente o, por

lo menos, ya no se absorbe más. El promedio de las 5 últimas horas para  $A_{\infty}/V_d$  es de 12,169. Sin embargo, la manera correcta de obtener el valor de la cantidad total absorbida es recurriendo al método de los mínimos cuadrados de los valores asintóticos, con el cual se consigue un valor de 12,164. Si se representan los valores logarítmicos de  $(A_{\infty}/V_d - A_t/V_d)$  versus tiempo, resulta una recta como se indica en la figura 18, de cuya pendiente se obtiene el valor de la constante de velocidad de absorción del fármaco en estudio.

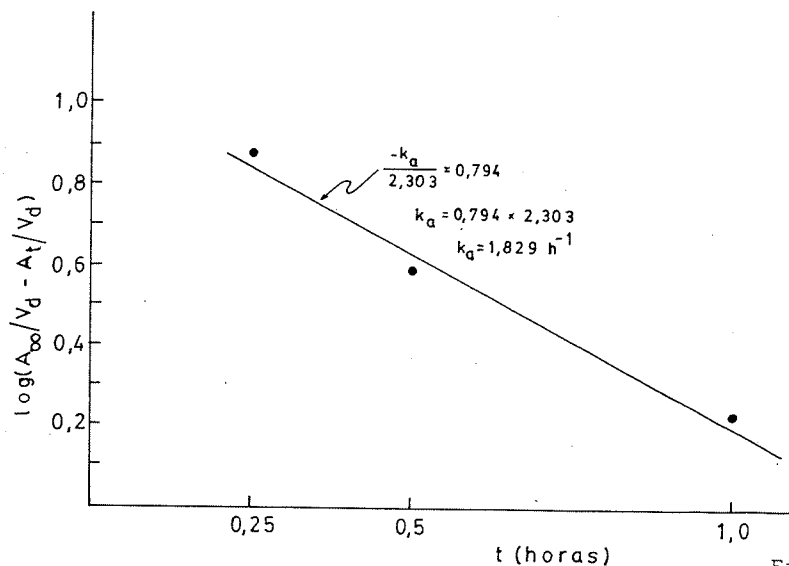


Fig. 18.

El área bajo la curva desde tiempo inicial hasta 7 h está dada por la columna (c): 59,165  $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{h}$ . El área desde 7 h hasta tiempo infinito se obtiene dividiendo 6,635  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , la concentración plasmática a las 7 h, por la constante de velocidad de eliminación calculada de la recta exponencial obtenida a partir de las 3 h en un gráfico de  $\log C_t$  versus  $t$ , cuyo valor es de 0,0936  $\text{h}^{-1}$ :

$$(AEC)_{7h}^{\infty} = \frac{6,635}{0,0936} = 70,886 \mu\text{g}/\text{ml} \times \text{h}$$

De modo que el área total bajo la curva es de 130,051  $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{h}$ .

### 3. Método de Pidgeon y Pitlick

Pidgeon y Pitlick<sup>(20,21)</sup> han descrito un método para calcular la constante de velocidad de absorción en un modelo monocompartimental, basado en la relación entre el área bajo la curva, la concentración máxima y el tiempo máximo. El método elimina la necesidad de tomar un gran número de muestras sanguíneas en la fase de absorción ya que no emplea los puntos antes de  $C_{\text{máx}}$  y, por lo tanto, no repercuten los errores de estos datos. La ecuación derivada por estos autores es:

$$k_a = \frac{C_{\text{máx}}}{\int_{t_{\text{máx}}}^{\infty} C dt - \frac{C_{\text{máx}}}{K}} \quad [2.92]$$

La integral en el denominador es el área bajo la curva entre la concentración máxima e infinito, mientras que  $C_{máx}/K$  es también el área bajo la curva desde el mismo punto a  $\infty$ , pero que, como no se ha alcanzado aún la fase de eliminación como único proceso cinético, posee un valor más pequeño que la primera. Estas relaciones se observan en la figura 19.

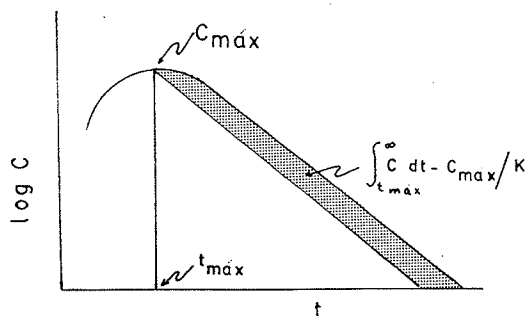


Fig. 19. Relaciones empleadas al calcular la constante de velocidad de absorción a partir de la ecuación [2.92].

Si se substituye la expresión para  $k_a$  en la ecuación [2.92] en el numerador de la ecuación [2.77] que expresa la relación entre  $t_{máx}$ ,  $k_a$  y  $K$  y resolviéndola para obtener  $k_a$  en función de  $t_{máx}$  se obtiene:

40

$$k_a = \frac{\ln C_{máx}/(K \int_{t_{máx}}^{\infty} C_{máx} dt - C_{máx})}{t_{máx}} + K \quad [2.93]$$

#### DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE ABSORCION A PARTIR DE DATOS DE EXCRECION URINARIA

##### 1. Método de la Velocidad de Excreción

Cuando el fármaco se excreta por la orina en forma parcialmente inalterada, puede utilizarse como medida la cantidad de fármaco no metabolizado que se excreta, siempre que ésta sea superior a un 10% de la dosis administrada. El proceso de velocidad de excreción urinaria del fármaco inalterado está descrito en la ecuación [2.14], ya indicada:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q$$

El valor de  $Q$  en un proceso de absorción de primer orden está dado por la ecuación [2.66], de modo que al realizar la substitución de aquél en la ecuación [2.14], ésta queda como sigue:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e k_a FD}{k_a - K} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.94]$$

Se ha señalado ya que, para intervalos cortos de recolección de orina,  $dE/dt \approx \Delta E/\Delta t$ . Como generalmente  $k_a > K$ , a un tiempo finito la ecuación [2.94] se reduce a:

$$\frac{\Delta E}{\Delta t} = \frac{k_e k_a F D}{k_a - K} e^{-kt} \quad [2.95]$$

Por lo tanto, al representar el logaritmo de  $\Delta E/\Delta t$  en función del tiempo intermedio entre las recolecciones de orina,  $t_m$ , se obtiene una línea recta cuya pendiente es igual a  $-K/2,303$ . Si se aplica el método de los residuales, calculando la diferencia entre las ecuaciones [2.94] y [2.95], se obtiene:

$$\left(\frac{\Delta E}{\Delta t}\right)_R = \frac{k_e k_a F D}{k_a - K} e^{-k_a t} \quad [2.96]$$

la cual, en un gráfico semilogarítmico, origina una recta cuya pendiente es igual a  $-k_a/2,303$ , como se observa en la figura 20:

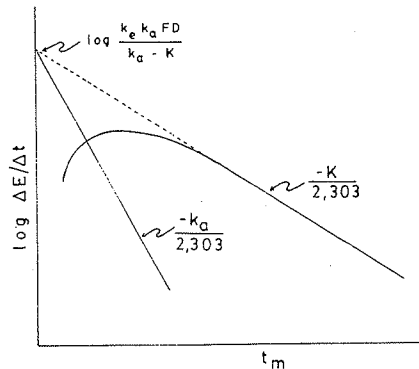


Fig. 20. Gráfico semilogarítmico de la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado en función del tiempo medio de recolección de muestras de orina.

## 2. Método de la Cantidad que Queda por Excretarse (Sigma menos (ARE))

La integración de la ecuación [2.94] da la cantidad de fármaco que se excreta por la orina sin experimentar cambios debidos a metabolismo:

$$E = \frac{k_e k_a F D}{K} \left[ \frac{1}{k_a} + \frac{e^{-kt}}{K - k_a} - \frac{K e^{-k_a t}}{k_a (K - k_a)} \right] \quad [2.97]$$

Para tiempo infinito, esta ecuación se reduce a:

$$E_\infty = \frac{k_e F D}{K} \quad [2.98]$$

Si se reemplaza el valor de  $E_\infty$  en la ecuación [2.97] se obtiene:

$$E = E_\infty k_a \left[ \frac{1}{k_a} + \frac{e^{-kt}}{K - k_a} - \frac{K e^{-k_a t}}{k_a (K - k_a)} \right] \quad [2.99]$$

Un reordenamiento de esta ecuación conduce a:

$$E_{\infty} - E = \frac{E_{\infty}}{k_a - K} (k_a e^{-kt} - K e^{-k_a t}) \quad [2.100]$$

Si se elabora un gráfico del logaritmo de  $(E_{\infty} - E)$  versus  $t$ , se obtiene una curva biexponencial de cuyo segmento terminal se obtiene  $K$ , en el caso de que  $k_a > K$ , ya que entonces la ecuación [2.100] se reduce a:

$$E_{\infty} - E = \frac{E_{\infty} k_a}{k_a - K} e^{-kt} \quad [2.101]$$

en el momento en que la absorción se detiene. Por el método de los residuales puede obtenerse la constante de velocidad de absorción, ya que:

$$\log(E_{\infty} - E)_R = \log \frac{E_{\infty} K}{k_a - K} - \frac{k_a t}{2,303} \quad [2.102]$$

Estas relaciones están representadas en la figura 21.

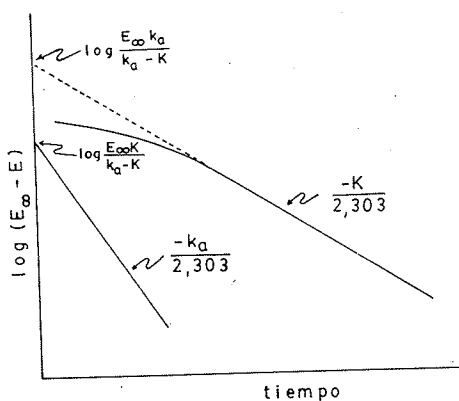


Fig. 21. Gráfico semilogarítmico de la cantidad de fármaco que queda sin excretarse en función del tiempo, para determinar la constante de velocidad de absorción.

### 3. Método de Wagner y Nelson

El método ideado por estos autores<sup>(17,18)</sup> implica la recolección de muestras de orina hasta la eliminación total del fármaco inalterado o de los metabolitos totales si éstos representan adecuadamente al fármaco administrado. La ecuación de Wagner y Nelson para datos de excreción urinaria se expresa por:

$$fA = \frac{1}{K} \frac{\Delta E}{\Delta t} + E_m \quad [2.103]$$

ecuación en que  $fA$  representa la fracción del fármaco absorbida a tiempo  $t$  y  $E_m$  es la cantidad promedio de éste eliminado por la orina entre dos intervalos de recolección de las muestras de orina.



Si se representa la fracción de fármaco absorbida en función del tiempo, se obtiene una curva que a tiempo infinito se hace constante y asíntótica con el eje de las abscisas. Este  $fA_\infty$  representa la cantidad de fármaco absorbida a tiempo infinito, de modo que la relación:

$$\frac{fA}{fA_\infty} = \frac{fA}{fD} \quad [2.104]$$

representa la fracción absorbida a cualquier tiempo  $t$  en relación con la fracción de la dosis total absorbida o disponible para la absorción.

En la ecuación [2.62] vista antes,  $A$  representa la cantidad de fármaco que queda por absorberse a un tiempo  $t$  y  $A_0$  es la dosis administrada que, si se ha utilizado la vía oral por ejemplo, es preferible representar por  $FD$ , la fracción de la dosis absorbida. Luego, la fracción que queda por absorberse a tiempo  $t$  es igual a  $FD - fA$ , por lo que la ecuación [2.62], realizando las sustituciones correspondientes, queda representada por:

$$\frac{FD - fA}{FD} = e^{-k_a t} \quad [2.105]$$

o bien:

$$1 - \frac{fA}{FD} = e^{-k_a t} \quad [2.106]$$

lo que es igual a:

$$1 - \frac{fA}{fA_\infty} = e^{-k_a t} \quad [2.107]$$

que expresada en forma logarítmica da:

$$\log\left(1 - \frac{fA}{fA_\infty}\right) = \frac{-k_a t}{2,303} \quad [2.108]$$

y al representar  $\log(1 - fA/fA_\infty)$  versus  $t$  se obtiene una línea recta cuya pendiente es igual a  $-k_a/2,303$ , de donde podemos caracterizar la constante de velocidad de absorción. Para dar mayor exactitud a los resultados, conviene tomar  $t_n$  en vez de  $t$ , es decir, el tiempo intermedio entre las recolecciones de orina, así como en la aplicación de la ecuación [2.103] se debe tomar la media aritmética entre las cantidades excretadas entre los intervalos,  $E_n$ .

#### 4. Método de Pidgeon y Pitlick<sup>(21)</sup>

Estos autores han descrito un método para calcular la constante de velocidad de pérdida del fármaco desde el sitio de absorción para el modelo de un compartimiento. El método se basa en la relación entre el  $t_{n\acute{e}x}$  y la cantidad de fármaco excretado después que se ha alcanzado esta velocidad máxima de excreción mediante la ecuación siguiente:

$$k_a = \frac{1}{t_{\max}} \ln \frac{X_{u \max}}{K Au|_{t_{\max}} - X_{u \max}} + K \quad [2.109]$$

en esta ecuación:

$k_a$  representa la suma de todas las constantes de velocidad de primer orden que dan cuenta de la pérdida de fármaco desde el sitio de absorción.

$X_{u \max}$  = velocidad de excreción a  $t_{\max}$ .

$Au|_{t_{\max}}^{\infty}$  = cantidad de fármaco excretado en forma inalterada por la orina después de  $t_{\max}$ .

El método, según los autores, es rápido y de fácil aplicación. En el empleo de datos de excreción urinaria demuestra ser particularmente ventajoso, pues se evita la necesidad de obtener muestras de orina a intervalos frecuentes durante la fase de absorción del fármaco.

# 3

## REGIMENES DE DOSIFICACION

Para que un fármaco pueda ejercer una acción terapéutica debe alcanzar, en el sitio de acción, una concentración efectiva y mantenerse constante durante un tiempo adecuado, de modo que permita una terapia continua. Como se ha señalado en los capítulos precedentes, el nivel sanguíneo no puede mantenerse constante debido a que apenas ingresado al organismo el fármaco, éste comienza a ser eliminado por diferentes mecanismos de tal suerte que la concentración alcanzada inicialmente desciende a niveles subclínicos con una velocidad que es característica para cada fármaco. El sistema de administración ideal lo constituye, sin duda, la infusión intravenosa continua, en la cual el medicamento se administra de manera que el paciente recibe exactamente la cantidad que necesita para mantener el nivel sanguíneo requerido y obtener la respuesta deseada.

Todos los modelos o diseños de dosificación tratan de ceñirse a este principio, con el fin de administrar una dosis que eleve rápidamente el nivel plasmático del fármaco y en seguida mantenerlo sin fluctuaciones demasiado considerables como para provocar síntomas tóxicos o indeseables o que las fluctuaciones desciendan por debajo de los niveles terapéuticos. Existe, por lo tanto, una concentración apropiada de fármaco en los fluidos del organismo, la cual puede fluctuar dentro de márgenes estrechos de un individuo a otro. Esta concentración se denomina *concentración efectiva mínima* (CEM) y es propia de cada fármaco.

45

Existe, además, una zona terapéutica definida por un nivel máximo, más allá de la cual se corre el riesgo de que se produzcan manifestaciones tóxicas, y un nivel mínimo bajo el cual no existiría concentración adecuada para obtener una respuesta farmacológica. La seguridad en el manejo de fármacos se basa, en la mayoría de los casos, en establecer los niveles efectivos y los niveles tóxicos. El *índice terapéutico* es la relación entre la concentración plasmática tóxica y la concentración efectiva. Este índice tiene valores muy bajos en aquellos fármacos en los cuales la dosis tóxica está muy cercana a la dosis efectiva; en cambio, en los fármacos cuyos niveles tóxicos y efectivos están muy alejados, el índice terapéutico alcanza valores muy altos, como sucede con el metapirileno, cuyo índice es de alrededor de 20.000. En contraste, fármacos como la procainamida y la quinidina poseen un índice terapéutico de 1,5 aproximadamente.

Los esquemas de dosificación deben considerar, desde luego, la velocidad de eliminación del fármaco o el tiempo medio de eliminación y por lo menos dos variables: la magnitud de la dosis simple administrada y la frecuencia con que esta dosis es repetida, lo que generalmente se denomina *intervalo de dosificación o de administración* y que en términos farmacocinéticos se expresa por la letra griega  $\tau$  (tau).

Los límites de fluctuación del nivel del fármaco en el cuerpo entre los intervalos de dosificación dependen de varios factores. Para una velocidad de eliminación determinada, mientras más rápida es la absorción mayor es la fluctuación. Cuando la absorción es muy rápida, el total de la dosis penetra a la circulación en breve tiempo, el nivel sanguíneo es alto al comienzo y luego disminuye con rapidez, mientras que si la absorción es lenta, el nivel sanguíneo máximo se alcanza en forma menos rápida, pero es más sostenido.

Para una velocidad de absorción determinada, las fluctuaciones son, obviamente, mayores mientras más rápida es la eliminación. En cambio, si la eliminación es lenta, el fármaco, en un régimen de administración de dosis repetidas, tiende a acumularse en el sistema con el riesgo de causar manifestaciones tóxicas. Por este motivo, cualquier alteración en la función eliminadora modifica también el régimen de administración con el objeto de mantener los niveles sanguíneos dentro de las concentraciones efectivas. Esto sucede especialmente con pacientes nefróticos en los cuales la capacidad excretora del riñón se encuentra disminuida.

## REGIMEN DE DOSIFICACION EN INDIVIDUOS CON FUNCION RENAL NORMAL

### Administración Intravenosa

46

En un sistema de administración de dosis múltiples el objetivo principal es, indudablemente, lograr este estado de equilibrio antes mencionado, manteniendo la CEM en un nivel estacionario con fluctuaciones mínimas dentro del rango terapéutico. Resulta obvio que si las dosis individuales son suficientemente grandes y los intervalos de dosificación cortos, la CEM se alcanzará en breve tiempo, pero la concentración continuará aumentando hasta alcanzar un nivel constante; los incrementos de dosis no producirán un aumento de este nivel a menos que se modifique la velocidad de administración. De este modo, la farmacocinética de la administración de dosis múltiples es semejante a la de una infusión intravenosa, exceptuando la fluctuación del nivel sanguíneo entre las dosis que es la característica en un sistema de administración de dosis múltiples. Las fluctuaciones son menores mientras más corto es el intervalo de dosificación y éste llega a ser nulo cuando  $\tau = 0$ , es decir, en el caso de una infusión intravenosa continua.

Cuando la eliminación de un fármaco obedece a una cinética de primer orden, puede aplicarse la ecuación [2.2]:

$$Q = Q_0 e^{-kt}$$

Si se considera  $\tau = t_{\frac{1}{2}}$ , resulta que:

$$Q = Q_0 e^{-k\tau}$$

$$Q = Q_0^{-k\left(\frac{0.693}{k}\right)}$$

$$Q = Q_0/2$$

[3.1]

Por lo tanto, si se supone que la dosis inicial del fármaco fue la necesaria para lograr una concentración sanguínea de 10 mg/l, luego de transcurrido un  $\tau$  (un  $t_{\frac{1}{2}}$ ), ésta disminuirá a 5 mg/l, de modo que para volver al nivel inicial es necesaria una dosis igual a la mitad de la dosis inicial, de acuerdo con la ecuación [3.1].

Al repetir las dosis conforme al esquema señalado, pueden presentarse las tres situaciones indicadas en la figura 22.

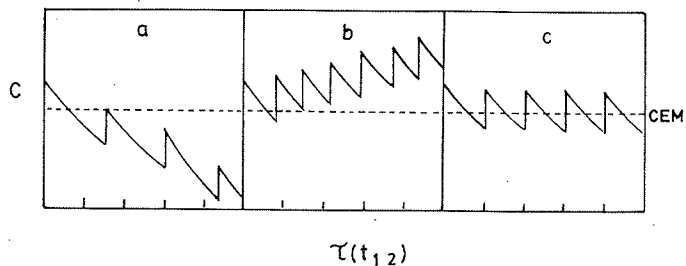


Fig. 22. Nivel sanguíneo de un fármaco administrado por vía intravenosa en dosis repetidas a diversos intervalos, expresados como vida media de eliminación: a)  $\tau > t_{\frac{1}{2}}$ ; b)  $\tau < t_{\frac{1}{2}}$ ; c)  $\tau = t_{\frac{1}{2}}$ .

En el primer caso (a) se repite la dosis del fármaco a intervalos que son mayores que la vida media de eliminación de éste. El fármaco, si bien con la primera dosis alcanza una concentración efectiva, desciende a concentraciones subclínicas con las dosis siguientes. El segundo caso (b) representa la situación contraria: la dosis se repite a intervalos que son inferiores al valor de la vida media y el fármaco tiende a acumularse en el organismo. La situación representada en el caso (c) es aquélla en la cual el fármaco se administra a dosis repetidas que son la mitad de la dosis inicial y a intervalos iguales a la vida media de eliminación de aquel y, por lo tanto, se mantiene una concentración que fluctúa, como en los casos anteriores, pero dentro de la CEM, lo cual representa la terapia ideal.

El problema reside en que no siempre se conoce el tiempo de eliminación de los fármacos e incluso si se conociera, resultaría difícil o incómodo aplicar un esquema de dosificación basado en los tiempos medios a menos que éstos tengan un valor apropiado para su utilización clínica. Lo que corrientemente se hace es seguir un régimen de dosificación a tiempos prefijados. Si se supone que  $Q_0$  es la cantidad de fármaco en la sangre en el momento de la inyección i. v. instantánea, se tiene que para esta primera dosis:

$$(Q_1)_{\text{máx}} = Q_0 \quad [3.2]$$

y la cantidad que queda en el cuerpo a un tiempo igual al término del intervalo de dosificación, en el momento de la administración de la segunda dosis, es:

$$(Q_1)_{\text{mín}} = Q_0 e^{-k\tau} \quad [3.3]$$

Al administrar una segunda dosis, igual a la primera, la cantidad aumenta a un nuevo máximo que es igual a la nueva dosis más la cantidad que queda en el cuerpo a cada instante:

$$(Q_2)_{\text{máx}} = Q_0 + Q_0 e^{-kT}$$

$$(Q_2)_{\text{máx}} = Q_0 (1 + e^{-kT}) \quad [3.4]$$

$$(Q_2)_{\text{mín}} = Q_0 (1 + e^{-kT}) e^{-kT}$$

$$(Q_2)_{\text{mín}} = Q_0 (e^{-kT} + e^{-2kT}) \quad [3.5]$$

Para una tercera dosis:

$$(Q_3)_{\text{máx}} = Q_0 (e^{-kT} + e^{-2kT}) + Q_0$$

$$(Q_3)_{\text{máx}} = Q_0 (1 + e^{-kT} + e^{-2kT}) \quad [3.6]$$

$$(Q_3)_{\text{mín}} = Q_0 (1 + e^{-kT} + e^{-2kT}) e^{-kT}$$

$$(Q_3)_{\text{mín}} = Q_0 (e^{-kT} + e^{-2kT} + e^{-3kT}) \quad [3.7]$$

Para  $n$  dosis:

48

$$(Q_n)_{\text{máx}} = Q_0 [1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-(n-1)kT}] \quad [3.8]$$

$$(Q_n)_{\text{mín}} = Q_0 (e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT}) \quad [3.9]$$

Las ecuaciones [3.8] y [3.9] representan una serie geométrica que, una vez resueltas, llevan a:

$$(Q_n)_{\text{máx}} = Q_0 \left( \frac{1 - e^{-nkT}}{1 - e^{-kT}} \right) \quad [3.10]$$

$$(Q_n)_{\text{mín}} = Q_0 \left( \frac{1 - e^{-nkT}}{1 - e^{-kT}} \right) e^{-kT} \quad [3.11]$$

luego:

$$(Q_n)_{\text{mín}} = (Q_n)_{\text{máx}} e^{-kT} \quad [3.12]$$

Estas ecuaciones expresadas desde el punto de vista de la concentración adoptan la forma siguiente:

$$(C_n)_{\text{máx}} = \frac{Q_0}{Vd} \left( \frac{1 - e^{-nkT}}{1 - e^{-kT}} \right) \quad [3.13]$$

$$(C_n)_{\text{mín}} = (C_n)_{\text{máx}} e^{-kT} \quad [3.14]$$

Tras numerosas dosis  $n \rightarrow \infty$  y se logra el nivel estacionario, donde:

$$(Q_{\infty})_{\text{máx}} = \frac{Q_0}{1 - e^{-k\tau}} \quad [3.15]$$

$$(Q_{\infty})_{\text{mín}} = \frac{Q_0 e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \quad [3.16]$$

$$(C_{\infty})_{\text{máx}} = \frac{Q_0}{Vd(1 - e^{-k\tau})} \quad [3.17]$$

$$(C_{\infty})_{\text{mín}} = \frac{Q_0 e^{-k\tau}}{Vd(1 - e^{-k\tau})} \quad [3.18]$$

Un parámetro muy útil en los cálculos de regímenes de dosificación es la concentración promedio en estado estacionario, definida por la ecuación de Wagner y colaboradores:<sup>(22)</sup>

$$\bar{C} = \frac{FD}{Vd K \tau} \quad [3.19]$$

la cual, en el caso de un régimen de dosis múltiples por vía i. v., donde  $F = 1$ , es:

$$\bar{C} = \frac{Q_0}{Vd K \tau} \quad [3.20]$$

En la aplicación de esta ecuación es esencial que la farmacocinética sea lineal en todas las concentraciones alcanzadas hasta llegar al estado estacionario y que  $\tau$  sea constante para todo el régimen de administración.

La integración de la ecuación [3.18] conduce a:

$$\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_{\infty} dt = \frac{Q_0}{Vd K} \quad [3.21]$$

ecuación en la cual la integral representa el área bajo la curva entre dos intervalos de administración  $\tau_1$  y  $\tau_2$  (Fig. 23).

Cuando se administra una dosis única por vía i. v. rápida, la ecuación que describe el proceso de eliminación está dada por

$$C = C_0 e^{-kt}$$

que también puede escribirse:

$$C = \frac{Q}{Vd} = \frac{Q_0}{Vd} e^{-kt} \quad [3.22]$$

la cual, por integración entre  $t = 0$  y  $t = \infty$ , da:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{Q_0}{Vd K} \quad [3.23]$$

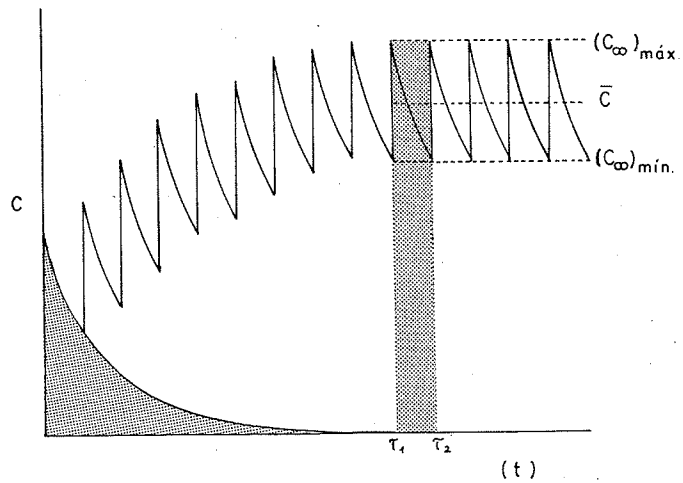


Fig. 23. Acumulación de fármacos en el organismo a consecuencia de una administración i.v. repetida a diversos intervalos. El  $ABC$  en el estado estacionario es equivalente al  $ABC$  para la administración única del fármaco, como se muestra en la parte sombreada.

50

La integral en esta ecuación representa el área bajo la curva de concentración sanguínea entre  $t = 0$  y  $t = \infty$ . En consecuencia:

$$\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_{\infty} dt = \int_0^{\infty} C dt \quad [3.24]$$

En otras palabras, el área bajo la curva después de una dosis i.v. equivale al área bajo la curva entre dos intervalos de administración en el estado estacionario (Fig. 23). Esto es importante, ya que como:

$$\bar{C} = \frac{\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_{\infty} dt}{\tau} \quad [3.25]$$

para predecir la concentración promedio en el estado estacionario basta conocer el área bajo la curva total obtenida después de una dosis única por vía i.v., la cual puede calcularse, a su vez, conociendo  $C_0$  y  $K$ , según la ecuación [2.90].

La ecuación [3.19] indica que  $\bar{C}$  es directamente proporcional a la dosis, siempre que el fármaco no presente una cinética dependiente de la dosis. Si la ecuación [3.20] es aplicable, la pendiente de la recta en la representación de  $C$  versus dosis es igual a  $1/VdK\tau$ , de donde puede obtenerse  $VdK$ , la depuración total del fármaco. Por otra parte, la relación entre la pendiente obtenida de un gráfico como el antes mencionado en una administración extravascular y la obtenida en una administración i.v. nos proporciona  $F$ , la fracción de la dosis absorbida por la vía extravascular.



Según la ecuación [3.19],  $\bar{C}$  es inversamente proporcional a la vida media biológica del fármaco. Como ésta suele presentar una considerable variación entre un sujeto y otro en determinados fármacos, debe esperarse también una variación en los niveles plasmáticos promedios de éstos. Como  $t_{\frac{1}{2}} = 0,693/K$ , la ecuación [3.19] expresada en función de  $t_{\frac{1}{2}}$  es:

$$Vd\bar{C} = \frac{1,44 Q_0 t_{\frac{1}{2}}}{\tau} \quad [3.26]$$

ecuación en la cual  $Vd\bar{C}$  es la cantidad promedio del fármaco en el cuerpo durante el intervalo de dosificación en el estado estacionario. Luego, cuando  $\tau = t_{\frac{1}{2}}$ ,  $Vd\bar{C}$  es igual a 1,44 veces la dosis. Si la vida media de eliminación de un fármaco es de 36 h y se administra una dosis de éste cada 8 h, se produce una acumulación en el organismo hasta que se logra el estado estacionario y en este momento se tiene, de acuerdo con la ecuación [3.26], 6,48 veces la dosis del fármaco. Estas consideraciones permiten hacer una estimación inicial de la concentración promedio en el estado estacionario conociendo la vida media biológica y el volumen de distribución del fármaco. Estas ecuaciones tienen una limitación: no permiten conocer la concentración máxima ni la mínima en el estado estacionario, es decir, la fluctuación del nivel plasmático.

#### Fración del Nivel Estacionario ( $f_{ee}$ )

Al administrar un fármaco conforme a un régimen de dosis múltiples, aquél se acumula en el cuerpo. Durante cualquier intervalo de dosificación, la concentración plasmática, antes de alcanzar el estado estacionario, queda definida por:

$$\bar{C}_n = \frac{\int_{\tau_0}^{\tau_n} C_n dt}{\tau} \quad [3.27]$$

ecuación en la cual la integral expresa el área bajo la curva luego de  $n$  intervalos. Al integrar la ecuación [3.14], que define el nivel plasmático para  $n$  intervalos, se obtiene:

$$\int_{\tau_0}^{\tau_n} C_n dt = \frac{Q_0}{VdK} (1 - e^{-nK\tau}) \quad [3.28]$$

luego:

$$\bar{C}_n = \frac{Q_0}{Vd K \tau} (1 - e^{-nK\tau}) \quad [3.29]$$

y como  $\bar{C} = Q_0/VdK\tau$  (ecuación [3.20]):

$$\bar{C}_n = \bar{C}(1 - e^{-nK\tau}) \quad [3.30]$$

y:

$$\frac{\bar{C}_n}{\bar{C}} = 1 - e^{-nK\tau} = f_{ee} \quad [3.31]$$

ecuación que es útil para calcular la extensión de la acumulación del fármaco en el organismo y el tiempo requerido para alcanzar cierta fracción del estado estacionario,  $n\tau$ , ya que:

$$e^{-nK\tau} = 1 - f_{ee} \quad [3.32]$$

$$-nK\tau = \ln(1 - f_{ee}) \quad [3.33]$$

$$n = \frac{\ln(1 - f_{ee})}{-K\tau} = \frac{2,303 \log(1 - f_{ee})}{-K\tau} \quad [3.34]$$

$$n\tau = \frac{2,303 \log(1 - f_{ee})}{-K} \quad [3.35]$$

Las ecuaciones [3.34] y [3.35] dan el número de dosis y el tiempo para alcanzar una fracción del estado estacionario, respectivamente.

#### Acumulación de Fármacos en el Organismo

El término acumulación, según una definición cualitativa, es: "la cantidad de fármaco en el organismo, después de la administración repetida de una dosis, es más alta que luego de la administración de una sola dosis". De acuerdo con esta definición, sólo es posible la acumulación después de una administración repetida de un fármaco. Wagner<sup>(23)</sup> expresa la acumulación mediante el "índice de acumulación",  $R_A$ :

$$R_A = \frac{\text{Cantidad promedio de fármaco en el cuerpo durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario}}{\text{Cantidad promedio de fármaco absorbido (o administrado por vía i. v.) después de una dosis simple.}}$$

En el caso de un modelo de un compartimiento abierto:

$$R_A = \frac{1}{K\tau} \quad [3.36]$$

Como se ha señalado antes, en un régimen de dosificación en el cual se administra la mitad de la dosis inicial a intervalos iguales a la vida media biológica del fármaco, se obtendrá un nivel estacionario. En este caso,  $R_A = 1,443$ , de modo que cualquier régimen de dosificación en el cual  $R_A$  sea mayor que esta cifra, producirá una acumulación del fármaco en el organismo.

El índice de acumulación permite conocer la extensión de la acumulación de un fármaco conforme a un régimen propuesto o la magnitud del cambio si se varía el régimen. Por ejemplo, si se administra un fármaco que tiene una vida media biológica de 24 h ( $K = 0,0289 \text{ h}^{-1}$ ) y se repite la dosis cada 24 h, el  $R_A$  es 1,443. En cambio, si se repite la dosis cada 8 h, el  $R_A$  es 4,32, lo cual significa que la acumulación se triplica con este último régimen.

## Dosis Múltiples en Procesos de Absorción de Primer Orden

Si la absorción es lo suficientemente rápida en relación con la eliminación, las ecuaciones ideadas para administraciones i.v. rápidas o instantáneas pueden emplearse en una primera aproximación para obtener los parámetros deseados. Se obtienen cálculos más precisos mediante ecuaciones que incluyen los valores de absorción (ecuación [2.67]).

Cuando las dosis se repiten a intervalos definidos por  $\tau$ , la ecuación para  $n$  dosis es:

$$C_n = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} \left[ \left( \frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt} - \left( \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \quad [3.37]$$

en la cual  $t$  es el tiempo desde 0 a  $\tau$  durante un intervalo de dosificación. Cuando se logra el estado estacionario, el nivel sanguíneo para  $n = \infty$  puede ser descrito por:

$$C_\infty = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt} - \left( \frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \quad [3.38]$$

ecuación que integrada entre  $\tau_1$  y  $\tau_2$  da:

$$\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_\infty dt = \frac{FD}{VdK} \quad [3.39]$$

53

en que la integral representa el área bajo la curva en un intervalo de dosificación en el estado estacionario después de infinitas dosis por vía extravascular. Esta es idéntica a la ecuación [2.75] que representa el área bajo la curva de tiempo 0 a  $\infty$  luego de una dosis simple.

Para calcular la concentración promedio en el estado estacionario puede aplicarse la ecuación [3.19], en la cual  $FD$  es la fracción de la dosis que se absorbe. Es difícil determinar esta fracción a menos que se comparen los parámetros farmacocinéticos obtenidos en una administración extravascular con los logrados en una administración i.v.

## REGIMEN DE DOSIFICACION EN INDIVIDUOS CON INSUFICIENCIA RENAL

El estado de alteración de la función renal produce cambios en la velocidad de eliminación y, por ende, en la vida media biológica de los fármacos. Por esto, el régimen de dosificación diseñado para un individuo normal puede resultar inadecuado en pacientes con insuficiencia renal, en los cuales la filtración glomerular no se realiza con la misma rapidez que en un enfermo en que esta función sea normal. El riesgo de retención de fármacos por deficiente eliminación renal se manifiesta solamente en aquellos fármacos que son excretados principalmente por el riñón; por ejemplo, cuando la cantidad de fármaco excretado en forma inalterada por la orina es superior a un 50%

de la cantidad absorbida.<sup>(24)</sup> Aquellos principios activos que son eliminados por la bilis, el tracto gastrointestinal, los pulmones o por metabolismo hepático, no plantean problemas de dosificación en pacientes nefróticos.

Además de la reducción de la velocidad de excreción urinaria, una función renal deficiente puede causar alteraciones en la distribución de algunos fármacos al debilitarse la unión a las proteínas plasmáticas de éstos. Una consecuencia farmacocinética de esta baja o débil unión a las proteínas plasmáticas es la alteración en el volumen de distribución del fármaco comparado con el observado en pacientes en que la capacidad de unión a las proteínas es normal. Esto se traduce en un aumento del volumen de distribución y la disminución de la concentración plasmática del fármaco, como ha sido comprobado con la fenitoína.<sup>(25)</sup> En cambio, en aquellos fármacos que no se unen significativamente a las proteínas plasmáticas pero sí a otros tejidos, como es el caso de la digoxina, el volumen de distribución es más bajo que el encontrado en individuos normales.<sup>(26)</sup>

54 Resulta prácticamente imposible predecir con exactitud los parámetros farmacocinéticos de un fármaco en un paciente nefrótico. Esta predicción puede realizarse únicamente midiendo la concentración del fármaco en el plasma o, en algunos casos, en la orina o saliva, en función del tiempo. Sin embargo, pueden hacerse estimaciones razonables de la depuración total de un fármaco en un paciente con insuficiencia renal si se conoce su depuración de creatinina.

Orme y Cutler<sup>(27)</sup> proponen que se determine el tiempo medio de eliminación en el paciente nefrótico y, de acuerdo con este valor, se establezca un régimen de administración. Por ejemplo, la kanamicina es un antibiótico cuya vida media de eliminación es de 4 h como promedio en individuos normales. En éstos, un régimen adecuado consiste en administrar 7 mg/kg como dosis inicial, seguido de 3,5 mg/kg cada 4 h. Sin embargo, si bien el mismo esquema debiera ser aplicado a individuos nefróticos, es decir, administrar la mitad de la dosis inicial durante cada vida media del fármaco, es preciso establecer cuál es esta vida media de eliminación en el paciente en particular conforme a la ecuación de Orme y Cutler.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{(\text{dosis de mantención en mg/kg})(\text{peso corporal en kg})}{\text{depuración de creatinina}} \quad [3.40]$$

Según esta ecuación, para el paciente con una depuración de creatinina de 10 ml/min y un peso de 70 kg, la vida media de eliminación de la kanamicina es de 24 h aproximadamente. De esto se concluye que, para mantener el valor plasmático dentro del nivel del estado estacionario, debiera administrarse a este paciente, una dosis de mantención de 3,5 mg/kg cada 24 h.

Este tipo de esquema es difícil de aplicar a todos los fármacos. De ahí que existan numerosas técnicas para ajustar los regímenes de dosificación en enfermos con insuficiencia renal, pero en la mayoría de ellas se emplean valores del tiempo medio de eliminación o de la constante de

velocidad de eliminación en el supuesto de que en la depuración renal del fármaco no influye la enfermedad renal y que el grado de reducción de la depuración renal del fármaco es proporcional al grado de reducción de la depuración de creatinina endógena. <sup>(28,29)</sup>

Un método basado en el control del nivel sanguíneo o plasmático ha sido descrito por varios autores, <sup>(30,31)</sup> basándose en la ecuación de la concentración de equilibrio del fármaco en el plasma durante el estado estacionario:

$$C_{ee} = \frac{(DM)(FD)}{K Vd \tau} \quad [3.41]$$

ecuación en la cual  $DM$  es la dosis de mantención administrada a cada intervalo  $\tau$  y  $FD$  es la fracción de la dosis absorbida. Si la cantidad de fármaco en el cuerpo en el estado de equilibrio es  $Q_{ee}$ , se tiene que:

$$Q_{ee} = C_{ee} Vd \quad [3.42]$$

Como  $1/K = 1,44 t_{\frac{1}{2}}$ , la substitución en la ecuación [3.41] da:

$$Q_{ee} = \frac{1,44 t_{\frac{1}{2}} (DM)(FD)}{\tau} \quad [3.43]$$

donde  $t_{\frac{1}{2}}$  es el tiempo medio de eliminación del fármaco en individuos con función renal normal. Cuando ésta se encuentra alterada, se puede calcular el  $t_{\frac{1}{2}}$  respecto al paciente individual, que se puede simbolizar  $(t_{\frac{1}{2}})_r$ :

$$(t_{\frac{1}{2}})_r = \frac{t_{\frac{1}{2}}}{FE \left[ \frac{(Cl_{cr})_r - 1}{(Cl_{cr})_n} \right] + 1} \quad [3.44]$$

En esta relación,  $FE$  es la fracción del fármaco excretada por el riñón;  $(Dep_{cr})_r$  es la depuración de creatinina observado en el paciente nefrótico y  $(Dep_{cr})_n$  es la depuración de creatinina en un individuo normal (120-130 ml/min). Luego, la dosis de mantención corregida para un paciente nefrótico es:

$$(DM)_r = \frac{\tau Q_{ee}}{1,44 (t_{\frac{1}{2}})_r (FD)} \quad [3.45]$$

Giusti y Hayton <sup>(32)</sup> sugieren que si la constante de velocidad de eliminación se altera debido a una afección renal, la dosis debe reducirse o hay que aumentar el intervalo de administración para prevenir un aumento del nivel plasmático o evitar pasar a un nuevo estado estacionario. La dosis de mantención en un paciente nefrótico, basada en la constante de velocidad de eliminación, debe ser:

$$(DM)_r = D \left( \frac{K_r}{K} \right) \quad [3.46]$$

donde  $K_r$  es la constante de velocidad de eliminación del fármaco en el individuo con insuficiencia renal. En el ejemplo de la kanamicina mencionado anteriormente, la vida media de eliminación era de 4 h,  $K = 0,173 \text{ h}^{-1}$ . Cuando la depuración de creatinina llega a 10 ml/min,  $K_r = 0,029 \text{ h}^{-1}$ . Con este valor resulta que la dosis de mantención debiera ser de 1,17 mg/kg cada 4 h, en vez de 3,5 mg/kg como sería en el caso de un individuo normal.

Si se desea mantener constante la dosis, deberá alterarse el intervalo de administración, el cual pasa a ser:

$$\tau_r = \frac{K}{K_r} \quad [3.47]$$

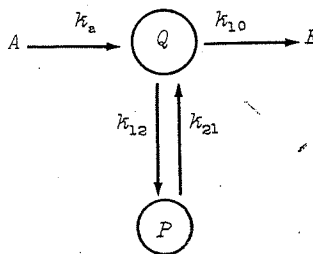
expresión en la cual  $\tau_r$  es el intervalo de administración en el paciente nefrótico. Refiriéndose siempre al caso de la kanamicina, éste pasa a ser de 24 h, lo cual coincide con el valor calculado mediante la ecuación [3.25].

## MODELOS MULTICOMPARTIMENTALES

El modelo abierto de un compartimiento no representa adecuadamente las verdaderas características de distribución de la mayoría de los fármacos. La distribución instantánea no es posible debido a que los fármacos poseen diferentes grados de afinidad con los tejidos, órganos y fluidos de distribución y, por lo tanto, diferentes velocidades de equilibrio. Los tejidos de gran irrigación, como el hígado, los riñones, los pulmones, etc. logran el estado de equilibrio en forma muy rápida, mientras que los tejidos como el óseo, las grasas, los cartílagos, etc. alcanzan ese estado en forma más lenta, según la solubilidad del fármaco en esos tejidos. Teóricamente, al menos, cada tejido forma un compartimiento individual que tiene relaciones de intercambio con el compartimiento central (sangre) independiente de los otros tejidos.

## EL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS

Uno de los modelos más comunes, adaptable a la mayoría de los fármacos, es el modelo de dos compartimientos en el cual los tejidos del cuerpo se clasifican en dos categorías: los que se equilibran instantáneamente o casi instantáneamente y los que requieren algún tiempo para lograr el equilibrio. Un modelo de esta naturaleza puede ser esquematizado de la siguiente manera:



Esquema 5

La utilización de este modelo supone que:

- el organismo está constituido por dos compartimientos: uno  $Q$ , llamado compartimiento central, y otro  $P$  denominado periférico o tisular,

- la cantidad de fármaco  $A$  llega al compartimiento central a una velocidad caracterizada por la constante  $k_a$  y en seguida se distribuye en el compartimiento periférico de manera reversible y de acuerdo con las constantes de velocidad  $k_{12}$  y  $k_{21}$  que caracterizan el paso del fármaco desde el compartimiento central hasta el periférico y desde éste hasta el central, respectivamente.

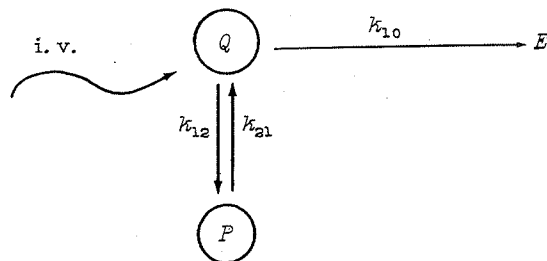
- la eliminación del fármaco se realiza a partir del compartimiento central, proceso definido por la constante de velocidad de primer orden  $k_{10}$ .

En este modelo, el fármaco llega al compartimiento central donde se distribuye con rapidez y luego pasa al compartimiento periférico. La velocidad de distribución en este último compartimiento es función de varios factores, tales como la velocidad de circulación sanguínea, el grado de irrigación y el coeficiente de partición del fármaco entre los dos compartimientos.

#### CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN EL CASO DE UNA INYECCION INTRAVENOSA INSTANTANEA

##### 1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea

Cuando se administra un fármaco por vía intravenosa rápida, el análisis farmacocinético comienza con la suposición de que existe una solución uniforme de éste en el compartimiento central. El modelo que ilustra la distribución del fármaco entre ambos compartimientos puede ser representado por el esquema siguiente:



Esquema 6

58

El tiempo que tarda en alcanzar el equilibrio depende del grado de afinidad del fármaco con el tejido o los tejidos que componen el compartimiento periférico. Si se representa el logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo se obtiene una curva biexponencial como la de la figura 24.

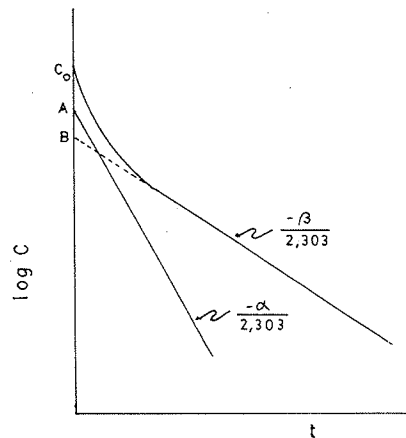


Fig. 24. Logaritmo de la concentración *versus* tiempo, de acuerdo con el modelo de dos compartimientos.



La primera parte de la curva corresponde a la fase de distribución. Cuando esta fase se completa y se logra el equilibrio, se obtiene una línea recta con una inclinación igual a  $-\beta/2,303$  y una ordenada en el origen, obtenida por extrapolación a tiempo inicial ( $t = 0$ ), igual a  $B$ . Al resolver la curva en sus dos componentes por el método de los residuales, se obtiene una segunda línea recta con una inclinación definida por  $-\alpha/2,303$  y una ordenada en el origen igual a  $A$ .

Esta curva biexponencial queda definida por la ecuación:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad [4.1]$$

donde los valores de  $A$  y  $B$  se expresan por las relaciones siguientes:

$$A = \frac{Q_0(\alpha - k_{21})}{Vc(\alpha - \beta)} \quad [4.2]$$

$$B = \frac{Q_0(k_{21} - \beta)}{Vc(\alpha - \beta)} \quad [4.3]$$

donde  $Vc$  es el volumen de distribución del compartimiento central.

$$C_0 = A + B \quad [4.4]$$

Los valores de  $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  pueden deducirse a partir de los gráficos correspondientes a los resultados experimentales. Las constantes  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $k_{10}$  están definidas por las siguientes relaciones:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad [4.5]$$

$$\alpha\beta = k_{21}k_{10} \quad [4.6]$$

$$\alpha = \frac{1}{2} \left[ k_{12} + k_{21} + k_{10} + \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_{21}k_{10}} \right] \quad [4.7]$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left[ k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4k_{21}k_{10}} \right] \quad [4.8]$$

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{C_0}{k_{10}} = \frac{\text{Dosis}}{Vd k_{10}} \quad [4.9]$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad [4.10]$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \quad [4.11]$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} = \frac{\alpha\beta}{k_{10}} \quad [4.12]$$

Como se ha señalado ya, los valores de  $A$ ,  $\alpha$ ,  $B$  y  $\beta$  pueden deducirse de la curva biexponencial representada por la figura 24.

a)  $\beta$ , de la pendiente del tramo lineal del gráfico de concentración plasmática en función del tiempo, ya que al alcanzarse el equilibrio de distribución, la ecuación [4. 1] adopta la forma siguiente:

$$C = B e^{-\beta t} \quad [4. 13]$$

lo cual significa que la expresión semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo corresponde a un gráfico cuyo tramo terminal es una línea recta con pendiente  $-\beta/2, 303$ .

b)  $B$ , de la intersección de la recta obtenida, anteriormente, en la fase de eliminación, con el eje de las ordenadas, de acuerdo con la ecuación [4. 13].

c) la diferencia entre las ecuaciones [4. 1] y [4. 13] proporciona los valores de concentración residual correspondiente a los tiempos anteriores al equilibrio entre los compartimientos:

$$C_R = A e^{-\alpha t} \quad [4. 14]$$

por lo que el gráfico de  $\log C_R$  versus  $t$  origina una línea recta cuya pendiente es  $-\alpha/2, 303$ .

60

d) de la intersección de la recta anterior en el eje de las ordenadas, se obtiene  $A$ .

Las constantes  $\alpha$  y  $\beta$ , llamadas constantes híbridas, engloban las diferentes fases de la repartición del fármaco en el organismo, a saber: por una parte, la distribución y el equilibrio entre el compartimiento central y el compartimiento periférico y, por otra, la eliminación desde el compartimiento central.

Riegelman y colaboradores<sup>(33)</sup> puntualizan que es incorrecto designar a  $\beta$ , la constante de velocidad lenta del proceso, como constante de eliminación, lo que es corriente en la literatura. Es más apropiado llamarla *constante de velocidad de disposición*, ya que implica los procesos de distribución y eliminación. Para ilustrar la relación entre la verdadera constante de velocidad de eliminación  $k_{10}$  y  $\beta$ , basta tomar la ecuación [4. 9] y expresarla en la forma siguiente:

$$k_{10} = \frac{C_0}{A/\alpha + B/\beta} \quad [4. 15]$$

La constante  $\beta$  describe la desaparición del fármaco desde el compartimiento central por excreción o por metabolismo o por distribución a otro compartimiento. En cambio, la constante  $k_{10}$  describe la eliminación del fármaco desde el compartimiento central. Por este motivo, la vida media biológica es igual a  $0, 693/\beta$ .

$A/\alpha$  es, a menudo, despreciable en relación con la magnitud de  $B/\beta$  y la ecuación [4. 15] puede reducirse a la expresión siguiente:

$$k_{10} = \frac{C_0}{B} \beta \quad [4.16]$$

La relación  $C_0/B$  varía de un fármaco a otro, pero a menudo se sitúa entre valores de 1,5 a 2,5. Sin embargo, en fármacos que se distribuyen en gran proporción fuera del compartimiento central, suelen encontrarse constantes de proporcionalidad mucho más grandes. Por ejemplo, la digoxina posee un  $k_{10}$  por lo menos 15 a 40 veces más grande que  $\beta$ .<sup>(34)</sup>

#### Nivel de fármaco en el compartimiento periférico

La ecuación diferencial que describe la velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en el compartimiento periférico puede representarse por:

$$\frac{dP}{dt} = k_{12}Q - k_{21}P \quad [4.17]$$

ecuación que por integración lleva a:

$$P = \frac{k_{12}Q_0}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad [4.18]$$

que describe la evolución de la cantidad de fármaco en el compartimiento periférico después de una administración i. v. De acuerdo con esta ecuación, existe una fase rápida descrita por la constante  $\alpha$  que corresponde a la entrada del fármaco al compartimiento periférico. Como, por definición,  $\alpha \gg \beta$  el término  $e^{-\alpha t}$  tiende a cero y la ecuación se reduce a:

$$P = \frac{k_{12}Q_0}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [4.19]$$

luego, la pendiente de la fase terminal en un gráfico de  $\log P$  versus  $t$  es igual a  $-\beta/2,303$ . Esto quiere decir que en la fase de posdistribución la cantidad de fármaco en el plasma y en el compartimiento periférico declinan en forma paralela (véase la ecuación [4.13]).

#### 2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria

Si se considera el esquema 6, la constante de eliminación desde el compartimiento central,  $k_{10}$ , es la suma de las constantes individuales de velocidad que caracterizan otros procesos paralelos de eliminación. La velocidad de excreción del fármaco intacto por la orina puede expresarse por la ecuación:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [4.20]$$

donde  $k_e$  es la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco intacto o no metabolizado. Como el valor de  $Q$  puede deducirse de las ecuaciones [4.1], [4.2] y [4.3], resulta:

$$Q = \frac{Q_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{Q_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [4.21]$$

que, por substitución en la ecuación [4.20], conduce a:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e Q_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_e Q_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [4.22]$$

o bien:

$$\frac{dE}{dt} \approx \frac{\Delta E}{\Delta t} = A' e^{-\alpha t} + B' e^{-\beta t} \quad [4.23]$$

donde:

$$A' = \frac{k_e Q_0(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \quad [4.24]$$

$$B' = \frac{k_e Q_0(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \quad [4.25]$$

62

Las ecuaciones [4.21] y [4.22] expresan la velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado. El análisis de esta curva biexponencial revela que la velocidad de excreción aumenta, alcanza un máximo y, luego, disminuye exponencialmente. Esto último sucede cuando a un tiempo finito,  $e^{-\alpha t}$  tiende a un valor nulo, ya que  $\alpha \gg \beta$ . La figura 25 representa esta situación e indica que  $\beta$  puede calcularse de la fase de decrecimiento exponencial lograda una vez que se alcanza el equilibrio de distribución.

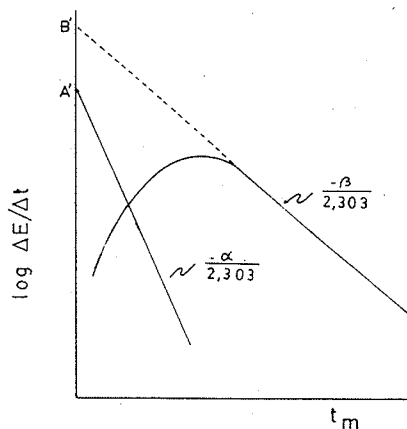


Fig. 25. Velocidad de excreción urinaria en función del tiempo medio entre los intervalos de recolección de muestras de orina en un modelo de dos compartimientos.

La constante  $\alpha$  puede obtenerse aplicando la técnica de los residuales como también se indica en la figura 25. De esta misma figura se obtienen las ordenadas en el origen  $A'$  y  $B'$ , cuya suma conduce a:

$$A' + B' = \frac{k_e Q_0 \alpha - k_e Q_0 k_{21} + k_e Q_0 k_{21} - k_e Q_0 \beta}{\alpha - \beta}$$

y, finalmente, a:

$$A' + B' = k_e Q_0 \quad [4.26]$$

o bien:

$$k_e = \frac{A' + B'}{Q_0} \quad [4.27]$$

de modo que, como se conoce la dosis inyectada,  $Q_0$ , se puede calcular la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado,  $k_e$ . Las restantes constantes también pueden calcularse con los datos obtenidos de la figura 25, ya que:

$$k_{21} = \frac{A'\beta + B'\alpha}{A' + B'} \quad [4.28]$$

y  $k_{12}$  se obtiene de acuerdo con la ecuación [4.11].

Otro método aplicable a la farmacocinética de fármacos excretados por la orina en forma no metabolizada es el método ARE, similar al descrito en el modelo de un compartimiento (pág. 11). La ecuación [4.20], por integración, conduce a:

$$E = \frac{k_e Q_0}{k_{10}} - \frac{k_e Q_0}{k_{10}} \left( \frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{\alpha - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [4.29]$$

63

la cual, para  $t = \infty$ , se reduce a:

$$E_\infty = \frac{k_e Q_0}{k_{10}} \quad [4.30]$$

de donde:

$$E_\infty - E = E_\infty \left( \frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{\alpha - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [4.31]$$

o bien:

$$E_\infty - E = A'' e^{-\alpha t} - B'' e^{-\beta t} \quad [4.32]$$

ecuación en la cual:

$$A'' = \frac{E_\infty (k_{10} - \beta)}{\alpha - \beta} \quad [4.33]$$

$$B'' = \frac{E_\infty (\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta} \quad [4.34]$$

Tenemos así una curva biexponencial representada por la figura 26 que expresa la cantidad de fármaco que queda por eliminarse en

función del tiempo. La fase de distribución queda indicada por la primera parte de la curva y, luego, cuando  $e^{-\alpha t}$  alcanza un valor nulo, origina una recta cuya pendiente es  $-\beta/2,303$ , de donde puede obtenerse el valor de  $\beta$ .

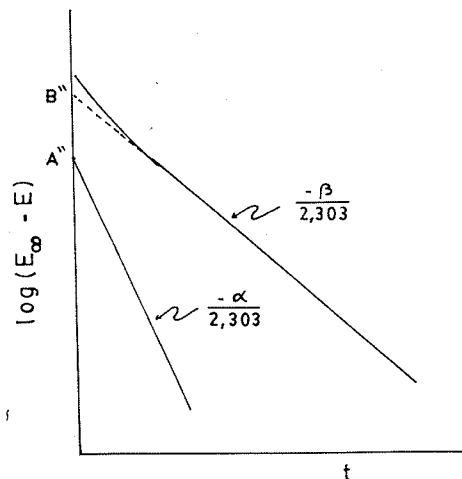


Fig. 26. Gráfico semilogarítmico de la cantidad de fármaco no metabolizado que permanece sin excretarse en función del tiempo, después de una administración intravenosa, en un modelo de dos compartimientos.

Si se aplica el método de los residuales se obtendrá el valor de  $\alpha$  y  $A''$ , mientras que  $B''$  se obtendrá de la extrapolación de la recta de la fase de postdistribución.

64

La suma de  $A'' + B''$  da el valor de  $E_\infty$ :

$$A'' + B'' = \frac{E_\infty(k_{10} - \beta) + E_\infty(\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta}$$

de donde:

$$A'' + B'' = E_\infty \quad [4.35]$$

luego

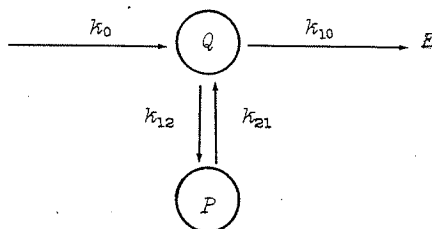
$$B'' = \frac{(A'' + B'')(\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta} \quad [4.36]$$

$$k_{10} = \frac{A''\alpha + B''\beta}{A'' + B''} \quad [4.37]$$

Las constantes  $k_{12}$  y  $k_{21}$  se obtienen de las ecuaciones [4.11] y [4.12], respectivamente.

#### CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN EL CASO DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA A VELOCIDAD CONSTANTE

El modelo que representa este caso se esquematiza como sigue:



Esquema 7

Tal como se señalara en relación con el modelo de un compartimiento, la concentración del fármaco en la sangre aumenta hasta alcanzar un estado estacionario. En un modelo de dos compartimientos, la variación de la cantidad de fármaco en el compartimiento central es:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - k_{10}Q - k_{12}Q + k_{21}P \quad [4.38]$$

ecuación que integrada y expresada en términos de concentración da:

$$C = \frac{k_0}{V_c k_{10}} \left( 1 - \frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} - \frac{\alpha - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [4.39]$$

la cual para  $t = \infty$  queda reducida a:

$$C_{\infty} = \frac{k_0}{V_c k_{10}} \quad [4.40]$$

Esta ecuación indica que la concentración de fármaco en el plasma alcanza un valor asintótico que es igual a la velocidad de infusión dividida por la depuración total. Se presenta un problema con las infusiones sin dosis inicial: se requiere demasiado tiempo para obtener una concentración que se aproxime a  $C_{\infty}$ , sobre todo en el caso de fármacos cuya vida media biológica es larga. Por este motivo, en la práctica se administra una dosis inicial para lograr un nivel terapéutico del fármaco en la sangre y, luego, se prosigue con una infusión con el fin de mantener el nivel constante. En este caso, la concentración del fármaco en el cuerpo está dada por la suma de las ecuaciones [4.1] y [4.39]. Los valores de la dosis inicial y la velocidad de infusión son críticas para determinar la evolución de la concentración plasmática del fármaco. Algunos autores<sup>(35)</sup> recomiendan que se use la relación  $Q_0 = k_0/k_{10}$  para determinar la dosis inicial a administrar, mientras que otros<sup>(36)</sup> recomiendan la relación  $Q_0 = k_0/\beta$ .

Wagner<sup>(37)</sup> ha sometido a estudio crítico estas dos relaciones y concluye que con el empleo de  $Q_0 = k_0/k_{10}$ , la concentración plasmática desciende rápidamente al comienzo, alcanza un mínimo y, luego, aumenta lentamente hasta lograr el equilibrio estacionario. En cambio, si se emplea la relación  $Q_0 = k_0/\beta$  la dosis es mayor y, al ser inyectada, la concentración desciende rápidamente por efecto de la distribución y, luego, se mantiene constante.

## CALCULO DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE ABSORCION DE PRIMER ORDEN

El modelo que representa esta situación farmacocinética es esencialmente el indicado por el esquema 5. La ecuación que describe este proceso cinético está dada por:

$$C = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} + A_3 e^{-k_a t} \quad [4.41]$$

donde:

$$A_1 = \frac{k_a FD}{V_c} \left[ \frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \right] \quad [4.42]$$

$$A_2 = \frac{k_a FD}{V_c} \left[ \frac{(k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right] \quad [4.43]$$

$$A_3 = \frac{k_a FD}{V_c} \left[ \frac{(k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad [4.44]$$

La constante de absorción en la mayoría de los fármacos administrados en forma fácil de absorber es mayor que la velocidad de eliminación y, como por definición  $\alpha \gg \beta$ , en algún momento los términos  $e^{-k_a t}$  y  $e^{-\alpha t}$  se aproximan a cero y la ecuación [4.41] se reduce a:

$$C = A_2 e^{-\beta t} \quad [4.45]$$

De ahí que el gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo represente una curva triexponencial cuyo tramo terminal es recto. Esta curva queda expresada en [4.45], de donde puede obtenerse el valor de  $\beta$ , ya que la pendiente de esta recta es  $-\beta/2,303$  y el valor de  $A_2$  se obtiene de la ordenada en el origen. Por el método de los residuales es posible obtener  $A_1$ ,  $A_3$  y  $k_a$ . Sin embargo, para muchos fármacos,  $k_a$  tiene una magnitud similar a  $\alpha$ , de modo que la fase de distribución no es observada después de la administración oral y las curvas de  $\log C$  versus  $t$  suelen aparecer como biexponenciales más que como triexponenciales; es decir, estas curvas dan la impresión de que el fármaco se distribuye conforme al modelo de un compartimiento en vez de uno de dos compartimientos. Por este motivo, en algunos casos es imprescindible recurrir a la inyección intravenosa para visualizar la fase  $\alpha$  ya que ésta no puede manifestarse por el método de los residuales debido a que se encuentra enmascarada por  $k_a$ .

De la integración de la ecuación [4.41] entre los límites de tiempo  $t = 0$  y  $t = \infty$  se obtiene el área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{A_1}{\alpha} + \frac{A_2}{\beta} + \frac{A_3}{k_a} \quad [4.46]$$

La substitución de los valores de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  conduce a otras equivalencias:



$$\int_0^{\infty} C \, dt = \frac{FD \, k_{21}}{V_c \, \alpha \beta} \quad [4.47]$$

$$\int_0^{\infty} C \, dt = \frac{FD}{V_c \, k_{10}} \quad [4.48]$$

#### METODO DE LOO Y RIEGELMAN

Loo y Riegelman<sup>(38)</sup> han ideado una ecuación para evaluar la cantidad absorbida de un fármaco que se distribuye conforme a un modelo bicompartimental. Es una modificación de la ecuación de Wagner y Nelson (ecuación [2.82]), pero que da resultados más reales pues el cuerpo se concibe como un sistema de dos compartimientos. La ecuación de Loo y Riegelman se expresa corrientemente por:

$$\frac{A_t}{V_d} = C_t + k_{10} \int_0^t C \, dt + C_p \quad [4.49]$$

donde  $C_t$  y  $C_p$  representan las concentraciones en el compartimiento central y el compartimiento periférico, respectivamente.  $C_p$  se evalúa a base de la ecuación diferencial que representa la velocidad de intercambio con el compartimiento periférico:

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{12}C - k_{21}C_p \quad [4.50]$$

67

Como  $k_{12}$  y  $k_{21}$  pueden determinarse a partir de los datos de concentración plasmática, si ésta se expresa en función del tiempo, la solución de la ecuación [4.50] se obtiene suponiendo que entre dos intervalos de tiempo,  $t_n$  y  $t_{n-1}$ , la curva de nivel plasmático es aproximadamente recta y, por lo tanto, es posible substituir  $C$  por  $C_{tn}$  basándose en la ecuación de la línea recta:

$$C_{t_n} = C_{t_{n-1}} + M \Delta t$$

donde:

$$t = t_n - t_{n-1}$$

$$C = C_{t_n} - C_{t_{n-1}}$$

$$M = \frac{\Delta C}{\Delta t}$$

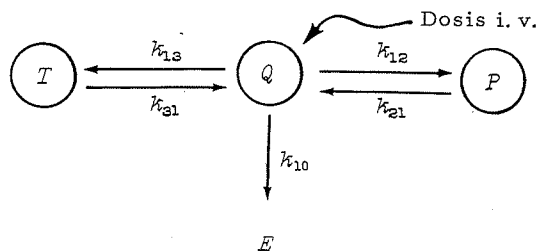
Se puede substituir ahora  $C$  por  $C_{tn}$  en la ecuación [4.50], la que después de la integración toma la forma:

$$(C_p)_{t_n} = \frac{k_{12}}{k_{21}} C_{t_{n-1}} (1 - e^{-k_{21} \Delta t}) + k_{12} \frac{\Delta C \Delta t}{2} + (C_p)_{t_{n-1}} e^{-k_{21} \Delta t} \quad [4.51]$$

Tal como en la Ecuación de Wagner y Nelson, se evalúa el área bajo la curva hasta  $t = t$  y, luego, el área hasta infinito dividiendo el último punto experimental por  $\beta$ .

### MODELOS TRICOMPARTIMENTALES

En estudios más rigurosos y precisos en cuanto a metódica analítica de la evolución de la concentración plasmática de un fármaco se analizan sistemas en los cuales éste se distribuye en compartimientos más profundos del organismo. El esquema más común representativo de este modelo es aquél en el cual, después de una administración i. v. del fármaco, éste se distribuye en dos compartimientos periféricos y es eliminado desde el compartimiento central:



Esquema 8

68

La ecuación que describe esta situación farmacocinética está dada por:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ge^{-\gamma t} \quad [4.52]$$

donde:

$$A = \frac{Q_0(k_{21} - \alpha)(\alpha - k_{31})}{V_c(\gamma - \alpha)(\alpha - \beta)} \quad [4.53]$$

$$B = \frac{Q_0(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \quad [4.54]$$

$$C = \frac{Q_0(k_{21} - \gamma)(k_{31} - \gamma)}{V_c(\gamma - \alpha)(\gamma - \beta)} \quad [4.55]$$

en las cuales  $\gamma > \alpha > \beta$ .

En consecuencia, el gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo, después de una inyección i. v., da origen a una curva triexponencial, desde donde, por el método de los residuales, pueden obtenerse los parámetros que caracterizan dicha curva, como se indica en la figura 27.

Algunos investigadores<sup>(29)</sup> han aplicado otros modelos tricompartmentales para describir la farmacocinética de algunos fármacos como el dicumarol, en el cual la eliminación se realiza a partir del compartimiento P del esquema 8. El mismo modelo aplican Gibaldi y

colaboradores<sup>(40)</sup> para explicar la farmacocinética del propranolol administrado por vía oral, suponiendo que  $P$  es el sistema hepatoportal en el cual, por efecto del "primer paso", la eliminación del fármaco es prácticamente total.

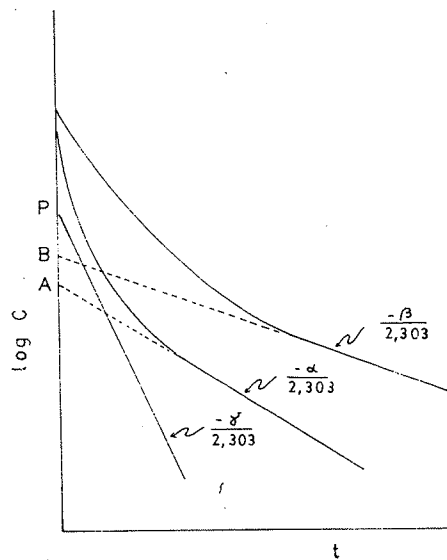


Fig. 27. Curva semilogarítmica de concentración sanguínea versus tiempo de un fármaco que se distribuye de acuerdo con un modelo de tres compartimientos.

#### Volumen de Distribución en Modelos Multicompartimentales

En estos modelos, el concepto de volumen de distribución reviste muchomás importancia que el relacionado con un modelo monocompartmental y, desde luego, la caracterización de este parámetro implica una mayor complejidad. En un modelo simple, como es el caso de un compartimiento, el volumen de distribución está representado solamente por el volumen del líquido sanguíneo circulante y, a lo sumo, por el de los tejidos de gran irrigación e intercambio como es el hígado, el corazón y los pulmones, el conjunto de los cuales se considera como un todo. En el caso de un modelo abierto de dos compartimientos hay que considerar por separado los volúmenes del compartimiento central ( $V_c$ ) y el del compartimiento periférico ( $V_p$ ).

Como se ha dicho ya, el volumen de distribución en un sistema de un compartimiento abierto está dado por la relación entre la dosis administrada por vía intravenosa y la concentración plasmática a tiempo cero del fármaco en el torrente sanguíneo o plasmático, generalmente obtenido en forma gráfica.

En un sistema de dos compartimientos, la expresión que se emplea corrientemente determina el volumen de distribución en el momento en que las velocidades de intercambio entre dos compartimientos son idénticas, lo que equivale a decir que en este momento el compartimiento periférico cede al compartimiento central una cantidad de fármaco igual a la que recibe de éste. El valor obtenido en el máximo de esta curva corresponde al estado de equilibrio estacionario<sup>(41)</sup> denominado también estado de equilibrio de distribución.

En los fármacos que se distribuyen en multicompartimientos, además del volumen del compartimiento periférico ( $V_p$ ), existen cuatro volúmenes que son importantes: el volumen del compartimiento central, ( $V_c$ ); el volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario ( $Vd_{ee}$ ); el volumen de distribución extrapolado ( $Vd_{ext}$ ) y el volumen de distribución en función del área bajo la curva ( $Vd_{área}$ ).

El volumen del compartimiento central puede calcularse por medio de la relación:

$$V_c = \frac{Q_0}{A + B} \quad [4.56]$$

lo que en definitiva equivale a lo indicado para el modelo de un compartimiento (ecuación [1.1]), ya que  $A + B = C_0$ .

Una ecuación general para determinar el volumen del compartimiento central respecto de cualquier modelo de  $n$  compartimientos es:

$$V_c = \frac{\text{Dosis}}{\sum_{n,1}} \quad [4.57]$$

en la cual  $\sum_{n,1}$  es la suma de  $n$  valores de las respectivas ordenadas en el origen.

70

Otro parámetro de volumen empleado en los modelos multicompartimentales es el  $Vd_{ee}$ , antes definido y que puede determinarse de varias maneras:

$$Vd_{ee} = \frac{Q_{ee} + P_{ee}}{C_{ee}} = V_c + V_p = V_c \left( \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \right) = V_c \left( \frac{\alpha + \beta - k_{10}}{k_{21}} \right) \quad [4.58]$$

El  $Vd_{extrap}$  es el que corresponde a la dosis dividida por la ordenada en el origen expresado como concentración, obtenido por extrapolación a tiempo cero de la recta de declinación exponencial cuando se ha alcanzado el equilibrio de distribución. Por lo tanto, equivale a:

$$Vd_{extrap} = \frac{\text{Dosis}}{B} = \frac{\alpha - \beta}{k_{21} - \beta} \quad [4.59]$$

El  $Vd_{área}$  tiene la siguiente equivalencia:

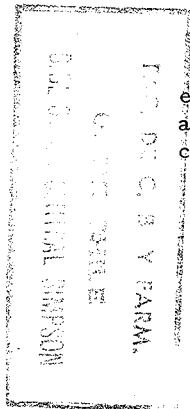
$$Vd_{área} = \frac{\text{Dosis}}{\beta \int_0^{\infty} C dt} = Vd_{ee} + \frac{k_{10} - \beta}{k_{21}} = \frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} + \left( \frac{k_{10} - \beta}{k_{21}} \right) V_p \quad [4.60]$$

Las magnitudes relativas de estos volúmenes son:

$$Vd_{extrap} > Vd_{área} > Vd_{ee} > V_c$$

Finalmente, el volumen del compartimiento periférico está dado por la relación:

$$V_p = \frac{P}{C_{ee}} \quad [4.61]$$



## FARMACOCINETICA NO LINEAL

La linealidad farmacocinética puede ser definida como una "proporcionalidad directa de las velocidades de transferencia entre los diferentes compartimientos y las concentraciones o diferencias de concentraciones".<sup>(42)</sup>

En farmacocinética, un sistema lineal tiene una consecuencia importante: el área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo, después de una administración intravenosa, es función directa de la dosis administrada. Es decir, si la dosis de un fármaco produce un valor determinado de área bajo la curva, una dosis doble o triple producirá un valor doble o triple, respectivamente, del área bajo la curva (Fig. 28 a).

Numerosos fármacos, en ciertas condiciones experimentales, no conservan esta linealidad, es decir, los parámetros farmacocinéticos presentan desviaciones cuando se administran diferentes dosis y el proceso cinético está regido por la magnitud de la dosis. La no linealidad se reconoce, justamente, por las desviaciones farmacocinéticas que pueden producirse. Además del área bajo la curva también pueden alterarse la constante de velocidad de eliminación y la vida media biológica del fármaco, como consecuencia de desviaciones en la distribución del fármaco.

Respecto a la mayoría de los fármacos, las desviaciones de la linealidad de sus relaciones dosis-concentración se consideran despreciables en el rango de dosis empleado en terapéutica y se supone que la distribución del fármaco se realiza en forma uniforme y más rápida que la velocidad de eliminación, correspondiendo esta última a un proceso cinético de primer orden.

También suelen observarse desviaciones de la linealidad en la cinética de absorción, ocasionadas posiblemente por una baja solubilidad del fármaco en los fluidos gastrointestinales, por una baja cinética de disolución o, si la absorción se realiza mediante un transporte activo, por una saturación de este proceso (Fig. 28 b).

El reconocimiento de la no linealidad farmacocinética puede hacerse administrando dos dosis diferentes de un fármaco a un mismo individuo en dos ocasiones distintas. La curva de concentración plasmática, en ambos casos, puede diferir notablemente, sobre todo en la pendiente de la fase de eliminación. Por otra parte, las áreas bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo, al ser medidas difieren de lo esperado. En general, cuando no existe linealidad farmacocinética, la concentración plasmática máxima del fármaco puede ser menor o mayor que lo esperado al aumentar la dosis.

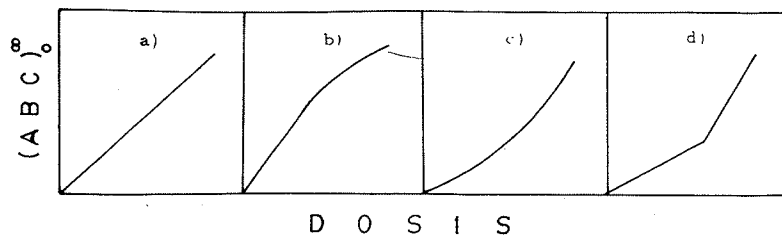


Fig. 28. Farmacocinética no lineal reflejada en el área bajo la curva. a) Farmacocinética lineal; b) farmacocinética no lineal debido a unión saturable a proteínas plasmáticas y a alteraciones en la fase de adsorción en fármacos muy poco solubles en el tracto gastrointestinal; c) farmacocinética no lineal debido a la eliminación del fármaco que sigue una cinética de Michaelis-Menten, y d) farmacocinética no lineal debido a metabolismo saturable en el hígado o en las paredes del tracto gastrointestinal.

La alteración de la linealidad puede manifestarse en diferentes procesos: distribución, eliminación o absorción.

72

a) **Distribución.** Las desviaciones en la fase de distribución pueden ser causadas por multicompartimentalización de los fluidos biológicos y tejidos y, sobre todo, por la unión a proteínas. Muchos fármacos, especialmente ácidos o básicos, se unen a las proteínas del plasma, de preferencia a las albúminas y algunas veces a las globulinas.

La interacción entre un fármaco libre,  $D_f$ , con los sitios libres de la proteína,  $P$ , para formar el complejo fármaco-proteína,  $D-P$ , obedece a la ley de acción de masas, como se indica en la ecuación siguiente:



donde  $k_1$  y  $k_{-1}$  son constantes de velocidad de primer orden. Como en el plasma existe una cantidad limitada de proteína, al lograrse el equilibrio resulta:

$$r = \frac{nK D_f}{1 + K D_f} \quad [5.2]$$

donde  $r$  representa los moles de fármaco unido en relación con el total de moles de proteína;  $K = k_1/k_{-1}$  es la constante de asociación intrínseca para la unión y  $n$  representa el número de sitios de unión.

Otra relación utilizada con frecuencia es:

$$C_b = \frac{K n P C_f}{1 + K C_f} \quad [5.3]$$

en que  $C_b$  es la concentración del fármaco unido a la proteína;  $C_f$  es la concentración de fármaco libre y  $P$  es la concentración de proteína.

Por lo general se mencionan tres formas lineales de la ecuación [5.2]:<sup>(43)</sup>

Ecuación de Scatchard:

$$\frac{r}{D_f} = nK - rK \quad [5.4]$$

Ecuación recíproca doble:

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{1}{nK} \frac{1}{D_f} \quad [5.5]$$

Ecuación de Woolf:

$$\frac{D_f}{r} = \frac{1}{nK} + \frac{1}{n} D_f \quad [5.6]$$

Otra ecuación, empleada a menudo, es:

$$\begin{array}{l} \text{porcentaje de fármaco} \\ \text{unido a las proteínas} \\ \text{del plasma} \end{array} = \frac{100}{1 + \frac{1}{nKP} + \frac{D_f}{nP}} \quad [5.7]$$

73

Como el grado de unión no es constante, sino que depende de la concentración del fármaco en el plasma, la unión a proteínas que, como se mencionó antes, puede ser descrita por la ley de acción de masas, es de gran importancia a causa de la relación no lineal de dosis-concentración. La no linealidad es más pronunciada en aquellos fármacos que presentan una alta capacidad de unión a proteínas. Mientras más pequeña es la dosis, las curvas de concentración en el agua plasmática en función del tiempo tienden a ser paralelas en un gráfico semilogarítmico. Estas curvas poseen, además, otra propiedad interesante: la pendiente de todas las curvas con idéntica constante de disociación e idéntico número total de lugares de unión es igual para una cierta concentración. Esto significa que cada conjunto de curvas, con idénticos valores de  $k_1$  y  $P$ , es congruente y superponible. De esto puede concluirse que en los fármacos que exhiben una apreciable capacidad de unión a proteínas la vida media biológica tiene diferentes valores para diferentes concentraciones en el plasma.

b) **Eliminación.** La desaparición de un fármaco de los fluidos del cuerpo puede ocurrir principalmente por dos mecanismos: biotransformación (metabolismo) y/o excreción a través de diversos órganos, como los riñones, los pulmones, la piel, etc.

Desde el punto de vista farmacocinético, la constante de velocidad de eliminación comprende la suma de las constantes de velocidad de biotransformación y de excreción. Por otra parte, en los modelos farmacocinéticos, la cantidad de fármaco dentro del tracto gastroin-

testinal es considerada como si estuviera fuera del organismo y, por lo tanto, el fármaco eliminado por las heces, sin que haya sido absorbido, no se considera como eliminado. Esto no se aplica a aquellos fármacos que se pierden durante el ciclo enterohepático, el cual puede o no incluir biotransformación del fármaco.

Durante la fase de metabolización, son frecuentes las desviaciones de la linealidad cinética. La linealidad se cumple sólo si la concentración de enzima es alta en relación con la concentración del fármaco, observándose una cinética de primer orden. Si la concentración de fármaco es alta, se observa la saturación de la enzima y el cambio a una cinética de orden cero, mientras que las concentraciones intermedias dan origen a cinéticas dependientes de la dosis y regidas por la ecuación de Michaelis-Menten.<sup>(24)</sup>

Los procesos metabólicos se describen, a menudo, como procesos irreversibles de primer orden. Esto puede ser considerado como una aproximación en los modelos farmacocinéticos, ya que las reacciones enzimáticas, en las cuales en muchos casos interviene la biotransformación, pueden ser reversibles. Por ejemplo, la acetilación de las sulfamidas es un proceso reversible, como lo han descrito numerosos investigadores. La ecuación de Michaelis-Menten ha sido empleada para describir las reacciones metabólicas causadas por la saturabilidad de estos procesos, pero es preciso tomar en cuenta que esta ecuación supone la irreversibilidad de la reacción. Esta suposición puede adquirir validez si la reacción inversa es mucho más lenta que la reacción metabólica y si el metabolito no es removido de los fluidos del organismo.

74

La ecuación de Michaelis-Menten se expresa:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C} \quad [5.8]$$

donde  $dC/dt$  representa la velocidad de cambio de concentración del fármaco a tiempo  $t$ ;  $C$  es la concentración del fármaco a tiempo  $t$ ;  $V_m$  es la velocidad máxima teórica del proceso y  $K_m$  es la constante de Michaelis, que es equivalente a la concentración cuando la velocidad de la reacción es la mitad del máximo.

Generalmente,  $K_m$  es mucho más grande que  $C$ ; luego, la ecuación [5.8] se reduce a:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m} \quad [5.9]$$

que tiene la forma de una ecuación de primer orden. De modo que la ecuación que describe la evolución de la concentración plasmática en función del tiempo después de una administración intravenosa, puede ser expresada, según la cinética de Michaelis-Menten, así:

$$-\frac{dC}{dt} = C_0 e^{-\left(k + \frac{V_m}{K_m}\right)t} \quad [5.10]$$



Es por este motivo que, a bajas concentraciones, la cinética de Michaelis-Menten se considera como una cinética de primer orden.

En aquellos casos en que  $C \gg K_m$ , la ecuación [5.8] se reduce a:

$$-\frac{dC}{dt} = V_m \quad [5.11]$$

En tales condiciones, la velocidad es independiente de la concentración de fármaco, de manera que el proceso se realiza a una velocidad constante. La cinética de biotransformación del etanol y de los salicilatos ha sido descrita a base de esta última ecuación. <sup>(45,46)</sup>

En los procesos no lineales podemos calcular los parámetros de la ecuación [5.8] si se toma el valor recíproco de ella y se expresa  $-dC/dt$  como  $V$ :

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{V_m} \quad [5.12]$$

la cual adquiere la forma de una ecuación de la línea recta. Este procedimiento, llamado recíproco doble, permite, si representamos  $1/V$  en función de  $1/C$ , obtener el valor de  $1/V_m$  a partir de las ordenadas en el origen, como se indica en la figura 29:

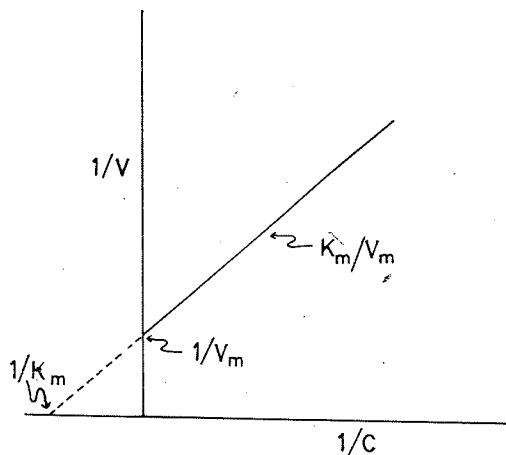


Fig. 29.

Como la pendiente de la línea recta es  $K_m/V_m$ , puede obtenerse  $K_m$  determinando esta pendiente o también extrapolando la línea hacia la izquierda y obteniendo de la intersección con el eje de las abscisas el valor de  $1/K_m$  (Fig. 29).

Finalmente, la cinética de eliminación dependiente de la dosis puede ser causada por otros factores, diferentes a los de biotransformación limitada o de excreción. Si un fármaco es parcialmente reabsorbido por los túbulos renales, mediante un proceso también saturable (proceso activo), la eliminación por excreción urinaria de

grandes dosis se realiza en forma más rápida que la eliminación de pequeñas dosis, como lo señalan Jusko y Levy<sup>(47)</sup> respecto al caso de la reabsorción tubular de riboflavina.

En farmacocinética y en terapéutica es importante reconocer los casos de cinéticas dependientes de la dosis, ya que uno de los objetivos de la farmacocinética clínica es proporcionar parámetros seguros y confiables que puedan servir para elaborar regímenes de dosificación apropiados. Obviamente, dichos parámetros pueden ser útiles sólo si sus valores son independientes de la concentración y de la dosis del fármaco utilizado. En otras palabras, los parámetros farmacocinéticos pueden ser de uso general sólo cuando las relaciones de dosis-concentración son lineales. Afortunadamente, como se dijo antes, para la mayoría de los fármacos en los rangos de dosis habitualmente empleados estas desviaciones de la linealidad son pequeñas, por lo que pueden ser despreciadas, y sólo es necesario entrar en correcciones de dosis individuales o estudios de niveles plasmáticos en aquellos casos en que la dosis empleada puede llegar a constituir un problema serio.

# 6

## BIODISPONIBILIDAD

### DEFINICIONES Y CONCEPTO

La biodisponibilidad de un medicamento es un concepto relativamente nuevo de la calidad de éste. Ha ido cobrando importancia en las dos últimas décadas tras haberse demostrado en innumerables trabajos que formas farmacéuticas sólidas de administración oral (comprimidos, cápsulas, etc.), si bien eran equivalentes desde el punto de vista de la cantidad de fármaco, no lo eran desde el punto de vista fisiológico.

Las definiciones de biodisponibilidad son numerosas:

"Un término empleado para indicar una medida de la cantidad relativa de un fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a la cual esto ocurre".<sup>(48)</sup>

"Significa la cantidad y velocidad a la cual el principio activo es absorbido desde un producto farmacéutico y que queda disponible en el sitio de acción".<sup>(49)</sup>

"La extensión y velocidad de la absorción desde una forma farmacéutica, reflejada por la curva de concentración-tiempo del fármaco administrado, en la circulación sistémica".<sup>(2)</sup>

Todas estas definiciones coinciden en que el concepto de biodisponibilidad abarca dos componentes: la cantidad de fármaco absorbido y la velocidad de absorción.

La Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (Food and Drug Administration, FDA) ha definido además otros conceptos de uso general:<sup>(49)</sup>

"Equivalentes farmacéuticos": formas farmacéuticas que contienen idénticas cantidades del mismo principio activo, por ejemplo: la misma sal o éster, en idéntica forma farmacéutica, pero que no contienen necesariamente el mismo ingrediente inactivo (excipiente) y que cumplen con los requisitos establecidos en las farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza y, si es aplicable, uniformidad de contenido y tiempo de desintegración y/o disolución.

"Alternativas farmacéuticas": formas farmacéuticas que contienen idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica o la misma sal o éster. Tales formas farmacéuticas cumplen, en forma individual, con los requisitos de farmacopea en cuanto a identidad, pureza,

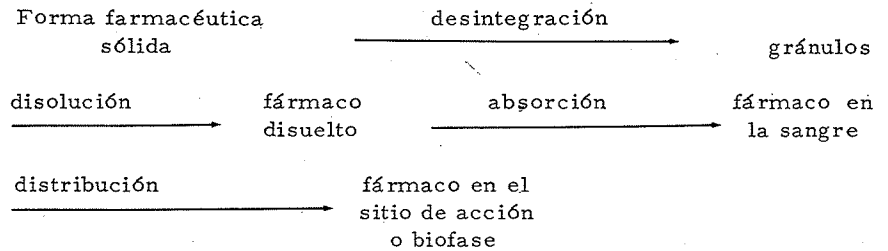
potencia y, si es aplicable, uniformidad de contenido, desintegración y/o disolución.

"Productos bioequivalentes": equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y extensión de la absorción no exhiben diferencias significativas cuando se administran en la misma dosis de la porción terapéutica bajo condiciones experimentales similares, ya sea en dosis única o en dosis múltiples.

Por consiguiente, la bioequivalencia implica la comparación de dos o más productos basada en la velocidad y magnitud de la absorción y, mientras esto no se verifique, dos productos no podrán ser considerados bioequivalentes aun cuando se obtengan resultados equivalentes de los ensayos tradicionales de control de calidad, de contenido y de desintegración y/o disolución.

78 Numerosos investigadores han demostrado que la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos puede ser muy variable. El problema consiste en determinar si la variación de la absorción de los productos puede tener una consecuencia terapéutica debido a la producción de síntomas tóxicos o a la reducción del efecto terapéutico. En varias circunstancias es difícil visualizar una diferencia terapéutica a simple vista, especialmente en el caso de fármacos en que la curva de dosis-respuesta está relativamente enmarcada en amplios rangos de efectividad, en los cuales sólo muy pronunciadas variaciones de la biodisponibilidad pueden traducirse en respuestas terapéuticas inadecuadas, como se ha comprobado en el caso de cloranfenicol.<sup>(50)</sup>

Las características de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica pueden influir notoriamente en la rapidez y magnitud de la absorción, lo cual puede esquematizarse de la siguiente manera:



El proceso de disolución tiene, pues, enorme importancia en la absorción de los fármacos, ya que la mayoría de éstos son absorbidos por difusión pasiva de las moléculas disueltas. De ahí que los estudios de velocidad de disolución pueden ser de gran utilidad en la evaluación *in vitro* de los productos medicamentosos.<sup>(51)</sup> Por lo tanto, el principal factor en el defecto de absorción se debe, generalmente, a la deficiente liberación del principio activo, la que a su vez es causada por una deficiente formulación o la aplicación inadecuada de tecnología en la obtención de la forma farmacéutica.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD

Interesa recalcar que la biodisponibilidad depende de una serie de factores que pueden resumirse en dos puntos principales: factores de orden fisiológico y factores de orden tecnológico o de la formulación.

### Factores de Orden Fisiológico

Son casi siempre factores de carácter individual, clínicamente poco manejables, ya que en ellos se conjugan factores como la edad, estado de salud del individuo, condiciones de reposo, etc., pero que son importantes desde el punto de vista de la selección de los voluntarios que intervienen en los estudios de biodisponibilidad.

La velocidad de vaciado gástrico reviste gran importancia en los fármacos que deben ser absorbidos en algún sitio específico del tracto gastrointestinal. En el caso de aquellos fármacos que se absorben a través del epitelio gástrico, esta función se ve favorecida por el tiempo de permanencia en el estómago. En contraste, los fármacos que se absorben mejor en el intestino se encontrarán en situación desfavorable por retardo en el paso hacia éste. De especial importancia es este factor en la biodisponibilidad de fármacos protegidos con un recubrimiento entérico, el cual debe disolverse en las condiciones fisiológicas del intestino. El ritmo de vaciado estomacal puede ser alterado por numerosos factores, tanto de orden fisiológico como externos: estados de nerviosismo, hiperacidez, acción de otros fármacos, alimentación, etc.

El efecto de los alimentos tiene asimismo gran importancia, ya que la ingestión de éstos puede modificar no sólo la motilidad del tracto gastrointestinal, sino también las secreciones. El aumento de la secreción de bilis, con sus componentes tensioactivos y solubilizantes, puede acelerar la disolución y absorción de compuestos que poseen baja solubilidad en medio acuoso.

Por otra parte, los alimentos pueden dar origen a una infinidad de interacciones con los fármacos alterando la absorción de éstos. El número casi infinito de posibles combinaciones de cantidad y tipo de comida y formulaciones, volumen de líquido, intervalos de administración, etc. Contribuye a intensificar la complejidad de este tema. Una interacción muy conocida es la de la tetraciclina con la leche y con sales o hidróxidos de calcio, magnesio y aluminio que reducen apreciablemente la absorción del antibiótico.<sup>(52)</sup> También se ha demostrado que la sal sódica del ácido p-aminosalicílico se absorbe mejor con el estómago vacío;<sup>(53)</sup> en cambio la nitrofurantoína es absorbida en mejor forma cuando se administra con alimentos.<sup>(54)</sup>

Por otra parte, componentes normales de la mucosa gastrointestinal como la mucina, mucopolisacárido que protege el epitelio, puede actuar como barrera para la absorción de ciertos fármacos, según ha sido comprobado en el caso de ciertos anticolinérgicos cuaternarios.<sup>(55)</sup>

Otro factor al cual se le ha dado gran importancia últimamente por afectar la biodisponibilidad es el llamado "efecto del primer paso", el cual reduce la fracción del fármaco que llega a la circulación. Este efecto es el que se produce por metabolización del fármaco a nivel de la pared intestinal y del sistema hepatoportal, de modo que la fracción del fármaco intacto que llega al torrente circulatorio puede ser muy baja o casi nula, como sucede con el propranolol.

#### Factores Tecnológicos

Más importante que los factores fisiológicos, por ser previsible y rectificables, son los factores de orden tecnológico y de la formulación, los cuales pueden afectar profundamente la disponibilidad biológica de los fármacos en una forma farmacéutica. Entre ellos, los coadyuvantes o excipientes que se agregan con distintos propósitos-- diluyentes, desintegrantes, aglutinantes o lubricantes, todos con diferentes características-- contribuyen a retardar en mayor o menor grado la liberación del fármaco desde una forma farmacéutica sólida según la naturaleza y cantidad con que se empleen en la formulación. Asimismo, es importante considerar los factores tecnológicos propiamente dichos, como los métodos de granulación, el tamaño del granulado, la fuerza de compresión, etc. Este conjunto de factores ejercen una enorme influencia en la velocidad de disolución de los fármacos en los fluidos del tracto gastrointestinal.<sup>(51,56)</sup> Por este motivo, debido a la relación directa que existe entre la biodisponibilidad y la velocidad de disolución, correlación que ha sido ampliamente demostrada, la forma farmacéutica que cede rápidamente su fármaco al medio de disolución tendrá mayores posibilidades de absorberse en mejores condiciones que aquella que la cede en forma lenta o incompleta. Ello explica porqué en varios reglamentos oficiales ya se ha incluido el ensayo de disolución para evaluar la biodisponibilidad *in vitro* o "biodisponibilidad", término este último más apropiado, como un método de control de calidad que permite predecir el comportamiento del fármaco en la forma farmacéutica después de su administración a un paciente.

80

#### PARAMETROS PARA DETERMINAR LA BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS MEDICAMENTOSOS

##### 1. A Partir de Datos de Concentración Sanguínea

En la evaluación de la biodisponibilidad se aplican parámetros farmacocinéticos obtenibles mediante las técnicas y procedimientos explicados en los capítulos anteriores. En general, para determinar la biodisponibilidad y establecer la bioequivalencia de productos medicamentosos pueden aplicarse tres parámetros que se consideran importantes:<sup>(57)</sup>

- a) la concentración máxima obtenida ( $C_{máx}$ );
- b) el tiempo al cual se logra la concentración máxima ( $t_{máx}$ ), y
- c) el área bajo la curva de concentración sanguínea o plasmática *versus* tiempo ( $ABC$ ).

Estos tres parámetros se encuentran representados en la figura 30:

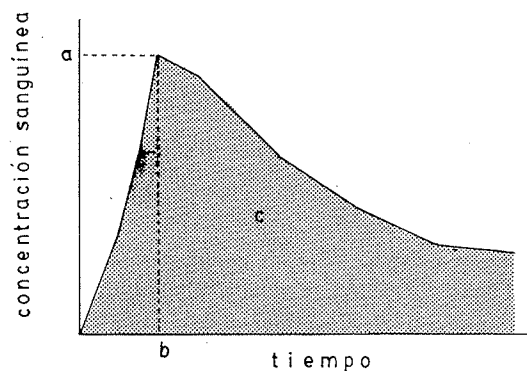


Fig. 30. Parámetros farmacocinéticos para determinar la biodisponibilidad de productos medicamentosos:  $a = C_{máx}$ ;  $b = t_{máx}$ , y  $c = ABC$ .

#### a) Concentración Máxima

Como su nombre indica, representa la más alta concentración del fármaco en la sangre o el plasma después de su administración oral. Este parámetro es directamente proporcional a la fracción absorbida del fármaco, como queda expresado en la ecuación [2.78]. La determinación exacta de la concentración máxima debe realizarse a base del empleo de esta ecuación por las razones aducidas en el párrafo siguiente.

#### b) Tiempo Máximo

Este parámetro está en estrecha relación con la velocidad de absorción como lo demuestra la ecuación [2.77]. Al igual que la  $C_{máx}$ , el  $t_{máx}$  debe calcularse a base de la ecuación mencionada ya que el tiempo indicado en los gráficos (punto b de la Fig. 30, por ejemplo), es un punto arbitrario que se ha tomado para la recolección de la muestra de sangre y el verdadero  $t_{máx}$  puede estar situado más a la derecha o a la izquierda de este punto. Por eso, para lograr mayor precisión, el cálculo deberá efectuarse conforme a la ecuación [2.77], una vez determinadas las constantes de velocidad de eliminación y de absorción.

#### c) Area Bajo la Curva (ABC)

Es el parámetro más importante en la determinación de la biodisponibilidad ya que representa la fracción del fármaco absorbido, como lo indica la ecuación [2.75]. Según esta ecuación, el  $ABC$  es directamente proporcional a la cantidad de fármaco que entra a la circulación y es independiente de la velocidad de absorción. De ahí que, suponiendo que es constante la depuración total ( $VdK$ ) de los voluntarios en los cuales se realizan las experiencias de absorción, el  $ABC$  representa un excelente parámetro para establecer las cantidades relativas absorbidas. Si en la comparación se toma como referencia el  $ABC$  obtenida con una inyección i. v., puede conocerse exactamente la

fracción absorbida. Esta comparación proporciona lo que se denomina biodisponibilidad ( $F$ ) absoluta:

$$F_{\text{absoluta}}(\%) = \frac{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_{\text{oral}}}{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_{\text{i. v.}}} \times 100 \quad [6.1]$$

Si se comparan dos formas farmacéuticas,  $A$  y  $B$ , donde se toma como patrón o estándar el producto  $B$ , se obtiene la biodisponibilidad relativa del producto  $A$ :

$$F_{\text{relativa}}(\%) = \frac{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_A}{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_B} \times 100 \quad [6.2]$$

82

La formulación, o el producto de referencia, puede ser otra forma farmacéutica del mismo fármaco, o un producto similar que ha demostrado poseer una buena biodisponibilidad o, por lo menos, conocida. Generalmente se compara con una disolución, que representa la forma más fácilmente disponible. Otro criterio que se ha impuesto últimamente consiste en comparar el o los productos en estudio con el "producto innovador", que es aquél que, por contener un nuevo fármaco, fue el primero que autorizaron las autoridades sanitarias de un país determinado.

Las ecuaciones [6.1] y [6.2] son aplicables cuando las dosis administradas son iguales. En algunas ocasiones, las dosis que se administran en los estudios de biodisponibilidad no son semejantes, especialmente cuando los estudios incluyen la administración i. v. de una dosis, donde ésta suele ser inferior a la oral. En tales circunstancias, hay que efectuar correcciones, como se indica en la ecuación [6.3]:

$$F_{\text{absoluta}}(\%) = \frac{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_{\text{oral}}' \times \text{dosis i. v.}}{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]_{\text{i. v.}} \times \text{dosis oral}} \times 100 \quad [6.3]$$

Wagner<sup>(88)</sup> ha descrito un método que permite corregir las diferencias individuales de algunos parámetros en grupos de individuos tratados independientemente, en vez de realizar estudios cruzados, por ejemplo diferencias de peso, de dosis y, especialmente, variaciones de la vida media de eliminación del fármaco en diferentes sujetos o en el mismo sujeto en períodos distintos. El método consiste en multiplicar el  $ABC$  individual por la constante de velocidad de eliminación obtenida en el individuo sometido a la experiencia y en dividir el producto por la dosis expresada en mg/kg. Si se expresa la eliminación en función de la vida media, el área corregida se obtiene multi-



plicando cada área individual por 0,693 y luego dividiendo por el producto de la dosis por la vida media, como se expresa en la ecuación [6.4]:

$$\text{Area corregida} = \frac{K \int_0^{\infty} C \, dt}{D} = \frac{0,693 \int_0^{\infty} C \, dt}{Dt_{\frac{1}{2}}} \quad [6.4]$$

El  $ABC$  que se emplea en las ecuaciones [6.3] y [6.4] corresponde a áreas totales obtenidas al administrar una dosis única del producto medicamentoso. Sin embargo, también es posible emplear un sistema de dosis múltiples, siempre que el fármaco siga una farmacocinética lineal, basado en el hecho de que el  $ABC$  entre dos intervalos de dosificación en el estado de equilibrio estacionario es equivalente al área obtenida en una dosis única (ecuaciones [3.24] y [3.34]). Lo esencial es alcanzar el estado estacionario y que la dosis, el intervalo de administración y la depuración permanezcan constantes durante todo el curso de las determinaciones en un mismo sujeto.

## 2. A Partir de Datos de Excreción Urinaria

En los casos en que el fármaco es eliminado preferentemente por la orina en forma no metabolizada, la determinación de la cantidad excretada por vía renal es muy útil para evaluar la biodisponibilidad ya que todo el fármaco que se absorbe es eliminado por la orina.

Los métodos de excreción urinaria están sujetos a mayores variaciones y errores que aquellos en que se emplean técnicas de análisis en sangre. La principal de ellas es la incompleta recolección de orina por pérdida de alguna fracción o por no haber sido el período de recolección suficientemente largo. El período aconsejado para la recolección de orina es de por lo menos siete vidas medias biológicas del fármaco. Otras fuentes de error son la descomposición del fármaco antes del análisis y la falta de precisión, sensibilidad y especificidad de la técnica de análisis.

Ocasionalmente se puede emplear la determinación de los metabolitos en la orina cuando el fármaco se excreta principalmente en esta forma.

Al igual que en la determinación del  $ABC$ , la orina puede recolectarse bajo un régimen de dosis múltiples entre dos intervalos de administración una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario.

La biodisponibilidad medida por la excreción urinaria se obtiene calculando la fracción relativa del fármaco no metabolizado excretada por la orina o de sus metabolitos si éstos representan adecuadamente al fármaco administrado:

$$F_{\text{absoluta}}(\%) = \frac{(E_{\infty})_{\text{oral}} \times \text{Dosis i. v.}}{(E_{\infty})_{\text{i. v.}} \times \text{Dosis oral}} \times 100 \quad [6.5]$$

Niebergall y colaboradores<sup>(59)</sup> han propuesto un método rápido para determinar la biodisponibilidad empleando datos de excreción urinaria sin tener que recurrir a la recolección de muestras de orina durante un período prolongado. Por lo general, bastan 12 h. El método propuesto se basa en la ecuación:

$$E' = E(e^{-K\Delta}) + E_{\infty}(1 - e^{-K\Delta}) \quad [6.6]$$

en la cual:

$E$  = cantidad acumulativa de fármaco excretado en forma inalterada por la orina.

$E'$  = cantidad acumulativa de fármaco excretado hasta tiempo  $t + \Delta$ .

$E_{\infty}$  = cantidad total de fármaco excretado por la orina.

$\Delta$  = intervalo de recolección de orina.

El gráfico de  $E'$  versus  $E$  origina una línea recta con una pendiente igual a  $e^{-K\Delta}$  y una ordenada en el origen igual a  $E_{\infty}(1 - e^{-K\Delta})$ .

La ordenada en el origen dividida por 1 menos la pendiente da el valor de  $E_{\infty}$  y el logaritmo de la pendiente dividida por  $\Delta$  da el valor de  $K$ .

Lalka y Feldman<sup>(60)</sup> han descrito un método aproximado para medir la biodisponibilidad absoluta sin necesidad de administrar una dosis parenteral en el caso de aquellos fármacos cuya depuración renal puede ser modificada mediante la administración de agentes acidificantes o alcalinizantes de la orina. Dicho método se basa en la ecuación siguiente:

$$F_{\text{absoluta}} = \frac{\Delta Cl_r (ABC) - (ABC)'}{D (ABC)' - (ABC)} \quad [6.7]$$

en que  $(ABC)$  y  $(ABC)'$  son las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, después de la administración de un agente acidificante y uno alcalinizante, respectivamente;  $D$  es la dosis administrada y  $\Delta Cl_r$ , la diferencia entre la depuración renal con acidificante y alcalinizante.

#### METODOLOGIA EMPLEADA EN LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

La FDA de los Estados Unidos establece que los estudios de biodisponibilidad deben ser llevados a cabo en seres humanos, siempre que sea imprescindible. Estos deben ser voluntarios adultos, normales, que reúnan condiciones estandarizadas de edad, peso, alimentación, dosis administrada, etc.

El principal problema en el uso de seres humanos reside en la variación que existe entre los diferentes individuos. Por este motivo, los voluntarios deben ser escogidos dentro de un grupo homogéneo en cuanto a edad, peso, raza, hábitos de vida, etc. Desde luego, estos voluntarios han de ser sanos, no deben estar sometidos a tratamiento con otros medicamentos, no presentar alergias a fármacos ni haber

ingerido medicamentos por lo menos desde una semana antes de los experimentos; deben estar sometidos a una dieta semejante y estar en ayunas por lo menos 10 a 12 h antes de iniciarlos. Todos los voluntarios deben ser informados acerca de los riesgos que implica el estudio (si los hubiera), de las reacciones colaterales del fármaco y de los objetivos del estudio y deberán dar su consentimiento por escrito para ser aceptados como voluntarios.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

Los experimentos deben planificarse previamente, de modo que al finalizar el análisis de los resultados pueda responderse a la problemática que se intenta resolver con el experimento. Un plan experimental implica:

- a) la formulación de los objetivos del trabajo;
- b) la determinación y clara definición de los métodos que se utilizarán en la obtención de datos, y
- c) una decisión acerca de las técnicas de análisis de datos a ser empleadas.

Este plan debe incluir necesariamente el diseño del experimento, que en estadística significa la organización de una serie de pruebas experimentales cuyo objeto es minimizar los efectos de factores o fuentes de variabilidad en los estudios de biodisponibilidad.

La variabilidad que se presenta en estos estudios puede ser:

- variabilidad entre los sujetos sometidos al estudio;
- variabilidad intrasujetos, es decir, variaciones en las características de absorción que pueden producirse en un mismo voluntario en períodos diferentes del estudio;
- efecto de los períodos de administración, causados especialmente por la acción residual de los tratamientos;
- variabilidad causada por el tratamiento o producto, por ejemplo diferentes dosis o diferentes formulaciones y qué es lo que en definitiva se intenta establecer en los estudios de biodisponibilidad, y
- error residual o experimental, que incluye cualquier fuente de variación que no haya sido identificada, tal como errores en el método de análisis.

Esta variabilidad biológica puede resolverse, por ejemplo, empleando diseños cruzados o alternados, en los cuales a los voluntarios se les administran los productos en estudio alternadamente mientras dure el experimento. El caso más simple de un estudio cruzado consistiría en usar dos productos, uno de los cuales se administra a un individuo y, después de obtener las muestras sanguíneas o de orina para su análisis, se le hace descansar un período en el cual se supone que todo el fármaco absorbido ha sido eliminado. En seguida, se le administra el segundo producto y se comparan los resultados de absorción. De esta manera, se elimina, evidentemente, la variación intrasujetos. Este esquema experimental tan simple no es aplicable si se requiere resultados más precisos. Mientras mayor sea el número de sujetos que intervienen en el estudio, mayor será la precisión

de los resultados, ya que las diferencias individuales serán minimizadas.

Los diseños que emplean varios voluntarios y en los que cada uno de ellos recibe todas las formulaciones se denominan diseños cruzados completos. El más sencillo es aquél en que los productos o los tratamientos se distribuyen en forma aleatoria o al azar en los voluntarios agrupados en bloques. Por ejemplo, en el caso de cuatro productos se puede aplicar el diseño siguiente:

Tabla II. Distribución Cruzada en un Estudio de Biodisponibilidad de Cuatro Preparados Medicamentosos A, B, C y D.

Sujeto	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
1	B	A	C	D
2	D	A	C	B
3	A	C	B	D
4	C	A	D	B

86

Este es un diseño típico para cuatro tratamientos (formulaciones o productos). Cada sujeto recibe un producto diferente en cada período (semana). Sin embargo, en este diseño, si bien existe un balance de las formulaciones respecto a cada sujeto ya que ninguna se repite, resulta no equilibrado respecto a las formulaciones en los períodos de estudio, ya que en la primera semana no se repite ningún producto, en la segunda semana el producto A figura tres veces, en la tercera el producto C aparece dos veces y en la cuarta los productos B y D figuran dos veces cada uno.

Con el objeto de evitar este tipo de acumulación de un producto en alguno de los períodos, es conveniente adoptar el diseño cruzado dispuesto según un *cuadrado latino*, que permite controlar la heterogeneidad del medio de experimentación en dos direcciones: filas y columnas. En suma, consiste en disponer la secuencia de administración de tal modo que cada producto aparezca en un bloque horizontal, luego en otro, etc., pero sin repetir la secuencia en ninguno de los bloques. La principal restricción en el empleo del cuadrado latino es que el número de grupos debe ser igual al número de tratamientos, o sea, que se requieren tantos sujetos como productos o bien un número de sujetos que sea múltiplo del número de productos, reunidos en grupos equivalentes al total de los productos a estudiar. Si el número de productos es elevado, el estudio es impracticable.

El empleo de diseños experimentales equilibrados es de gran importancia para eliminar los efectos residuales de los otros tratamientos, es decir, el efecto de las anteriores administraciones de fármacos si los períodos de administración de los productos ha sido muy corto como para permitir la eliminación total del fármaco. En estos casos, es imprescindible aplicar un diseño experimental equilibrado.

Para que un diseño resulte equilibrado es necesario que cada tratamiento vaya precedido por cada uno de los otros tratamientos un número igual de veces y que cada tratamiento figure con igual frecuencia en cada posición.

Cada una de estas condiciones implica que el número de sujetos debe ser múltiplo del número de tratamientos. Si hay  $n$  tratamientos y si  $n$  es par, el equilibrio se logra con un mínimo de  $n$  réplicas y si  $n$  es impar, con un mínimo de dos  $n$  réplicas. Los diseños equilibrados pueden obtenerse del cuadrado latino en forma cíclica, en el cual las filas representan los sujetos, las columnas el orden de aplicación o períodos y los símbolos los tratamientos, tal como se indica en las Tablas III y IV. En el caso de que  $n$  sea impar, se necesitan dos de estos cuadrados. Si  $n$  es un número par, la primera condición indicada, que puede considerarse como una exigencia de que las diferencias entre los valores de dos tratamientos adyacentes deberán contener todos los valores desde 1 a  $(n - 1)$  con igual frecuencia, tiene la siguiente solución, según Williams, <sup>(61)</sup> para determinar las filas iniciales de un cuadrado latino:

1   2    $n-1$    3    $n-2$    4    $n-3$    .....

Las filas se forman en el orden indicado y las columnas deben ir en orden descendente en forma ordenada y sucesiva. Para  $n = 6$ , el cuadrado latino quedaría de la forma siguiente:

1	2	6	3	5	4
2	3	1	4	6	5
3	4	2	5	1	6
4	5	3	6	2	1
5	6	4	1	3	2
6	1	5	2	4	3

87

o bien, si se utilizaran como simbología letras mayúsculas para designar los tratamientos se tendrían los siguientes ejemplos de diseño para  $n = 4$  y  $n = 6$ :

Tabla III

Períodos				Períodos					
A	B	D	C	A	B	F	C	E	D
B	C	A	D	B	C	A	D	F	E
C	D	B	A	C	D	B	E	A	F
D	A	C	B	D	E	C	F	B	A
				E	F	D	A	C	B
				F	A	E	B	D	A

Cuando el número de tratamientos es impar se requieren dos cuadrados latinos para el equilibrio, como lo indica la Tabla IV:

Tabla IV

Sujetos	Períodos		
	I	II	III
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	B	C
5	B	C	A
6	C	A	B

En un estudio puede suceder que algún valor se pierda durante el experimento. Esta situación puede solucionarse calculando un valor virtual conforme a la siguiente ecuación:

$$X = \frac{m(R + C + T) - 2S}{(m - 1)(m - 2)} \quad [6.8]$$

donde:

- $m$  = número de columnas (igual al número de tratamientos);
- $R$  = suma de las observaciones en la misma línea que el valor virtual;
- $C$  = suma de las observaciones en la misma columna que el valor virtual;
- $T$  = suma de observaciones para los mismos tratamientos que para el valor virtual, y
- $S$  = suma de todas las observaciones disponibles.

Como se ha señalado antes, los planes según un cuadrado latino son restrictivos en el sentido de que el número de tratamientos debe ser igual al número de bloques (sujetos o grupos). Cuando las formulaciones a comparar son numerosas, el empleo de estos cuadrados latinos se complica y el análisis estadístico resulta difícil. Por otra parte, a veces no es conveniente que los sujetos estén sometidos a tratamiento muy largo ya sea por el efecto de los fármacos o porque no es aconsejable tomarles gran número de muestras sanguíneas. Además, mientras más largo es el estudio, mayor es la probabilidad de que los voluntarios abandonen éste antes de su finalización. Para resolver este inconveniente, pueden utilizarse dos cuadrados latinos simultáneos incluyendo en cada uno de ellos el producto de referencia o estándar. Por ejemplo, si se consideran nueve productos, de los cuales uno es el de referencia, el estudio puede dividirse en dos diseños de  $5 \times 5$ , repitiendo el estándar en cada uno de ellos.

Otra manera de resolver el problema consiste en utilizar un diseño en bloques incompletos equilibrados, en el cual a cada sujeto no se le administra obligatoriamente todas las formulaciones en estudio, pero sí cada sujeto recibe igual número de formulaciones y cada par de ellas debe aparecer juntas en un mismo sujeto el mismo número de

veces. Por ejemplo, si se estudian cuatro productos y se desea emplear este diseño en bloques balanceados incompletos, al recibir cada sujeto dos de las formulaciones, hay seis posibilidades de escoger dos de éstas y, por lo tanto, se requieren seis sujetos como mínimo, o un múltiplo de éste. Un esquema del diseño sería:

Tabla V

Sujeto	Período	
	I	II
1	A	B
2	B	C
3	C	D
4	D	A
5	B	D
6	A	C

Como puede observarse, cada par de formulaciones aparece en un sujeto el mismo número de veces (una sola). Sin embargo, las formulaciones no son equilibradas respecto a los períodos, ya que cada formulación aparece un número impar de veces. Esto ocurre siempre que haya un número par de formulaciones. Para completar el equilibrio de los períodos debe repetirse el diseño indicado en la Tabla V con seis sujetos más, a los cuales se administran las formulaciones en el orden inverso.

#### MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Como ya se ha señalado, en el cuadrado latino así como en el diseño de bloques incompletos equilibrados, existen tres factores potenciales que pueden afectar la cantidad de fármaco absorbido. Estos son: los sujetos, las formulaciones (tratamientos) y los períodos de administración. En los estudios de biodisponibilidad, lo que se investiga es si en las características de absorción entre los diferentes productos hay diferencias significativas reflejadas en los parámetros farmacocinéticos obtenidos, pero también es conveniente o necesario evidenciar las otras fuentes de variación, en especial los períodos y las variaciones intra e intersujetos.

El análisis de varianza (ANOVA), aplicado a los estudios cruzados, es particularmente útil en estos casos ya que permite identificar estas fuentes de variación y estimar la varianza de todos los datos sin atender a su causa. El análisis de varianza consiste en diferenciar, dentro de la suma de los mínimos cuadrados debida a la variación total de una serie de observaciones, la suma de los mínimos cuadrados correspondientes a las varianzas independientes incluidas en el plan experimental y la suma de los mínimos cuadrados del error experimental. Finalmente se comparan las varianzas mediante la prueba de  $F$ , que es igual a la varianza de las medias divididas por la varianza del error residual o experimental.

El error residual incluye los factores no ensayados y causas aleatorias. En una experiencia bien realizada se procura reducir las

causas del error experimental a aquellas fuentes de variabilidad que no pueden eliminarse. La prueba de  $F$  ayuda a decidir si dos procesos tienen o no variabilidad semejante.\*

Un método sistemático para realizar los cálculos que requiere el análisis de varianza se basa en la suma de los cuadrados expresada así:

$$s^2 = \frac{\sum x^2 - (\sum x)^2/n}{n - 1} \quad [6.9]$$

donde  $n$  es el número de observaciones y  $n - 1$  los grados de libertad.

Para ajustar mejor los datos se aplica un factor de corrección de continuidad de los valores observados, de acuerdo con la Tabla VI, de modo que es posible obtener directamente los valores de la suma de los cuadrados ( $SS$ ) sin necesidad de calcular las medias ni las desviaciones respecto a las medias.

Tabla VI<sup>(a)</sup>

Fuente de Variación	Grados de Libertad (g. l.)	Suma de los Cuadrados ( $SS$ )
Sujetos	$s - 1$	$\sum s^2/t - FC$
Grupos o secuencias	$G - 1$	$\sum G^2/tn - FC$
Sujetos/Grupo	$G - 1$	$SS_{\text{sujetos}} - SS_{\text{grupos}}$
Períodos	$r - 1$	$\sum r^2/gn - FC$
Tratamientos	$t - 1$	$\sum t^2/gn - FC$
Error residual	$(Gn - 2)(t - 1)$	$SS_{\text{total}} - SS_{\text{sujetos}} -$ $- SS_{\text{períodos}} - SS_{\text{tratamientos}}$
Total	$st - 1$	$\sum x^2 - FC$

donde:  $FC = \text{factor de corrección} = \frac{(\sum x)^2}{st}$ .  
 $s = \text{número de sujetos.}$   
 $n = \text{número de sujetos por grupo.}$   
 $t = \text{número de tratamientos.}$   
 $G = \text{número de grupos.}$   
 $r = \text{número de períodos.}$

\* Para mayor información, se remite al lector a cualquier texto de estadística.



Para ilustrar la aplicación e interpretación de los resultados según este análisis estadístico, se ofrece como ejemplo un estudio realizado en nuestro laboratorio. (62) Se estudiaron cuatro productos (A, B, C y D) que contienen 100 mg de fenitoína sódica con el objeto de determinar si existen diferencias de biodisponibilidad entre ellos. Establecido el protocolo experimental y analizadas las muestras de sangre, se logró establecer los siguientes parámetros: área bajo la curva, concentración máxima y tiempo máximo. El esquema de administración de los productos se indica en la Tabla VII y el intervalo entre cada administración fue de 10 días.

Tabla VII

Grupo	Sujetos	Períodos			
		I	II	III	IV
I	1, 2, 3,	A	B	D	C
II	4, 5, 6,	B	C	A	D
III	7, 8, 9,	C	D	B	A
IV	10, 11, 12	D	A	C	B

En el ejemplo se utilizarán los datos de concentración máxima obtenidos, los cuales se agruparon de la siguiente manera para aplicar el ANOVA: (Tabla VIII).

91

Al aplicar la Tabla VII a los valores para conseguir la suma de los cuadrados, resulta:

$$FC = \frac{(205,11)^2}{48} = 876,46$$

$$SS_{total} = (3,93)^2 + (4,63)^2 + (2,52)^2 + (1,47)^2 + \dots - FC = 76,35$$

$$SS_{sujetos} = \frac{(18,58)^2 + (22,66)^2 + (12,51)^2 + (1,72)^2 + \dots}{4} - FC = 33,71$$

$$SS_{grupos} = \frac{(53,75)^2 + (47,17)^2 + (44,99)^2 + (59,20)^2}{12} - FC = 10,44$$

$$SS_{períodos} = \frac{(11,08 + 8,72 + 13,80 + 16,14)^2 + (13,01 + \dots)^2}{12} - FC = 1,58$$

$$SS_{tratamientos} = \frac{(45,51)^2 + (45,66)^2 + \dots}{12} - FC = 14,89$$

$$SS_{error} = 76,35 - (33,71 + 1,58 + 14,89) = 26,17$$

Tabla VIII. Concentración Plasmática Máxima Obtenida Tras la Administración Oral de Cuatro Productos de Fenitofina Sódica ( $\mu\text{g/ml}$ )

Grupo	Sujetos	Productos				Total de Sujetos	Total de Grupos
		A	B	C	D		
I	1	3,93	4,90	5,76	3,99	18,58	53,75
	2	P <sub>I</sub> 4,63	P <sub>II</sub> 5,30	P <sub>IV</sub> 7,59	P <sub>III</sub> 5,14	22,66	
	3	2,52	2,81	4,92	2,26	12,51	
II	4	1,47	2,42	5,45	4,87	14,21	47,17
	5	P <sub>III</sub> 4,36	P <sub>I</sub> 3,17	P <sub>II</sub> 3,55	P <sub>IV</sub> 4,44	15,52	
	6	5,30	3,13	5,01	4,00	17,44	
III	7	3,85	5,18	4,76	4,39	18,18	44,99
	8	P <sub>IV</sub> 2,40	P <sub>III</sub> 2,82	P <sub>I</sub> 3,64	P <sub>II</sub> 3,13	11,99	
	9	3,24	2,52	5,40	3,66	14,82	
IV	10	4,95	4,92	6,41	4,80	21,08	59,20
	11	P <sub>II</sub> 4,69	P <sub>IV</sub> 5,24	P <sub>III</sub> 4,97	P <sub>I</sub> 6,78	21,68	
	12	4,17	3,25	4,46	4,56	16,44	
Totales		45,51	45,66	61,92	52,02	205,11	205,11

Total de Períodos (P):  $49,74 + 52,01 + 48,88 + 54,48 = 205,11$

$$SS_{\text{sujeto/grupo}} = 33,71 - 10,44 = 23,27$$

Estos valores se agrupan en la tabla resumen de la manera siguiente:

Tabla IX. Tabla Resumen del ANOVA

Fuente de Variación	Grados de Libertad (g.l.)	Suma de los Cuadrados (SS)	Media de los Cuadrados (Varianza)	F	Nivel de Significación
Sujetos	11	33,71	3,06	3,52	p < 0,01
Grupos	3	10,44	3,48	1,20	N.S.
Sujeto/Grupo	8	23,27	2,91	3,34	p < 0,01
Períodos	3	1,58	0,53	0,61	N.S.
Tratamientos	3	14,89	4,96	5,70	p < 0,01
Error	30	26,17	0,87	--	--
Total	47	76,35	--	--	--

La media de los cuadrados o varianza se obtiene dividiendo la suma de los cuadrados corregidos por los respectivos grados de libertad, y los valores de  $F$  dividiendo la varianza correspondiente por la media del error residual. Estos valores se comparan con los valores de las tablas de  $F$  para el nivel de significación deseado. Generalmente este valor crítico se fija en un 5% ( $\alpha = 0,05$ ) como límite superior.

Cuando la prueba de  $F$  es significativa, se establece que una o más de las diferencias entre las medias de la variante individualizada deben ser significativas. Corresponde al investigador efectuar ciertas pruebas de significación que permitan establecer específicamente cuáles son las medias que difieren entre sí en forma significativa. Hay varios métodos para calcular las diferencias significativas, los cuales dependen de la distribución de la amplitud y de la distribución de  $F$  y se efectúan a base de fórmulas que combinan las propiedades de dichas distribuciones. Estos son los llamados métodos de comparaciones múltiples y a continuación se describirán tres de ellos: la mínima diferencia significativa (LSD), el método de Tuckey y el método de Dunnett.

La mínima diferencia significativa (LSD). Es la diferencia entre dos medias, basadas en la prueba  $t$  de Student, empleando el valor de la varianza del error. El valor de la LSD se encuentra referido a la distribución de  $t$  por la siguiente relación:

$$(LSD)_\alpha = t_\alpha \sqrt{\frac{2\varepsilon^2}{n}} \quad [6.10]$$

donde  $(LSD)_\alpha$  es la mínima diferencia significativa para un riesgo  $\alpha$  determinado;  $t_\alpha$  es el valor de la tabla para  $\alpha$  y el número de grados de libertad asociado con la media de los cuadrados del error en la tabla resumen del ANOVA;  $s^2$  es la media de los cuadrados del error residual en la tabla resumen del ANOVA;  $n$  es el número de observaciones implícito en cada media de los tratamientos. El término  $\sqrt{s^2/n}$  es el error típico de la media y el factor 2 aparece en la ecuación [6.10] porque en esta prueba se están comparando dos medias.

En el ejemplo de la fenitoína sódica, se pueden comparar todas las formulaciones, una con otra, a fin de determinar cuáles de ellas difieren significativamente en cuanto al nivel plasmático alcanzado. Si la media de los cuadrados para el error ( $s^2$ ) es 0,87, de acuerdo con la Tabla IX, para 30 grados de libertad y suponiendo que se desea un riesgo  $\alpha$  de 0,05 se tendrá:

$$(LSD)_{0,05,30} = 2,042\sqrt{2(0,87/12)} = 0,777$$

El número que se acaba de hallar es la diferencia requerida entre las medias de dos muestras, que permite afirmar, al nivel de significación de 0,05, que existe entre ellas una diferencia real. Puesto que las diferencias de las medias entre los productos comparados son:

$$\begin{aligned} A - B &= 0,013 \\ A - C &= 1,368 \\ A - D &= 0,543 \\ B - C &= 1,355 \\ B - D &= 0,530 \\ C - D &= 0,825 \end{aligned}$$

94

es posible concluir que el producto C difiere significativamente de los otros, ya que las diferencias de las medias son superiores al valor de LSD calculado. Los productos A, B y D no difieren significativamente para  $\alpha = 0,05$ . Una manera de expresar estos resultados es:

$$C \quad \underline{A \quad B \quad D}$$

en que los productos bajo una línea común no muestran diferencias significativas.

Método de Tuckey. Este procedimiento es similar al de la LSD en cuanto requiere un valor  $W$  para juzgar la significación de las diferencias, pero utiliza otra tabla que es ligeramente diferente de la de Student, empleada en el método anterior. La expresión utilizada es:

$$W_\alpha = t_\alpha \sqrt{s^2/n} \quad [6.11]$$

los valores de  $t_\alpha$  para un  $\alpha$  determinado y los grados de libertad del sistema se encuentran en libros de estadística. <sup>(63)</sup>

Si se aplica este método al ejemplo de la fenitoína sódica se obtiene para  $\alpha = 0,05$  y 30 grados de libertad:

$$W_{0,05} \cdot s_0 = 3,84\sqrt{0,087/12} = 1,034$$

El valor resulta ligeramente superior al obtenido con el LSD. Esto hace que el producto C no sea significativamente diferente del D, pero sí del A y del B. Luego, el resultado puede expresarse como:

C    D    A    B

Método de Dunnett. Dunnett<sup>(64)</sup> ha ideado un procedimiento que requiere una simple diferencia para juzgar la significancia de las diferencias observadas y tablas para efectuar este tipo de comparaciones. La diferencia significativa está dada por la ecuación:

$$d_\alpha = t_\alpha \sqrt{2s^2/n} \quad [6.12]$$

donde los símbolos tienen el mismo significado que en los métodos del LSD y el de Tuckey y  $t_\alpha$  para el  $\alpha$  deseado y el número de grados de libertad del error se obtiene de las tablas de Dunnett. Los valores de las diferencias entre el control y los otros tratamientos se comparan con el  $d$  obtenido de acuerdo con la ecuación [6.12], el cual tiene un valor intermedio entre el obtenido por el método del LSD y el de Tuckey para un mismo nivel de probabilidad.



APENDICE. USO DE LA TRANSFORMACION DE LAPLACE EN LA SOLUCION DE ECUACIONES DIFERENCIALES

En los capítulos anteriores se ha visto que en los estudios farmacocinéticos intervienen numerosas ecuaciones matemáticas que describen la velocidad de cambio de concentración de un fármaco en un determinado compartimiento. Se trata especialmente de ecuaciones diferenciales lineales que deben ser desarrolladas con el objeto de adecuarlas al tratamiento y a la interpretación de los resultados farmacocinéticos. Si bien estas ecuaciones diferenciales pueden ser integradas por los métodos convencionales, éstos, a menudo, requieren mucho tiempo y son poco prácticos.

En la solución de ecuaciones diferenciales en farmacocinética es frecuente hoy día emplear la transformación Laplace, que consiste en reemplazar la variable independiente-- que en cinética es siempre el tiempo-- por el llamado operador de Laplace,  $s$ . Este procedimiento presenta la ventaja de que permite manipular una expresión de velocidad, compleja, mediante técnicas algebraicas convencionales una vez que la variable tiempo ha sido reemplazada por el operador de Laplace y después de resuelta, volver a la expresión que incluye la variable mediante un tratamiento "anti-Laplace", lo que, en cierto modo, lo asemeja al empleo de los logaritmos. <sup>(es,és)</sup>

97

El método mediante el cual la expresión se transforma implica el uso de la integral de Laplace,  $Lf(t)$ , que es igual a:

$$L f(t) = f(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt$$

donde  $f(t)$  es la función dependiente del tiempo. Esta función se multiplica por  $e^{-st}$  y el producto se evalúa por integración entre tiempos cero e infinito. Con estas funciones así tratadas pueden construirse tablas apropiadas de transformación, de modo que en el futuro no es necesario recurrir al tratamiento completo de integración de la función, sino que se ubica en dicha tabla el valor integrado de la expresión deseada.

Por ejemplo, para obtener la transformación de una constante  $K$ , se aplica la integral de Laplace:

$$L(K) = \int_0^{\infty} e^{-st} (K) dt$$

La integración de esta ecuación conduce a:

$$L(K) = K \left( -\frac{1}{s} \right) (e^{-st})_0^{\infty}$$

la cual se evalúa entre los límites de tiempo cero e infinito:

$$L(K) = \frac{-K}{s}(0 - 1)$$

o bien:

$$L(K) = \frac{K}{s} \quad [7.1]$$

De modo que la transformación de una constante o de un número adopta la forma de la ecuación [7.1].

En el caso de una función exponencial, se tendría:

$$\begin{aligned} L(e^{-st}) &= \int_0^{\infty} e^{-st} (e^{-at}) dt \\ &= \int_0^{\infty} e^{-(s+a)t} dt \\ &= \frac{-1}{s+a} \left[ e^{-(s+a)t} \right]_0^{\infty} \\ &= \frac{-1}{s+a} (0 - 1) \\ &= \frac{-1}{s+a} \end{aligned} \quad [7.2]$$

98

De este modo pueden tratarse la mayoría de las funciones, algunas de las cuales, las más empleadas en tratamientos farmacocinéticos, (2,12,24) se presentan en la Tabla X.

#### APLICACION DE LA TRANSFORMACION DE LAPLACE A LA SOLUCIÓN DE ALGUNAS ECUACIONES DE USO EN FARMACOCINETICA

A. El caso más simple que puede considerarse en un tratamiento farmacocinético es el de la inyección intravenosa, donde el fármaco una vez introducido al organismo es eliminado en forma inalterada mediante un proceso de primer orden, conforme al esquema 1. La ecuación diferencial que describe el cambio de  $Q$  con respecto al tiempo es:

$$\frac{dQ}{dt} = -KQ$$

Al aplicar la transformación de Laplace a esta ecuación resulta:

$$s\bar{Q} - Q_0 = -K\bar{Q}$$

Con el fin de evitar errores, suele colocarse una barra horizontal sobre aquellas variables que se expresan en función de la transformada de Laplace ( $\bar{Q}$ ), la cual se pierde al obtener la antitransformada ( $Q$ ).



Como  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco presente en el cuerpo y lo que interesa es el valor de  $Q$ , se despeja primero  $\bar{Q}$ :

$$s\bar{Q} + K\bar{Q} = Q_0$$

$$\bar{Q}(s + K) = Q_0$$

$$\bar{Q} = \frac{Q_0}{s + K} \quad [7.3]$$

Tabla X. Transformación de Laplace de Algunas Funciones de Uso en Farmacocinética

$F(t)$	$L F(t) = f(s)$
1) 1	$1/s$
2) $k$	$k/s$
3) $Q$	$\bar{Q}$
4) $\frac{dQ}{dt}$	$s\bar{Q} - Q_0$
5) $e^{-at}$	$\frac{1}{s + a}$
6) $Ae^{-at}$	$\frac{A}{s + a}$
7) $Ate^{-at}$	$\frac{A}{(s + a)^2}$
8) $KQ$	$K\bar{Q}$
9) $t$	$1/s^2$
10) $\frac{A}{a}(1 - e^{-at})$	$\frac{A}{s(s + a)}$
11) $\frac{A}{b - a}(e^{-at} - e^{-bt})$	$\frac{A}{(s + a)(s + b)}$
12) $\frac{(B - Aa)e^{-at} - (B - Ab)e^{-bt}}{b - a}$	$\frac{As + B}{(s + a)(s + b)}$
13) $\frac{A}{a}t - \frac{A}{a^2}(1 - e^{-at})$	$\frac{A}{s^2(s + a)}$
14) $A \left[ \frac{1}{ab} + \frac{1}{a(a - b)} e^{-at} - \frac{1}{b(a - b)} e^{-bt} \right]$	$\frac{A}{s(s + a)(s + b)}$

Se llega así a una ecuación, en la cual el miembro derecho es similar a la función 6 de la Tabla X. Luego al aplicar la antitransformada se obtiene:

$$Q = Q_0 e^{-kt} \quad [7.4]$$

B. En el caso de la excreción urinaria del fármaco inalterado después de una inyección intravenosa, la ecuación diferencial que describe el proceso es:

$$\frac{dE}{dt} = KQ$$

al aplicar la transformación de Laplace se obtiene:

$$s\bar{E} - E_0 = K\bar{Q}$$

$E_0$  es la cantidad de fármaco excretado a tiempo inicial, que es igual a cero. El valor de  $\bar{Q}$  en una inyección intravenosa rápida está proporcionado por la ecuación [7.3]. Por lo tanto:

$$s\bar{E} = \frac{KQ_0}{s + K}$$

100

$$\bar{E} = \frac{KQ_0}{s(s + K)}$$

expresión semejante a la función 10 de la Tabla X, de donde:

$$E = \frac{KQ_0}{K} (1 - e^{-kt})$$

$$E = Q_0(1 - e^{-kt}) \quad [7.5]$$

C. Un problema más complejo es el que se presenta cuando el fármaco administrado por vía intravenosa es metabolizado y eliminado por la orina conforme a una cinética de primer orden sin inalteración y en forma de metabolito. Esta situación puede apreciarse en el esquema 2.

Se pueden analizar dos situaciones: una que corresponde a la velocidad de cambio en el organismo y la otra a la eliminación de este metabolito por vía urinaria. Estas situaciones se describen a continuación:

a) La velocidad de cambio del metabolito puede describirse por la ecuación:

$$\frac{dM}{dt} = k_m Q - k_{me} M$$

Aplicando la transformación de Laplace se obtiene:

$$s\bar{M} - M_0 = \kappa_m \bar{Q} - \kappa_{ne} \bar{M}$$

$$s\bar{M} = \frac{\kappa_m Q_0}{s + K} - \kappa_{ne} \bar{M}$$

$$s\bar{M} + \kappa_{ne} \bar{M} = \frac{\kappa_m Q_0}{s + K}$$

$$\bar{M}(s + \kappa_{ne}) = \frac{\kappa_m Q_0}{s + K}$$

$$\bar{M} = \frac{\kappa_m Q_0}{(s + \kappa_{ne})(s + K)}$$

Esta expresión es semejante a la función 11 de la Tabla X, donde  $A$  es  $\kappa_m Q_0$ ,  $a$  es  $K$  y  $b$  es  $\kappa_{ne}$ . Por lo tanto:

$$M = \frac{\kappa_m Q_0}{\kappa_{ne} - K} (e^{-\kappa_{ne} t} - e^{-K t}) \quad [7.6]$$

b) Para desarrollar una ecuación que describa la variación del metabolito eliminado por la orina,  $ME$ , el procedimiento sería el siguiente:

101

$$\frac{dME}{dt} = \kappa_{ne} M$$

El valor de  $M$  está dado por la ecuación [7.6]. Al efectuar el reemplazo correspondiente y la transformación de Laplace, se obtiene sucesivamente:

$$\frac{dME}{dt} = \frac{\kappa_{ne} \kappa_m Q_0}{\kappa_{ne} - K} (e^{-\kappa_{ne} t} - e^{-K t})$$

De acuerdo con la función 11 de la Tabla X:

$$s\bar{ME} - ME_0 = \frac{\kappa_{ne} \kappa_m Q_0}{(s + K)(s + \kappa_{ne})}$$

$$\bar{ME} = \frac{\kappa_{ne} \kappa_m Q_0}{s(s + K)(s + \kappa_{ne})}$$

Luego, la antitransformada, según la función 14 de la Tabla X, conduce a:

$$ME = \kappa_{ne} \kappa_m Q_0 \left[ \frac{1}{K \kappa_{ne}} + \frac{1}{\kappa_{ne}(\kappa_{ne} - K)} e^{-\kappa_{ne} t} - \frac{1}{K(\kappa_{ne} - K)} e^{-K t} \right]$$

D. En el caso de una inyección intravenosa continua (infusión), puede aplicarse el esquema 3. La ecuación diferencial que describe el proceso de velocidad de cambio de  $Q$  es:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - KQ$$

Al aplicar la transformación de Laplace se obtiene:

$$s\bar{Q} - Q_0 = \frac{k_0}{s} - K\bar{Q}$$

Como  $Q_0$  a  $t = 0$  es cero:

$$s\bar{Q} + K\bar{Q} = \frac{k_0}{s}$$

$$\bar{Q} = \frac{k_0}{s(s+K)}$$

ecuación semejante a la función 10 de la Tabla X, por lo que:

$$Q = \frac{k_0}{K}(1 - e^{-Kt}) \quad [7.7]$$

102

E. Cuando el fármaco se elimina en forma parcialmente inalterado por la orina, después de una infusión intravenosa, la ecuación diferencial que describe el proceso de cambio de  $Q$  está dada por:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q$$

Como  $Q$  está dado por la ecuación [7.7], en el caso de una infusión intravenosa, al hacer el reemplazo correspondiente y la transformación de Laplace de la ecuación diferencial resultante, se obtiene:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e k_0}{K}(1 - e^{-Kt})$$

De acuerdo con la función 10 de la Tabla X:

$$s\bar{E} - E_0 = \frac{k_e k_0}{s(s+K)}$$

$$\bar{E} = \frac{k_e k_0}{s^2(s+K)}$$

semejante a la función 13 de la Tabla X; luego:

$$E = \frac{k_e k_0}{K} t - \frac{k_e k_0}{K^2} (1 - e^{-Kt})$$

F. En el caso de la administración oral, descrita por el esquema 4, la ecuación es:

$$\begin{aligned}\frac{dQ}{dt} &= k_a A - KQ \\ s\bar{Q} - Q_0 &= k_a \bar{A} - K\bar{Q} \\ \bar{Q} &= \frac{k_a \bar{A}}{s + K}\end{aligned}\quad [7.8]$$

$\bar{A}$  se obtiene de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -k_a A \\ s\bar{A} - A_0 &= -k_a \bar{A} \\ sA + k_a \bar{A} &= A_0 \\ \bar{A} &= \frac{A_0}{s + k_a}\end{aligned}$$

ecuación que se introduce en la ecuación [7.8]:

$$\bar{Q} = \frac{k_a A_0}{(s + K)(s + k_a)}$$

ecuación semejante a la función 11 de la Tabla X; luego:

$$Q = \frac{k_a A_0}{k_a - K} (e^{-Kt} - e^{-k_a t})$$

G. En el caso de un modelo de dos compartimientos, inmediatamente después de la inyección intravenosa, la situación es la descrita por el esquema 6. La variación del fármaco en el compartimiento central queda expresada por:

$$\frac{dQ}{dt} = -(k_{10} + k_{12})Q + k_{21}P$$

Al aplicar la transformación de Laplace se obtiene:

$$s\bar{Q} - Q_0 = -(k_{10} + k_{12})\bar{Q} + k_{21}\bar{P}$$

ordenando esta ecuación se llega a:

$$(s + k_{10} + k_{12})\bar{Q} - k_{21}\bar{P} = Q_0 \quad [7.9]$$

Esta ecuación posee dos incógnitas que son  $\bar{Q}$  y  $\bar{P}$ . Para proseguir el tratamiento se trata de obtener el valor de  $\bar{P}$  de la ecuación que describe la velocidad de cambio del fármaco en el compartimiento periférico:

$$\frac{dP}{dt} = k_{12}Q - k_{21}P \quad [7.10]$$

Al aplicar la transformación de Laplace se obtiene:

$$\begin{aligned} s\bar{P} - P_0 &= k_{12}\bar{Q} - k_{21}\bar{P} \\ k_{12}\bar{Q} - (s + k_{21})\bar{P} &= 0 \\ \bar{P} &= \frac{k_{12}\bar{Q}}{(s + k_{21})} \end{aligned} \quad [7.11]$$

Se reemplaza el valor de  $\bar{P}$  de la ecuación [7.11] en la ecuación [7.10]:

$$(s + k_{10} + k_{12})\bar{Q} - \frac{k_{21}k_{12}\bar{Q}}{(s + k_{21})} = Q_0$$

ordenando:

104

$$(s + k_{10} + k_{12})(s + k_{21})\bar{Q} - k_{21}k_{12}\bar{Q} = Q_0(s + k_{21})$$

despejando  $\bar{Q}$ :

$$\begin{aligned} \bar{Q} &= \frac{Q_0(s + k_{21})}{(s + k_{10} + k_{12})(s + k_{21}) - (k_{21}k_{12})} \\ \bar{Q} &= \frac{Q_0(s + k_{21})}{s^2 + (k_{10} + k_{21} + k_{12})s + k_{12}k_{21} + k_{10}k_{21} - k_{12}k_{21}} \\ \bar{Q} &= \frac{Q_0(s + k_{21})}{s^2 + (k_{10} + k_{21} + k_{12})s + k_{10}k_{21}} \end{aligned}$$

El denominador de esta ecuación puede ser simplificado, considerando que:

$$s^2 + (k_{10} + k_{21} + k_{12})s + k_{10}k_{21} = (s + \alpha)(s + \beta)$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son constantes híbridas que sirven para reemplazar a las otras constantes y simplificar el cálculo. Luego:

$$\bar{Q} = \frac{(s + k_{21})Q_0}{(s + \alpha)(s + \beta)} = \frac{Q_0s + Q_0k_{21}}{(s + \alpha)(s + \beta)}$$

ecuación semejante a la función 12 de la Tabla X, por lo que:

$$Q = \frac{(k_{21}Q_0 - Q_0)e^{-\alpha t} - (k_{21}Q_0 - Q_0)e^{-\beta t}}{\beta - \alpha} \quad [7.12]$$

Al reordenar esta ecuación se llega a:

$$B = \frac{(\alpha - k_{21})Q_0}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta)Q_0}{\alpha - \beta} e^{-\beta t}$$

ecuación que describe la variación del fármaco en el compartimiento central después de una administración intravenosa.

H. La variación del nivel de fármaco en el compartimiento periférico al administrar una inyección intravenosa rápida está dada por la ecuación [7.10] y el valor de  $\bar{P}$  por la ecuación [7.11]. Como el valor de  $\bar{Q}$  está determinado por la ecuación [7.12], el reemplazo de éste en la ecuación [7.10] y las simplificaciones necesarias llevan a:

$$\bar{P} = \frac{k_{12}Q_0}{(s + \alpha)(s + \beta)}$$

ecuación semejante a la ecuación [11] de la Tabla X. Luego:

$$P = \frac{k_{12}Q_0}{\beta - \alpha} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

105

o bien:

$$P = \frac{k_{12}Q_0}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) .$$





## BIBLIOGRAFIA

- (1) DOST, F. H. *Der Blutspiegel*, Leipzig, Verlag GMBA (1953).
- (2) WAGNER, J. G. *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois (1975).
- (3) LEVY, G. *Clinical Pharmacokinetics, a Symposium*, American Pharmaceutical Association-Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C. (1974).
- (4) RITSCHER, W. A. *Applied Biopharmaceutics*, University of Cincinnati, Ohio (1969).
- (5) DOMINGUEZ, R. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **31**, 1146 (1934).
- (6) WAGNER, J. G. y NORTHAM, J. L. *J. Pharm. Sci.*, **56**, 529 (1964).
- (7) NELSON, E. *Antibiot. Chemother.*, **12**, 29 (1964).
- (8) NIAZI, S. *Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, Appleton-Century-Crofts, Nueva York, N. Y. (1979).
- (9) RITSCHER, W. A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois, 2a ed. (1980).
- (10) LEVY, G. *J. Pharm. Sci.*, **54**, 959 (1965).
- (11) SWINTOWSKY, J. V., FOLTZ, E. L., BONDI, A. y ROBINSON, M. J. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **47**, 136 (1958).
- (12) MARTIN, B. K. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **29**, 181 (1967).
- (13) GIBALDI, M. y PERRIER, D. *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N. Y. (1975).
- (14) DOMINGUEZ, R. *Medical Physics*, Yearbook Publishers, Inc., Chicago, Ill. (1950).
- (15) NELSON, E. *J. Pharm. Sci.*, **49**, 437 (1960).
- (16) NELSON, E. *J. Pharm. Sci.*, **50**, 181 (1960).
- (17) WAGNER, J. G. y NELSON, E. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 652 (1963).
- (18) WAGNER, J. G. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1932 (1964).
- (19) DOST, F. H. *Grundlagen der Pharmacokinetic*, Thieme, Stuttgart, 2a ed. (1968).
- (20) PIDGEON, C. y PITLICK, W. H. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **18**, 467 (1977).

- (21) PIDGEON, C. y PITLICK, W.H. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 8, 203 (1980).
- (22) WAGNER, J.G., NORTHAM, J.L., ALWAY, C.D. y CARPENTER, O.S. *Nature*, 207, 1301 (1965).
- (23) WAGNER, J.G. *J. Clin. Pharmacol.*, 7, 84 (1967).
- (24) BALANT, L. *Pharm. Int.*, 1, 250 (1980).
- (25) LETTERI, J.M., MELLK, H., LOUIS, S. *N. Engl. J. Med.*, 285, 648 (1971).
- (26) REUNING, R.H., SAMS, R.A. y NOTARI, R.E. *J. Clin. Pharmacol.*, 13, 127 (1973).
- (27) ORME, B.B. y CUTLER, R.E. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10, 543 (1969).
- (28) DETTLI, L. *Clin. Pharmacokin.*, 1, 126 (1976).
- (29) LEVY, G. *Am. J. Med.*, 62, 461 (1977).
- (30) VESSELL, E.S. *Clin. Chem.*, 17, 851 (1971).
- (31) HERFINDAL, E.T. y HIRSCHMAN, J.L. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Md. (1975).
- (32) GIUSTI, D.L. y HAYTON, W.L. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 7, 382 (1973).
- (33) RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K. y ROWLAND, M. *J. Pharm. Sci.*, 57, 117 (1968).
- (34) OKITA, G.T., TALSO, P., CURRY, J.H., SMITH, F.D. y GEILING, E.M.R. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 113, 1376 (1965).
- (35) BOYES, R.N., SCOTT, D.B., JEBSON, R.J., GODMAN, M.J. y JULIAN, D.G. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 105 (1971).
- (36) MITENKO, P.A. y OGILVIE, R.I. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14, 509 (1973).
- (37) WAGNER, J.G. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 691 (1974).
- (38) LOO, J.C.K. y RIEGELMAN, S. *J. Pharm. Sci.*, 57, 918 (1968).
- (39) NAGASHIMA, R.N., LEVY, G. y O'REILLY, R.A. *J. Pharm. Sci.*, 57, 1888 (1968).
- (40) GIBALDI, M., BOYES, R.N. y FELDMAN, S. *J. Pharm. Sci.*, 60, 1338 (1971).

- (41) RIEGELMAN, S., LOO, J. C. K. y ROWLAND, M. *J. Pharm. Sci.*, 57, 128 (1968).
- (42) KRÜGER-THIEMER, E. *Farmaco, Ed. Cient.*, 23, 717 (1968).
- (43) WAGNER, J. G. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton Press Inc., Illinois (1971).
- (44) MICHAELIS, L. y MENTEN, M. L. *Biochem. Z.*, 49, 333 (1913).
- (45) LUNDQUIST, F. y WOLTERS, H. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 14, 265 (1958).
- (46) LEVY, G. *J. Pharm. Sci.*, 54, 959 (1965).
- (47) JUSKO, W. J. y LEVY, G. *J. Pharm. Sci.*, 59, 765 (1970).
- (48) Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man, APhA, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C. (1972).
- (49) Food and Drug Administration. Federal Register, Part 320: Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Enero 7 (1977).
- (50) CID, E., HENRIQUEZ, A., ANDRADE, A., OLGUIN, R., FIRMANI, E. y FUENTES, B. *J. Pharm. Belg.*, 35, 272 (1980).
- (51) CID, E. *Cinética de Disolución de Medicamentos*, Monografía Científica N° 24, Serie Química, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C. 102 págs. (1981).
- (52) HIGUCHI, T. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 659 (1958).
- (53) HEUSGHEM, C. y CAWENBERGHE, H. *J. Pharm. Belg.*, 5, 291 (1965).
- (54) BATES, T. R., SEQUERA, J. A. y TEMBO, A. V. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 63 (1974).
- (55) LEVINE, R. M., BLAIR, M. R. y CLERK, B. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 114, 78 (1955).
- (56) CID, E. y MORAN, I. *J. Pharm. Belg.*, 30, 279 (1975).
- (57) *The Bioavailability of Drug Products*, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C. (1975).
- (58) WAGNER, J. G. *J. Pharm. Sci.*, 56, 652 (1967).
- (59) NIEBERGALL, J., SUGITA, E. T. y SCHNAARE, R. L. *J. Pharm. Sci.*, 64, 1221 (1975).

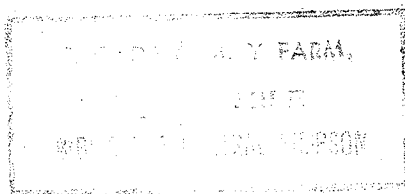
- (60) LALKA, D. y FELDMAN, H. J. *Pharm. Sci.*, **63**, 1812 (1974).
- (61) WILLIAMS, E. J. *Aust. J. Sci. Res.*, **2**, 149 (1949).
- (62) CID, E., MORAN, I., MONARI, M., LASSERRE, Ch. y VIDAL V. *Biopharm. Drug. Disp.*, **2**, 391 (1981).
- (63) STEEL, R. G. D. y TORRIE, J. H. *Principles and Procedures of Statistics*, McGraw-Hill Book Co. Inc., Nueva York, N. Y. (1960).
- (64) DUNNETT, C. W. *J. Amer. Stat. Assoc.*, **50**, 1096 (1955).
- (65) MAYERSOHN, M. y GIBALDI, M. *Am. J. Pharm. Educ.*, **34**, 608 (1970).
- (66) MAYERSOHN, M. y GIBALDI, M. *Am. J. Pharm. Educ.*, **35**, 19 (1971).

#### Bibliografía Adicional Recomendada

Además de los libros citados en (2), (3), (4), (8), (9), (13), (47), (50) y (63), se recomiendan los siguientes:

110

- (67) SWARBRICK, J. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences*, Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia, Penn., 304 págs. (1970).
- (68) SWARBRICK, J. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences*, Dosage Form Design and Bioavailability, Lea and Febiger, Philadelphia, Penn., 230 págs. (1973).
- (69) NOTARI, R. E. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, An Introduction, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N. Y., 2a ed., 285 págs. (1975).
- (70) BLANCHARD, J., SAWCHUCK, R. y BRODIE, B. B. *Principles and Perspectives in Drug Bioavailability*, S. Karger, Nueva York, N. Y., 334 págs. (1979).
- (71) RIGGS, D. S. *The Mathematical Approach to Physiological Problems*, The MIT Press, Massachusetts, 445 págs. (1976).
- (72) SPIEGEL, M. R. *Theory and Problems of Laplace Transforms*, Schaum's Outline Series, McGraw-Hill Book Co. Inc., Nueva York, N. Y., 261 págs. (1965).



## COLECCION DE MONOGRAFIAS CIENTIFICAS

### Publicadas

#### Serie de matemática

- N° 1. La Revolución en las Matemáticas Escolares, por el Consejo Nacional de Maestros de Matemáticas de los Estados Unidos de América.
- N° 2. Espacios Vectoriales y Geometría Analítica, por Luis A. Santaló.
- N° 3. Estructuras Algebraicas I, por Enzo R. Gentile.
- N° 4. Historia de las Ideas Modernas en la Matemática, por José Bábini.
- N° 5. Algebra Lineal, por Orlando E. Villamayor.
- N° 6. Algebra Linear e Geometría Euclidiana, por Alexandre Augusto Martins Rodrigues.
- N° 7. El Concepto de Número, por César A. Trejo.
- N° 8. Funciones de Variable Compleja, por José I. Nieto.
- N° 9. Introducción a la Topología General, por Juan Horváth.
- N° 10. Funções Reais, por Djairo G. de Figueiredo.
- N° 11. Probabilidad e Inferencia Estadística, por Luis A. Santaló.
- N° 12. Estructuras Algebraicas II (Algebra Lineal), por Enzo R. Gentile.
- N° 13. La Revolución en las Matemáticas Escolares (Segunda Fase), por Howard F. Fehr, John Camp y Howard Kellog.
- N° 14. Estructuras Algebraicas III (Grupos Finitos), por Horacio H. O'Brien.
- N° 15. Introducción a la Teoría de Grafos, por Fausto A. Toranzos.
- N° 16. Estructuras Algebraicas IV (Algebra Multilineal), por Artibano Micali y Orlando E. Villamayor.
- N° 17. Introdução à Análise Funcional: Espaços de Banach e Cálculo Diferencial, por Leopoldo Nachbin.
- N° 18. Introducción a la Integral de Lebesgue en la Recta, por Juan Antonio Gatica.
- N° 19. Introducción a los Espacios de Hilbert, por José I. Nieto.
- N° 20. Elementos de Biomatemática, por Alejandro B. Engel.
- N° 21. Introducción a la Computación, por Jaime Michelow.
- N° 22. Estructuras Algebraicas V (Teoría de Cuerpos), por Héctor A. Merklen.
- N° 23. Estructuras Algebraicas VI (Formas Cuadráticas), por Francisco M. Piscoya.
- N° 24. Estructuras Algebraicas VII (Estructuras de Algebras), por Artibano Micali.

111

#### Serie de física

- N° 1. Concepto Moderno del Núcleo, por D. Allan Bromley.
- N° 2. Panorama de la Astronomía Moderna, por Félix Cernuschi y Sayd Codina.
- N° 3. La Estructura Electrónica de los Sólidos, por Leopoldo M. Falicov.

- N° 4. Física de Partículas, por Igor Saavedra.
- N° 5. Experimento, Razonamiento y Creación en Física, por Félix Cernuschi.
- N° 6. Semiconductores, por George Bemski.
- N° 7. Aceleradores de Partículas, por Fernando Alba Andrade.
- N° 8. Física Cuántica, por Onofre Rojo y Harold V. McIntosh.
- N° 9. La Radiación Cósmica, por Gastón R. Mejía y Carlos Aguirre.
- N° 10. Astrofísica, por Carlos Jaschek y Mercedes C. de Jaschek.
- N° 11. Ondas, por Oscar J. Bressan y Enrique Gaviola.
- N° 12. El Láser, por Mario Garavaglia.
- N° 13. Teoría Estadística de la Materia, por Antonio E. Rodríguez y Roberto E. Caligaris.
- N° 14. Aplicações da Teoría de Grupos na Espectroscopia Raman e do Infra-Vermelho, por Jorge Humberto Nicola y Anildo Bristoti.

#### Serie de química

- N° 1. Cinética Química Elemental, por Harold Behrens LeBas.
- N° 2. Bioenergética, por Isais Raw y Walter Colli.
- N° 3. Macromoléculas, por Alejandro Paladini y Moisés Burachik.
- N° 4. Mecanismo de las Reacciones Orgánicas, por Jorge A. Brioux.
- N° 5. Elementos Encadenados, por Jacobo Gómez Lara.
- N° 6. Enseñanza de la Química Experimental, por Francisco Giral.
- N° 7. Fotoquímica de Gases, por Ralf-Dieter Penzhorn.
- N° 8. Introducción a la Geoquímica, por Félix González-Bonorino.
- N° 9. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13, por Pedro Joseph-Nathan.
- N° 10. Cromatografía Líquida de Alta Presión, por Harold M. McNair y Benjamín Esquivel H.
- N° 11. Actividad Óptica, Dispersión Rotatoria Óptica y Dicroísmo Circular en Química Orgánica, por Pierre Crabbé.
- N° 12. Espectroscopia Infrarroja, por Jesús Morcillo Rubio.
- N° 13. Polarografía, por Alejandro J. Arvía y Jorge A. Bolzan.
- N° 14. Paramagnetismo Electrónico, por Juan A. McMillan.
- N° 15. Introducción a la Estereoquímica, por Juan A. Garbarino.
- N° 16. Cromatografía en Papel y en Capa Delgada, por Xorge A. Domínguez.
- N° 17. Introducción a la Espectrometría de Masa de Sustancias Orgánicas, por Otto R. Gottlieb y Raimundo Braz Filho.
- N° 18. Cinética Química, por Rodolfo V. Caneda.
- N° 19. Fuerzas Intermoleculares, por Mateo Díaz Peña.
- N° 20. Físico-Química de Superficies, por Tibor Rabockai.
- N° 21. Corrosión, por José R. Galvele.
- N° 22. Introducción a la Electroquímica por Dionisio Posadas.
- N° 23. Cromatografía de Gases, por Harold M. McNair.
- N° 24. Cinética de Disolución de Medicamentos, por Edison Cid Cárcamo.

#### Serie de biología

- N° 1. La Genética y la Revolución en las Ciencias Biológicas, por José Luis Reissig.

- N° 2. Bases Ecológicas de la Explotación Agropecuaria en la América Latina, por Guillermo Mann F.
- N° 3. La Taxonomía y la Revolución en las Ciencias Biológicas, por Elías R. de la Sota.
- N° 4. Principios Básicos para la Enseñanza de la Biología, por Oswaldo Frota-Pessoa.
- N° 5. A Vida da Célula, por Renato Basile.
- N° 6. Microorganismos, por J. M. Gutiérrez-Vázquez.
- N° 7. Principios Generales de Microbiología, por Norberto J. Palleroni.
- N° 8. Los Virus, por Enriqueta Pizarro-Suárez y Gamba.
- N° 9. Introducción a la Ecología del Bentos Marino, por Manuel Vegas Vélez.
- N° 10. Biosíntesis de Proteínas y el Código Genético, por Jorge E. Allende.
- N° 11. Fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica, por Félix Córdoba Alva y Sergio Estrada-Parra.
- N° 12. Bacteriófagos, por Romilio Espejo T.
- N° 13. Biogeografía de América Latina, por Angel L. Cabrera y Abraham Willink.
- N° 14. Relación Hospedante-Parásito. Mecanismo de Patogenicidad de los Microorganismos, por Manuel Rodríguez Leiva.
- N° 15. Genética de Poblaciones Humanas, por Francisco Rothhammer.
- N° 16. Introducción a la Ecofisiología Vegetal, por Ernesto Medina.
- N° 17. Aspectos de Biología Celular y la Transformación Maligna, por Manuel Rieber.
- N° 18. Transporte a Través de la Membrana Celular, por P. J. Garrahan y A. F. Rega.
- N° 19. Duplicación Cromosómica y Heterocromatina a Nivel Molecular y Citológico, por Néstor O. Bianchi.
- N° 20. Citogenética Básica y Biología de los Cromosomas, por Francisco A. Sáez y Horacio Cardoso.
- N° 21. Ecología de Poblaciones Animales, por Jorge E. Rabinovich.
- N° 22. Metodología para el Estudio de la Vegetación, por Silvia D. Matteucci y Aída Colma.
- N° 23. Los Sistemas Ecológicos y la Humanidad, por Ariel E. Lugo y Gregory L. Morris.
- N° 24. A Germinação das Sementes, por Luiz Gouvêa Laboriau.
- N° 25. Introducción a la Farmacocinética, por Edison Cid Cárcamo.

113

#### En preparación

##### **Serie de matemática**

- Ecuaciones en Derivadas Parciales, por Lorenzo Lara-Carrero.  
 Geometrías Finitas, por Oscar Barriga.  
 Algebra Elemental, por Leopoldo Nachbin.

##### **Serie de física**

- Teoría de Fluidos en Equilibrio, por Antonio E. Rodríguez y Roberto E. Caligaris.  
 Geofísica, por Alvaro F. Espinosa.

Superconductividad, por Miguel Kiwi.  
Efecto Mössbauer, por Jacques A. Dannon.  
Fundamentos de Cristalografía Física, por Jaime Rodríguez Lara.  
Introducción a la Espectroscopia Atómica, por Mario Garavaglia y Athos Giacchetti.  
Aplicaciones Metrológicas del Láser, por Mario Garavaglia.  
Teoría Cuántica del Impulso Angular, por Manuel de Llano y Maurício Fortes.

#### Serie de química

Catálisis Homogénea, por Eduardo Humeres A.  
Catálisis Heterogénea, por Sergio Droguett.  
Fisicoquímica de Interfases, por Francisco Javier Garfias.  
Introducción a la Electrocatálisis, por Alejandro J. Arví y María Cristina Giordano.  
Química de Sólidos, por Julio César Bazán.  
Química Bioinorgánica, por Henrique E. Tomá.  
Introducción al Estudio de los Productos Naturales, por Eduardo G. Gros.  
Introducción a la Química de Suelos, por Elemer Bornemisza.

#### Serie de biología

114 Etología: El Estudio del Comportamiento Animal, por Raúl Vaz-Ferreira.  
Principios Básicos de la Contracción Muscular, por Carlos Caputo.  
Clastogénesis y Contaminación Ambiental, por Fernando Noel Dolout.  
Fotosíntesis, por Rubén H. Vallejos.  
Introducción a la Teoría y Práctica de la Taxonomía Numérica, por Jorge V. Crisci y María Fernanda López Armengol.  
Cromosomas Humanos y de Primates, por Máximo E. Drets y Héctor Seuanez.  
¿Qué es la Diferenciación Celular?, por Roberto B. García y Susana Pereyra-Alfonso.  
Limnología Sanitaria. Estudio de la Polución de Aguas Interiores, por Samuel Murgel Branco.  
Aprovechamiento de Aguas Dulces y el Cultivo de Peces, por Argentino Bonetto y Hugo P. Castillo.

---

Nota: Las personas interesadas en adquirir estas obras deben dirigirse a la Unidad de Ventas y Promoción, Organización de los Estados Americanos, Washington, D. C., 20006 - 4499 o a las Oficinas de la OEA en el país respectivo.