

# **FARMACOCINÉTICA & BIOFARMACIA**

## **Parte I: PRINCIPIOS FUNDAMENTALES**

**Pietro Fagiolino**

**Profesor Titular de Biofarmacia y Terapéutica  
Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química**

**Director del Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de  
Medicamentos de la Universidad de la República**



Trabajo auspiciado por la Universidad de la República en el marco de las actividades que el autor llevó a cabo bajo el régimen de Dedicación Total.



Publicación asistida con fondos provenientes de la Fundación para el Progreso de la Química



## **Prólogo del autor**

Esta obra está dirigida esencialmente a los estudiantes, profesionales, e investigadores, que hacen de la farmacocinética y biofarmacia el sustento de sus actividades académicas y profesionales. Es el fruto de muchos años de trabajo, investigación, y enseñanza de las ciencias farmacéuticas, en el específico campo que da nombre a este libro. Ha contado con el aporte de numerosos colaboradores, a los cuales agradezco profundamente por su dedicación y empeño en la apasionada búsqueda de la verdad, escondida tras cada una de sus investigaciones científicas. Destaco en particular a aquellos que lograron el máximo galardón con el cual la Universidad premia el esfuerzo académico, logrando títulos de posgrado bajo mi dirección o co-dirección. En general, agradezco a todos los que me han acompañado durante 36 años de carrera docente, a los cuales quise tributar mi reconocimiento incluyendo sus trabajos en calidad de coautores, dentro del listado de referencias bibliográficas que dan soporte a este libro. También recuerdo con mucho aprecio a todos aquellos que me permitieron seguir este camino, dándome su apoyo laboral y afectivo durante el día a día de mi tarea docente, además por cierto, de sus valiosos consejos y enseñanzas. Espero que las enseñanzas recogidas puedan incorporarse a través de este libro en la conciencia de quienes han sido la razón de mi esfuerzo: mis alumnos.

## INDICE

.....	PRÓLOGO por Jean-Marc Aiache.....	5
Capítulo 1:	BASES FISIOLÓGICAS DE LA DISPOSICIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....	9
	Eliminación.....	9
	Distribución.....	16
	Absorción.....	19
	Liberación.....	24
	Concentraciones plasmáticas.....	27
	Concentraciones salivales.....	31
Capítulo 2:	ADMINISTRACIÓN INSTANTÁNEA DE FÁRMACO.....	34
	Administración intravenosa en bolo.....	35
	Modelo monocompartimental.....	36
	Modelo bicompartimental.....	40
	Volúmenes del sistema.....	43
Capítulo 3:	MODELO TRICOMPARTIMENTAL.....	46
	Unión a proteínas plasmáticas.....	49
	Velocidad de eliminación.....	53
	Modelo con eliminación periférica.....	55
	Modificación de la unión a proteínas plasmáticas.....	58
Capítulo 4:	ADMINISTRACIÓN CONTINUADA DE FÁRMACO.....	60
	Perfusión intravenosa a velocidad constante.....	60
	Estado estacionario .....	63
	Tiempo medio de residencia.....	65
	Dosis múltiple.....	67
	Sistemas lineales y no lineales.....	70
Capítulo 5:	FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y SISTEMAS VARIANTES.....	73
	Modelo multicompartimental.....	73
	Distribución del gasto cardíaco.....	75
	Redistribución del gasto cardíaco y estado estacionario.....	77
	Redistribución del gasto cardíaco fuera del estado estacionario.....	82
	Período de transición entre diferentes estados del sistema.....	87
	Clearance y constante de velocidad.....	89
Capítulo 6:	RELACIÓN ENTRE EFECTO Y CONCENTRACIÓN.....	90
	Transferencia a nivel capilar.....	91
	Histéresis en la relación efecto-concentración.....	93
	Concentración en el sitio de acción.....	95
	Variabilidad de la relación efecto-concentración.....	99

Capítulo 7:	METABOLIZACIÓN .....	102
	Biotransformación de primer orden.....	102
	Eliminación en diferentes sitios del organismo.....	107
	Eliminación al interior de la región esplácnica.....	111
	Inducción e inhibición de la eliminación .....	115
Capítulo 8:	EXCRECIÓN .....	121
	Secreciones y reabsorciones intestinales .....	121
	Secreción gástrica y reabsorción intestinal .....	125
	Monitoreo salival de la reabsorción de fármacos.....	131
	Excreción renal .....	134
Capítulo 9:	EJERCICIOS PARA LA DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS.....	139
Capítulo 10:	ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD .....	165
	Efecto de primer pasaje.....	167
	Absorción variable .....	170
	Inducción e inhibición en el proceso de absorción.....	173
	Cuantificación de la absorción.....	173
Capítulo 11:	LIBERACIÓN DESDE EL MEDICAMENTO.....	176
	Fármacos con ventana de absorción.....	177
	Interrupción de la absorción.....	178
	Medicamentos de liberación prolongada.....	179
	Medicamentos de liberación retardada.....	185
	Medicamentos de liberación acelerada.....	186
Capítulo 12:	BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.....	188
	Bioequivalencia .....	188
	Medicamentos similares .....	192
	Bioequivalencia promedio .....	195
	Farmacovigilancia de la intercambiabilidad.....	199
	Equivalencia terapéutica .....	201
	Bioexención .....	205
	Políticas para el desarrollo del sector farmacéutico .....	206
Capítulo 13:	EJERCICIOS PARA LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.....	208
.....	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	222

## PRÓLOGO

Había una vez un joven docente de la Facultad de Farmacia de Clermont-Ferrand (Francia) que por elegancia y simple moda decidió regalarse un fabuloso par de lentes con montura de material córneo, y así remplazar su vieja montura en metal, siempre deformable y escurridiza. Algunas semanas después de comprarlos comenzó a sentir al final del día, luego de una larga jornada de trabajo, dolores de cabeza muy molestos y desagradables, los cuales le impedían seguir trabajando durante la noche a la luz de su lámpara de escritorio. Como farmacéutico conocía los medicamentos, sobre todo la aspirina, y comenzó así a utilizar los comprimidos del mercado. Pero pronto se dio cuenta que en función del origen de los comprimidos (franceses o extranjeros), de sus comportamientos (efervescentes o no), de sus modalidades de ingestión (deglución intacta, disueltos, dispersados en un vaso de agua, o retenidos sobre la lengua), la rapidez y duración de la acción terapéutica y de los efectos secundarios eran muy diferentes. No tenían relación con la dosis de fármaco (los comprimidos de mayor dosis parecían menos activos, y todos dispares en sus duraciones de acción). Luego de varias semanas difíciles retornó a la consulta con su oftalmólogo, quién rápidamente percibió que sus lentes tan dañinos estaban mal ajustados y hacía falta rehacerlos con urgencia. Resultado: cambio de óptico, de lentes, y como tocado por la varita mágica, la correcta visión fue restablecida, y el malestar desapareció.

No obstante, otro problema había quedado sin solución. ¿Por qué a iguales dosis, los comprimidos de aspirina no producían los mismos resultados terapéuticos? Esta interrogante se transformó en tema de tesis para dos estudiantes, siendo el primero un trabajo sobre las formas galénicas conteniendo aspirina, comparándose todas sus variedades (sólidas, efervescentes, polvos solubles). Los productos fueron administrados en ayunas a conejos (también a jóvenes vacunos) del mismo peso y raza, y las salicilemias evaluadas mediante un método original y específico, desarrollado sobre un aparato automático (autoanalizador Technicon®). La sangre de los animales fue recogida por medio de una bomba automática desde la vena marginal de la oreja, luego inyectada en un dializador que recuperaba la molécula libre de aspirina circulante, y finalmente mezclada con un reactivo a base de sales férricas. La intensidad de la coloración violeta fue medida espectrofotométricamente (último aparato de la cadena de instrumentos empleados). Gracias a este muy específico montaje fue posible poner en evidencia las diferencias que existían entre las formulaciones, y tras comparación de las curvas de niveles sanguíneos fue posible comparar la velocidad de aparición de aspirina en la sangre, en estrecha correlación con las observaciones clínicas disponibles (Tesis de J.F. Bex).

En virtud de la similar observación entre la disposición de aspirina en animales y la respuesta clínica en humanos, se decidió seguir profundizando sobre la influencia de los excipientes en la velocidad de aparición del fármaco en sangre. La segunda tesis por tanto consistió en reformular los comprimidos utilizando diferentes excipientes, demostrándose así la importancia de los mismos en la absorción del principio activo (tesis de P. Armoiry).

Estos primeros trabajos abrieron la puerta en Francia a una nueva disciplina, la Biofarmacia. Ésta había sido desarrollada en Inglaterra y sobre todo en los Estados Unidos (San Francisco, entre otras ciudades de Norteamérica con célebres universidades), pero era prácticamente desconocida en la Europa continental. Esto llevó a que los responsables de aquellos primeros trabajos siguieran este nuevo rumbo, no sólo original sino además tan próximo a la terapéutica.

La puerta quedó abierta, y por fortuna el responsable de este nuevo emprendimiento tuvo ocasión de mostrar sus trabajos a los padres de esta disciplina (Arnold Beckett, Gerhard Levy, Leslie Bennet, John Wagner), en oportunidad de llevarse a cabo el congreso de la Federación Internacional Farmacéutica en la ciudad de Montpellier, durante el año 1975. Recibió de parte de ellos el total respaldo y aliento para continuar por este camino.

Nombrado ya Profesor en 1972, había logrado desarrollar en Clermont-Ferrand un departamento de Biofarmacia (a pesar de la reticencia de las autoridades universitarias), asociándose con médicos para realizar los estudios en seres humanos, que aunque no estuviesen aún regulados en esa época fueron igualmente tolerados en la medida de que fueran llevados a cabo bajo control de un farmacólogo reconocido. El equipo de trabajo se vio así reforzado por la experiencia del Prof. Duchêne-Marullaz, produciendo numerosos trabajos de investigación con la industria farmacéutica nacional e internacional, cuyos resultados fueron publicados en su totalidad.

Un pequeño número de universitarios franceses y españoles decidieron organizar reuniones académicas para dar a conocer en Europa esta nueva actividad científica. La primera reunión fue organizada en Madrid por el Prof. Rafael Cadórniga (Universidad de Madrid), en asociación con el Prof. José María Plá Delfina (Universidad de Barcelona), con el Dr. Jean Hirtz (Laboratorio Ciba-Geigy, Paris) y con quién suscribe, Prof. Jean Marc Aiache (Universidad de Auvergne, Clermont-Ferrand). A partir del éxito de esta reunión, se decidió preparar un segundo encuentro en Barcelona con la colaboración de la industria farmacéutica española.

El evento tuvo un gran suceso, con más de 400 participantes, más de 200 comunicaciones, entre orales y posters, aun cuando todos ellos de procedencia europea. En consecuencia, se decidió organizar en Clermont-Ferrand para el año 1981, el primer Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética, donde todas las facultades de Farmacia y de Medicina del mundo serían invitadas, así como todos los laboratorios que trabajasen en el área del medicamento. El éxito fue en aumento, con 600 participantes, y alrededor de 400 comunicaciones científicas, gracias al esfuerzo del comité organizador, al apoyo de todos los responsables de las facultades de medicina y de farmacia del mundo entero, y a la colaboración de las embajadas que canalizaron las invitaciones enviadas. De las 3000 invitaciones cursadas una sola respuesta llamó la atención, la que provino de la Facultad de Química del Uruguay, no solo acusando recibo sino además invitándonos para comenzar la formación de sus estudiantes a partir del siguiente mes. Luego de negociaciones, se optó por organizar un curso no solo para los estudiantes, sino también para los industriales farmacéuticos del Uruguay, en la propia Facultad de Química, a fines del año 1981.

Entre los presentes al curso se encontraba un joven profesional farmacéutico, Pietro Fagiolino, ya docente de esa Facultad, que con discreción vino al final de la exposición para formular preguntas muy precisas sobre lo que había oído del profesor. Poco tiempo después (1983), dicho joven pudo viajar a Francia en el marco del convenio que suscribió entre el Ministerio de Investigación de Francia y la Universidad de la República de Uruguay, el cual previó la visita de varios becarios y estudiantes uruguayos a Clermont-Ferrand. Al cabo de su estadía, Fagiolino obtuvo el Diploma de Estudios Superiores Especializados en Biofarmacia de la Universidad de Auvergne (1984), luego de investigar con precisión y rigor el pasaje transmembranal de Furosemide, una vez disuelto en fluidos que simulaban los jugos del tracto digestivo. Este principio activo, además de otros fármacos, continuó siendo parte de su tesis de doctorado. Sus investigaciones acabaron defendiéndose en 1989, en Uruguay, con nuestra presencia, en tanto director de tesis, obteniendo tras ello el título de Doctor en Química de la Universidad de la República.

A partir de entonces el Dr. Fagiolino alcanzó las máximas posiciones académicas en la Facultad de Química, formó activamente nuevos investigadores y estudiantes de posgrado, realizó junto a ellos numerosas publicaciones, participó de varias reuniones científicas, brindando conferencias en temas de su especialidad: Farmacocinética y Biofarmacia. Junto a algunos de sus colaboradores pudo finalmente gestionar un Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos (de la Universidad de la República), sueño tantas veces construido durante sus primeros pasos como investigador en Clermont-Ferrand. Estos acontecimientos enriquecieron su perspectiva acerca de la disciplina, sobre la que tuvo el orgullo de contribuir a su consolidación en Europa y América Latina.

A fines de 2017, ser farmacéutico de oficina significa dispensar al paciente una especialidad farmacéutica preparada industrialmente bajo la supervisión de profesionales que se han formado en cada una de las específicas etapas que conciernen a su fabricación y control de calidad. No obstante, quienes desarrollan un producto a la medida de lo que los pacientes requieren (*développeurs*), se transforman sin duda en los verdaderos especialistas del medicamento.

La importante información que el Prof. Fagiolino recolectó a lo largo de su trayectoria académica es presentada en esta obra con el típico rigor, claridad y grado de reflexión que había ya puesto de manifiesto durante su trabajo en mi laboratorio hace 34 años. Aplica los conceptos que permiten llevar a cabo a conciencia el desafío mencionado previamente, lo cual hace que este libro de Farmacocinética y Biofarmacia sea tan potente como necesario. La obra fue realizada de manera muy didáctica presentando los aspectos tanto fisiológicos por los que debe transitar el principio activo, así como aquellos derivados del complejo entramado fármaco-excipiente-forma galénica que debe liberarlo, para luego sí atravesar las membranas que se interponen entre el punto de entrega y el punto desde donde ejercerá su actividad terapéutica.

Para cada vía y forma de administración el autor describe las etapas de liberación, absorción y posterior disposición del fármaco. Esto permite al lector comprender los problemas que se presentan en cada una de ellas, pero sobre todo avizorar la manera de facilitar su tránsito

desde el exterior del organismo hasta el sitio de acción. Ciertamente que para los lectores inexpertos el análisis de las transferencias entre compartimientos (órganos) no es asunto sencillo, pero luego de leer el primer capítulo acabarán dotados de suficiente panorama como para afrontar el resto con sorprendente facilidad, guiados por un estilo claro y comprensible.

A lo largo de los capítulos donde se hace un exhaustivo análisis compartimental, que sustenta cada una de las ecuaciones relevantes en farmacocinética, se requiere una lectura pausada de forma tal que pueda incorporarse cada fundamento que allí se expresa. No es ciertamente una novela liviana, pero el lector verá que el esfuerzo realizado tendrá su recompensa cuando pueda llevar a cabo con éxito los ejercicios contenidos en los capítulos dedicados a ese fin.

El tratamiento de la biodisponibilidad y bioequivalencia constituye, sin dudas, aquel punto que concita las mayores controversias, tanto por sus aspectos técnicos, como por las consecuencias sociales que éstos conllevan. A pesar de la ajustada síntesis y crítica reflexiva que el autor hace sobre la bioequivalencia, ésta sigue provocando discusiones intensas entre los especialistas de todas partes del mundo. Por más de 30 años he venido participando de estas reuniones (algunas convocadas por mí), y siempre terminé rendido frente al libre albedrío de los participantes. Discusiones referidas a los tipos de ensayos, a los sujetos de estudio, al número de individuos, al sexo de los mismos, si la administración debe ser en ayunas o con comida, etc. Sin embargo Pietro hace un análisis bien profundo del tema, proponiendo soluciones que ojalá sean objeto de nuevos congresos de Biofarmacia, así podría asistir con el ferviente propósito de presenciar un feliz desenlace sobre temas que son tan importantes desde el punto de vista social, sanitario, y productivo.

En resumen, puedo acreditar que encontré plasmada en esta obra todas las cualidades de Pietro, todo su entusiasmo e inagotable juventud para encarar temas tan duros y controversiales. Deseo fervientemente que continúe por este camino para que siga alimentando el orgullo de haber sido uno de sus primeros maestros.

**Jean Marc Aiache**

**Profesor Emérito de la Universidad de Auvergne (Francia)**

**Doctor Honoris Causa de la Universidad de Buenos Aires (Argentina)**



## **Capítulo 1 BASES FISIOLÓGICAS DE LA DISPOSICIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS**

Los seres vivos constituyen sistemas abiertos. En farmacocinética denominamos así a cada uno de los individuos que interaccionando con una determinada molécula exógena (xenobiótico), particularmente denominada fármaco, la elimina hasta depurarse de ella totalmente. Por lo tanto, si se pretende que el fármaco perdure en el sistema, éste debe ser suministrado continuamente o en forma reiterada.

Siendo ésta la característica esencial que define a los sistemas farmacocinéticos, comenzaremos por describir cualitativamente lo que se entiende por LADME (L: liberación; A: absorción; D: distribución; M: metabolización; E: excreción) a partir de la fase de eliminación.

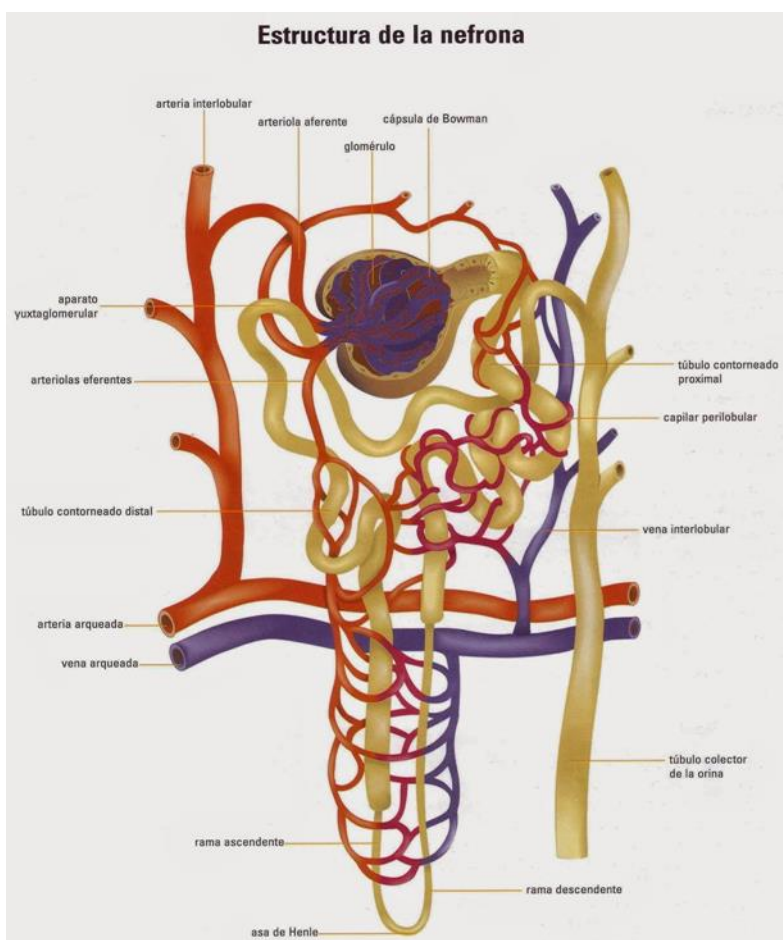
### **Eliminación**

Los individuos poseen diferentes modos por los cuales se desprenden del fármaco: 1) por excreción; o 2) por metabolización. El primero refiere a la eliminación de la molécula incambiada, en tanto que el segundo la molécula no necesariamente sale del cuerpo, sino que perdura en él transformada en otra entidad química llamada metabolito. Este proceso de metabolización tiene como finalidad modificar la estructura química del fármaco, transformándolo en una sustancia con mayor hidrofilia, para que pueda más fácilmente vehiculizarse en el agua corporal y salir al exterior disuelta en ella junto con las excretas del individuo. Por consiguiente, la molécula de fármaco sale al exterior del sistema tanto de manera incambiada como biotransformada. A los efectos del lenguaje farmacocinético corresponde precisar que ni bien el fármaco se excreta, o ni bien se transforma en otra entidad química, desaparece del sistema individuo-fármaco, y se lo considera ya eliminado. Definido así, la eliminación es un proceso unidireccional y no cabe la acepción bidireccional (equilibrio). Si esto último ocurriese, no sería técnicamente correcto consignar dicho proceso como eliminación.

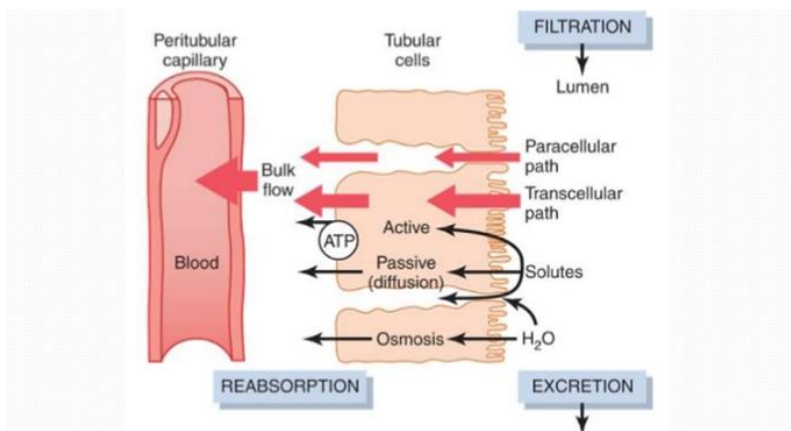
Los órganos más comúnmente identificados con la eliminación de fármacos son los riñones, el hígado, el intestino, los pulmones. Pero en esencia, cualquier órgano que presente conexión con el espacio exterior podría participar de la excreción de fármaco, y cualquier órgano del cuerpo podría biotransformar la molécula y por tanto eliminarla del sistema.

La fisiología renal permite explicar de un modo práctico los conceptos mencionados. Todas las sustancias disueltas en el agua plasmática que presenten un peso molecular inferior al de la albúmina podrían filtrarse a través de los poros del glomérulo, ser recogidas en la cápsula de Bowman y proseguir su curso a través de los túbulos renales (figura 1.1). No todo lo filtrado se elimina, sino que aproximadamente un 99% se reabsorbe durante su trayecto por los túbulos antes de que la orina acabe formándose y sea vertida al cáliz renal, uréteres, vejiga, con salida por uretra al exterior. Solutos, agua, y entre aquellos el fármaco, atraviesan

la membrana apical de las células que rodean los túbulos, luego la membrana basal, hasta alcanzar el espacio intersticial próximo a los capilares sanguíneos (figura 1.2), desde donde volverán al torrente circulatorio y tomarán contacto con todos los demás órganos del cuerpo. Tanto más fármaco se reabsorbe cuanto más lipofílico sea éste. De aquí se deduce que a mayor hidrofilia, mayor tasa de excreción presentará la molécula filtrada. Aun cuando los solutos puedan reabsorberse a través de poros ubicados en la unión de dos células adyacentes (reabsorción paracelular), especialmente diseñado para moléculas hidrofílicas, el área de transferencia ofrecida por la membrana celular es muy superior al área de transferencia de dichos poros, por lo cual las moléculas lipofílicas ven muy favorecido su trayecto transcelular.



**Figura 1.1** Estructura de la nefrona [<http://medicineandbeyond.blogspot.com.uy/2014/04/la-nefrona-una-marana-interesante.html>] Adviértase el íntimo contacto entre vasos sanguíneos y túbulos renales, lo cual permite al soluto filtrado ser reabsorbido, y a los solutos no filtrados ser secretados desde la sangre hacia la luz tubular.

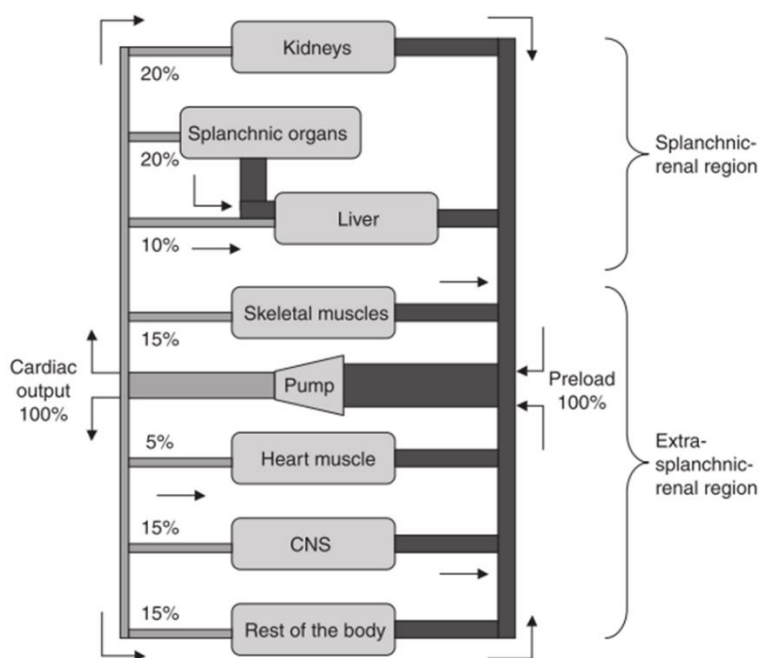


**Figura 1.2** Reabsorción tubular [<https://image.slidesharecdn.com/reabsorciontubular-150616173142-lva1-app6891/95/reabsorcion-tubular-6-638.jpg?cb=1434475967>] El pasaje de solutos puede realizarse por vía transcelular (permeando las membranas apical y basal) o por vía paracelular (a través de canales entre células).

Algunos fármacos, en sus pasajes a través de las células tubulares, sean en el sentido apical-basal (reabsorción), o en el sentido basal-apical (secreción hacia la luz tubular), podrían sufrir metabolización y por tanto así desaparecer del sistema. Para ingresar a las células, o para salir de ellas, las moléculas requieren determinada lipofilidad, en tanto que para filtrarse por el glomérulo, solamente sus tamaños serían las limitantes. Se comprende así que una importante lipofilia permitiría al fármaco escapar de la luz tubular y reabsorberse, aumentando su tasa de metabolización, ya sea en las propias células renales o en el inmenso espacio corporal donde residen las enzimas encargadas de su biotransformación.

No solo la lipofilia ayuda a permear las membranas celulares, sino también la afinidad por ciertas proteínas transportadoras que se alojan en dichas membranas. Tal es así que se reabsorben sustancias muy hidrofílicas desde el espacio luminal de la nefrona (glucosa, aminoácidos, etc.) gracias al transporte llevado a cabo por dichas proteínas, hacia las cuales los solutos mantienen una alta afinidad. Otros transportadores, ubicados tanto en la membrana basal como en la membrana apical de las células tubulares, hacen el trabajo inverso, es decir, llevan solutos desde el espacio intersticial hacia el lumen tubular, con lo cual se sustancia el proceso llamado de secreción, que no necesariamente acaba siendo de excreción, ya que puede la molécula volver a reabsorberse en tramos inferiores del túbulo renal.

La llegada de fármaco a los riñones se concreta gracias a la entrega de sangre que hacen las arterias renales. A través de ellas los riñones reciben una parte del total de moléculas circulantes dentro el aparato cardiovascular. Significa que tras cada minuto de circulación sanguínea, en condiciones basales para un individuo (reposo), de un total de 5 litros de sangre que salen del corazón por la arteria aorta solo 1 litro pasa por los riñones, es decir, 20% del fármaco allí disuelto. La fracción de moléculas dirigida a cada órgano por la circulación sanguínea será un factor determinante para estimar la tasa de interacción que el fármaco hará con cualquier órgano del cuerpo (figura 1.3).

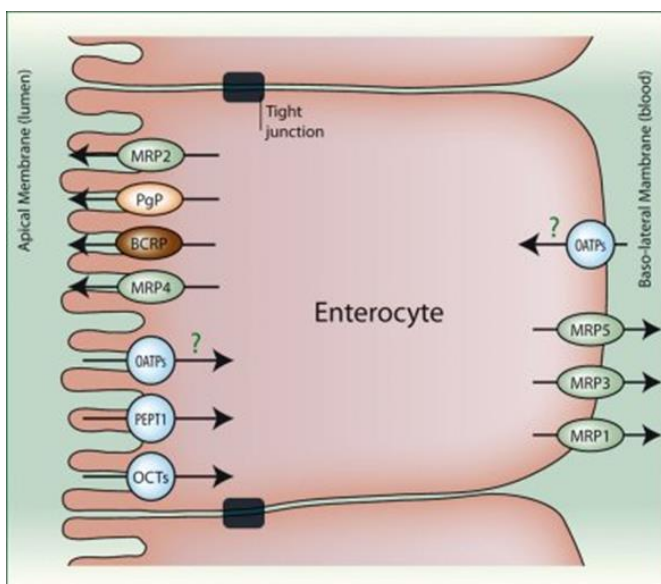


**Figura 1.3** Distribución del gasto cardíaco en condiciones basales [extraído de *Fagiolino et al., 2006a*]. Adviértase que el 50% de la sangre bombeada por el corazón se dirige a las regiones esplácnica y renal, donde mayormente se encuentran las vías que el fármaco utiliza para salir del organismo.

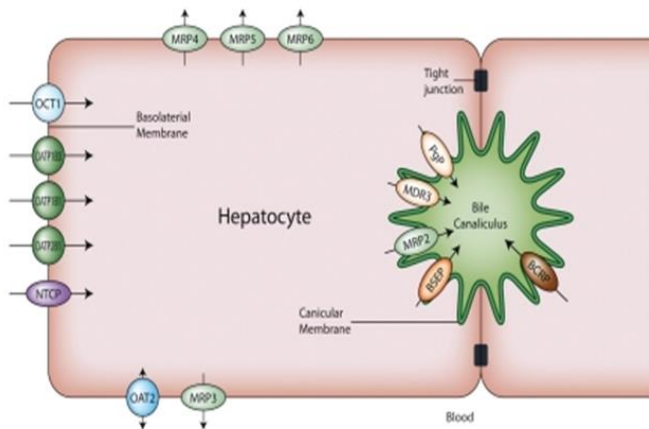
Otra fracción de moléculas también será dirigida a la región esplácnica, la cual se estima de similar magnitud a la enviada a los riñones. Al lumen intestinal se vierten moléculas de fármaco acompañando la secreción de jugos digestivos. Pero a diferencia de lo que sucede en la filtración glomerular, las moléculas vertidas con los jugos digestivos llegaron atravesando las membranas de las células que tapizan la mucosa gástrica, o la mucosa intestinal, o de las células que participan de la secreción exocrina del páncreas, entre otras posibilidades. Por tanto requirieron cierta lipofilia, o cierta afinidad por transportadores de membrana, al igual que sucede en la secreción tubular renal. También aquí, la salida de fármaco inalterado hacia la luz del tracto digestivo no será un mecanismo de excreción, hasta tanto se compruebe que no vuelve a ingresar al medio interno mediante reabsorciones.

Algunas sustancias así secretadas no tienen la capacidad de volver a reabsorberse, ya sea porque no presentan afinidad hacia los transportadores que participan del trayecto lumen-sangre, aunque sí presentasen hacia los que participan del trayecto sangre-lumen, o porque en la luz estomacal y/o intestinal sufren una biotransformación debido al pH local del lugar, o debido a las enzimas que se vierte allí o que producen las bacterias que pueblan esa zona del medio externo.

En las células del epitelio intestinal (enterocitos) se concentran muchas enzimas que participan de los procesos de biotransformación de fármacos, las cuales pueden trabajar con alta eficiencia metabolizadora si además el fármaco es sustrato de los diversos y abundantes transportadores de membrana que vuelcan moléculas hacia la luz intestinal (figura 1.4), evitando así que la concentración al interior del enterocito llegue en algún momento a saturar la capacidad de acción de tales enzimas. En suma, el continuo pasaje de fármaco por esta zona del cuerpo, traído por la sangre que hasta allí lo conduce, hace que una no despreciable tasa de metabolización tenga lugar en el intestino, tanto mayor cuanto más lipofílica sea la molécula.



**Figura 1.4** Transportadores de membrana en las células del epitelio intestinal. [\[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/chemistry/classes\\_stud/en/med/lik/ptn/2/08.%20Digestion%20of%20%20proteins.%20General%20pathways%20of%20amino%20acids%20transformation%201..files/image043.jpg\]](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/chemistry/classes_stud/en/med/lik/ptn/2/08.%20Digestion%20of%20%20proteins.%20General%20pathways%20of%20amino%20acids%20transformation%201..files/image043.jpg) El envío de solutos al exterior celular por la membrana apical permite que los mismos, si fueran lipofílicos, vuelvan a ingresar y nuevamente salir, aumentando su permanencia en el intestino, y así eventualmente ser biotransformados por las enzimas allí presentes.



**Figura 1.5** Transportadores de membrana en las células hepáticas. [<https://www.solvobiotech.com/barriers/hepatic-barrier>] El envío de moléculas a través de la membrana hepatobiliar conduce al fármaco hacia la luz intestinal, con lo cual su metabolismo hepático se reduce, pero su eventual metabolismo intestinal se incrementa.

El remanente de moléculas no metabolizadas en el intestino tiene igualmente oportunidad de ser biotransformado cuando la sangre que drena desde dicha zona pasa a través del hígado, penetrando algunas de ellas las células hepáticas (hepatocitos), lugar donde en general la abundancia y diversidad de enzimas allí alojadas son responsables de la importante tasa de metabolización que el hígado provoca. Es importante mencionar la particular estructura del tejido hepático (figura 1.5), el cual ofrece dos caminos posibles al fármaco que ingresó al hepatocito: 1) volver a la sangre y seguir su curso guiado por el aparato cardiovascular; o 2) ser transportado a través de la membrana hepatobiliar y desembocar nuevamente al intestino, disuelto en la bilis, repitiendo así el circuito intestino-hígado (circulación enterohepática) si es que fuese reabsorbido desde el lumen intestinal. Las moléculas de fármaco que transitan con la bilis por los conductos biliares tienen oportunidad de irse reabsorbiendo, atravesando las células que tapizan dichos conductos, y así volver a la circulación sistémica escapando de la biotransformación hepática.

Muchos fármacos son metabolizados en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico, formando el glucurónido correspondiente. También el mecanismo de conjugación puede dar lugar a sulfatos, u otros derivados. Tales conjugados tienen la particularidad de inactivar al fármaco, ya que le confiere una importante hidrofilia. Su acumulación en el hepatocito podría revertir este proceso de metabolización debido a que el conjugado puede hidrolizarse. Para que la conjugación sea una efectiva forma de eliminación se ha poblado la membrana del hepatocito con transportadores de eflujo, cuya función es quitar del interior celular el acúmulo de productos, muchos de los cuales no podrían salir debido a la extrema hidrofilia que presentan. Una de las rutas de tales conjugados es el vertimiento hacia la bilis a través de la membrana hepatobiliar, y desde allí continuar disueltos hasta el duodeno. La otra posibilidad es su devolución a sangre, y cuando le toque el turno de pasar por los riñones, su fácil filtrado e imposible reabsorción tubular lo

mantendrá disuelto en la orina hasta alcanzar el exterior. El fin último es la excreción del conjugado, pero el fármaco en sí habría sido eliminado ya por medio de la conjugación. Algunos conjugados vertidos al duodeno con la bilis son arrastrados hacia zonas más bajas del intestino, pudiéndose encontrar con enzimas de la flora microbiana y ser hidrolizados, liberándose de este modo el fármaco, el cual puede reabsorberse a través de la mucosa yeyunal y/o ilíaca y reaparecer luego en el torrente circulatorio. En estas circunstancias, la porción de fármaco reabsorbido no terminó siendo efectivamente eliminado del organismo.

La cantidad de fármaco que llega al hígado en cada ciclo de la circulación sanguínea está dada por el remanente no ingresado a las células de los órganos esplácnicos (estómago, intestino, páncreas, bazo), que arribaron por las respectivas arterias, y que luego fue colectado por la vena porta y conducido al hígado. Se agrega la fracción que llega directamente al hígado por la arteria hepática. En estado de reposo, un individuo transporta al hígado entre 10% (por arteria hepática) y 30% (sumando la contribución de vena porta) del total de fármaco alojado en el espacio intravascular del aparato cardiovascular (ver figura 1.3). Si se sumara el 20% conducido a los riñones, llegaríamos a que casi un 50% de moléculas alojadas en el espacio intravascular tendría posibilidad de ser eliminado por la región esplácnica, incluido el hígado, más la región renal. Debido a que un individuo no permanece en reposo todo el tiempo, y que cuando realiza movimientos o actividad física redistribuye la sangre desde las regiones esplácnico-renales hacia el resto del cuerpo, en especial hacia la musculatura esquelética, se comprenderá que la tasa de eliminación no se mantiene constante a lo largo del día. Este concepto de base fisiológica será muy importante tener en cuenta cuando se analice la farmacocinética desde un punto de vista cuantitativo.

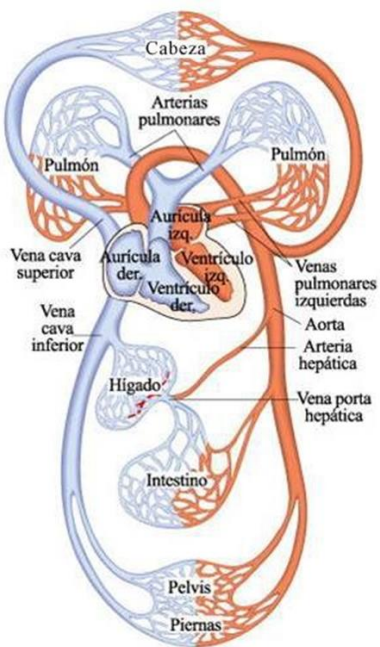
Otro elemento a tener presente es la cantidad y funcionalidad de las enzimas presentes en un individuo. Algunas enzimas se encargan de las reacciones de conjugación (fase II), en tanto otras de las reacciones de oxidación, reducción, desalquilación, etc. (fase I). Entre éstas, varias pueden originar el mismo metabolito, y alguna enzima puede sobre el mismo fármaco originar varios metabolitos diferentes. La eficacia metabolizadora de un órgano depende de la variedad de enzimas presente en él, y de la cantidad con que cada una de ellas se expresa en el órgano.

Aun cuando en los pulmones hubiera posibilidad de metabolizar fármaco, aquellos se especializan en excretar sustancias volátiles. El anhídrido carbónico producido por la bioquímica celular es esencialmente excretado a través de los alvéolos pulmonares. El etanol, y varios fármacos utilizados como anestésicos generales son también excretados por vía pulmonar. Muchas sustancias, especialmente endógenas, tales como neurotransmisores y ciertas hormonas, son metabolizadas en una extenso y variado espacio corporal no necesariamente incluido en los órganos ya mencionados. Por estos motivos, no hay que circunscribir la eliminación de fármacos en los reconocidos órganos de la región esplácnico-renal, aun cuando sí sea cierto que tales órganos aportan la mayor tasa relativa de eliminación.



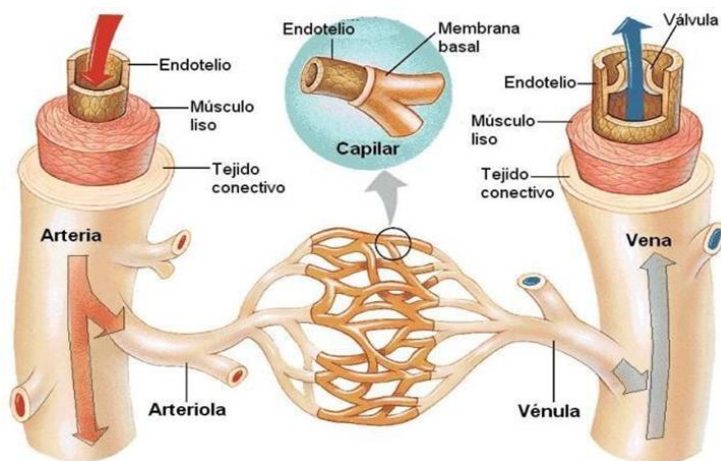
## Distribución

La difusión de moléculas desde un determinado punto a todo el cuerpo de un individuo podría ser la expresión que mejor se adapte al concepto de distribución. Para cumplimentar tal proceso se requiere un tiempo que depende de las propiedades cinéticas de la sustancia en el medio donde se aloja, así como sus propiedades termodinámicas y la energía impartida en el sistema determinarán la extensión de tal distribución. Al tratarse de un sistema abierto, la velocidad de distribución es un factor primordial a tener presente para arribar en tiempo y cantidad al lugar deseado. La difusión de solutos en medios líquidos se ve enormemente acelerada cuando el disolvente presenta movimiento. Tanto a nivel intracelular como extracelular, los medios que contienen a las moléculas de fármaco están en continuo movimiento, a velocidades muy superiores de la que por sí mismo el soluto podría adquirir. En este sentido puede afirmarse que la circulación sanguínea es el vehículo más eficaz para conectar cualquier órgano en el menor tiempo posible (figura 1.6).



**Figura 1.6** Pequeña (corazón – pulmón) y gran circulación del aparato cardiovascular  
[<http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Circulatorio/circulacion.htm>]





**Figura 1.7** Conexión arterio-venosa [<http://dejesusgomez.blogspot.com.uy/2017/03/vasos-sanguineos-con-dibujos.html>] del aparato cardiocirculatorio.

Una dosis de fármaco disuelta en 5 litros de sangre llegará a todos los órganos del cuerpo en menos de 1 minuto, si el individuo se encuentra en reposo, tiempo que puede ser aún menor si la actividad cardiovascular se acelera, como por ejemplo tras una actividad física intensa, llegando a insumir menos de 20 segundos. Por esta razón, en farmacocinética se considera distribución al proceso que conduce a un equilibrio (más precisamente pseudoequilibrio por tratarse de un sistema abierto) de concentraciones de fármaco entre los diferentes sitios del cuerpo, en especial con respecto a su concentración en el plasma sanguíneo. La difusión de solutos desde el espacio intravascular hacia el espacio extravascular sólo estará dada a nivel de los capilares sanguíneos (figura 1.7). Para entenderlo cabalmente se deben comprender qué etapas están implicadas en la distribución.

Cuando se deposita una dosis directamente en el torrente circulatorio (administración intravascular en bolo) el fármaco está necesariamente disuelto en el inyectable, de modo tal de no producir obstrucciones en los capilares sanguíneos y evitar así serios riesgos para el individuo. De ser un soluto libremente disuelto en el agua plasmática inmediatamente después de administrada la dosis, pasa a estar unido en mayor o menor extensión a los diferentes componentes de la sangre: proteínas plasmáticas, cualquier otra macromolécula endógena disuelta en plasma, y membranas de las células sanguíneas con eventual inclusión al interior celular. Solo en estado libre el fármaco podrá difundir a través de los poros presentes en los capilares sanguíneos (separaciones entre células endoteliales), o atravesar las membranas y células del endotelio vascular hasta arribar al espacio intersticial, para luego entrar al espacio intracelular de los diferentes tejidos corporales. En general, cuánto más libre se halle el fármaco, más velozmente difundirá al espacio extravascular e ingresará a los diferentes tejidos. En algunos pocos casos, el fármaco puede ser transportado en plasma por ciertas proteínas que tienen alta afinidad por receptores específicos ubicados en determinadas células, las cuales debido a ello incorporan a su interior el complejo fármaco-proteína.

Algunos espacios extravasculares tienen más restringido el ingreso de solutos debido a la ausencia de poros en los capilares, requiriendo que permeen a través de las células del endotelio vascular, tal el caso de la barrera hematoencefálica. Esta situación extrema se debe a que muchas funciones del sistema nervioso se controlan desde el exterior celular, y por tanto un ingreso no selectivo podría introducir al espacio intersticial del cerebro sustancias que eventualmente interfirieran con la transmisión sináptica del potencial de acción de las neuronas. Otros espacios en cambio son muy permisivos, permitiendo incluso la filtración de fármaco libre y unido a las proteínas plasmáticas, como ocurre en los capilares hepáticos y en alguna medida también en otros capilares de la región esplácnica. No obstante, la entrada a los hepatocitos tiene la misma restricción que la entrada a cualquier otra célula del organismo. Esta extrema permeabilidad capilar conlleva una importante acumulación de líquido en el espacio intersticial hepático, que tiene como finalidad dar origen a buena parte de la linfa del cuerpo humano. El fármaco retornará a sangre tanto por el propio capilar que le permitió salir del espacio intravascular, como por el sistema linfático que lo desembocará en el sistema cardiovascular por un punto bastante alejado del hígado y demás órganos de la región esplácnica.

Para fármacos ionizables, además de la fracción libre que presente en algún punto de su recorrido hacia los tejidos, importa también conocer la fracción no ionizada de moléculas presentes, ya que éstas se reparten muy bien hacia las membranas lipídicas. Esto es importante considerarlo cuando algún cambio del pH pudiera alterar la velocidad de permeación a través de las células del propio tejido, o de las células endoteliales que forman los capilares en el caso de que la filtración capilar no sea factible.

La distribución por tanto es igualmente importante para que el fármaco llegue a los lugares donde se encuentran los sitios de acción farmacológica, como también para que pueda ser eliminado del sistema. En resumen, una vez alojado el fármaco en el torrente circulatorio el organismo entero podrá disponer de él. Habitualmente se menciona como disposición al conjunto de procesos que distribuyen, excretan y metabolizan al fármaco.

Es interesante referirse a un proceso ya mencionado previamente, como la recirculación de fármaco entre la sangre y la luz del tracto digestivo. Este fenómeno tiene particular importancia por cuanto se establece una suerte de pseudoequilibrio entre un espacio interno y otro externo al individuo, como es el lumen gastrointestinal. Sin embargo, no se producen intercambios de manera continua entre interior y exterior, como sí acontecería entre dos espacios internos al organismo. En el caso de la recirculación, existe un importante trecho que involucra el movimiento de las moléculas en el espacio externo, dado que si la sustancia fuera una base orgánica, el favorecido pasaje hacia la luz estomacal ( $\text{pH}=1-3$ ) desde la sangre ( $\text{pH}=7,4$ ) no sería correspondido hasta tanto se llegue a sitios del lumen intestinal donde el pH alcance valores menos ácidos, aumentando sensiblemente la fracción de moléculas no ionizadas que viabilicen su reabsorción. En algún sentido, podrían hasta asociarse dichos reingresos como nuevas dosis de fármaco que llegan de manera no intencional. Cuando en los siguientes capítulos se analicen de un modo cuantitativo las diferentes fases del LADME, se intentará estimar la cantidad de fármaco involucrado en tales recirculaciones.

De un modo cualitativo podría especularse sobre aquellos factores que participan del proceso de salida de fármaco desde la sangre hacia el lumen del aparato digestivo. En base a lo discutido hasta el momento se puede afirmar que la cantidad de fármaco libre y apto para ser trasferido a través de la mucosa digestiva es primordial. Luego, la velocidad con la cual discurre la difusión de solutos transferibles desde la cara basal hacia la cara luminal de dicha barrera marcará la velocidad máxima del proceso. Finalmente, el suministro de solutos hasta el punto de partida de dicha difusión aportará el factor fisiológico limitante del proceso. Si consideramos la transferencia hacia el jugo gástrico de una sustancia básica cuyo pKa francamente impida cualquier retroceso hacia la sangre, y determine que todo lo libre en plasma sea capaz de transferirse (no ionizado totalmente), posicionaría el fenómeno en un claro proceso unidireccional con máximo rendimiento de transferencia. Si se asumiera una difusión instantánea en la dirección basal-luminal de modo tal que no hubiese fuga sistémica de moléculas que arribaron al sitio de transferencia, el caudal sanguíneo destinado a la zona multiplicado por el tiempo de suministro estimaría la cantidad total transferida.

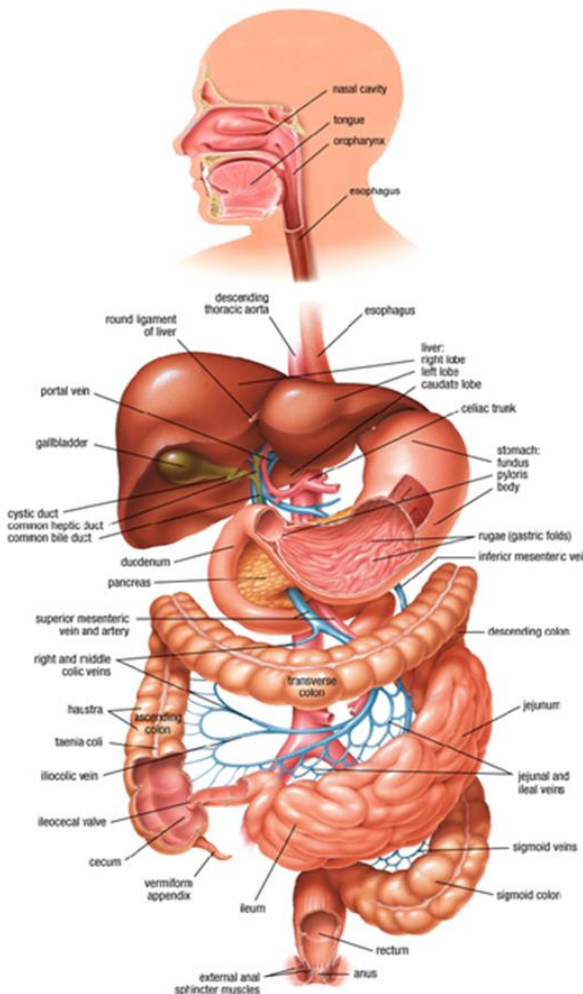
## **Absorción**

Habitualmente se entiende por absorción el proceso por el cual el fármaco llega a la circulación sanguínea desde el lugar donde se lo administró. En más de una oportunidad también se asocia el término con la llegada del fármaco al sitio donde se deseó que fuera luego de administrado. Esta acepción está más vinculada con administraciones que pretenden una acción local del fármaco, como por ejemplo la aplicación de ungüentos para calmar un dolor muscular, etc. Se considera absorción sistémica al proceso por el cual todos los órganos del cuerpo tienen la posibilidad de recibir al fármaco. Esto solo podrá ser factible si las moléculas de fármaco arriban al punto de inicio de la gran circulación del aparato cardiovascular, es decir al punto del espacio intravascular donde nace la arteria aorta. A los efectos de darle significación al proceso que luego denominaremos liberación, se ha consensuado que la absorción comienza en el punto a partir del cual el fármaco inicia su ingreso al medio interno, una vez liberado del medicamento que lo contenía, y finaliza donde comienza el sistema arterial de la gran circulación. Si el fármaco llegase inalterado se dirá que está sistémicamente disponible (biodisponible). La cantidad, respecto a la dosis administrada, y la velocidad con la cual el fármaco pasa a estar disponible define una cualidad muy trascendente tanto para la vía de administración, como para el medicamento administrado: Biodisponibilidad.

Determinadas expresiones que con frecuencia se transmiten en la literatura farmacológica y biofarmacéutica, confunden al lector. Por ejemplo, para algún fármaco contenido en un medicamento administrado por vía oral se puede leer que aun cuando se absorbiera completamente, su biodisponibilidad podría ser muy baja. Lo que se quiere decir es que durante la absorción se produce una intensa biotransformación, la cual puede suceder al inicio del trayecto, durante todo el recorrido, o en algún punto específico del mismo. Por lo tanto el concepto de absorción no refiere a que el fármaco administrado alcance el sistema arterial de la gran circulación de forma inalterada, sino que puede arribar modificado totalmente.

Tanto la fracción absorbida como la biodisponibilidad del fármaco podrían ser iguales y eventualmente completas. Pero si la cantidad de fármaco absorbida es mayor que su biodisponibilidad, queda implícita una biotransformación durante el proceso de absorción. Tanto más probable es este caso cuanto más distancia existe entre el punto de partida y su arribo sistémico, pudiéndose así interponer en dicho trayecto diferentes instancias de biotransformación. Se deduce que cuantificar la biodisponibilidad resulta más sencillo que cuantificar la cantidad absorbida, dado que para esta última habría que detectar y cuantificar tanto la llegada de fármaco inalterado como la de sus metabolitos producidos presistémicamente.

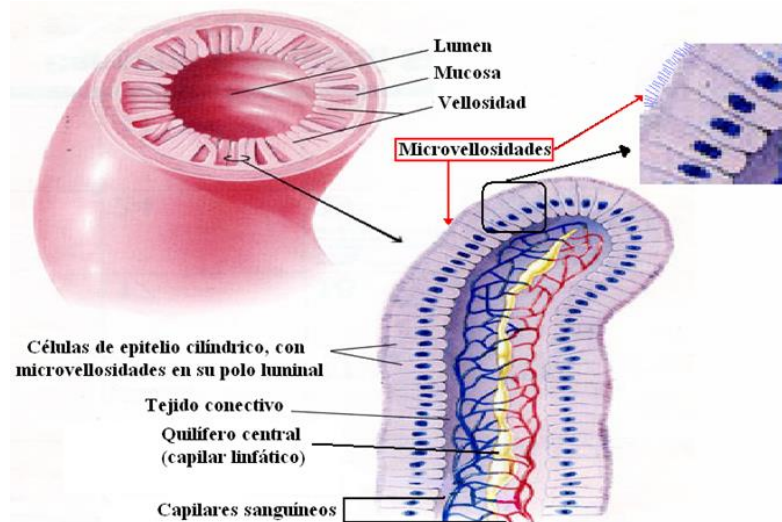
La administración intramuscular normalmente conduce a una absorción completa de fármaco y con biodisponibilidad del 100%, ya que el músculo esquelético no se caracteriza por ser un órgano metabolizador, al tiempo que su conexión con el medio externo es virtualmente nula. La velocidad de absorción en cambio puede ser más rápida o menos rápida, dependiendo de la capacidad de difusión de la molécula, y de si la absorción está precedida de una liberación rápida o lenta de fármaco, respectivamente.



**Figura 1.8** Aparato digestivo [<http://digestivedisease.uthscsa.edu/digestivesystem.asp>]

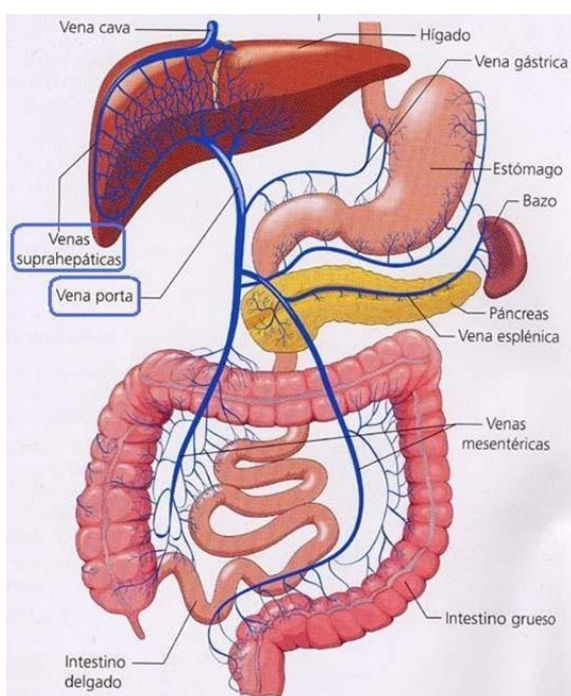
En cambio, en el otro extremo se halla la administración oral, donde la absorción procede desde el lumen gastrointestinal (figura 1.8). Entre la luz del tubo digestivo (medio externo) y la aorta existe un largo trayecto con numerosas posibilidades de que el fármaco pueda volverse al exterior, o de que pueda metabolizarse (lumen gástrico, lumen intestinal, mucosa intestinal, hígado, pulmón, incluso mediante enzimas inespecíficas localizadas en el plasma y células de la sangre). Juega a favor de una buena absorción oral que el fármaco no sea sustrato de transportadores de eflujo y posea una apropiada lipofilia que le permita una rápida difusión transmembranal. Una alta biodisponibilidad también se cimienta en las anteriores características, pero además en una alta afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas. Esta propiedad le permite drenar eficientemente desde el interior de los enterocitos (donde se localiza una importante batería de enzimas) hacia los capilares sanguíneos, al tiempo que le restringe su acceso al interior de los hepatocitos cuando la sangre portal atraviese el hígado. Una alta velocidad lineal de la sangre que pasa por los vasos sanguíneos ubicados inmediatamente por detrás de la mucosa intestinal, también facilita el rápido drenaje de fármaco y la rápida llegada a la circulación arterial. Este rápido fluir de la sangre se favorece por un gasto cardíaco alto, el cual se registra generalmente en horas de la mañana.

Algunos fármacos muestran disposición para absorberse por ruta linfática, en general aquellos altamente lipofílicos cuando son administrados con una comida rica en grasas. Los lípidos cuando permean la membrana intestinal se aglomeran formando quilomicrones, los cuales podrían disolver en su interior a fármacos de alta lipofilia. Los quilomicrones viajan por los vasos linfáticos, que nacen en las adyacencias de la mucosa intestinal (figura 1.9) y desembocan en la circulación sanguínea a la altura del conducto torácico.



**Figura 1.9** Vellosidades del epitelio intestinal [<http://www.disfrutarsingluten.com/celiaquia-2/vellosidades-intestinales/>]. Los solutos que van permeando la mucosa intestinal pueden acceder a la circulación sanguínea o a la circulación linfática.

Desde la parte alta del aparato digestivo, boca, o desde su parte baja, recto, existe la posibilidad de absorber fármaco con la principal ventaja de que la sangre venosa que drena dichas zonas no desemboca en la vena porta, y por tanto evita el pasaje hepático (figura 1.10). Tampoco en tales mucosas del aparato digestivo existe abundancia de enzimas, y por lo tanto el efecto llamado de “primer paso” se reduce sensiblemente. El efecto de primer paso es muy importante cuando la absorción se comienza desde el estómago o desde el intestino, siendo uno de los principales factores que reducen la biodisponibilidad del fármaco. Este primer paso refiere a la primera vez que el total de moléculas entra en contacto con dichas zonas (lumen y mucosas gastrointestinales e hígado). Luego de absorbido, muchas veces más pasará el fármaco por ellas, pero no con la totalidad de moléculas, sino en las correspondientes fracciones que le impone la distribución del gasto cardíaco hacia tales órganos.



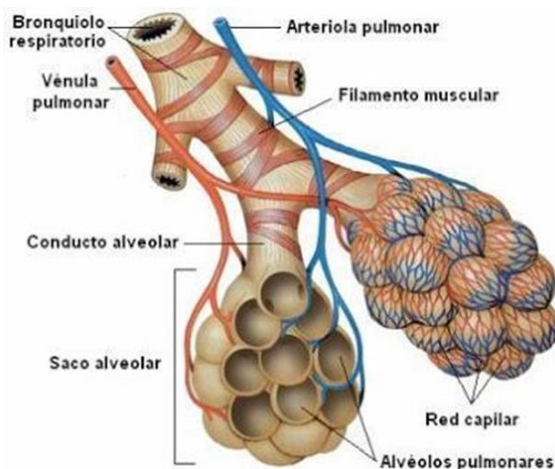
**Figura 1.10** Sistema venoso portal recogiendo sangre desde los órganos esplácnicos [<http://sistemaporta.blogspot.com.uy/2015/09/sistema-porta.html>]

Es importante destacar que la eliminación presistémica, o de primer paso, cuando ocurre, se facilita en determinadas situaciones. Fármacos que son sustratos de algunas de las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450, que abundan en la mucosa intestinal, tal el caso de la isoenzima CYP3A4, solo muestran baja biodisponibilidad si además poseen alta afinidad por transportadores de eflujo ubicados en la membrana apical del enterocito (como por ejemplo la P-glicoproteína [Pgp] o la proteína de resistencia múltiple tipo 2 [MRP2]), o cuando no presentan elevada tasa de unión a la albúmina (proteína de más alta abundancia en el plasma sanguíneo). El transporte con regreso de solutos al lumen intestinal promueve reiteradas exposiciones del fármaco a la enzima cada vez que reingresa al enterocito,



aumentando la probabilidad de metabolización. Una elevada captación del fármaco por parte de la albúmina, en cambio, evita que sucesivas exposiciones puedan metabolizarlo, dado que el fluir de la sangre lo barre de la zona. Para que el hígado pudiera contribuir significativamente a este efecto de primer paso, debería el fármaco presentar alta captación por los hepatocitos ya que la velocidad del flujo sanguíneo compite y promueve su fuga sistémica. Sustratos de enzimas que solamente se hallan localizadas en el hígado no presentan baja biodisponibilidad oral, aun cuando fueran además sustratos de transportadores de eflujo o presentasen baja unión a proteínas plasmáticas.

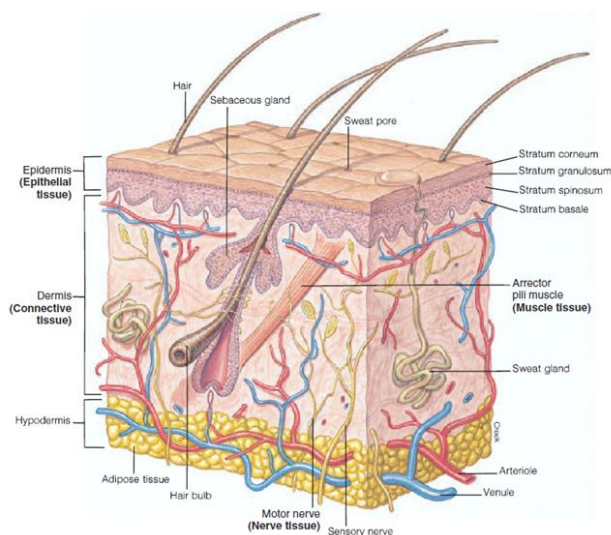
Una vía de absorción sistémica rápida, es la pulmonar. Las moléculas de fármaco finamente dispersas en el aire inspirado se depositan sobre los alvéolos pulmonares (figura 1.11) y permean hasta alcanzar la sangre que fluye por los capilares sanguíneos de la pequeña circulación, arribando a la aurícula izquierda, luego al ventrículo izquierdo, y desde allí por la aorta a todas las arterias de la gran circulación. Esta manera de ingresar al medio interno es muy práctica para fármacos gaseosos, como aquellos frecuentemente utilizados para producir anestesia general.



**Figura 1.11** Sistema alveolar aumentando el área de transferencia para la difusión de gases  
[<http://aparatorespiratorio3a.blogspot.com.uy/2013/05/conducto-alveolar-y-alveolo.html>]

Muchas veces se confunde cuál es la puerta de entrada al medio interno cuando se administran fármacos broncodilatadores, los que actuando sobre el músculo liso bronquial dilatan su diámetro, permitiendo así una respiración más intensa. En estos casos, las moléculas de fármaco se depositan en la mucosa de los bronquios y permean hasta llegar al músculo liso donde actuarán. En su camino tomarán contacto con los capilares sanguíneos que irrigan los bronquios y podrán seguir un curso sistémico. También, las más finas partículas podrían llegar hasta la profundidad alveolar e ingresar sistémicamente como se mencionó anteriormente. Por consiguiente, la administración de broncodilatadores por vía aérea para que actúen localmente, no puede evitar la absorción sistémica del fármaco. La ventaja que por esta vía se obtiene es que para producir el efecto deseado no se requiere una

dosis tan alta como se requeriría por vía oral, y con ello, aquella fracción de moléculas que escapasen hacia la gran circulación alcanzaría una concentración sanguínea suficientemente baja como para minimizar sus acciones sistémicas.



**Figura 1.12** Estructura de la piel [<https://siteman.wustl.edu/glossary/cdr0000046418/>]

Absorciones sistémicas lentas se logran utilizando la vía de administración percutánea. El medicamento se deposita sobre la piel y el fármaco permea a través de la epidermis hasta llegar a la dermis, donde encuentra allí los vasos sanguíneos que le permiten su arribo sistémico (figura 1.12). Tiene la ventaja de no sufrir efecto de primer paso (intestinal y/o hepático), se atenúan las concentraciones de fármaco, evitando efectos no deseados, a la vez de aumentar su permanencia en sangre, como se fundamentará en los capítulos que tratan la cuantificación de los procesos farmacocinéticos.

## Liberación

Esta etapa comprende la salida del fármaco desde el medicamento que lo contiene y su posterior llegada al sitio de absorción. Los medicamentos adoptan diferentes formas, que responden a la tecnología utilizada en la fabricación así como sus adaptaciones a la vía por la cual serán administrados. Un medicamento puede ser una ampolla conteniendo una solución de fármaco, que generalmente se inyecta por vía intramuscular o por vía intravascular. La enorme mayoría de las veces la administración intravascular está referida a una inyección intravenosa. Aquí la liberación no existe, ya que depositada la solución en el músculo o en un vaso sanguíneo, el fármaco está ya disponible para absorberse, o para distribuirse, en uno u otro caso respectivamente. Con este ejemplo se pone de manifiesto el significado de procesos secuenciales: primero transcurre uno, para permitir que opere el siguiente. Procesos simultáneos implicarían al mismo tiempo la ocurrencia de uno y otro, como por ejemplo entre metabolización, excreción, y llegada a sitios donde eventualmente

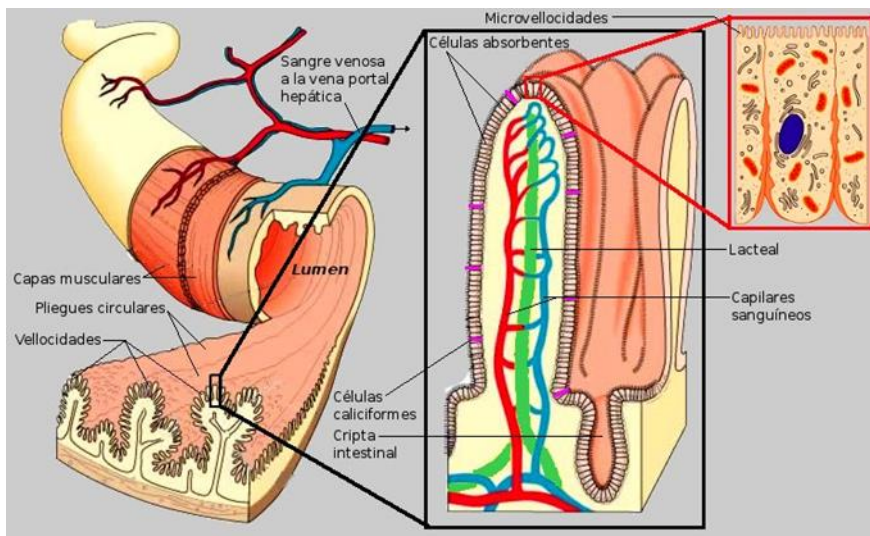


el fármaco actuase para producir un efecto sobre el individuo, o simplemente llegase para luego retornar al espacio intravascular. A estos procesos simultáneos le asignamos el nombre global de disposición.

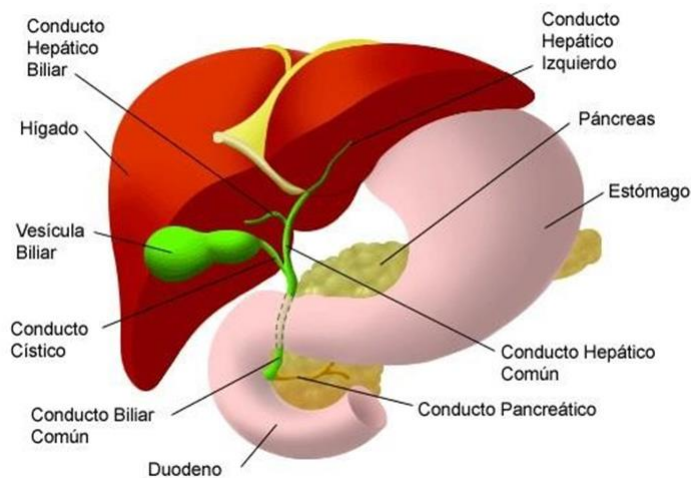
Volviendo a la liberación, resulta sumamente interesante y complejo el proceso que transcurre tras la administración oral de un medicamento sólido, como por ejemplo un comprimido. Esta forma farmacéutica, una vez deglutida, llega al estómago, y en él puede desintegrarse (desagregarse en partículas cada vez más pequeñas) hasta permitir una más fácil disolución del fármaco. Una intensa contracción muscular del estómago ayuda notoriamente al proceso de desintegración, a la vez que facilita el mezclado con los jugos que hacia la cavidad estomacal se segregan desde las células mucosas. La disolución dependerá de las propiedades fisicoquímicas de la molécula y del medio acuoso que recibe a la formulación. Fármacos básicos se disolverán mejor en los jugos gástricos, los cuales son muy ácidos (pH entre 1 y 3), que en los jugos intestinales (pH entre 5 y 8). Lo contrario se aplica a las moléculas ácidas. La desintegración del comprimido en el estómago es una consecuencia natural si el comprimido no fue fabricado mediante una tecnología especial. Decimos entonces que la forma farmacéutica presenta liberación inmediata, es decir, comienza inmediatamente después que la misma alcanza el primer lugar de detención en el tracto gastrointestinal. Si la desintegración y disolución se aceleraran, mediante algún mecanismo que se estudiará en Farmacotecnia, estaríamos frente a un producto de liberación acelerada. La liberación puede posponerse y comenzar en algún lugar del tracto intestinal, y así el producto se llamaría de liberación retardada. Si el comienzo de la liberación ocurre inmediatamente después de abandonar el estómago, hablamos de productos gastro-resistentes. Finalmente, la liberación puede ser lenta y prolongada, lo cual conduce a que la absorción opere de un modo condicionadamente lento y prolongado, en virtud del principio anteriormente explicado para procesos secuenciales.

Si bien el fármaco pudiera alcanzar una rápida disolución en el estómago, su absorción desde los jugos gástricos hacia la sangre, pasando por las células de la mucosa estomacal, es lenta, aún en el caso de que la lipofilia del soluto facilitara su permeación a través de las membranas. Esta lenta absorción desde estómago está explicada por la espesa capa de mucus que cubre la mucosa gástrica, como protección frente al ambiente ácido que baña su superficie, pero también por el área de dicha superficie interpuesta entre la luz estomacal y los capilares sanguíneos que riegan la cara basal de la mucosa. Esta situación es totalmente inversa a lo largo del intestino delgado. Cada vez una más delgada capa protectora de mucus protege la mucosa a medida que nos alejamos del duodeno. A la vez, una extremadamente amplia área de superficie hacen del intestino delgado un órgano diseñado especialmente para la absorción de sustancias (nutrientes o fármacos). La estructura anatómica de la mucosa intestinal, con sus rugosidades, vellosidades y microvellosidades, permiten que en un pequeño tramo de recorrido longitudinal, se enfrente un pequeño volumen de jugo intestinal con una enorme pared de células que separa el medio externo del interno (figura 1.13). El intenso vertido de jugos intestinales, que se suman a los jugos pancreáticos y bilis (figura 1.14), volcándose al duodeno cuando las condiciones del contenido gástrico estimulan sus secreciones, más la importante reabsorción de líquidos que tiene lugar a través del epitelio

intestinal, proporcionan un flujo que ayuda la rápida aproximación de los solutos hacia la membrana luminal (apical) de los enterocitos, favoreciendo la absorción. La abundancia de líquido, el variado pH que se logra tras mezclarse con el contenido que proviene del estómago, y el rico contenido en tensoactivos que tales jugos intestinales proporciona, promueven no solo la absorción de una variada gama de solutos sino también sus disoluciones desde un amplio espectro de formas farmacéuticas (polvos, cápsulas, comprimidos con diferentes modos de liberación).



**Figura 1.13** Área de superficie que ofrece la membrana del epitelio intestinal para la absorción de solutos [[http://www.genomasur.com/BCH/BCH\\_libro/capitulo\\_12.htm](http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_12.htm)]



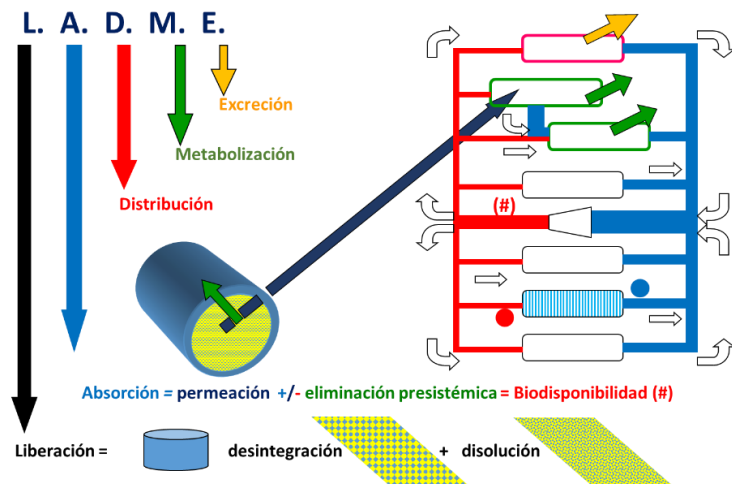
**Figura 1.14** Secreciones de jugos pancreático y biliar hacia el duodeno [<http://biohumanaescuela.blogspot.com.uy/2014/10/aparato-digestivo.html>]

Si para una gran mayoría de fármacos asumimos que la absorción comienza a ser efectiva en el intestino, más específicamente en alguna porción del mismo, atendiendo a las propiedades fisicoquímicas del soluto y a la presencia de transportadores de influjo que auxilian su permeación hacia el medio interno a través de la mucosa, cabría indicar que hasta dichos puntos debería cumplimentarse una efectiva disolución de fármaco, fase implícita del proceso de liberación, si es que se pretende una elevada tasa de absorción. Es importante remarcar que no habrá absorción si no ocurrió antes la disolución del fármaco.

Dado que la disolución puede ocurrir en sitios donde la absorción aún es muy baja, se debe prestar mucha atención a la posibilidad de que en tales sitios no se produzca biotransformación del fármaco, a los efectos de prever una eventual pérdida de biodisponibilidad. El lumen gástrico es un ambiente muy propicio para que algunas moléculas sufran importante metabolización, y dado que aún no se llegó al intestino, resulta crítico el tiempo de permanencia del fármaco disuelto en el estómago. Para evitar tales inconvenientes es que se han desarrollado medicamentos con recubrimiento entérico (película gastrorresistente) lo cual anula la liberación en el estómago. Una disolución que se prolongase más allá del lugar donde es apta la absorción, traerá como consecuencia una pérdida de biodisponibilidad, ya que si bien la disolución continúa la absorción se interrumpió.

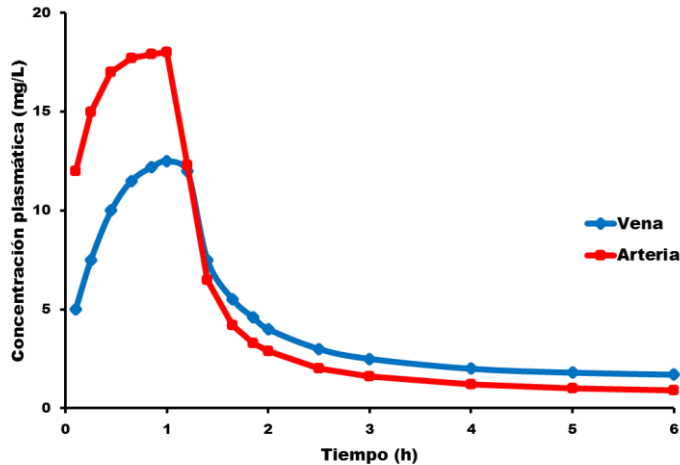
### **Concentraciones plasmáticas de fármaco**

A continuación veremos cómo los procesos analizados previamente dan origen a las concentraciones de fármaco en el torrente sanguíneo del aparato cardiovascular una vez administrado el medicamento. La figura 1.15 resume gráficamente el LADME, identificándose dos puntos de la circulación mayor: antes de ingresar a un órgano (arteria) y luego de pasar por él (vena). Es importante advertir que la sangre de cualquier arteria de la gran circulación contiene la misma concentración de soluto, y que dicha concentración resulta del mezclado sanguíneo proveniente de todas las venas que drenan desde los diferentes órganos del cuerpo. En consecuencia, la concentración arterial daría cuenta de cada ingreso de fármaco que se produjera por cualquiera de las vías de administración, así como de la pérdida que se registrase tras su pasar por cualquiera de los órganos que lo eliminan.



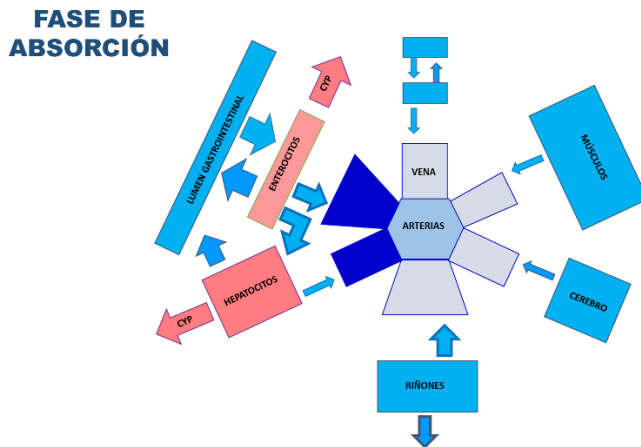
**Figura 1.15** Esquema que resume la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Otra muy importante propiedad que presenta la concentración de fármaco en arteria es que a partir de ella se inicia la transferencia de moléculas hacia cualquier órgano, y por lo tanto no solo determina la cantidad que podría actuar sobre los receptores de acción en ellos localizados, sino también la que podría ser almacenada temporalmente en cualquier órgano de depósito, o eliminada a través de cualquier órgano eliminador. No obstante la trascendencia que tiene la concentración arterial de fármaco, habitualmente lo que se monitorea es su concentración en el plasma sanguíneo venoso. Esto es así porque resulta más difícil y a la vez riesgoso extraer sangre de una arteria, hecho que también explica la dificultad y el riesgo de administrar un fármaco por vía intraarterial. La concentración plasmática depende así de cuál vena se extrajo la muestra sanguínea, y la información aportada por ella directamente refiere a lo que pudo haber sucedido en el órgano que le antecede, no reflejando necesariamente aquello que sucedió en otro órgano, donde quizás se encuentren los sitios de acción farmacológica. Pese a esto, toda la literatura farmacocinética se construyó en base a datos de concentraciones plasmáticas venosas de fármaco.

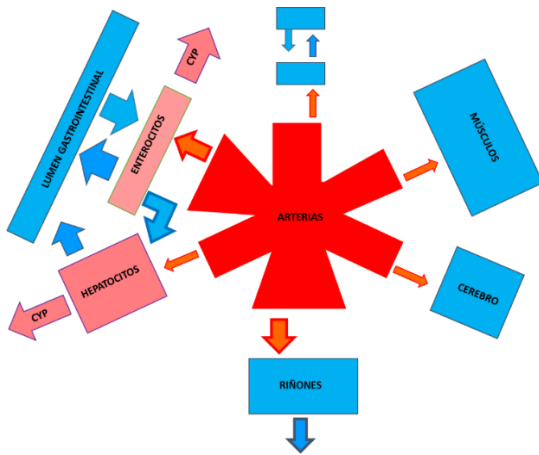


**Figura 1.16** Relación de concentraciones de fármaco entre sangre arterial y sangre venosa luego de administrar un fármaco

En la figura 1.16 puede observarse cómo evolucionan las concentraciones arteriales y venosas en una región del cuerpo como el antebrazo (lugar habitual de extracción sanguínea) a lo largo del tiempo. Mientras ingresa el fármaco al organismo se nota un mayor nivel plasmático en arteria que en vena, pero al cesar su ingreso se produce una inversión de niveles. La secuencia que muestran las figuras 1.17 - 1.19 dan cuenta del mezclado de las diferentes concentraciones venosas de fármaco previamente a la formación del contenido arterial, que luego será el mismo en todas las arterias de la circulación mayor.



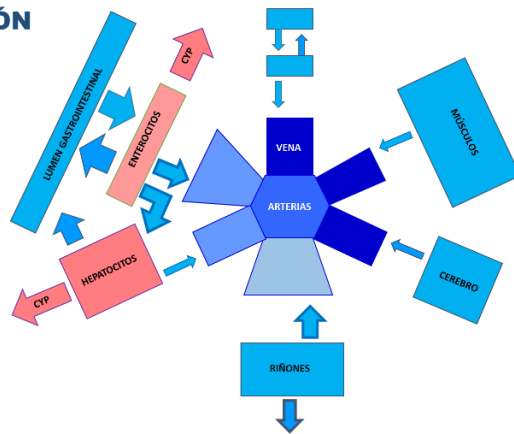
**Figura 1.17** El sistema venoso recoge solutos provenientes de los diferentes órganos del cuerpo. Durante la absorción intestinal del fármaco las venas porta y supra-hepática presentan la mayor concentración.



**Figura 1.18** Todas las arterias presentan la misma concentración de fármaco, independientemente de la fase farmacocinética que transcurre.

Mientras el fármaco va ingresando desde el lumen gastrointestinal (fase de absorción), en un órgano distante, que no forma parte del circuito de ingreso, se observará una menor concentración venosa en relación con la arterial, debido a la difusión que tuvo hacia el espacio intersticial. Una vez finalizada la absorción, y operando exclusivamente la fase de eliminación, el importante aclaramiento de fármaco que se constata en las venas que salen de órganos depuradores hace que la concentración arterial pase a ser menor que la concentración existente en la vena de un órgano no eliminador.

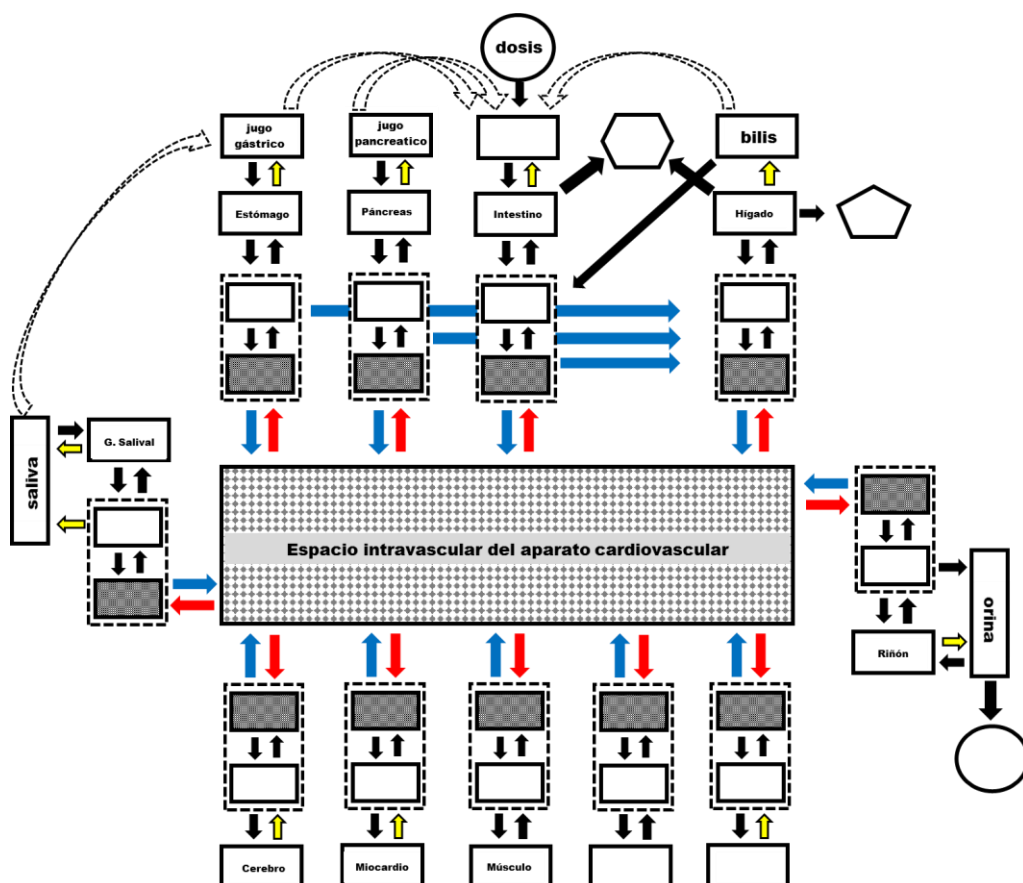
#### FASE DE ELIMINACIÓN



**Figura 1.19** Una vez cesado el ingreso de fármaco por vía intestinal, las concentraciones en venas porta y supra-hepática presentan la menor concentración (si la eliminación fuera preferentemente esplácnica). Las venas renales presentan siempre menor concentración de fármaco que las arterias de la gran circulación (especialmente si la eliminación fuera preferentemente renal).

No olvidando este importante fenómeno que ocurre al interior de las distintas secciones del aparato cardiovascular, podríamos reunir todo el contenido sanguíneo en un solo

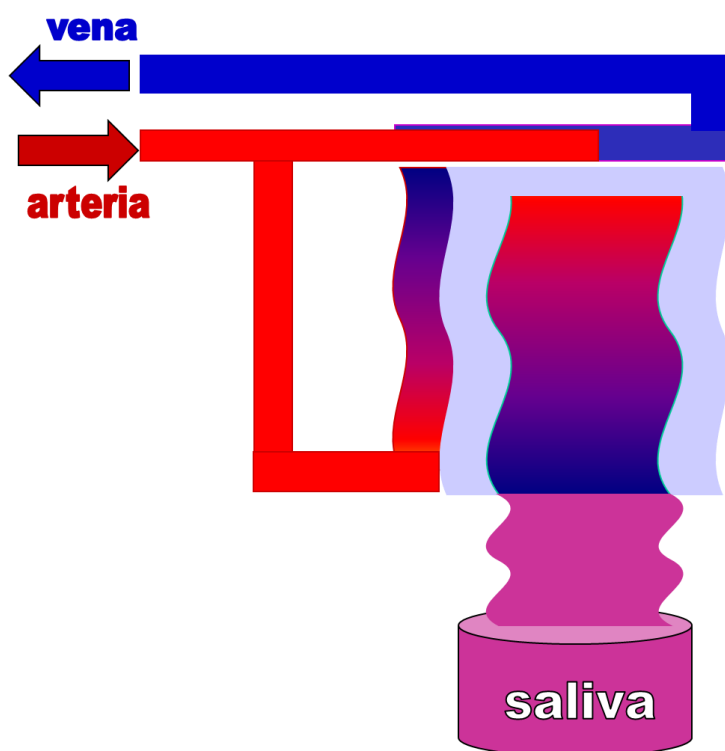
compartimiento y establecer bajo un modelo complejo, aunque más sencillo de lo que el cuerpo es, los diferentes aspectos discutidos hasta este momento (figura 1.20).



**Figura 1.20** Modelo multicompartimental del organismo.

### Concentraciones salivales de fármaco

La figura 1.20 muestra un conjunto de órganos, algunos de los cuales no se han explicitado. Entre los órganos que se identifican encontramos, a la izquierda del esquema, las glándulas salivales. El interés por destacarlas se debe a la posibilidad de obtener de ellas un fluido extravascular mediante un procedimiento sencillo, no invasivo, indoloro, y económico. La figura 1.21 esquematiza una unidad funcional productora de saliva.



**Figura 1.21** Glándula salival en esquema. Los colores que muestra el interior del conducto salival expresa de manera gráfica la similitud de concentraciones de fármaco con las respectivas concentraciones libres en sangre arterial (rojo) o en sangre venosa (azul).

Se aprecia la llegada de una arteriola que se dirige hacia la parte alta glandular (acino) y otra hacia el conducto salival, al interior del cual se llevará a cabo la formación de la saliva. Tanto de los acinos como de las zonas ductales la sangre que sale del órgano se conduce por vénulas. Se comienza con la formación de saliva luego de atravesar las células que forman el acino, las cuales vierten a la luz del conducto un fluido intersticial que resulta de composición prácticamente similar a un ultrafiltrado de sangre arterial. Por consiguiente la concentración de fármaco al inicio del conducto es semejante a la concentración de fármaco libre en arteria. Luego, durante su recorrido por los conductos salivales, dicho fluido establece un intenso intercambio con el líquido intracelular de las células ductales, y éste con el líquido intersticial presente al otro lado de la membrana basal, para finalmente ser vertido a través de los capilares sanguíneos al espacio intravascular venoso. La difusión de fármaco desde la sangre a la saliva es muy rápida si la lipofilia de las moléculas le permiten un fácil reparto por las membranas celulares, de lo contrario la difusión se enlentece pudiendo llegar a ser insignificante si el soluto estuviese cargado de manera permanente, como ocurre con los derivados de amonio cuaternario.

Si no hubiese necesidad de verter saliva hacia la cavidad bucal, por el extremo opuesto al acino, el líquido reduce su volumen por reabsorción de solutos y agua. En el caso de requerirse la secreción de saliva, la reabsorción se interrumpe y se produce una afluencia de



saliva hacia la boca en un volumen mayor o menor según las necesidades. La concentración de fármaco que se recoge en las primeras porciones del fluido salival presenta una concentración más similar a la que se llegaría en vena si no fuese secretada la saliva. A medida que progresa la secreción, las porciones finales de saliva presentarán una concentración más próxima a la que existía en la arteria. Este fenómeno ha sido explotado por algunos investigadores con el objeto de procurar medir la concentración de fármaco libre en arteria, estimulando la secreción de saliva, descartando las primeras emisiones, y colectando las finales. Este procedimiento será muy interesante comentar en capítulos posteriores, ya que la concentración de solutos cambia según el modo de recoger saliva, entre ellos la concentración de hidrogeniones, pasándose de un pH normal en la parte baja de los conductos comprendido entre 6 y 7, a un pH prácticamente similar al sanguíneo (7,4). Por supuesto que la concentración de fármaco, no solo aquellos no ionizables, por lo comentado más arriba, sino que en mayor medida aquellos que se ionizan a los pHs fisiológicos también se afectarán sensiblemente.

Antes de finalizar este capítulo, se sugiere al lector que realice una interpretación de cada elemento ilustrado en la figura 1.20, a los efectos de autoevaluarse si comprendió los diferentes puntos aquí tratados.

## Capítulo 2: ADMINISTRACIÓN INSTANTÁNEA DE FÁRMACOS

La cuantificación de los diferentes procesos involucrados en la disposición requiere que el fármaco sea administrado por una vía que no presente absorción. La administración intravenosa se erige pues en la más apropiada para estudiar la distribución, metabolización y excreción. El ingreso por esta vía insume un tiempo extremadamente corto, y comprende el trayecto a través del cual el aparato cardiovascular conduce a las moléculas administradas hasta el punto donde comienza la distribución: vena inyectada, seguido por vena cava, pequeña circulación, hasta alcanzar finalmente la aorta. Asumiremos como inexistente dicho lapso, y denominaremos este modo de administración como bolo intravenoso.

Tal como se describió en el capítulo anterior, las moléculas de fármaco deberán permear numerosas membranas hasta alcanzar las zonas más profundas del cuerpo. Ellas ofrecen barreras cuyas superficies presentan áreas inmensas en relación con el tamaño molecular del soluto, y cuyas restricciones al paso del mismo están mayormente dadas por el diámetro de los poros de membrana o por la alta lipofilia de las estructuras que pueblan las membranas celulares. Por consiguiente, el área expuesta a la transferencia difícilmente sea desbordada por el número de moléculas que normalmente se administran. En algunos casos, o bajo determinadas circunstancias que veremos oportunamente, las propiedades fisicoquímicas del fármaco enlentecen severamente la velocidad de difusión transmembranal, aflorando entonces ciertas estructuras que aumentan su participación en la transferencia, tal el caso de los transportadores de membrana. Aunque sean muy eficientes para traslocar solutos desde una cara a otra de la membrana celular, su discreto número provoca una significativa reducción del área de transferencia. Podría así suscitarse una eventual saturación del proceso de distribución. Fuera de estas circunstancias, la distribución opera generalmente como un proceso cinético de primer orden, donde la velocidad de transferencia es directamente proporcional a la cantidad de soluto presente en el espacio desde el cual se transfiere. Es decir, sin restricción.

De un modo análogo podrían describirse los procesos de excreción y de metabolización, con la salvedad de que los mismos transcurren por medio de transportadores de membrana, o de enzimas, respectivamente, existiendo más probabilidad de que pudieran saturarse. La ecuación de Michaelis-Menten resume perfectamente lo mencionado:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{V_{MAX} * C}{K_m + C} \quad \text{[Ecuación 2.1]}$$

Donde la cantidad de fármaco a un tiempo dado (t) está expresada por X, su concentración por C,  $dX/dt$  expresa la velocidad de transferencia, cuya máxima velocidad es  $V_{MAX}$ , siendo  $K_m$  (constante de Michaelis-Menten) la concentración a la cual la velocidad pasa a ser mitad de la máxima.

De esta ecuación pueden derivarse dos situaciones extremas: 1) si  $C \gg K_m$ , la velocidad se hace independiente de la concentración y toma el valor de  $V_{MAX}$  (cinética de orden cero); 2)

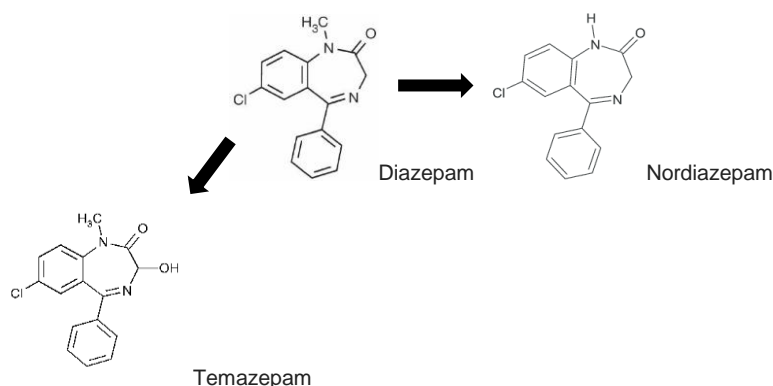
si  $C \ll K_m$ , la velocidad pasa a ser directamente proporcional a la cantidad de fármaco (cinética de orden uno), como se muestra en la ecuación 2.2.

$$\frac{dX}{dt} = \frac{V_{MAX} * C}{K_m} = \frac{V_{MAX}}{V * K_m} * X = k * X \quad [\text{Ecuación 2.2}]$$

Siendo V el volumen que alberga la cantidad X, y k la constante de velocidad de primer orden  $[=V_{MAX}/(V * K_m)]$ .

## Administración intravenosa en bolo

El desarrollo de este capítulo será ejemplificado mediante un fármaco que ha sido utilizado en terapéutica con gran suceso como sedante, ansiolítico, y antiepiléptico, por más de 50 años: Diazepam (DZP - PM: 284.74). Las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 forman 2 importantes metabolitos: Nordiazepam (NDZP) y Temazepam (TMZP), comportando prácticamente el 100 % de su eliminación [Luk et al., 2014]. Diazepam se une muy intensamente a la albúmina (99%).



La administración intravenosa en bolo de 10 mg produjo las siguientes concentraciones plasmáticas libres de Diazepam:

Tiempo (h)	Concentración (nmol/L)
0.0833	8.65
0.167	6.58
0.333	5.83
1.0	4.78
2.0	3.69
4.0	2.51
12	1.44
24	1.09
48	0.62

## Modelo monocompartimental

La figura 1.20 mostraba un modelo donde diferentes espacios corporales constituían sendos compartimientos, los cuales se ilustraron mediante rectángulos para denotar que referían al fármaco, en cambio otras formas poligonales identificaban a diferentes metabolitos producidos a partir de él. La entrada al sistema mediante la aplicación de una dosis, o la colecta de moléculas incambiadas desde un espacio exterior al sistema fueron representados mediante círculos. Tanto el hexágono como el pentágono también constituyen espacios externos al sistema fármaco-individuo, dado que las moléculas dirigidas hacia tales espacios, aun permaneciendo en el cuerpo, se transformaron en otras estructuras químicas.

Cuánto tiempo se demorará en establecer un pseudoequilibrio entre las diferentes concentraciones de los diferentes compartimientos, es una de las cuestiones importantes a determinar. Porque como se verá, la constitución en apariencia de un único compartimiento al cabo de cierto tiempo es una condición ineludible de la evolución de estos sistemas.

A continuación se deducirá la ecuación que relaciona la concentración plasmática de fármaco con el tiempo. Si las concentraciones de fármaco en cada uno de los compartimientos del organismo variaran de manera solidaria con el transcurrir del tiempo, se estaría ante un sistema que pasó a estar regido por un modelo monocompartimental. Las ecuaciones 2.1 y 2.2 tomarán entonces las siguientes notaciones:

$$\frac{dX}{dt} = - \frac{V_{MAX,eliminación} * C_{plasma}}{K_m,plasma + C_{plasma}} \quad [\text{Ecuación 2.3}]$$

$$\frac{dX}{dt} = -k_{eliminación} * X_{total\ en\ el\ sistema} = -k_{el} * C_p * V_d \quad [\text{Ecuación 2.4}]$$

Donde  $C_p$  es la concentración plasmática de fármaco, y  $V_d$  el factor que relaciona dicha concentración con la cantidad total presente en el único compartimiento que describe al sistema.  $V_d$  es también llamado: volumen de distribución. El signo menos en las ecuaciones 2.3 y 2.4 indica que el único proceso que modifica las concentraciones en el sistema está quitando fármaco. Cuando se quiera expresar una ganancia de masa, el signo será positivo.

Por el momento no trabajaremos la ecuación diferencial 2.3, pero sí resolveremos la 2.4, a los efectos de obtener la concentración en función del tiempo. Si bien hallar la solución  $C(t)$  en la ecuación 2.4 es muy sencilla, aprenderemos un procedimiento que será muy útil para resolver sistemas de ecuaciones diferenciales, los cuales describirán modelos más complejos que el monocompartimental. Consiste en transformar el sistema de ecuaciones según el método de Laplace, luego despejar la función transformada que nos interesa, y finalmente antitransformarla para volverla con variable tiempo. Transformar por Laplace (L) significa hallar la integral desde tiempo cero hasta infinito de la ecuación multiplicada por  $e^{-s*t}$  (ecuación 2.5), siendo  $s$  la variable en el campo transformado. Existen unas pocas reglas que se adaptan a la casi totalidad de situaciones manejadas en farmacocinética, las cuales se resumen seguidamente:

$$L[X(t)] = \int_0^{\infty} X(t) * e^{-s*t} dt \quad [\text{Ecuación 2.5}]$$

$$L\left[\frac{dX(t)}{dt}\right] = s * L[X(t)] - X(t = 0) \quad [\text{Ecuación 2.6}]$$

$$L[\text{constante} * X(t)] = \text{constante} * L[X(t)] \quad [\text{Ecuación 2.7}]$$

$$L[\text{constante}] = \frac{\text{constante}}{s} \quad [\text{Ecuación 2.8}]$$

Si la función se interrumpiera a determinado tiempo, la integración sería hasta dicho momento. Aplicándolo al caso de una función con valor constante (k) que perdura solo hasta el tiempo T, se obtiene:

$$L[k] = \int_0^T k * e^{-s*t} dt + \int_T^{\infty} 0 * e^{-s*t} dt = \frac{k}{s} * (1 - e^{-s*T}) \quad [\text{Ecuación 2.9}]$$

Poniendo ahora en práctica el método de Laplace sobre la ecuación 2.4 se obtiene:

$$L\left[\frac{dX}{dt}\right] = -k_{el} * L[X] \quad [\text{Ecuación 2.10}]$$

$$s * L[X] - X(0) = -k_{el} * L[X] \quad [\text{Ecuación 2.11}]$$

$$L[X] = \frac{X(0)}{(s+k_{el})} \quad [\text{Ecuación 2.12}]$$

A los efectos de volver la función al campo de variable tiempo, se procede a observar qué grado posee el polinomio que se encuentra en el denominador. Si es de primer grado, significa que la función X (t) es monoexponencial. Esta función tiene como coeficiente L [X] substituyendo el valor de s por la raíz, y como exponente dicha raíz multiplicada por t. En este caso daría un coeficiente imposible, pero la regla establece que dicho monomio es substituido por 1. En el caso de polinomios de segundo o más grados, éste se descompone en sus diferentes raíces como producto de sus respectivos monomios (s - raíz), y solo aquél monomio que se anula es quitado del denominador. Luego se pasa al siguiente término de la función hasta completar la función multiexponencial. Esto se comprenderá mejor cuando veamos modelos multicompartimentales.

Antitransformando la ecuación 2.12, se arriba a:

$$X(t) = X(0) * e^{-k_{el}*t} \quad [\text{Ecuación 2.13}]$$

$$C_p(t) = C_p(0) * e^{-k_{el}*t} \quad [\text{Ecuación 2.14}]$$

Es decir, la concentración plasmática de fármaco a partir del momento en que rige el modelo monocompartimental se relaciona con el tiempo según una ecuación monoexponencial (ecuación 2.14). Un gráfico Ln [C<sub>p</sub>] vs tiempo produce una recta con pendiente -k<sub>el</sub> y ordenada en el origen Ln [C<sub>p</sub> (0)]. El antilogaritmo de dicha ordenada recupera el valor que tendría la concentración plasmática al momento de administrar la dosis intravenosa, si el sistema hubiese estado regido desde el inicio por un modelo monocompartimental.

La ecuación 2.14 permite estimar cuánto tiempo se requerirá para que la concentración de fármaco decaiga a la mitad. Basta con igualarla a C<sub>p</sub> (0)/2 y despejar t. Se llega así a un parámetro muy importante llamado semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>):

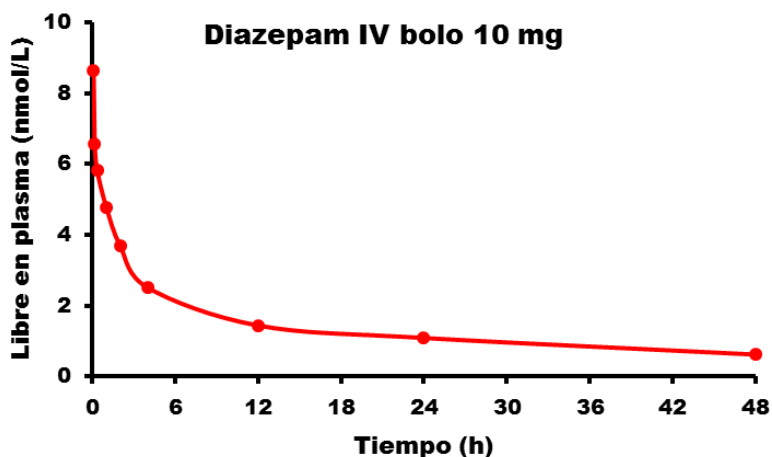
$$t_{1/2} = \frac{LN(2)}{k_{el}} \quad [\text{Ecuación 2.15}]$$

Si dejáramos transcurrir 5 o 7 veces la semivida de eliminación la concentración caería al 3 o al 1% del valor inicial, respectivamente. La misma ecuación 2.14, por otro lado, permite estimar cuánto volumen ocuparía la dosis administrada  $[X(0)]$  si se dejase transcurrir el tiempo que lleva alcanzar el pseudoequilibrio monocompartimental, de modo que la concentración en todo el compartimiento resulte igual a la concentración plasmática  $[C_p(0)]$ . De esta manera se podría cuantificar cuán intensamente es atraído el fármaco hacia otras estructuras corporales, lo cual determina su fuga desde el fluido donde se lo está monitoreando.

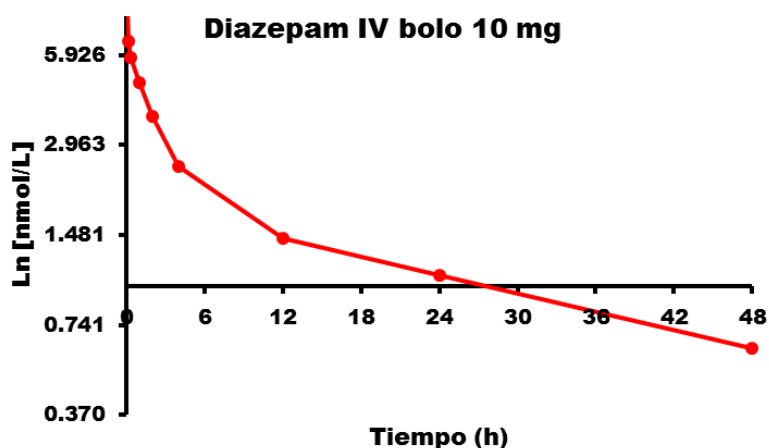
$$V_{d\ ext} = \frac{X(0)}{C_p(0)} : \text{Volumen de distribución extrapolado} \quad [\text{Ecuación 2.16}]$$

La propia relación nos conduce a que el parámetro tenga unidades de volumen, pero no debe confundirse con un espacio físico real, sino que simplemente relaciona concentración con cantidad. El  $V_{d\ ext}$  presenta un inconveniente, y es que durante el tiempo que tarda instalarse el modelo monocompartimental parte de la dosis ya abandonó el sistema, y por tanto el cociente cantidad / concentración no relaciona magnitudes presentes en el mismo instante.

La figura 2.1 muestra la evolución que ha tenido la concentración plasmática libre de Diazepam luego de administrar un bolo intravenoso de 10 mg (= 35120 nmoles). Puede observarse una importante caída de niveles pocas horas después de administrar la dosis, para luego hacerse menos vertiginoso el descenso, y a partir de las 12 h ya seguir un curso monoexponencial (figura 2.2).



**Figura 2.1** Concentración de Diazepam libre en plasma en función del tiempo, luego de una administración intravenosa bolo de 10 mg.



**Figura 2.2** Representación semilogarítmica (logaritmo natural) de los datos mostrados en la figura 2.1.

A simple vista, la figura 2.2 induce a pensar que la recta comienza a partir de las 12 h, sin embargo podría haber comenzado antes. Cómo dirimir esta incertidumbre será tema de un análisis estadístico a desarrollar en otro capítulo. Asumamos por el momento que la recta  $\text{Log } [C] \text{ vs } t$ , o mejor  $\text{Ln } [C] \text{ vs } t$ , sea definida por los últimos tres puntos. De este modo, los parámetros de disposición monocompartimental para Diazepam resultan valer:

$$k_{\text{eliminación}} = 0.0234 \text{ h}^{-1} \quad t_{1/2 \text{ eliminación}} = 29.6 \text{ h} \quad V_{d \text{ ext}} = 18394 \text{ L}$$

Los cuales se derivaron de la ecuación estimada experimentalmente:

$$C_p(t) = 1.91 * e^{-0.0234*t} \quad [\text{Ecuación 2.17}]$$

Dado que Diazepam se elimina por dos rutas metabólicas, es posible subdividir  $k_{\text{el}}$  en dos sumandos, cuyos valores responderían a las respectivas fracciones de la eliminación total. Si, como se sabe (Jack & Colburn 1983), ambas rutas contribuyen en partes iguales, podría informarse lo siguiente:

$$k_{\text{el DZP-NDZP}} = 0.0117 \text{ h}^{-1} \quad k_{\text{el DZP-TMZP}} = 0.0117 \text{ h}^{-1}$$

Tenemos así dos procesos simultáneos de eliminación que compiten entre sí. Esto determina que 5 mg de Diazepam formarán un metabolito, y los restantes 5 mg el otro. La condición genética de algún individuo podría determinar que alguna enzima se expresara con mayor o menor extensión, con lo cual la constante cinética involucrada en la biotransformación de Diazepam se incrementaría o reduciría según el caso. Si por ejemplo, la que conduce a formar Nordiazepam pasara a valer el doble, tendríamos dos resultados remarcables: 1)  $k_{\text{el}}$  aumentaría un 50%, con lo cual  $t_{1/2}$  se acortaría a 19.7 h, reduciendo así un tercio su valor inicial; y 2) la cantidad que se transforma en Nordiazepam pasaría a ser 6.67 mg, en tanto

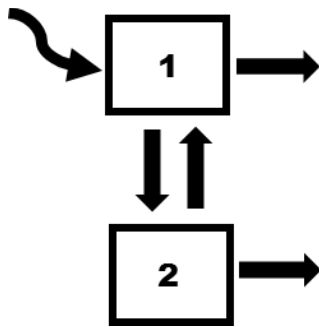
que 3.33 mg formarían Temazepam, es decir que no sólo aumentaría la formación de un metabolito, sino que el otro vería reducida su formación en beneficio de aquel.

El párrafo previo deja enseñanzas muy importantes. Primero, la constante de velocidad de primer orden está directamente relacionada con el área de transferencia para el fármaco, sea como molécula inalterada (excreción) o como molécula trasformada (metabolización). En ambos casos se transfiere masa de un compartimiento a otro, y el área de transferencia determina la facilidad que tiene el soluto de fugar hacia el exterior del compartimiento. En el caso de la metabolización, el área de transferencia estaría manifestándose por el número de enzimas presentes para cumplir con la función biotransformadora.

Segundo, cuando dos procesos simultáneos compiten no necesariamente deben operarse cambios en uno de ellos para que el mismo se vea afectado, basta con que cambie el otro para que impacte sobre él. Según el ejemplo, no fue necesario que se expresara alguna variante genética que modificase la ruta de formación de Temazepam, el aumento de la ruta de formación de Nordiazepam trajo aparejado un rendimiento menor en la producción de Temazepam.

### Modelo bicompartimental

Este modelo concibe al organismo como constituido por dos compartimientos, donde la eliminación puede transcurrir desde uno de ellos o desde los dos. Tratándose de administración intravenosa, y pretendiendo cuantificar la disposición, llamaremos compartimiento central al que contiene la sangre (también se le asigna el número 1). En este caso además, recibe la dosis. El otro compartimiento se denomina periférico, y se le asigna el número 2. A continuación deduciremos la función que describe las concentraciones plasmáticas del fármaco, cuando el modelo responde al esquema de la figura 2.3.



**Figura 2.3** Modelo bicompartimental con eliminación desde ambos compartimientos luego de administrar la dosis en bolo a uno de los compartimientos.

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12} * X_1 - k_{10} * X_1 + k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 2.18}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2 - k_{20} * X_2 \quad [\text{Ecuación 2.19}]$$



$$s * L[X_1] - X_1(0) = -k_{12} * L[X_1] - k_{10} * L[X_1] + k_{21} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 2.20}]$$

$$s * L[X_2] - X_2(0) = k_{12} * L[X_1] - k_{21} * L[X_2] + k_{20} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 2.21}]$$

Los sistemas de ecuaciones 2.18-2.19 y 2.20-2.21 describen el balance de masas asociado al modelo de la figura 2.3 y su correspondiente transformada de Laplace. Los subíndices de las constantes de velocidad de primer orden refieren el sentido de la transferencia, considerando 0 al exterior. Teniendo en cuenta que a tiempo cero la cantidad en 1 corresponde a la dosis (D) y la cantidad en 2 vale cero, se obtienen la siguiente transformada de la función  $X_1(t)$ :

$$L[X_1] = \frac{D * (s + k_{20} + k_{21})}{[s^2 + s * (k_{12} + k_{10} + k_{21} + k_{20}) + k_{12} * k_{20} + k_{10} * (k_{20} + k_{21})]} \quad [\text{Ecuación 2.22}]$$

$$L[X_1] = \frac{D * (s + k_{20} + k_{21})}{(s + \lambda_1) * (s + \lambda_2)} \quad [\text{Ecuación 2.23}]$$

Donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son las raíces con signo opuesto del polinomio de segundo grado que luce en el denominador de la ecuación 2.22. Por convención  $\lambda_1 > \lambda_2$ . Análogamente se deduce:

$$L[X_2] = \frac{D * k_{12}}{(s + \lambda_1) * (s + \lambda_2)} \quad [\text{Ecuación 2.24}]$$

Antitransformando y dividiendo por los respectivos volúmenes compartimentales se llega a:

$$C_1(t) = \frac{D * (k_{21} + k_{20} - \lambda_1)}{V_1 * (\lambda_2 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{D * (k_{21} + k_{20} - \lambda_2)}{V_1 * (\lambda_1 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} \quad [\text{Ecuación 2.25}]$$

$$C_p(t) = A_1 * e^{-\lambda_1 * t} + A_2 * e^{-\lambda_2 * t} \quad [\text{Ecuación 2.26}]$$

$$C_2(t) = \frac{D * k_{12}}{V_2 * (\lambda_2 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{D * k_{12}}{V_2 * (\lambda_1 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} \quad [\text{Ecuación 2.27}]$$

Con:

$$\lambda_1 * \lambda_2 = k_{12} * k_{20} + k_{10} * (k_{20} + k_{21}) \quad [\text{Ecuación 2.28}]$$

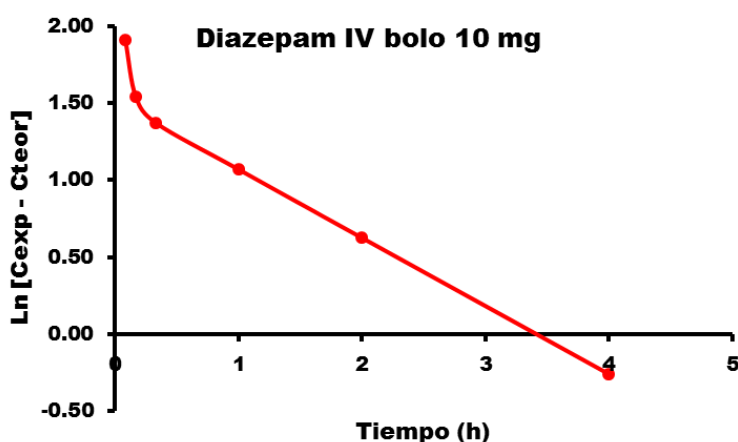
$$\lambda_1 + \lambda_2 = k_{12} + k_{10} + k_{21} + k_{20} \quad [\text{Ecuación 2.29}]$$

Las concentraciones en el compartimiento 2 podrían ser estimadas si se conociera  $V_2$ . Sin embargo, como veremos en el ejemplo de Diazepam, el monitoreo de concentraciones plasmáticas de fármaco solo permitirá calcular  $V_1$ .

Retrocediendo desde las 12 h post-dosis hasta el momento de administrar Diazepam, la función  $C_p(t)$  va agregando nuevos sumandos a las ecuaciones 2.14 y 2.17, los cuales dan a entender que existen zonas del cuerpo donde el seudoequilibrio con el compartimiento sanguíneo aún no fue alcanzado. A qué ritmo se van agregando estas diferentes zonas al seudoequilibrio, y cuántas son las que se podrían consignar con sustento estadístico, es lo que en farmacocinética se conoce como búsqueda de la función de mejor ajuste a los datos experimentales. Existen diferentes métodos de búsqueda, los cuales no son de interés profundizar en este libro, pero el que seguidamente mostraremos es llamado: método de las residuales. Consiste en sustraer de cada concentración experimental obtenida con anterioridad al momento de asumir la condición monocompartimental, el valor teórico que

le correspondería según la función que contiene los términos ya estimados. Un nuevo gráfico del logaritmo de estos residuos permitirá averiguar cuantos sumandos faltan agregar a la función estimada hasta el momento. Si resultara una recta, significa que alcanza con solo un sumando más. Si se observara una línea curva sería indicio de que hay más de un término exponencial para ser agregado.

La figura 2.4 claramente muestra que existiría un solo sumando a agregar en el intervalo comprendido entre 1 y 4 h post-dosis, ya que la línea que mejor ajustó a los 3 valores residuales fue una recta. Es decir, que estaría operando en dicho intervalo una función biexponencial. La pendiente de dicha recta sería  $-\lambda_1$  y el antilogaritmo de la ordenada en el origen sería  $A_1$ . Dado que el modelo bicompartimental determina un cambio de notación respecto a lo visto en la ecuación 2.14, lo que antes era  $k_{el}$  pasa a ser  $\lambda_2$  y lo que era  $C_p(0)$  pasa a ser  $A_2$ .



**Figura 2.4** Representación semilogarítmica de las residuales obtenidas entre la concentración experimental mostrada en la figura 2.1 y la concentración teórica calculada según la ecuación 2.17 en función del tiempo

La función biexponencial que describe la concentración plasmática de Diazepam poco después de transcurridos 20 minutos de administrado es:

$$C_p(t) = 4.54 * e^{-0.443*t} + 1.91 * e^{-0.0234*t} \quad \text{[Ecuación 2.30]}$$

Si se ignorase el intervalo que va desde 0 a 20 min, podría estimarse  $V_1$  como el cociente entre la dosis y la concentración a tiempo cero ( $= [4.54 + 1.91]$  nmol/L). Debido a la importante lipofilia del Diazepam, se considera que 20 min es tiempo suficiente como para que sus moléculas permeen en ambos sentidos las membranas que separan el plasma sanguíneo y los sitios donde se alojan las enzimas encargadas de su metabolización. En otras palabras, en 20 min se supone que las concentraciones en los sitios de eliminación se han solidarizado con las concentraciones plasmáticas y tanto ellos como la sangre formen parte

del compartimiento central. Por tal motivo, se asume que  $k_{10}$  reúne correctamente las constantes de eliminación involucradas en las dos vías de metabolización ( $k_{10 \text{ DZP-NDZP}} + k_{10 \text{ DZP-TMZP}}$ ), con lo cual la eliminación desde el compartimiento 2 perdería sentido en el modelo de la figura 2.3 ( $k_{20} = 0$ ).

Hechas estas consideraciones, la resolución del modelo bicompartimental para Diazepam produce las siguientes constantes:

$$V_1 = 5449 \text{ L} \quad k_{21} = 0.148 \text{ h}^{-1} \quad k_{10} = 0.0702 \text{ h}^{-1} \quad k_{12} = 0.248 \text{ h}^{-1}$$

Si se careciera de datos  $C_p(t)$  con anterioridad a los 30 min, se concluiría que la disposición de Diazepam sigue un modelo bicompartimental, cuya función estaría dada por la ecuación 2.30.

### Volúmenes del sistema

Integrando la ecuación 2.25 entre cero e infinito se obtiene el área bajo la curva de concentraciones (AUC: *area under the curve*), un importante parámetro de exposición al fármaco:

$$AUC_{1(0-\infty)} = \int_0^\infty \left[ \frac{D*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)}{V_1*(\lambda_2-\lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{D*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)}{V_1*(\lambda_1-\lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} \right] dt \quad [\text{Ecuación 2.31}]$$

Resulta exactamente lo mismo que asignar  $s=0$  en la ecuación 2.23, y luego dividir por  $V_1$ , tal como se puede inferir de la ecuación 2.5. Recordando que el producto de las raíces de un polinomio es igual a su término independiente, se obtiene:

$$AUC_{1(0-\infty)} = \frac{D*(k_{20}+k_{21})}{\lambda_1*\lambda_2*V_1} = \frac{D*(k_{20}+k_{21})}{[k_{12}*k_{20}+k_{10}*(k_{20}+k_{21})]*V_1} \quad [\text{Ecuación 2.32}]$$

Para el caso de Diazepam se asumió que solo procedía eliminación desde el compartimiento central, por consiguiente la ecuación 2.32 resulta:

$$AUC_{1(0-\infty)} = \frac{D*k_{21}}{[k_{10}*k_{21}]*V_1} = \frac{D}{k_{10}*V_1} = \frac{D}{CL_1} \quad [\text{Ecuación 2.32}]$$

El resultado será siempre la dosis ingresada dividido el *clearance* (CL). Este parámetro cuantifica la depuración del fármaco desde el compartimiento donde se está evaluando su desaparición. Sería el aclaramiento de moléculas que el compartimiento sufre por unidad de tiempo. Como puede apreciarse, es un parámetro compuesto, que resulta de multiplicar el volumen del compartimiento por la constante de velocidad que lleva la sustancia desde allí hasta el exterior. En función de las constantes obtenidas para Diazepam, su  $CL_p$  puede calcularse en 383 L/h. Es decir, 383 litros se depuran totalmente de fármaco por hora. En los hechos, nuevas moléculas de Diazepam son repuestas desde el compartimiento periférico, fruto de la devolución que las diferentes zonas del cuerpo hacen hacia el compartimiento central.

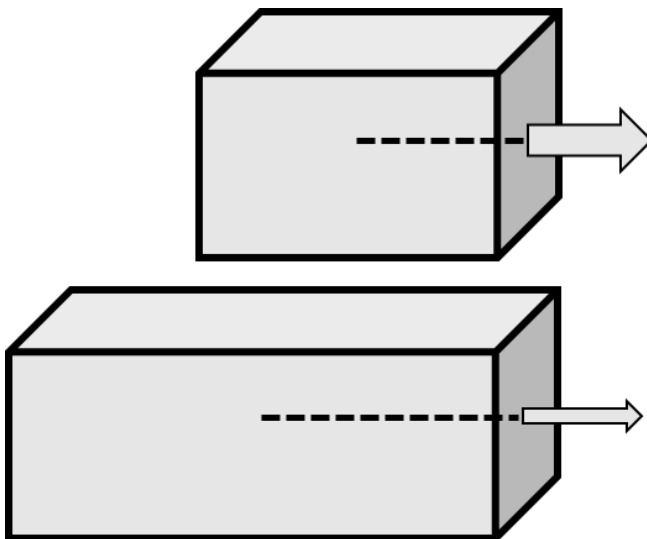
Al instante de administrar la dosis solamente el compartimiento central confinaba su distribución. Si no hubiese habido trasiego hacia el compartimiento periférico, en 14 horas aproximadamente (5445/383) se habría eliminado toda la dosis. Sin embargo, la distribución que siguió el fármaco alejó sus moléculas de la puerta de salida, enlenteciendo así su partida. Si dejásemos transcurrir 7 semividas del término con exponente  $-\lambda_1$  ( $\ln [2]/0.443 = 10.9$  h) su incidencia en la ecuación 2.30 caería al 1%, con lo que su contribución al valor de  $C_p$  sería despreciable. De este modo se habría arribado a un sistema monocompartimental regido por la constante de eliminación  $\lambda_2$  ( $0.0234 \text{ h}^{-1}$ ). En estas circunstancias el volumen compartimental pasaría a llamarse volumen de distribución, y  $\lambda_2$  sustituiría a  $k_{10}$ . El  $V_d$  podría estimarse a partir de la ecuación 2.33 (antes se había visto el método de extrapolación):

$$AUC_{1(0-\infty)} = \frac{D}{k_{10} \cdot V_1} = \frac{D}{\lambda_2 \cdot V_d} \quad [\text{Ecuación 2.33}]$$

$$V_d (\text{método área}) = 16341 \text{ L}$$

Esto nos conduce a un hecho relevante en farmacocinética, y es que el volumen determina el valor de la constante de velocidad de eliminación. Cuanto más grande es el volumen del compartimiento ( $V_d > V_1$ ), más chica es la constante de velocidad de salida del mismo ( $\lambda_2 < k_{10}$ ). Esto se suma a la consideración hecha respecto al área de transferencia. Si proyectáramos estos dos conceptos a un prisma ortoedro, como imagen compartimental, tendríamos que la magnitud de la constante de velocidad ( $k$ ) sería inversamente proporcional a la distancia ( $d$ ) que separa el centro de masas del sistema con la superficie de salida (ecuación 2.34). La figura 2.5 muestra dos compartimientos con igual área de salida pero con diferente magnitud de  $k$  (grosor de la flecha) en función de la distancia al centro de masas.

$$k = \frac{\text{área de salida}}{\text{volumen}} * k_{\text{intrínseca}} = \frac{A}{V} * k_{\text{intrínseca}} = \frac{1}{d} * k_{\text{intrínseca}} \quad [\text{Ecuación 2.34}]$$



**Figura 2.5** Representación gráfica de la magnitud de la constante de velocidad de eliminación de primer orden (grosor de flecha) como función inversa al volumen

compartimental, cuando se mantiene incambiada el área de transferencia (superficie lateral). En virtud de esta relación, la magnitud de la constante se vuelve función inversa de la distancia que existe entre el centro del compartimiento y la superficie de salida.

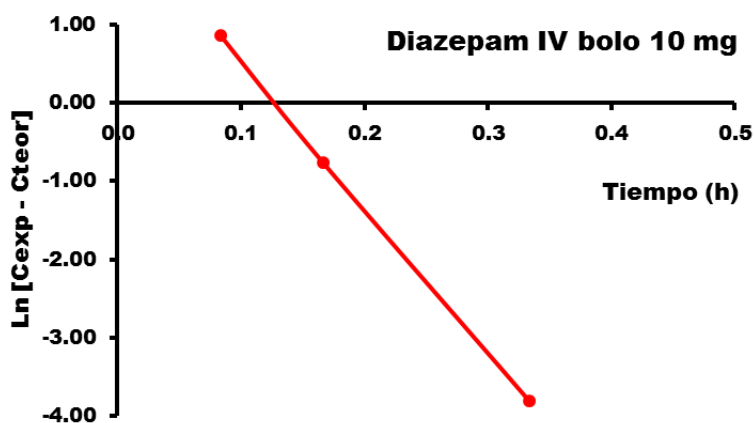
Dado que  $-\lambda_2$  es una de las raíces del polinomio de segundo grado que estaba en el denominador de la ecuación 2.22, se puede fácilmente demostrar que un aumento en la constante  $k_{12}$  del Diazepam llevaría a una reducción de  $\lambda_2$  (ecuación 2.36). Esto se interpreta como la lógica consecuencia de un aumento en  $V_d$ , lo cual lleva a un alejamiento termodinámico de las moléculas respecto a la superficie de salida del compartimiento.

$$\lambda_1 = \frac{(k_{12}+k_{21}+k_{10})+\sqrt{(k_{12}+k_{21}+k_{10})^2-4*k_{21}*k_{10}}}{2} \quad [\text{Ecuación 2.35}]$$

$$\lambda_2 = \frac{(k_{12}+k_{21}+k_{10})-\sqrt{(k_{12}+k_{21}+k_{10})^2-4*k_{21}*k_{10}}}{2} \quad [\text{Ecuación 2.36}]$$

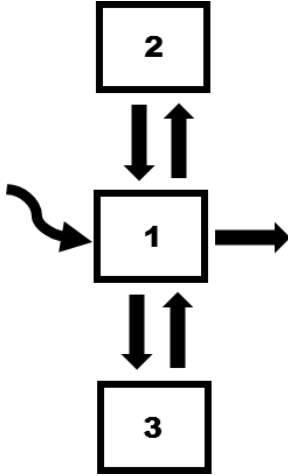
### Capítulo 3: MODELO TRICOMPARTIMENTAL

La figura 2.4 del capítulo previo anticipaba la necesidad de agregar algún compartimiento más al modelo de disposición del Diazepam. Habiendo tan solo 3 datos  $C(t)$  en los primeros 20 minutos post-dosis, no habría justificación para agregar más de un compartimiento. Calculando nuevamente el logaritmo de los residuos que produce la resta de las concentraciones experimentales menos las concentraciones teóricas producidas por la ecuación 2.30 se arriba a un gráfico como se muestra en la figura 3.1. La pendiente de dicha recta pasaría a ser  $-\lambda_1$  y el antilogaritmo de la ordenada en el origen  $A_1$ , corriendo una unidad los subíndices de los coeficientes y exponentes obtenidos en el capítulo 2 por el método de las residuales (ecuación 2.26).



**Figura 3.1** Representación semilogarítmica de las residuales obtenidas entre la concentración experimental mostrada en la figura 2.1 y la concentración teórica calculada según la ecuación 2.30 en función del tiempo.

La ecuación finalmente arribada es triexponencial, propia de un modelo tricompartmental. Una posible representación del modelo tricompartmental se muestra en la figura 3.2, siendo la más extendida entre la comunidad científica (Kaplan et al. 1973, Jack & Colburn 1983). Dicho modelo se le llama mamlar debido a que los compartimientos periféricos se conectan directamente con el compartimiento central.



**Figura 3.2** Modelo tricompartimental con eliminación desde el compartimiento central, al cual ingresa la dosis que se administra como bolo intravenoso.

El sistema de ecuaciones diferenciales que describe al modelo de la figura 3.2 es:

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12} * X_1 - k_{13} * X_1 - k_{10} * X_1 + k_{21} * X_2 + k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 3.1}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 3.2}]$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13} * X_1 - k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 3.3}]$$

La transformación por Laplace y resolución corre por cuenta del lector. Seguidamente se dan las funciones que ligán la concentración en cada compartimiento con el tiempo.

$$C_1(t) = \frac{D * (k_{21} - \lambda_1) * (k_{31} - \lambda_1)}{V_1 * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{D * (k_{21} - \lambda_2) * (k_{31} - \lambda_2)}{V_1 * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{D * (k_{21} - \lambda_3) * (k_{31} - \lambda_3)}{V_1 * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 3.4}]$$

$$C_p(t) = A_1 * e^{-\lambda_1 * t} + A_2 * e^{-\lambda_2 * t} + A_3 * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 3.5}]$$

$$C_2(t) = \frac{D * k_{12} * (k_{31} - \lambda_1)}{V_2 * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{D * k_{12} * (k_{31} - \lambda_2)}{V_2 * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{D * k_{12} * (k_{31} - \lambda_3)}{V_2 * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 3.6}]$$

$$C_3(t) = \frac{D * k_{13} * (k_{21} - \lambda_1)}{V_3 * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{D * k_{13} * (k_{21} - \lambda_2)}{V_3 * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{D * k_{13} * (k_{21} - \lambda_3)}{V_3 * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 3.7}]$$

Cumplíéndose las siguientes relaciones entre las constantes de disposición rápida ( $\lambda_1$ ), de disposición intermedia ( $\lambda_2$ ), y de disposición lenta ( $\lambda_3$ ), también llamada de eliminación, con las microconstantes del modelo ( $k_{ij}$ ):

$$\lambda_1 * \lambda_2 * \lambda_3 = k_{10} * k_{21} * k_{31} \quad [\text{Ecuación 3.8}]$$

Término independiente del polinomio de tercer grado del denominador de L  $[X_1(t)]$ .

$$\lambda_1 * \lambda_2 + \lambda_1 * \lambda_3 + \lambda_2 * \lambda_3 = k_{10} * k_{21} + k_{13} * k_{21} + k_{10} * k_{31} + k_{21} * k_{31} + k_{31} * k_{12}$$

[Ecuación 3.9]

Coeficiente del término en  $s^1$  del polinomio de tercer grado.

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{21} + k_{31}$$

[Ecuación 3.10]

Coeficiente del término en  $s^2$  del polinomio de tercer grado.

La solución  $C_p(t)$  al caso de Diazepam es:

$$C_p(t) = 10.8 * e^{-18.6*t} + 4.54 * e^{-0.443*t} + 1.91 * e^{-0.0234*t}$$

[Ecuación 3.11]

Las constantes que de ella deriva valen:

$$V_1 = 2032 L \quad k_{10} = 0.187 h^{-1} \quad k_{12} = 10.9 h^{-1} \quad k_{21} = 7.14 h^{-1}$$

$$k_{13} = 0.660 h^{-1} \quad k_{31} = 0.144 h^{-1} \quad CL_p = 380 L * h^{-1} \quad V_d = 16238 L$$

Nuevamente se pone en evidencia cómo el volumen compartimental determina el valor de la constante de salida. Un  $V_1$  de 2032 L tiene asociado un  $k_{10}$  de  $0.187 h^{-1}$ , en tanto que  $V_d$  de 16238 L se asocia con  $\lambda_3$  de  $0.0234 h^{-1}$ .

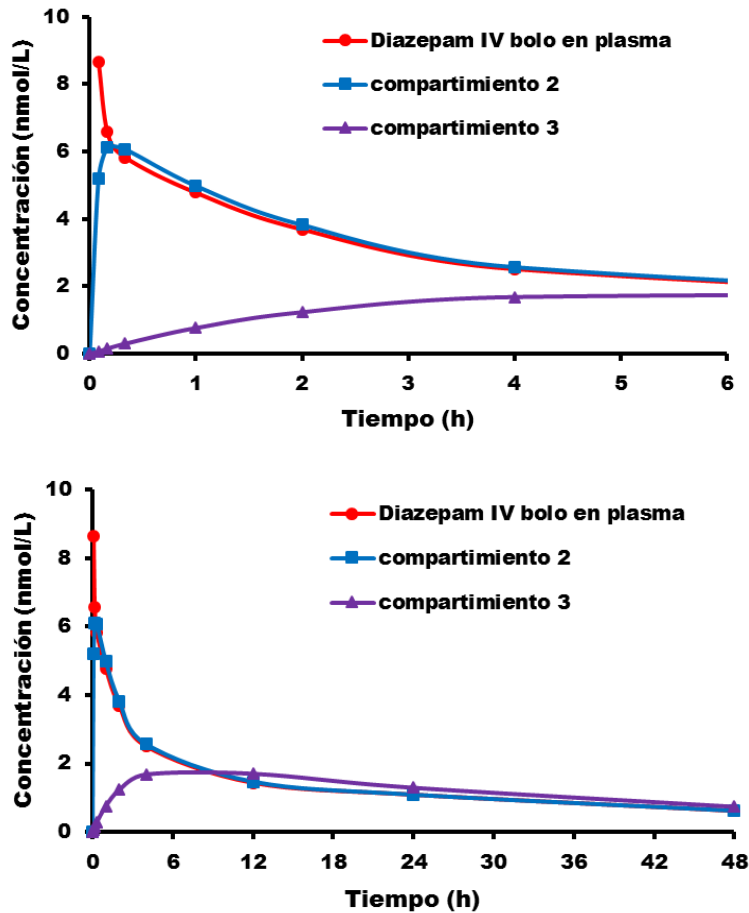
Queda para el lector responder a las siguientes interrogantes:

¿El volumen de distribución obtenido por extrapolación podría asimilarse al volumen obtenido por el método del área cuando la función  $C_p(t)$  es aquella monoexponencial que describe los últimos datos experimentales?

¿Por qué el volumen de distribución se reduce a medida que se agregan datos que cubren el inicio de la curva  $C_p(t)$ ?

Las concentraciones en los compartimientos periféricos evolucionan con el tiempo siguiendo las ecuaciones 3.6 y 3.7. No obstante,  $V_2$  y  $V_3$  permanecen aún como incógnitas. Al respecto se ha teorizado sobre sus respectivos valores asumiendo que en el momento de alcanzarse las máximas concentraciones en el compartimiento, éstas serían iguales a las concentraciones del fármaco libre en plasma. En realidad son hipótesis falsas, que han llevado más a errores que a certeras predicciones de los eventos que tienen lugar en los compartimientos periféricos. La principal razón que echa por tierra esta hipótesis radica en que la composición de las matrices de tales compartimientos no necesariamente es idéntica al plasma sanguíneo, aun cuando parte de dichas matrices sea agua. Los pHs, los iones, y los componentes no acuosos pueden diferir sensiblemente, entre otros aspectos que veremos más adelante. A continuación (figura 3.3) se muestra un gráfico a dos escalas de tiempo, que asume la hipótesis mencionada con el solo fin de ilustrar los perfiles de concentración en los tres compartimientos del modelo de la figura 3.2.





**Figura 3.3** Concentración libre de Diazepam en cada uno de los compartimientos del modelo de la figura 3.2. El panel superior expande el gráfico del panel inferior en el intervalo de 0 a 6 horas post-dosis.

Puede apreciarse como las concentraciones en el compartimiento central y periférico 2 se solidarizan al cabo de 20 minutos, y en los tres compartimientos luego de transcurridos  $7 t_{1/2}$  de  $\lambda_2$  (aproximadamente 11 h).

### Unión a proteínas plasmáticas

Un hecho que debería llamar la atención es el inmenso volumen físico que significan  $V_d$  y  $V_1$ , imposible de compatibilizar con el tamaño corporal de un ser humano. Como se ya se ha dicho, los volúmenes en farmacocinética no tienen correlato con las dimensiones corporales, en tanto significan relaciones entre la concentración plasmática, por ejemplo, y la cantidad total en el cuerpo o la cantidad de fármaco presente en el compartimiento 1, respectivamente. Un volumen de compartimiento central de aproximadamente dos mil litros señala una intensa

afinidad del Diazepam a los diferentes componentes presentes en la matriz del compartimiento.

El volumen físico que ocupa el plasma sanguíneo es de aproximadamente 3 L, para un individuo con volumen sanguíneo de 5 L. En dicho plasma se hallan disueltos tanto el fármaco como las proteínas plasmáticas (entre ellas la albúmina). Las moléculas ligadas a la albúmina podrían ubicarse desde el punto de vista cinético en otro compartimiento diferente al plasma, sin embargo el extremadamente rápido pseudoequilibrio que se establece entre la fracción libre y la fracción ligada de fármaco no podría advertirlo, pese a cualquier intento de monitorear a tiempos muy pequeños, y por consiguiente dicho compartimiento (fármaco unido) es instantáneamente incluido en el compartimiento plasmático, y por ende en el compartimiento central. Dado que el Diazepam se une muy intensamente a la albúmina, al punto de que tan solo 1% se halla libre en plasma, permite inferir una concentración plasmática total (libre más unido) cien veces superior a la monitoreada en el caso experimental trabajado en este capítulo. Por consiguiente, si se hubiera medido la concentración total en plasma, que por otra parte es lo habitual en la práctica clínica, el valor de  $V_1$  hubiese sido de 20.32 L. Aun así,  $V_1$  sigue siendo muy superior al volumen de plasma.

Significa entonces que otros sitios se solidarizaron muy rápidamente con el plasma, mientras estaba aún en proceso la transferencia hacia los compartimientos 2 y 3 del modelo mostrado en la figura 3.2. Muy probablemente estos sitios refieran a las células sanguíneas y otros componentes del espacio intravascular que presenten afinidad por las moléculas de Diazepam, además de algún espacio extravascular de muy rápido equilibrio con la concentración plasmática libre. Por lo tanto, el compartimiento 1 estaría constituido por varios sub-compartimientos, todos ellos muy solidarios con los cambios de concentración que se verifican en el plasma sanguíneo. Asimismo, aun cuando haya una cantidad  $X_1$  de fármaco en el compartimiento central, no todas las moléculas están aptas para ser transferidas a los demás compartimientos del sistema, e incluso al exterior del sistema.

La velocidad con la cual se transfiere el total de moléculas  $X_1$  hacia el exterior del compartimiento central está determinada por aquella fracción que efectivamente puede ser transferida. En la enorme mayoría de los casos es la que está disueltas en el plasma, no unida a macromoléculas, y que tiene la propiedad fisicoquímica apropiada para permear la superficie que conecta con los demás compartimientos. La velocidad de transferencia de moléculas hacia espacios extracelulares con barreras restrictivas, tal el caso del sistema nervioso central y varios otros espacios intersticiales, y obviamente hacia el interior celular, está afectada por la fracción de moléculas disueltas en el plasma sanguíneo ( $f_{\text{plasma}}$ ), por la fracción de ellas que se encuentran libre ( $f_{\text{libre}}$ ), y por la fracción que estando libre posee la propiedad de permear las barreras celulares (en general la fracción de moléculas no ionizadas [ $f_{\text{no ionizada}}$ ]). Cuando existen transportadores de membrana, la fracción con afinidad hacia ellos es la que gobierna la transferencia.

Las siguientes ecuaciones complementan la ya vista ecuación 2.34:

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * f_{\text{plasma}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} * X_1 \quad [\text{Ecuación 3.12}]$$

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} * X_{\text{libre+unida en plasma}} \quad [\text{Ecuación 3.13}]$$

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * f_{\text{no ionizada}} * X_{\text{libre en plasma}} \quad [\text{Ecuación 3.14}]$$

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * X_{\text{libre no ionizada en plasma}} \quad [\text{Ecuación 3.15}]$$

Dado que Diazepam se encuentra a pH plasmático prácticamente no ionizado,  $f_{\text{no ionizada}} = 1$ , la ecuación 3.14 enmarca el caso experimental trabajado en este capítulo, rindiendo un  $V_1 = 2032 \text{ L}$ . Surge de igualar la ecuación 3.12 con la ecuación 3.16 y llamar a la relación  $X_1 / C_{\text{libre en plasma}}$  como  $V_1 \text{ libre en plasma}$ .

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * f_{\text{no ionizada}} * V_{\text{plasma}} * C_{\text{libre en plasma}} \quad [\text{Ecuación 3.16}]$$

$$V_1 \text{ libre en plasma} = \frac{V_{\text{plasma}}}{f_{\text{libre}} * f_{\text{plasma}}} = 2032 \text{ L} \quad [\text{Ecuación 3.17}]$$

Si se hubiese monitoreado la concentración plasmática total, rendiría un  $V_1 = 20.32 \text{ L}$ , como resultado de igualar las ecuaciones 3.12 y 3.18.

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{1x \text{ intrínseca}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} * V_{\text{plasma}} * C_{\text{total en plasma}} \quad [\text{Ecuación 3.18}]$$

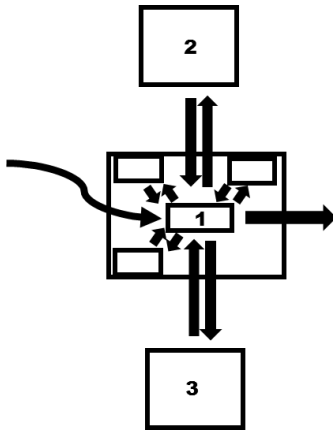
$$V_1 \text{ total en plasma} = \frac{V_{\text{plasma}}}{f_{\text{plasma}}} = 20.32 \text{ L} \quad [\text{Ecuación 3.19}]$$

De la ecuación 3.19 podría deducirse que la fracción de Diazepam alojada en el plasma sanguíneo sería de 0.148, si es que el individuo del caso experimental tuviese un volumen plasmático de 3 L. El volumen  $V$  de las ecuaciones 3.12 a 3.16 es el volumen físico de fase continua donde el fármaco se encuentra disuelto y a partir de su seno se transfiere al exterior del compartimiento.

El modelo de la figura 3.2 podría ahora visualizarse según se muestra en la figura 3.4. El compartimiento central estaría constituido por varios sub-compartimientos, siendo el que transfiere masa a los compartimientos periféricos, y al exterior, el plasma sanguíneo (indicado con el número 1). Dado que todos los sub-compartimientos del central se comportan de manera solidaria, la transferencia de toda la masa  $X_1$  conducida a través del plasma procede según la ecuación 2.48, que puede reescribirse como sigue:

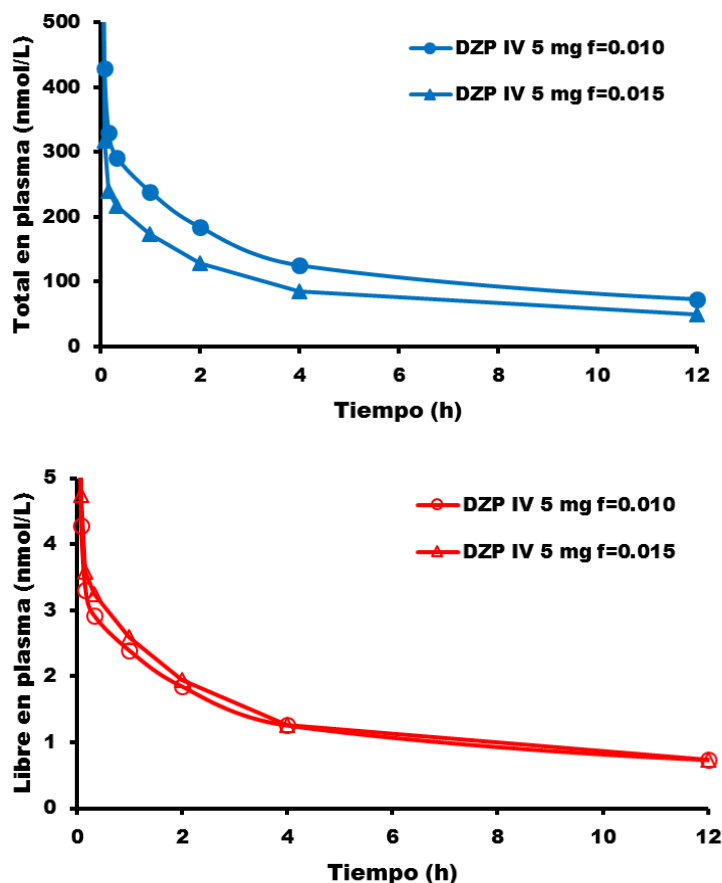
$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V / f_{\text{plasma}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}}} * k_{1x \text{ intrínseca}} * X_1 \quad [\text{Ecuación 3.20}]$$

La constante de velocidad  $k_{1x}$  es por tanto más pequeña que la constante  $k_{1x \text{ total en plasma}}$ , que  $k_{1x \text{ libre en plasma}}$ , y que  $k_{1x \text{ libre no ionizado}}$  dado el incrementado volumen. En consecuencia, cualquier modificación del sistema que esté referido a las fracciones plasmáticas, libres, o no ionizadas, la nueva constante cinética se modificará porcentualmente según el incremento o decremento que hubieren tenido dichas fracciones.



**Figura 3.4** Modelo tricompartmental donde el compartimiento central, constituido por varios sub-compartimientos, es mostrado con más detalle. Las transferencias desde el compartimiento central son efectuadas desde el agua plasmática, la cual contiene disueltas las moléculas libres del fármaco.

Proponemos al lector que realice la simulación de los perfiles de concentraciones plasmáticas de Diazepam  $C_p(t)$ , tanto libres como totales (libre más unido), luego de administrar 5 mg de fármaco por vía intravenosa en bolo, considerando dos sistemas, uno en que la unión a proteínas plasmáticas sea del 99% (igual que el caso estudiado en este capítulo), y otro en donde la unión pase a ser del 98.5%. Como anticipo y a modo de autoevaluación se muestran en la figura 3.5 los resultados gráficos. La resolución de este ejercicio respalda las observaciones experimentales informadas por [Nakano et al. 1984](#) y por [Naranjo et al. 1980](#), aun cuando el modelo de la figura 3.2 sea insuficiente para ajustar los resultados al caso real.



**Figura 3.5** Impacto de variar la unión a proteínas plasmáticas en las concentraciones totales y libres de Diazepam en plasma. Nótese que el área bajo la curva de concentraciones totales se reduce al aumentar la fracción libre (f), debido a un aumento del clearance plasmático (panel superior), en tanto que el área bajo la curva de concentraciones libres permanece constante (panel inferior) dado que el clearance libre no varía.

### Velocidad de eliminación

Si se mirara al sistema desde el exterior se observaría con el transcurso del tiempo la aparición de moléculas que dejan de pertenecer él. Dado que el Diazepam se elimina exclusivamente por metabolización, esas moléculas eliminadas poseerían las estructuras de Nordiazepam o de Temazepam. La siguiente ecuación expresa la velocidad de aparición de tales metabolitos en compartimentos externos al sistema Diazepam-individuo.

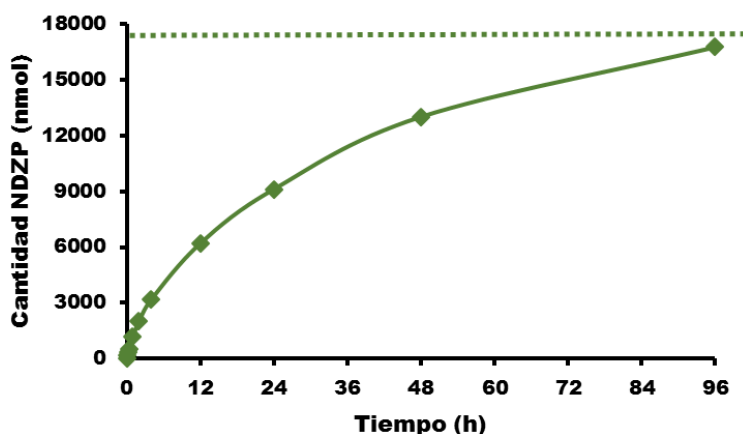
$$\frac{dE}{dt} = k_{10 \text{ DZP} \rightarrow \text{NDZP}} * X_1 + k_{10 \text{ DZP} \rightarrow \text{TMZP}} * X_1 \quad [\text{Ecuación 3.21}]$$

Como puede inferirse, la velocidad de eliminación de Diazepam, en este caso de metabolización, adquiere su máximo valor a tiempo cero, es decir, en el momento que la concentración plasmática es máxima. Esto es así porque la administración fue intravenosa en

bolo. Si bien se supone un ingreso instantáneo de fármaco, en realidad la dosis ingresa totalmente al cabo de algunos segundos, pocos o muchos dependiendo de la velocidad con que se desliza el émbolo de la jeringa. Por razones de seguridad, la administración nunca es instantánea, y en varios casos puede llevar varios minutos, e incluso algunas horas. Este modo de administrar por vía intravenosa tendrá un tratamiento especial en otro capítulo. En la situación que se analiza aquí, la administración de Diazepam fue suficientemente rápida como para observar una máxima concentración en plasma no más allá de 2 minutos de iniciada la inyección.

Si se expresara la cantidad que se recoge como Nordiazepam operaría solamente el primer sumando del lado derecho de la ecuación 3.21. Un gráfico de la cantidad recogida a lo largo del tiempo (figura 3.6) resultaría de integrar dicha ecuación desde cero hasta  $t$ :

$$E(t)_{NDZP} = \int_0^t k_{10 \text{ DZP} \rightarrow \text{NDZP}} * V_1 * C_1 * dt = CL_{1 \text{ DZP} \rightarrow \text{NDZP}} * \int_0^t C_1 * dt \text{ [Ecuación 3.22]}$$



**Figura 3.6** Nordiazepam formado a lo largo del tiempo a partir de Diazepam.

La línea punteada marca el valor asintótico de la función  $E(t)$  [ $E(\infty) = 17560 \text{ nmol}$ ], siendo para el caso de Nordiazepam exactamente la mitad de la dosis de Diazepam, ya que 50% se elimina formando este metabolito, y el otro 50% formando Temazepam. El gráfico muestra una pendiente que se va paulatinamente reduciendo a medida que transcurre el tiempo, presentando su máximo valor a tiempo cero, denotando que allí se produce la máxima velocidad de formación del metabolito. La función  $E(t)$  presenta así una curvatura de concavidad negativa.

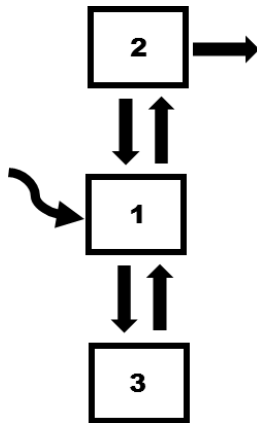
Este fenómeno que teóricamente es el esperado según el modelo de la figura 3.2, no se verifica experimentalmente (Jack & Colburn 1983), pudiéndose observar una curvatura inicial con concavidad positiva que en breve tiempo tuerce a concavidad negativa. La razón de este desajuste se explicaría por la ubicación del sitio desde donde procede la metabolización. Tal como se explicó en el capítulo 1, generalmente las reacciones de

biotransformación ocurren al interior de las células hepáticas y/o intestinales. Por tanto, es necesario un determinado tiempo para que en dichos espacios se alcance la máxima concentración de Diazepam y así provocar la máxima velocidad de eliminación, tal como lo prevé un proceso de primer orden.

La acción depresora del sistema nervioso central que ejerce el Diazepam, también requiere de un cierto tiempo para alcanzar su máxima intensidad. En buena parte esto se explica por el tiempo de llegada a los sitios de acción. En virtud de que tanto arribar al sitio de eliminación como al sitio de acción farmacológica no demanda mucho tiempo, se entiende que la mejor elección sería ubicar ambos sitios en un compartimiento de rápido equilibrio con el plasma, pero que a la luz de lo que se ha venido discutiendo no estaría precisamente en el propio compartimiento central.

### Modelo con eliminación periférica

Manteniéndonos en el modelo tricompartmental, y siguiendo con el análisis del caso experimental iniciado en el capítulo 2, una mejor compatibilización de la teoría con la práctica sería asignar la eliminación del Diazepam al compartimiento periférico 2 (figura 3.7).



**Figura 3.7** Modelo tricompartmental con eliminación desde un compartimiento periférico luego de administración intravenosa en bolo.

La transformación por Laplace del sistema de ecuaciones diferenciales que acompaña a este modelo conduce a las siguientes ecuaciones:

$$L[X_1] = \frac{D \cdot (s + k_{20} + k_{21}) \cdot (s + k_{31})}{(s + \lambda_1) \cdot (s + \lambda_2) \cdot (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 3.23}]$$

$$L[X_2] = \frac{D \cdot k_{12} \cdot (s + k_{31})}{(s + \lambda_1) \cdot (s + \lambda_2) \cdot (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 3.24}]$$

$$L[X_3] = \frac{D \cdot k_{13} \cdot (s + k_{20} + k_{21})}{(s + \lambda_1) \cdot (s + \lambda_2) \cdot (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 3.25}]$$

$$C_1(t) = \frac{D*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)*(k_{31}-\lambda_1)}{V_1*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{D*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)*(k_{31}-\lambda_2)}{V_1*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{D*(k_{21}+k_{20}-\lambda_3)*(k_{31}-\lambda_3)}{V_1*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 3.26}]$$

$$C_2(t) = \frac{D*k_{12}*(k_{31}-\lambda_1)}{V_2*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{D*k_{12}*(k_{31}-\lambda_2)}{V_2*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{D*k_{12}*(k_{31}-\lambda_3)}{V_2*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 3.27}]$$

$$C_3(t) = \frac{D*k_{13}*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)}{V_3*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{D*k_{13}*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)}{V_3*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{D*k_{13}*(k_{21}+k_{20}-\lambda_3)}{V_3*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 3.28}]$$

Con:

$$\lambda_1 * \lambda_2 * \lambda_3 = k_{20} * k_{12} * k_{31} \quad [\text{Ecuación 3.29}]$$

Término independiente del polinomio de tercer grado del denominador de L [X<sub>1</sub>(t)].

$$\lambda_1 * \lambda_2 + \lambda_1 * \lambda_3 + \lambda_2 * \lambda_3 = k_{20} * k_{12} + k_{12} * k_{31} + k_{21} * k_{13} + k_{21} * k_{31} + k_{13} * k_{20} + k_{31} * k_{20} \quad [\text{Ecuación 3.30}]$$

Coefficiente del término en s<sup>1</sup> del polinomio de tercer grado.

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = k_{12} + k_{13} + k_{21} + k_{20} + k_{31} \quad [\text{Ecuación 3.31}]$$

Coefficiente del término en s<sup>2</sup> del polinomio de tercer grado.

El área debajo de la curva de concentraciones plasmáticas viene dada por:

$$AUC_{1(0-\infty)} = \frac{D*(k_{20}+k_{21})*k_{31}}{\lambda_1*\lambda_2*\lambda_3*V_1} = \frac{D*(k_{20}+k_{21})*k_{31}}{k_{20}*k_{12}*k_{31}*V_1} = \frac{D}{k_{12}*k_{20}*V_1/(k_{20}+k_{21})} \quad [\text{Ecuación 3.32}]$$

Siendo el clearance:

$$CL_1 = CL_{120} = \frac{k_{12}*k_{20}*V_1}{(k_{20}+k_{21})} \quad [\text{Ecuación 3.33}]$$

Que en el caso experimental en estudio será el clearance de Diazepam libre en plasma. La solución C<sub>1</sub> (t) [= C<sub>p</sub> (t)] sigue siendo la obtenida experimentalmente (ecuación 3.11):

$$C_p(t) = 10.8 * e^{-18.6*t} + 4.54 * e^{-0.443*t} + 1.91 * e^{-0.0234*t} \quad [\text{Ecuación 3.34}]$$

Pero ahora las constantes, acordes con el modelo de la figura 3.1, valen:

$$\begin{array}{lll} V_1 = 2032 L & V_2 = 3113 L & V_3 = 9286 L \\ k_{20} = 0.122 h^{-1} & k_{12} = 10.9 h^{-1} & k_{21} = 7.02 h^{-1} & k_{13} = 0.660 h^{-1} \\ & k_{31} = 0.144 h^{-1} & CL_p = 380 L * h^{-1} & V_d = 16238 L \end{array}$$



Puede constatarse que las modificaciones ocurridas solo atañen al intercambio entre los compartimientos 1 y 2, además de la salida al exterior del sistema. No obstante, el clearance y el volumen de distribución se mantienen igual, dado que responden a la exposición plasmática que presenta el fármaco libre, y esta es independiente de las particularidades del modelo. Cuánto de plasma se depura totalmente de Diazepam libre por unidad de tiempo y qué relación existe entre la concentración plasmática libre y la cantidad total de fármaco durante el decaimiento monoexponencial de niveles, son características del sistema y no de los diferentes modelos que puedan estar describiéndolo.

Sustituyendo las constantes por sus respectivos valores en la ecuación 3.27 se llega a una función triexponencial para la concentración en el compartimiento 2, donde el coeficiente del término en  $\lambda_1$  (constante de disposición rápida) es negativo, en tanto los otros dos se mantienen positivos. La suma de los tres coeficientes vale cero, ya que a tiempo cero la concentración en dicho compartimiento es nula, comenzando recién a adquirir valores inmediatamente después de administrado el fármaco. En poco tiempo la función  $C_2(t)$  evoluciona como biexponencial (luego de  $7 t_{1/2 \lambda_1}$ ). Antes se obtiene un máximo ( $C_{MAX2}$ ), el cual ocurre al tiempo ( $T_{MAX2}$ ) donde la derivada de la función triexponencial  $C_2(t)$  se anula. No existe ecuación explícita que permita calcular  $T_{MAX2}$ , por lo que su estimación se hace iterando el tiempo en la función derivada hasta anular su valor. Procediendo de este modo se llega a que la máxima concentración se alcanza a los 12 minutos de administrada la dosis. Dicho valor coincide razonablemente con el tiempo que demora en obtenerse la máxima intensidad del efecto sedante de una benzodiacepina análoga al Diazepam, Midazolam (Crevoisier et al. 1983), cuando se la administra por vía intravenosa, y sobre la cual haremos referencia en algún pasaje de este libro. Asimismo, el perfil de velocidad de formación de Nordiazepam mejora sensiblemente cuando se asocia el sitio de biotransformación de Diazepam al compartimiento periférico cercano 2.

En  $T_{MAX2}$  se verifica:

$$\frac{dX_2}{dt} = 0 = k_{12} * C_1 * V_1 - (k_{21} + k_{20}) * C_2 * V_2 \quad [\text{Ecuación 3.35}]$$

Si se asumiera que en dicho instante  $C_1 = C_2$  se arribaría a:

$$V_2 = \frac{k_{12}}{(k_{21} + k_{20})} * V_1 \quad [\text{Ecuación 3.36}]$$

Verificándose nuevamente lo estudiado en el capítulo 2, con referencia a la relación entre las constantes de velocidad y los volúmenes compartimentales:

$$CL_1 = CL_{120} = \frac{k_{12} * k_{20} * V_1}{(k_{20} + k_{21})} = k_{20} * V_2 = \lambda_z * V_d \text{ (método área o de fase } \lambda_z) \quad [\text{Ecuación 3.37}]$$

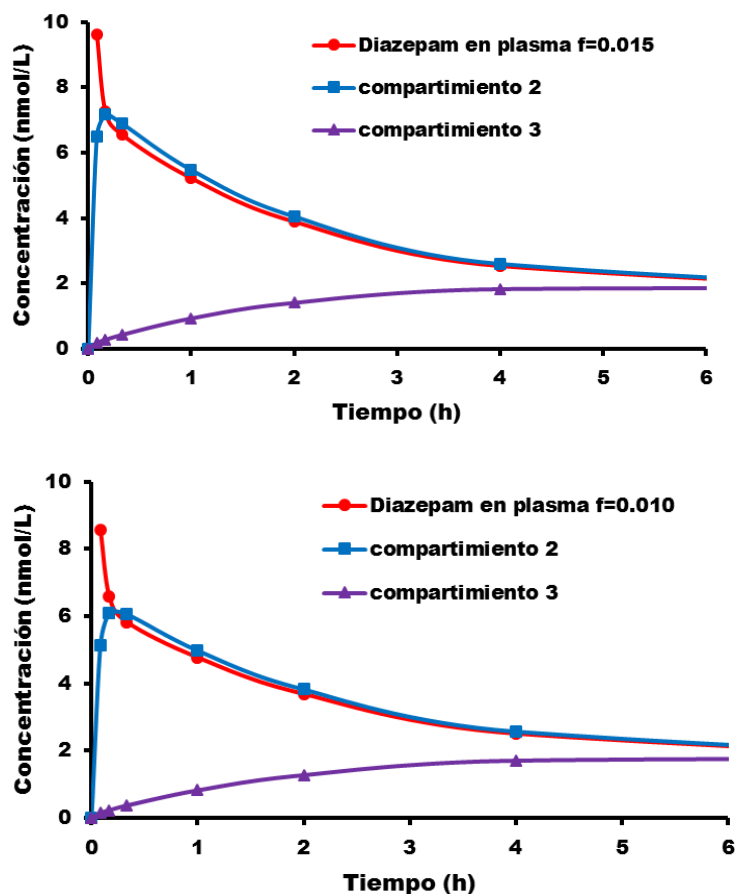
Para el caso del modelo tricompartmental,  $\lambda_z$  equivale a  $\lambda_3$ , y por ende, fase  $\lambda_z$  al período con decaimiento monoexponencial de concentraciones.

### Modificación de la unión a proteínas plasmáticas

En la figura 3.5, se mostró el impacto que tendría reducir la unión a proteínas plasmáticas desde 99% a 98.5%. Aunque parezca un cambio insignificante, la fracción libre se incrementa un 50%, pasando de 0.010 a 0.015. Con ello se aumentaría en la misma extensión las constantes que sacan fármaco desde el compartimiento 1. El modelo de la figura 3.2, hacía que se modificaran  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ , y  $k_{13}$  por un factor de 1.5, llevando a una fuga más rápida de moléculas hacia los compartimientos 2, 3, y hacia el exterior del sistema. El clearance de fármaco libre en plasma respetó la constancia de valor, ya que  $k_{10}$  aumentó por 1.5 en tanto  $V_1$  se redujo por  $1/1.5$ . En cambio, el perfil de concentraciones plasmáticas totales disminuyó sensiblemente, en virtud de que el clearance de fármaco total (libre más unido) en plasma aumentó por obra de un incrementado  $k_{10}$  (x 1.5) y de un constante volumen de plasma (ver figura 3.5). Si se observara este fenómeno de cambio en la unión a proteínas plasmáticas desde cualquiera de los compartimientos periféricos de la figura 3.2, concluiríamos que no solo los respectivos compartimientos deberían mantener incambiados sus volúmenes ( $V_x$ ), sino además sus clearances, como lo demuestra la ecuación 3.38. Notar en dicha ecuación que los aumentos en  $k_{10}$  y  $k_{1x}$  no provocan efecto sobre el clearance.

$$CL_{x10} = \frac{k_{x1} * k_{10} * V_x}{(k_{1x} + k_{10})} \quad [\text{Ecuación 3.38}]$$

Con el modelo que estamos tratando ahora (figura 3.7) las conclusiones a las que se arriban son exactamente las mismas, y coincidentes con el fenómeno observado experimentalmente (Nakano et al., 1984), las cuales pueden deducirse analizando la ecuación 3.37. Nada hace presumir que un cambio que afecte el volumen del compartimiento 1, e inversamente las constantes de salida de dicho compartimiento, pudiera modificar las de los demás compartimientos.



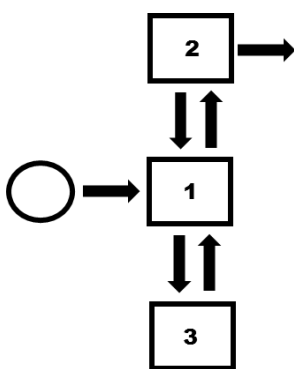
**Figura 3.8** Impacto de variar la unión a proteínas plasmáticas en las concentraciones libres de Diazepam en plasma y tejidos periféricos, tras una dosis intravenosa bolo de 10 mg. Nótese que el área bajo la curva de concentraciones libres se mantienen constantes en los tres compartimientos.

Puede advertirse en la figura 3.8 cómo las concentraciones en los compartimientos periféricos aumentan más velozmente (especialmente visible en el compartimiento 2) cuando se incrementa la fracción libre en plasma. La consecuencia más importante es que en dichas circunstancias puede observarse una intensidad de efecto mayor y más temprano en el tiempo, aun cuando, como se reafirmará más adelante, la intensidad media del efecto se mantenga constante (debido a la constancia del área bajo la curva en los compartimientos periféricos, y obviamente en aquél espacio extravascular donde se halle el sitio de acción farmacológica).

## Capítulo 4: ADMINISTRACIÓN CONTINUADA DE FÁRMACO

### Perfusión intravenosa a velocidad constante

La administración intravenosa en bolo presenta el riesgo potencial de ocasionar en el individuo una concentración muy elevada en los sitios de acción farmacológica, y con ello producir efectos adversos severos. Para evitarlos se recurre a una administración que introduzca la dosis de fármaco en un lapso no tan breve, incluso puede mantenerse el ingreso por un tiempo suficientemente largo. Nos referimos a la perfusión intravenosa de velocidad constante. Para indicarlo en el modelo como proceso cinético sustituimos la flecha curva que simbolizaba el ingreso instantáneo por una flecha recta saliendo de un compartimiento externo de forma circular, tal como se muestra en la figura 4.1.



**Figura 4.1** Modelo tricompartimental con eliminación desde un compartimiento periférico tras perfusión intravenosa a velocidad constante.

El sistema de ecuaciones diferenciales que describe al modelo es:

$$\frac{dX_1}{dt} = k_0 - k_{12} * X_1 - k_{13} * X_1 + k_{21} * X_2 + k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 4.1}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2 - k_{20} * X_2 \quad [\text{Ecuación 4.2}]$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13} * X_1 - k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 4.3}]$$

La transformación por Laplace rinde las siguientes ecuaciones:

$$L[X_1] = \frac{k_0 * (s + k_{20} + k_{21}) * (s + k_{31}) * (1 - e^{-s*t})}{s * (s + \lambda_1) * (s + \lambda_2) * (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 4.4}]$$

$$L[X_2] = \frac{k_0 * k_{12} * (s + k_{31}) * (1 - e^{-s*t})}{s * (s + \lambda_1) * (s + \lambda_2) * (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 4.5}]$$

$$L[X_3] = \frac{k_0 * k_{13} * (s + k_{20} + k_{21}) * (1 - e^{-s*t})}{s * (s + \lambda_1) * (s + \lambda_2) * (s + \lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 4.6}]$$

Antitransformando y dividiendo por los respectivos volúmenes se obtienen las siguientes funciones:

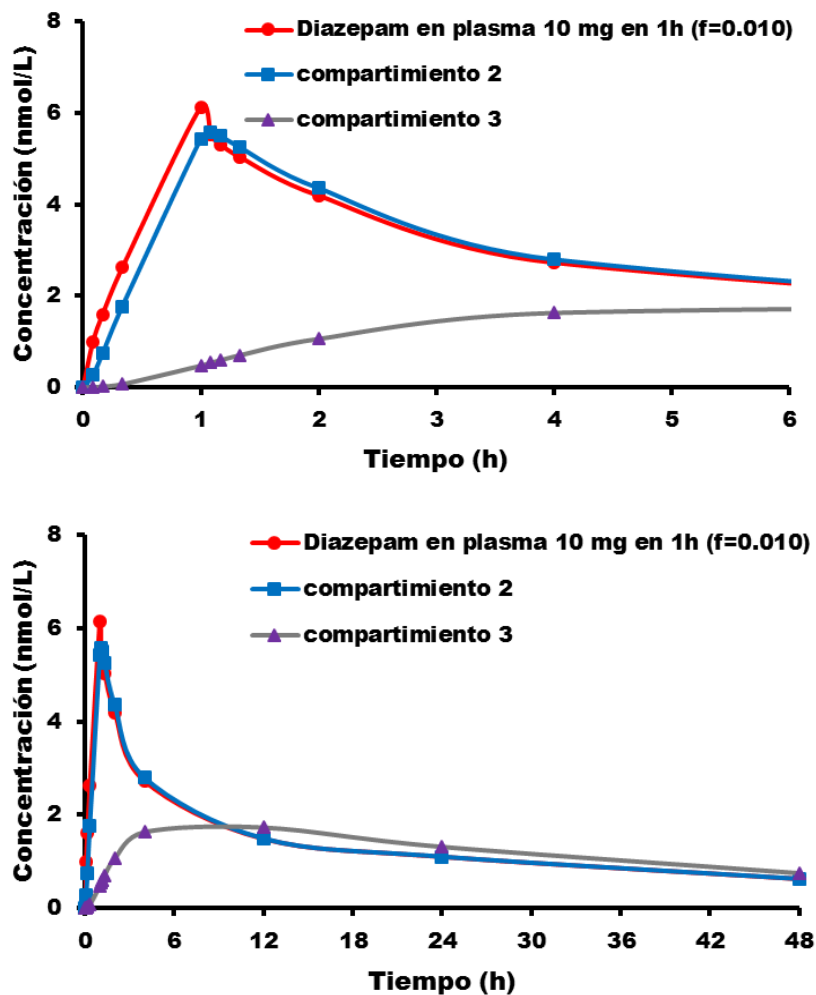
$$C_1(t) = \frac{k_0 * (k_{21} + k_{20} - \lambda_1) * (k_{31} - \lambda_1) * (1 - e^{\lambda_1 * t})}{V_1 * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{k_0 * (k_{21} + k_{20} - \lambda_2) * (k_{31} - \lambda_2) * (1 - e^{\lambda_2 * t})}{V_1 * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{k_0 * (k_{21} + k_{20} - \lambda_3) * (k_{31} - \lambda_3) * (1 - e^{\lambda_3 * t})}{V_1 * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 4.7}]$$

$$C_2(t) = \frac{k_0 * k_{12} * (k_{31} - \lambda_1) * (1 - e^{\lambda_1 * t})}{V_2 * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{k_0 * k_{12} * (k_{31} - \lambda_2) * (1 - e^{\lambda_2 * t})}{V_2 * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{k_0 * k_{12} * (k_{31} - \lambda_3) * (1 - e^{\lambda_3 * t})}{V_2 * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 4.8}]$$

$$C_3(t) = \frac{k_0 * k_{13} * (k_{21} + k_{20} - \lambda_1) * (1 - e^{\lambda_1 * t})}{V_3 * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1 * t} + \frac{k_0 * k_{13} * (k_{21} + k_{20} - \lambda_2) * (1 - e^{\lambda_2 * t})}{V_3 * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2 * t} + \frac{k_0 * k_{13} * (k_{21} + k_{20} - \lambda_3) * (1 - e^{\lambda_3 * t})}{V_3 * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3 * t} \quad [\text{Ecuación 4.9}]$$

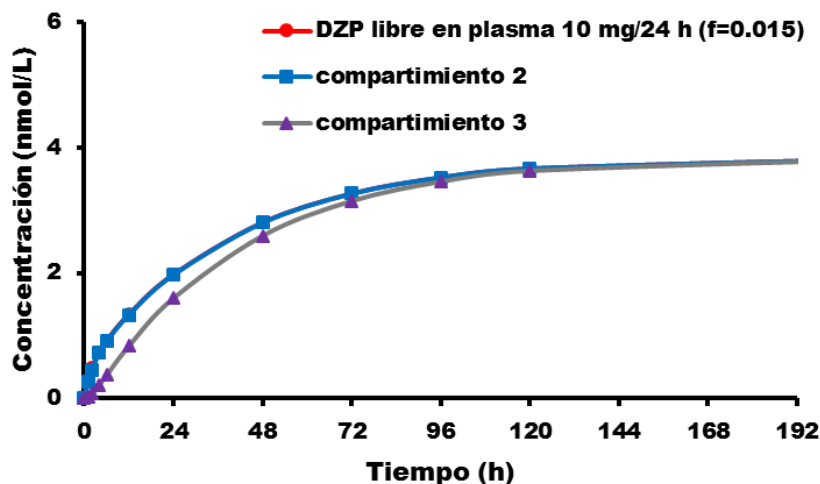
Las constantes  $\lambda_i$  guardan las mismas relaciones mostradas en las ecuaciones 3.29 a 3.31. La constante  $k_0$  tiene, a diferencia de las vistas hasta el momento, unidades de masa/tiempo (ej.: mg/h).

Si la administración durara un tiempo T, la variable t en los factores  $(1 - e^{\lambda_i * t})$  de los respectivos coeficientes de las ecuaciones 4.7 a 4.9 tomaría el valor que le correspondiera hasta llegar a T, tras lo cual se mantendría fijo en T por el resto del tiempo. La figura 4.2 muestra los perfiles de concentraciones libres de Diazepam en plasma, a dos escalas de tiempo diferentes, además de los perfiles en los compartimientos periféricos, cuando la administración de 10 mg por vía intravenosa se realiza a velocidad constante durante 1 h.



**Figura 4.2** Concentraciones libres de Diazepam luego de administrar 10 mg por vía intravenosa a velocidad constante durante 1 hora.

Si la administración hubiese sido a una velocidad de 10 mg en 24 h, y ésta hubiese continuado indefinidamente, se obtendría lo que la figura 4.3 muestra.

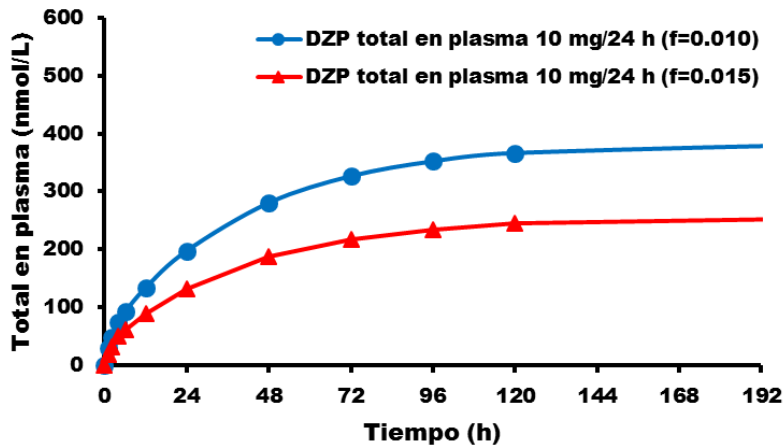


**Figura 4.3** Concentraciones libres de Diazepam luego de administrar a velocidad constante 10 mg en 24 h por tiempo indefinido.

### Estado estacionario

El gráfico de la figura 4.3 nos demuestra un hecho relevante, y es que pasadas 7 semividas de eliminación (disposición lenta), la administración continuada y a velocidad constante permite arribar al 99% de una concentración que denominamos de equilibrio, o de estado estacionario ( $C_{ss}$ ). Teóricamente dicha concentración se alcanzaría a tiempo infinito. Para el caso de Diazepam,  $C_{ss} = 3.85$  nmol/L. Estas concentraciones en los diferentes compartimentos no necesariamente deben ser iguales entre sí, como ya se ha mencionado previamente, pero la simulación es habitualmente realizada suponiendo volúmenes periféricos que permitirían acomodar la masa de fármaco recibida de tal forma de rendir una concentración igual a la plasmática libre, como en este caso.

Es importante advertir que tanto la concentración plasmática libre de estado estacionario, como las concentraciones periféricas de estado estacionario, son independientes de la unión a proteínas plasmáticas del fármaco (el gráfico de la figura 4.3 ilustra el caso de Diazepam con 98.5% de unión). El gráfico de la figura 4.4 hace notar, sin embargo, que las concentraciones plasmáticas totales de Diazepam en estado estacionario presentan una significativa diferencia, siendo la de unión 98.5% un tercio menor (1/1.5) que la de unión 99%. Este hecho reafirma el concepto enunciado al finalizar el capítulo previo, en el sentido de que la intensidad del efecto farmacológico en estado estacionario no se afecta por el valor de unión a las proteínas plasmáticas, aun cuando las concentraciones plasmáticas totales sí varíen.



**Figura 4.4** Diferencia de concentraciones plasmáticas de estado estacionario de Diazepam originadas por diferencias en la unión a proteínas plasmáticas. Tales diferencias desaparecen cuando se calculan las respectivas concentraciones libres.

La demostración de esta constancia de niveles libres, aun cuando se modificara la unión a proteínas plasmáticas, se logra analizando los límites de las funciones expresadas por las ecuaciones 4.7 a 4.9 cuando el tiempo tiende a infinito. La ecuación 4.10 expresa el resultado que se obtiene para el compartimiento 1:

$$C_{1ss} = \frac{k_0}{\frac{k_{12} \cdot k_{20} \cdot V_1}{(k_{21} + k_{20})}} = \frac{k_0}{k_{20} \cdot V_2} = \frac{k_0}{CL} \quad [\text{Ecuación 4.10}]$$

Como puede apreciarse, nada de lo que acontezca en el compartimiento 1 justifica modificar  $k_0$ , ni  $k_{20}$  o  $V_2$ . Por consiguiente, la concentración de estado estacionario se mantiene constante.

En la condición de estado estacionario se cumple que las derivadas en las ecuaciones 4.1 a 4.3 valen cero. Si asumimos  $V_1$  como conocido, tanto  $V_2$  como  $V_3$  podrían ser estimados de las ecuaciones 4.2 y 4.3, sustituyendo  $X$  por  $C \cdot V$ , e imponiendo la igualdad de concentraciones entre los compartimientos. Sumando los tres volúmenes se llega a otro importante parámetro farmacocinético, denominado volumen de distribución de estado estacionario ( $V_{dss}$ ).

$$V_{dss} = V_1 + \frac{k_{12}}{(k_{21} + k_{20})} \cdot V_1 + \frac{k_{13}}{k_{31}} \cdot V_1 \quad [\text{Ecuación 4.11}]$$

La diferencia de  $V_{dss}$  respecto a  $V_{d\lambda z}$  está en que mientras el primero relaciona la concentración plasmática ( $C_1$ ) con la cantidad total de fármaco en el sistema ( $X$ ) durante el estado estacionario, es decir, cuando la velocidad de ingreso al sistema se iguala con la velocidad de salida del sistema (figura 4.1) determinando que la concentración se estacione en un valor constante (equilibrio), el segundo lo hace durante el equilibrio de disposición lenta (disposición monocompartimental) en el que la concentración se modifica continuamente (seudoequilibrio) por efecto de una eliminación que no se compensa por ningún suministro externo de fármaco.



Aplicado al caso de Diazepam ( $f_{\text{libre}}=0.010$ ),  $V_{d\text{ ss}} (= 14430 \text{ L})$  resulta sensiblemente inferior a  $V_{d\lambda z} (= 16238 \text{ L})$ . Esto se explica porque durante el pseudoequilibrio la reposición de moléculas que hace el compartimiento 3 al compartimiento 1 (de lento intercambio) no compensa la pérdida operada por eliminación desde el compartimiento 2, de rápido intercambio con el compartimiento 1 (ver figura 3.7).

Si, como ya sabemos,  $\lambda_z * V_{d\lambda z}$  es una constante trascendental del sistema (CL), hace un tiempo surgió el interés de preguntarse qué parámetro debiera multiplicar a  $V_{d\text{ ss}}$  para obtener el mismo resultado. Benet & Galeazzi (1979) descubrieron que dicho parámetro es el inverso del tiempo medio de residencia (MRT: *mean residence time*).

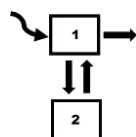
$$CL = \lambda_z * V_{d\lambda z} = V_{d\text{ ss}} / MRT \quad [\text{Ecuación 4.12}]$$

### Tiempo medio de residencia

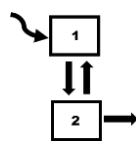
La teoría de los momentos estadísticos (concepto matemático-estadístico desarrollado para determinar el valor medio y la varianza de una población a partir de las funciones de densidad de probabilidad) fue intensamente aplicada a fines de la década de 1970 sobre los perfiles de concentración plasmática con el fin de determinar el tiempo que promedian las moléculas en transitar por el organismo. La fórmula que se muestra seguidamente resume el cálculo que permite determinar MRT por aplicación de la teoría de los momentos estadísticos:

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t * C(t)}{\int_0^{\infty} C(t)} \quad [\text{Ecuación 4.13}]$$

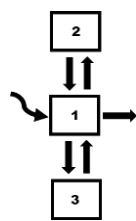
Si realizáramos la operación indicada en la ecuación 4.13 sobre la función que describe la concentración plasmática  $[C_1(t)]$  de fármaco luego de su administración intravascular en bolo, resultarían diferentes relaciones dependientes del modelo compartimental. Algunas se muestran a continuación, con sus respectivos valores para Diazepam ( $f_{\text{libre}}=0.01$ ):



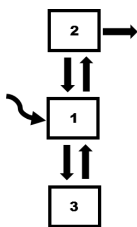
$$MRT = \frac{1}{k_{10}} + \frac{k_{12}}{k_{21} * k_{10}} = 38.2 \text{ h} \quad [\text{Ecuación 4.14}]$$



$$MRT = \frac{1}{k_{12}} + \frac{1}{k_{20}} + \frac{k_{21}}{k_{12} * k_{20}} = 38.2 \text{ h} \quad [\text{Ecuación 4.15}]$$



$$MRT = \frac{1}{k_{10}} + \frac{k_{12}}{k_{21} * k_{10}} + \frac{k_{13}}{k_{31} * k_{10}} = 37.9 \text{ h} \quad [\text{Ecuación 4.16}]$$



$$MRT = \frac{1}{k_{12}} + \frac{1}{k_{20}} + \frac{k_{21}}{k_{12} * k_{20}} + \frac{k_{13}}{k_{31} * k_{12}} + \frac{k_{21} * k_{13}}{k_{31} * k_{12} * k_{20}} = 37.9 h \quad [\text{Ecuación 4.17}]$$

Puede advertirse que el MRT está asociado al número de compartimientos, y cuanto mayor sea éste, menor será el tiempo de residencia del fármaco en el organismo. La múltiple compartimentación permite que el fármaco pueda fugarse más ágilmente del organismo, antes de quedar atrapado por las múltiples fuerzas que le estarán obligando a una lenta eliminación como resultado del establecimiento del seudoequilibrio monocompartimental. Por lo tanto, si resultase que el fármaco una vez administrado se distribuyera instantáneamente en todos los espacios previstos, la eliminación desde un sistema monocompartimental le hubiera significado un MRT igual al inverso de  $\lambda_z$ , es decir: 42.7 h.

El lector podrá corroborar que un aumento de la fracción libre de Diazepam en plasma conduce a MRT menores (para  $f_{\text{libre}}=0.015$ ,  $MRT=36.1$  h), lo cual significa que la mayor movilidad que otorga la más baja unión a proteínas plasmáticas hace que las moléculas insuman menos tiempo en transitar por el organismo.

Las ecuaciones 4.14 a 4.17 dejan importantes enseñanzas. En primer lugar hay que notar que el inverso de la constante que elimina fármaco está presente en todas las sumatorias. A este sumando se agrega el inverso de la constante que lleva fármaco desde el compartimiento que recibió la dosis hasta el compartimiento contiguo en dirección a la salida del sistema. Luego le siguen quebrados cuyos numeradores incluyen las constantes que retroceden al fármaco en dirección opuesta al compartimiento de salida y cuyos denominadores vuelven a incluir las constantes que conducen hacia la salida, con una lógica que el lector tomará debida nota. En segundo lugar, y quizás lo más importante a considerar es que si no hubieran retrocesos, ni tampoco envíos hacia compartimientos que no están en la dirección de salida del sistema (asigne valor cero a tales constantes en las ecuaciones 4.15 y 4.17), el resultado habría sido la simple suma de inversos de constantes involucradas en los procesos secuenciales que conducen a la eliminación del fármaco.

En el caso de la perfusión intravenosa a velocidad constante se está ante una situación donde el ingreso de fármaco precede a la disposición, haciendo que ingreso y disposición sean procesos secuenciales. Por lo tanto, se debe agregar un nuevo sumando a las ecuaciones 4.14 – 4.17 que refiera precisamente a esta entrega de sustancia. Dado que la cinética no es de primer orden, sino de orden cero, dicho sumando no será el inverso de la constante  $k_0$ . Para conocerlo habría que aplicar la fórmula que calcula el primer momento de la función  $k_0$  (ecuación 4.13). Dicho sumando podría denominarse “tiempo medio de ingreso” de fármaco. Su cálculo queda a cargo del lector, debiendo tener presente que la función  $k_0$  deja de operar cuando acaba el contenido del compartimiento donde se alojó la dosis, por tanto las integrales van desde cero hasta el tiempo T (finalización de la perfusión). Para la situación ilustrada en

la figura 4.2, el tiempo medio de ingreso vale 0.5 h, con lo cual, el MRT para Diazepam se incrementa en 30 minutos, pasando a valer 38.4 h.

Como puede advertirse, la permanencia de un fármaco en el organismo puede ser controlada desde el exterior, regulando convenientemente su entrega.

## Dosis múltiple

En terapéutica es común administrar varias veces un fármaco, dado que la continua eliminación impide mantener concentraciones efectivas por largo tiempo. La perfusión intravenosa a velocidad constante es un recurso muy importante para mantener niveles de concentración. La ecuación 4.10 nos informa que a un ritmo de ingreso constante, las concentraciones de estado estacionario dependen inversamente de la magnitud del clearance. A mayor clearance, menor concentración de fármaco. Por consiguiente, conocer el clearance del paciente es un insumo clave para saber cómo debe ser la velocidad de entrega de fármaco a los efectos de alcanzar determinada concentración objetivo.

La incómoda situación de mantener a un individuo permanentemente conectado a un dispensador intravenoso de fármaco obliga conocer cuáles serían las consecuencias de administrar de modo intermitente las dosis. Dado que aún no se ha estudiado la absorción, analizaremos la administración intravenosa de una dosis D que se repite cada intervalo de tiempo  $\tau$ . Luego de n dosis consecutivas se obtendrá un perfil de concentraciones de fármaco que resulta de sumar lo que perdura de la primera, más lo que perdura de la segunda, y así sucesivamente, lo que perdura de la (n-1)-ésima dosis, más el que produce la enésima entrega.

Si lo aplicamos al caso de Diazepam, intravenoso bolo de 10 mg (ecuación 3.34), y computamos el tiempo a partir de la última administración realizada, se tiene:

$$C_{p_n}(t) = 10.8 * e^{-18.6*((n-1)*\tau+t)} + 4.54 * e^{-0.443*((n-1)*\tau+t)} + 1.91 * e^{-0.0234*((n-1)*\tau+t)} + \dots + 10.8 * e^{-18.6*(\tau+t)} + 4.54 * e^{-0.443*(\tau+t)} + 1.91 * e^{-0.0234*(\tau+t)} + 10.8 * e^{-18.6*t} + 4.54 * e^{-0.443*t} + 1.91 * e^{-0.0234*t} \quad [\text{Ecuación 4.18}]$$

$$C_{p_n}(t) = 10.8 * e^{-18.6*t} * [e^{-18.6*(n-1)*\tau} + \dots + e^{-18.6*\tau} + 1] + 4.54 * e^{-0.443*t} * [e^{-0.443*(n-1)*\tau} + \dots + e^{-0.443*\tau} + 1] + 1.91 * e^{-0.0234*t} * [e^{-0.0234*(n-1)*\tau} + \dots + e^{-0.0234*\tau} + 1] \quad [\text{Ecuación 4.19}]$$

Si se multiplica y divide cada uno de los tres sumandos de la ecuación 4.19 por el respectivo factor  $(1 - e^{-\lambda_i*\tau})$ , y se opera al interior de los paréntesis rectos, se obtendrá una ecuación más simple para al enésimo intervalo de administración:

$$C_{p_n}(t) = 10.8 * e^{-18.6*t} * \frac{[1 - e^{-18.6*n*\tau}]}{[1 - e^{-18.6*\tau}]} + 4.54 * e^{-0.443*t} * \frac{[1 - e^{-0.443*n*\tau}]}{[1 - e^{-0.443*\tau}]} + 1.91 * e^{-0.0234*t} * \frac{[1 - e^{-0.0234*n*\tau}]}{[1 - e^{-0.0234*\tau}]} \quad [\text{Ecuación 4.20}]$$

A medida que se prosiguen administrando dosis iguales,  $n$  aumentará hasta hacerse infinito. La ecuación dejará entonces de modificarse, ya que los exponenciales incluidos en los numeradores tienden a cero. Se arriba así a una función que describe el perfil de concentraciones de fármaco en el estado estacionario (ecuación 4.21), el cual oscila en torno a un valor constante llamado concentración media de estado estacionario ( $C_{ss \text{ media}}$ ).

$$C_{pss}(t) = 10.8 * e^{-18.6*t} * \frac{1}{[1-e^{-18.6*\tau}]} + 4.54 * e^{-0.443*t} * \frac{1}{[1-e^{-0.443*\tau}]} + 1.91 * e^{-0.0234*t} * \frac{1}{[1-e^{-0.0234*\tau}]} \quad [\text{Ecuación 4.21}]$$

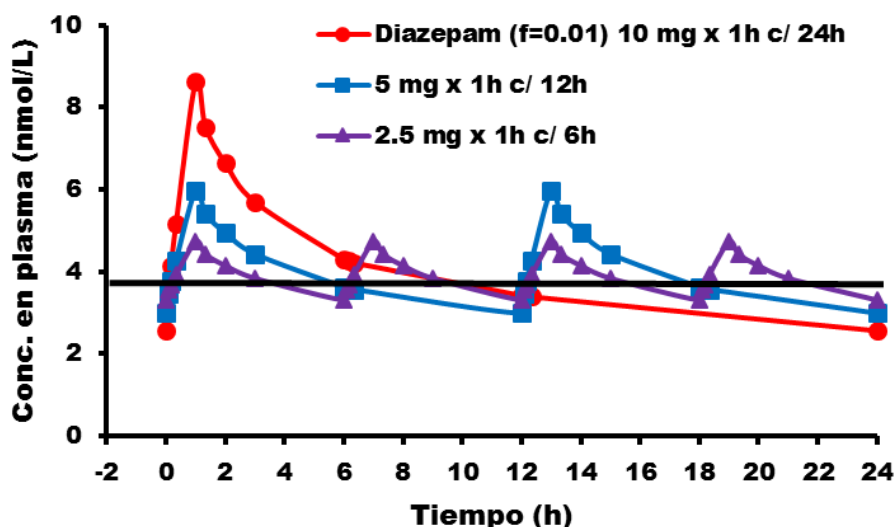
Para expresar de un modo genérico las funciones de estado estacionario que describen las concentraciones de fármaco en los compartimientos 1, 2, y 3, de un modelo tricompartmental, se multiplican los coeficientes de las ecuaciones 3.4, 3.6, 3.7, o 3.26, 3.27, 3.28, por los respectivos factores de acumulación  $\frac{1}{[1-e^{-\lambda_i*\tau}]}$ , y por el factor que relaciona la dosis a administrar cada intervalo  $\tau$  con la dosis que dio origen a tales ecuaciones cuando se administró la primera vez. Es decir, si se administrara 20 mg de Diazepam cada 24 h, la ecuación 4.21 debería multiplicarse por un factor 2.

Si el caso fuera la administración repetida de perfusiones que duraran un tiempo  $T$  ( $T < \tau$ ), el procedimiento para calcular las concentraciones de estado estacionario sería muy similar. Para tiempos comprendidos entre  $T$  y  $\tau$  los coeficientes de las ecuaciones 4.7, 4.8, 4.9 pasan a ser constantes. Por lo tanto, la acumulación que se registra en el estado estacionario respecto a la primera dosis, para cada uno de los coeficientes, está determinada por los mismos factores de acumulación mencionados en el párrafo previo. A los efectos de calcular las concentraciones a tiempos menores de  $T$ , se procede a estimar con dicha función acumulada la concentración que habría a los tiempos  $\tau + t$ , adicionándoseles el valor de concentración que rinde la primera dosis a los correspondientes tiempos  $t$ . Las siguientes ecuaciones explicitan el cálculo de la concentración de estado estacionario en el compartimiento 1 cuando la misma dosis es reiterada cada intervalo  $\tau$ :

$$C_{1ss}(t) = \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)*(k_{31}-\lambda_1)*(1-e^{\lambda_1*T})}{V_1*(-\lambda_1)*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_1*\tau}]} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)*(k_{31}-\lambda_2)*(1-e^{\lambda_2*T})}{V_1*(-\lambda_2)*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_2*\tau}]} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_3)*(k_{31}-\lambda_3)*(1-e^{\lambda_3*T})}{V_1*(-\lambda_3)*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_3*\tau}]} * e^{-\lambda_3*t} \quad \text{Válido para } T \leq t \leq \tau \quad [\text{Ecuación 4.22}]$$

$$C_{1ss}(t) = \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)*(k_{31}-\lambda_1)*(1-e^{\lambda_1*T})}{V_1*(-\lambda_1)*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_1*\tau}]} * e^{-\lambda_1*(t+\tau)} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)*(k_{31}-\lambda_2)*(1-e^{\lambda_2*T})}{V_1*(-\lambda_2)*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_2*\tau}]} * e^{-\lambda_2*(t+\tau)} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_3)*(k_{31}-\lambda_3)*(1-e^{\lambda_3*T})}{V_1*(-\lambda_3)*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * \frac{1}{[1-e^{-\lambda_3*\tau}]} * e^{-\lambda_3*(t+\tau)} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_1)*(k_{31}-\lambda_1)*(1-e^{\lambda_1*t})}{V_1*(-\lambda_1)*(\lambda_2-\lambda_1)*(\lambda_3-\lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_2)*(k_{31}-\lambda_2)*(1-e^{\lambda_2*t})}{V_1*(-\lambda_2)*(\lambda_1-\lambda_2)*(\lambda_3-\lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{k_0*(k_{21}+k_{20}-\lambda_3)*(k_{31}-\lambda_3)*(1-e^{\lambda_3*t})}{V_1*(-\lambda_3)*(\lambda_1-\lambda_3)*(\lambda_2-\lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad \text{Válido para } 0 \leq t \leq T \quad [\text{Ecuación 4.23}]$$

La figura 4.5 ilustra tres diferentes perfiles plasmáticos de concentración libre de Diazepam en estado estacionario para una misma dosis diaria de 10 mg, administrando la fracción correspondiente cada 24, cada 12, o cada 6 horas.



**Figura 4.5** Concentraciones de Diazepam en estado estacionario tras diferentes regímenes posológicos que comparten la misma dosis diaria de fármaco. Obsérvese que cuanto más frecuente sea la administración, más reducida será  $C_{ss \text{ MAX}}$  y más elevada resultará  $C_{ss \text{ MIN}}$ .

Puede observarse que la oscilación entre el pico ( $C_{ss \text{ MAX}}$ ) y el valle ( $C_{ss \text{ MIN}}$ ) de concentración se reduce a medida que la dosis se administra más fraccionada y con mayor frecuencia. En los tres casos la entrega diaria es la misma, y el cociente entre la dosis y el intervalo de administración es idéntico. Si el fraccionamiento fuera en 24 partes, administrando por tanto cada hora, no habría habido interrupciones, transformándose así en una perfusión intravenosa a velocidad constante cuya concentración de estado estacionario ( $C_{ss}$ ) sería la indicada por la línea horizontal de la figura 4.5. La observación es válida para todos los compartimientos del organismo.

Una relación muy importante a tener presente es la que se deriva de la definición de cálculo de  $C_{ss \text{ media}}$ , la cual consiste en dividir el área bajo la curva de concentraciones presentes en el intervalo de administración ( $AUC_{0-\tau \text{ ss}}$ ) por la duración del propio intervalo  $\tau$ :

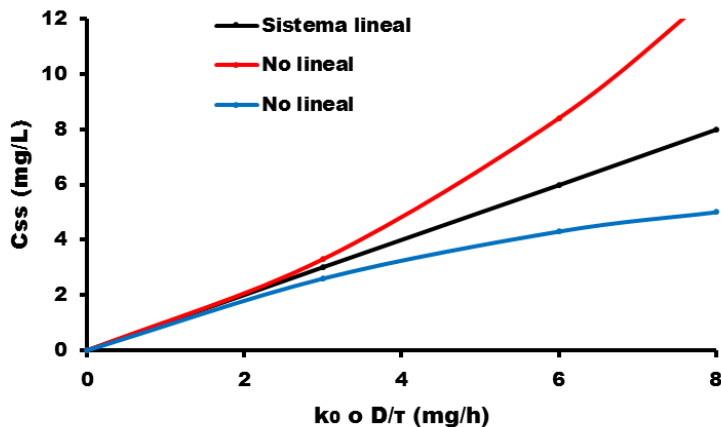
$$C_{ss \text{ media}} \equiv \frac{AUC_{0-\tau \text{ ss}}}{\tau} = C_{ss} = \frac{k_0}{CL} = \frac{D/\tau}{CL} = \frac{AUC_{0-\infty (n=1)}}{\tau} \quad [\text{Ecuación 4.24}]$$

El lector no debe confundir la perfusión intravenosa a velocidad constante,  $k_0$ , que perdura indefinidamente y rinde  $C_{ss}$ , con la perfusión intravenosa de corta duración ( $T$ ) que se administra cada intervalo  $\tau$ , y cuya velocidad  $k'_0$  es mayor a  $k_0$ . En este último caso, cada una de las múltiples dosis ( $D$ ) que se administran vale  $k'_0 \cdot T$ . Surge de inmediato que  $k'_0$  es igual a  $\tau \cdot k_0 / T$ .

La ecuación 4.24 encierra conceptos muy importantes. En primer lugar, un gráfico que tenga por ordenada  $C_{ss}$  y por abscisa  $k_0$  o  $D/\tau$ , dará lugar a una recta con ordenada en origen cero y pendiente  $1/CL$ . A estos sistemas se los denomina lineales, y se caracterizan porque todas las constantes cinéticas involucradas en las transferencias de masas entre compartimientos, o hacia el exterior, son de primer orden. En segundo lugar, y en sistemas lineales, el área bajo la curva de concentraciones obtenida luego de una primera y única dosis,  $AUC_{0-\infty}$ , resulta igual al área bajo la curva en el intervalo de administración luego de alcanzar el estado estacionario,  $AUC_{0-\tau_{ss}}$ , cuando se reiterar indefinidamente dicha dosis cada intervalo  $\tau$ .

### Sistemas lineales y no lineales

Los sistemas que presentan algún proceso saturable en el trayecto que lleva al fármaco desde el compartimiento donde se realiza la observación hasta el exterior, no cumplen la relación lineal entre  $C_{ss}$  y  $k_0$  o  $D/\tau$ . Existen así dos posibles casos de no linealidad (ver figura 4.6), uno donde el aumento en abscisa da por resultado un aumento mayor en ordenada (no linealidad con concavidad positiva, curva roja), y otro donde el aumento en ordenada resulta menor al provocado en abscisa (no linealidad con concavidad negativa, curva azul). El primer caso se origina por un paulatino descenso del CL al aumentar la velocidad de entrega de fármaco, en cambio, el segundo caso se origina por un paulatino incremento del CL.



**Figura 4.6** Concentraciones de estado estacionario en respuesta a la dosis diaria de fármaco. Algunos sistemas responden de manera proporcional a la dosis, en tanto que otros lo hacen en más (línea roja), o en menos (línea azul), de lo que aumenta la dosis.

Un ejemplo del primer caso no lineal lo aporta la biotransformación saturable. Si en la ecuación 4.10 se sustituyera  $k_{20}$  por una expresión de tipo Michaelis-Menten se obtendría un CL dependiente de la concentración en el compartimiento 2. Una mayor velocidad de entrega de fármaco va necesariamente a incrementar la concentración en todos los compartimientos,

por lo que el denominador de la ecuación 4.25 se reducirá, y la concentración plasmática aumentará de un modo desproporcional.

$$C_{1ss} = \frac{k_0}{\frac{V_{MAX}}{V_2 * (K_{m2} + C_2)} * V_2} = \frac{k_0}{\frac{V_{MAX}}{(K_{m2} + C_2)}} \quad [\text{Ecuación 4.25}]$$

Se debe recordar que la ecuación 4.10 consideró una situación de equilibrio donde las concentraciones en los compartimientos 1 y 2 eran iguales. Por consiguiente, se puede escribir la ecuación 4.25 en términos del compartimiento central, sustituyendo  $C_2$  por  $C_1$  y  $K_{m2}$  por  $K_{m1}$ , o simplemente  $K_m$ . Estrictamente hablando, existe una velocidad máxima,  $V_{MAX}$ , con la cual la enzima va a estar operando en régimen de saturación, y existe un valor de concentración,  $K_m$ , en el sitio donde se encuentre la enzima, a la cual su actividad será mitad de la máxima. Por lo tanto,  $C$  y  $K_m$  van a estar en función del compartimiento desde donde se observa la disposición. Si por alguna razón cambiara la relación de equilibrio entre las concentraciones de los compartimientos 1 y 2, se debe tener presente que la concentración que determina el CL es indefectiblemente la que existe realmente en el compartimiento 2, y no la del compartimiento 1.

Puede suceder que un fármaco se elimine a través de enzimas diferentes, originando incluso metabolitos diferentes. En estos casos existe la posibilidad de que una enzima comience a trabajar en condición de Michaelis-Menten, mientras que las otras enzimas no. Puede ocurrir entonces que un metabolito comience a formarse de manera no proporcional a la concentración de fármaco y así mermar su producción en beneficio de los otros metabolitos. Lo concreto es que el fármaco estará sujeto a un CL que parcialmente se ve afectado por una cinética de Michaelis-Menten (ecuación 4.26). En estos casos también el sistema responde de manera no lineal al aumento de la velocidad de entrega de fármaco.

$$C_{1ss} = \frac{k_0}{\frac{V_{MAX}}{(K_{m2} + C_2)} + \frac{k_{12} * k'_{20} * V_1}{(k_{21} + k'_{20})}} \quad [\text{Ecuación 4.26}]$$

Donde  $k'_{20}$  es la constante de primer orden que elimina por medio de un proceso que está aún muy por debajo de la condición de Michaelis-Menten.

Ejemplos de sistemas no lineales con concavidad negativa hay varios, pero no será éste el momento de introducirlos, como tampoco fue éste el momento de abundar en más ejemplos de sistemas no lineales con concavidad positiva. Sí interesa mencionar un caso en el cual el CL se incrementa a medida que aumenta la concentración de fármaco, fruto del aumento en la velocidad de administración. Nos referimos a la saturación en la unión a las proteínas plasmáticas. Para analizar este caso es importante recordar lo mencionado al inicio de esta sección. El trayecto de salida es la clave.

Para la mayoría de los fármacos la salida del espacio intravascular y posterior llegada a los sitios de eliminación solo está permitida para las moléculas libres. Por consiguiente, la interrelación que tenga el fármaco con las proteínas plasmáticas solo afectará la constante de velocidad de transferencia, pero no así el clearance de fármaco libre. De este modo, el sistema responderá linealmente en concentraciones libres aun cuando existiera saturación de la unión a proteínas plasmáticas por el aumento de la velocidad de administración. En cambio, cuando

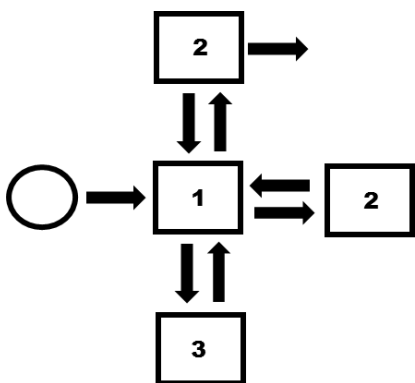
se mide la concentración plasmática total de fármaco la observación de la respuesta del sistema cambia. Como resultado del incremento de las concentraciones de fármaco, parte de las moléculas ya no pueden unirse a las proteínas del plasma, incrementándose así la fracción libre, y con ello, tanto la velocidad de transferencia como el clearance plasmático total aumentan. La resultante es una concentración plasmática total de estado estacionario que se incrementa menos de lo que incrementa la velocidad de administración del fármaco.



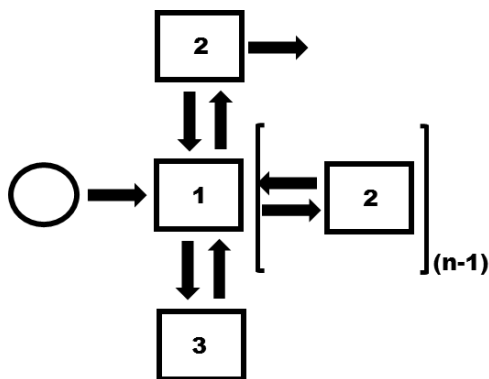
## Capítulo 5: FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR Y SISTEMAS VARIANTES

### Modelo multicompartimental

Los modelos farmacocinéticos multicompartimentales deben ser entendidos como representaciones del sistema fármaco-individuo en donde cada compartimiento hace referencia a una particular característica fisicoquímica del cuerpo respecto al fármaco en estudio. Como ya se ha mencionado, el compartimiento no circunscribe un órgano o región particular del cuerpo sino que reúne a un conjunto de órganos o partes de órganos que presentan similar característica fisicoquímica. Esto resulta un inconveniente a la hora de prever situaciones específicas que se dan en determinado órgano. No obstante, nada impide que se pueda replicar en el modelo varias veces un determinado compartimiento para distinguir un territorio de otro. La figura 5.1 ilustra una duplicación del compartimiento 2 en el modelo tricompartmental que se viene trabajando para Diazepam, a los efectos de distinguir el sitio desde donde procedería la eliminación del fármaco, del sitio donde se alojarían los receptores de su acción farmacológica.



**Figura 5.1** Modelo tricompartmental con subdivisión del compartimiento periférico cercano en 2 regiones corporales diferentes (una conteniendo el sitio de eliminación, y otra conteniendo quizás el sitio de acción).



**Figura 5.2** Modelo tricompartmental con subdivisión del compartimiento periférico cercano en “n” regiones corporales diferentes.

La figura 5.2 va más allá aún. El compartimiento periférico cercano ha sido replicado n veces, correspondiendo solo uno a la eliminación (esencialmente el hígado para Diazepam), y los restantes para cada uno de los diferentes otros órganos del cuerpo.

El sistema de ecuaciones diferenciales que describe al modelo de la figura 5.2 es:

$$\frac{dX_1}{dt} = k_0 - (\sum_{i=1}^n k_{12i}) * X_1 - k_{13} * X_1 + k_{21} * (\sum_{i=1}^{n-1} X_{2i}) + k_{2n1} * X_{2n} + k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 5.1}]$$

$$\frac{dX_{2n}}{dt} = k_{12n} * X_1 - k_{2n1} * X_{2n} - k_{2n0} * X_{2n} \quad [\text{Ecuación 5.2}]$$

$$\frac{dX_{2i}}{dt} = k_{12i} * X_1 - k_{2i1} * X_{2i} \quad [\text{Ecuación 5.3}]$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13} * X_1 - k_{31} * X_3 \quad [\text{Ecuación 5.4}]$$

La transformación por Laplace rinde las siguientes ecuaciones:

$$L[X_1] = \frac{k_0 * (s+k_2) * (s+k_{31}) * (1-e^{-s*t})}{s * (s+\lambda_1) * (s+\lambda_2) * (s+\lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 5.5}]$$

$$L[\sum_{i=1}^n X_{2i}] = \frac{k_0 * (\sum_{i=1}^n k_{12i}) * (s+k_{31}) * (1-e^{-s*t})}{s * (s+\lambda_1) * (s+\lambda_2) * (s+\lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 5.6}]$$

$$L[X_3] = \frac{k_0 * k_{13} * (s+k_2) * (1-e^{-s*t})}{s * (s+\lambda_1) * (s+\lambda_2) * (s+\lambda_3)} \quad [\text{Ecuación 5.7}]$$

Siendo  $k_2 = k_{2i1} = k_{2n1} + k_{2n0}$

Antitransformando y dividiendo por los respectivos volúmenes se obtienen las siguientes funciones:

$$C_1(t) = \frac{k_0 * (k_2 - \lambda_1) * (k_{31} - \lambda_1) * (1-e^{\lambda_1*t})}{V_1 * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{k_0 * (k_2 - \lambda_2) * (k_{31} - \lambda_2) * (1-e^{\lambda_2*t})}{V_1 * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{k_0 * (k_2 - \lambda_3) * (k_{31} - \lambda_3) * (1-e^{\lambda_3*t})}{V_1 * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 5.8}]$$

$$C_{2i}(t) = \frac{k_0 * k_{12i} * (k_{31} - \lambda_1) * (1-e^{\lambda_1*t})}{V_{2i} * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{k_0 * k_{12i} * (k_{31} - \lambda_2) * (1-e^{\lambda_2*t})}{V_{2i} * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{k_0 * k_{12i} * (k_{31} - \lambda_3) * (1-e^{\lambda_3*t})}{V_{2i} * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 5.9}]$$

$$C_3(t) = \frac{k_0 * k_{13} * (k_2 - \lambda_1) * (1-e^{\lambda_1*t})}{V_3 * (-\lambda_1) * (\lambda_2 - \lambda_1) * (\lambda_3 - \lambda_1)} * e^{-\lambda_1*t} + \frac{k_0 * k_{13} * (k_2 - \lambda_2) * (1-e^{\lambda_2*t})}{V_3 * (-\lambda_2) * (\lambda_1 - \lambda_2) * (\lambda_3 - \lambda_2)} * e^{-\lambda_2*t} + \frac{k_0 * k_{13} * (k_2 - \lambda_3) * (1-e^{\lambda_3*t})}{V_3 * (-\lambda_3) * (\lambda_1 - \lambda_3) * (\lambda_2 - \lambda_3)} * e^{-\lambda_3*t} \quad [\text{Ecuación 5.10}]$$

Dado que la ecuación que mejor se ajusta a los datos experimentales de concentraciones plasmáticas, para un modelo tricompartmental como el ilustrado en la figura 4.1, es única,

la ecuación 5.8 no admite discusión. Como tampoco lo admiten las ecuaciones diferenciales para los diferentes sub-compartimientos periféricos cercanos (ecuaciones 5.2 y 5.3), cuyos perfiles de concentración estarían descritos de manera genérica por la ecuación 5.9, si bien las concentraciones en dichos sub-compartimientos no necesariamente deben ser iguales entre sí, ni iguales a la del compartimiento central. Los volúmenes  $V_{2i}$  hacen que las concentraciones respectivas sean iguales a la plasmática en el estado estacionario (lo mismo sucede con  $V_3$ ).

Pero el concepto de mayor significación que el modelo de la figura 5.2, y sus respectivas ecuaciones diferenciales encierran, es la suma de contribuciones que hacen las diferentes transferencias a los sub-compartimientos en el valor de la constante  $k_{12}$ . Esto de algún modo era esperable al comprenderse que la transferencia total de masa al compartimiento 2, desde el compartimiento 1, iba a estar subdividida por las diferentes áreas de transferencias que se ofrecen en cada región del aparato circulatorio (Fagiolino, 2002). Los retornos al compartimiento central, desde los sub-compartimientos 2, estarán regidos por iguales constantes  $k_{21}$ , ya que si bien las áreas de transferencias están reducidas, los respectivos volúmenes sub-compartimentales también lo están. Se asume que las características fisicoquímicas de todos ellos son semejantes entre sí, y por tanto la relación área/volumen determina el valor de la constante cinética. Para el sub-compartimiento de eliminación se impuso la condición  $k_{2i1} = k_{2n1} + k_{2n0}$  a los efectos de satisfacer la igualdad de concentraciones.

Este tipo de modelos farmacocinéticos semi-fisiológicos persigue el mismo objetivo de los llamados *Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling (PBPK)* (Gerlowski & Jain, 1983), aunque la lógica que explicaremos seguidamente no es exactamente la misma que la utilizada en los modelos PBPK. Nuestro procedimiento permitirá fácilmente adaptar las constantes de velocidad a las distintas situaciones fisicoquímicas y fisiológicas que se presentan en el escenario clínico.

### Distribución del gasto cardíaco

Se entiende por gasto cardíaco (GC) el volumen de sangre que eyecta el corazón por unidad de tiempo. Normalmente, y en reposo, el gasto cardíaco es de 5 L/min. Tanto si una sustancia difunde al tejido de manera rápida o de una manera lenta, la distribución de ese gasto cardíaco entre los diferentes órganos es determinante para conocer la fracción de moléculas que la sangre es capaz de entregar a cada órgano (Fagiolino et al., 2003, Fagiolino, 2004). Dicha fracción de moléculas está dada por la fracción de gasto cardíaco destinada al órgano  $i$  ( $f_{GCi}$ )

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{A}{V} * k_{12i \text{ intrínseca}} * f_{\text{plasma}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} * f_{GCi} * X_1 \quad [\text{Ecuación 5.11}]$$

Si la difusión fuera extremadamente rápida, la velocidad del transporte que hace la sangre desde el corazón hasta los capilares del tejido pasaría a ser el paso limitante. En estas particulares condiciones, el gasto cardíaco también es determinante en la velocidad de disposición del fármaco. Para transformar el gasto cardíaco en constante de velocidad de

primer orden se lo divide por el volumen total de sangre. La ecuación 5.12 resume las diferentes situaciones de un modo sencillo.

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{\frac{A}{V} * k_{12i} \text{ intrínseca} * f_{\text{plasma}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} * \frac{GC}{V_{\text{sangre}}}}{\left[ \frac{A}{V} * k_{12i} \text{ intrínseca} * f_{\text{plasma}} * f_{\text{libre}} * f_{\text{no ionizada}} + \frac{GC}{V_{\text{sangre}}} \right]} * f_{Gci} * X_1 \quad [\text{Ecuación 5.12}]$$

Puede apreciarse que si el segundo sumando del término que se ubica en el denominador es mucho más pequeño que el primero, la difusión hacia el tejido pasaría a estar enteramente regida por la velocidad de flujo sanguíneo, llevando fármaco hacia la superficie de transferencia (ecuación 5.13). Esto significa que el fármaco es muy fuertemente removido del compartimiento intravascular por los procesos invocados en el primer sumando, característica que le ha valido la denominación de altamente extraíble, o de alta extracción.

$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{GC}{V_{\text{sangre}}} * f_{Gci} * X_1 \quad [\text{Ecuación 5.13}]$$

Si por el contrario, la velocidad de flujo sanguíneo es mucho mayor que la extracción tisular, la ecuación 5.12 toma la forma vista en la ecuación 5.11. El fármaco será entonces de baja extracción. La denominación de alta o de baja extracción normalmente se aplicó cuando la sangre era depurada de fármaco por un órgano que contiene los sitios de eliminación (sub-compartimiento n). No obstante, el término no es privativo de esta circunstancia y así lo aplicaremos aun cuando luego de extraído el fármaco por un órgano no eliminador es devuelto a la sangre.

El oxígeno, sustancia de vital importancia para el ser humano, es por fortuna de alta extracción. Esto permite que pueda regularse su disponibilidad tisular por acción del aparato cardiocirculatorio. Regulando la velocidad de transporte sanguíneo y el correspondiente calibre de los vasos que conducen la sangre a los diferentes tejidos hacen que de forma inmediata las células puedan disponer de él. Toda modificación del caudal sanguíneo destinado a un órgano para satisfacer su demanda de oxígeno impactará en la disposición del fármaco, tanto para distribuirlo como para eliminarlo, regido por la ecuación 5.11 si es de baja extracción, por la ecuación 5.13 si fuera de alta extracción, o por la ecuación 5.12 en el caso de extracción intermedia.

La misma sub-compartimentación se podría haber hecho con el compartimiento periférico profundo (compartimiento 3). Sin embargo, considerando el caso de Diazepam se prefiere mantenerlo sin subdividir, dado que dicho compartimiento incluiría de modo genérico a todo el tejido adiposo, además de otros tejidos. La alta lipofilia del Diazepam hace que presente gran afinidad por dicho compartimiento. La grasa corporal se distribuye ampliamente en el cuerpo: en órganos viscerales, a nivel subcutáneo, entre la musculatura esquelética, y otros sitios. Es interesante saber que la irrigación del tejido adiposo está muy influenciada por la acción del sistema nervioso simpático. La activación simpática, especialmente durante la realización de ejercicio físico, lleva a una vasodilatación a nivel de este disperso tejido, promoviendo el acarreo de ácidos grasos hacia el músculo esquelético, músculo cardíaco, e hígado, a los efectos de suministrar el combustible requerido y hacer frente al importante gasto energético producido durante el ejercicio. Pese a lo extenso que puede ser el tejido

adiposo en un determinado individuo, solo recibe una baja fracción del gasto cardíaco cuando se haya en reposo. Lo mismo ocurre con el tejido muscular esquelético.

El sistema modelizado según la figura 5.2 puede ser analizado en 2 situaciones: en estado estacionario, o fuera de él.

### Redistribución del gasto cardíaco y estado estacionario

En estado estacionario las ecuaciones diferenciales 5.1 a 5.4 se igualan a cero, y por tanto:

$$k_0 = k_{2n0} * X_{2n ss} \quad [\text{Ecuación 5.14}]$$

$$\frac{X_{2n ss}}{X_{1 ss}} = \frac{k_{12n}}{k_{2n1} + k_{2n0}} \quad [\text{Ecuación 5.15}]$$

$$\frac{X_{2i ss}}{X_{1 ss}} = \frac{k_{12i}}{k_{2i1}} \quad [\text{Ecuación 5.16}]$$

$$\frac{X_{3 ss}}{X_{1 ss}} = \frac{k_{13}}{k_{31}} \quad [\text{Ecuación 5.17}]$$

Combinando las ecuaciones 5.14 y 5.15 se llega a la ya conocida ecuación:

$$C_{1 ss} = \frac{k_0}{\frac{k_{12n} * k_{2n0} * V_1}{(k_{2n1} + k_{2n0})}} \quad [\text{Ecuación 5.18}]$$

O sea que por aumento de la fracción del GC hacia el órgano eliminador,  $k_{12n}$  aumenta, CL aumenta, y por tanto la concentración plasmática disminuye.

Dado que los volúmenes compartimentales y sub-compartimentales no se alteran por modificar la distribución del GC, se concluye que la concentración en ellos puede aumentar o disminuir respecto a la concentración plasmática dependiendo de si se aumenta o disminuye la  $f_{GC}$  dirigida hacia los órganos o regiones que contienen tales compartimientos, como consecuencia de aumentar o disminuir  $k_{1x}$  respectivamente.

$$\frac{C_{2n ss}}{C_{1 ss}} = \frac{k_{12n} * V_1}{(k_{2n1} + k_{2n0}) * V_{2n}} \quad [\text{Ecuación 5.19}]$$

$$\frac{C_{2i}}{C_{1 ss}} = \frac{k_{12i}}{k_{2i1}} * \frac{V_1}{V_{2i}} \quad [\text{Ecuación 5.20}]$$

$$\frac{C_{3 ss}}{C_{1 ss}} = \frac{k_{13}}{k_{31}} * \frac{V_1}{V_3} \quad [\text{Ecuación 5.21}]$$

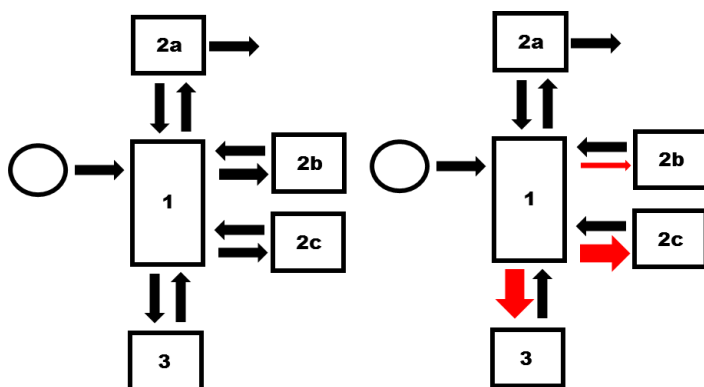
Veamos como asignar los valores de las constantes cinéticas al pasar de un modelo tricompartimental clásico, a un modelo multicompartimental donde se subdivide la transferencia desde el compartimiento central. Luego cuando el sistema sufre cambios en la distribución del gasto cardíaco.

Para la primera transformación se procede a aplicar sobre la constante  $k_{12}$  el factor  $f_{GC}$  correspondiente para la transferencia hacia cada uno de los sub-compartimientos periféricos. Si el compartimiento 3 hubiese sido subdividido se procedería de igual forma con  $k_{13}$ . Otro

requisito a satisfacer es mantener en el nuevo modelo multicompartmental el clearance establecido con el modelo tricompartmental clásico. La segunda transformación requiere conocer cuánto cambian los diferentes  $f_{GC}$ , lo cual ya no es tan simple, dado que se desconocen las exactas magnitudes de los cambios de caudales en cada región del cuerpo cuando se produce una redistribución del gasto cardíaco. Lo que se hará seguidamente es una hipotética proyección basada en situaciones cualitativamente conocidas.

La figura 5.3 simplifica la situación general planteada en el modelo de la figura 5.2 a los efectos de una mejor comprensión del proceso de transformación de constantes.

Consideremos que el compartimiento 2 esté subdividido en tres, donde un sub-compartimiento identifique el sitio de eliminación, y los otros dos refieran al conjunto de órganos que modificarán su  $f_{GC}$  de manera opuesta, unos aumentando y otros disminuyendo. Además, la región incluida en el compartimiento 3 aumentará de manera uniforme su  $f_{GC}$ .



**Figura 5.3** Cambio en la distribución del gasto cardíaco operado entre regiones corporales que involucran tanto al compartimiento periférico cercano (2) como lejano (3). Se ilustra una reducción del flujo sanguíneo relativo en 2b, con similares aumentos en 2c y 3. Reequilibrado el sistema en las nuevas condiciones, se mantiene la misma concentración plasmática (1) aun cuando los niveles de fármaco en los compartimientos afectados se modifiquen.

Esta secuencia nos hace comprender que la imagen de modelo tricompartmental en realidad se sostuvo artificialmente mediante la asunción de que los tres territorios del compartimiento 2 operaban fisiológicamente de igual modo, lo cual nunca es estrictamente cierto. Un cambio como el mostrado en la figura 5.3 (flechas que engrosan aumentan la  $k_{12i}$ , en tanto que flechas que se afinan la reducen), nos transporta inmediatamente a la imagen de un modelo pentacompartmental. Para calcular como cambiarán las constantes de salida del compartimiento 1 es necesario conocer la distribución del gasto cardíaco en el sistema original, y luego aplicar los incrementos y decrementos correspondientes para adecuarse al nuevo sistema. La experiencia realizada con Diazepam, en efecto, mantuvo al individuo en condiciones de baja actividad física.

Seguidamente se muestran los porcentajes del gasto que le corresponden a las más relevantes regiones del organismo (Soldin et al., 2011, Guyton & Hall, 1997) en estado basal o reposo:

**Tabla 5.1** Distribución de caudales sanguíneos entre los diferentes órganos en condiciones basales de gasto cardíaco.

Órgano o tejido	Porcentaje del gasto cardíaco (Hombre) – (Mujer)	Volumen de sangre mL
Cerebro	12	600
Bronquios	3	150
Hueso	5	250
Piel (tiempo frío)	6	300
Glándulas suprarrenales	0.5	25
Glándulas tiroideas	1.5	75
Tejido adiposo	(5) 6.5 (8)	325
Músculo esquelético	(17) 14.5 (12)	725
Músculo cardíaco	(4) 4.5 (5)	225
Riñones	(19) 18 (17)	900
Hígado	(25) 26 (27)	1300
Porta (región esplácnica no hepática)	(17) 18 (19)	900
Arteria hepática	8	400
Otros	2.5	125
Total	100	5000

La fracción de moléculas de fármaco que llega al hígado en cada ciclo de la circulación sanguínea se corresponde con la fracción de sangre que llega por la arteria hepática, más la fracción remanente no extraída por los otros tejidos esplácnicos, la cual se suma a la cantidad que paulatinamente devuelve a la sangre dichos tejidos. Se sabe que el hígado muy excepcionalmente deja de oxigenarse aun cuando hubiese una reducción del caudal que viene por la vena porta, ya que la arteria hepática se dilata de tal manera que la concentración de oxígeno que llega al hepatocito es prácticamente constante. Por consiguiente, si un fármaco se eliminase exclusivamente a nivel hepático, las vasoconstricciones que pudieran tener lugar en los órganos que vierten sangre hacia la vena porta no llevarían a un significativo cambio de su clearance ([Fagiolino et al., 2006a](#)).

Si consideráramos los cambios en la distribución del gasto cardíaco que se operan cuando se activa el sistema nervioso simpático, tendríamos una transferencia de masa incrementada en grandes territorios del cuerpo, en tanto que en riñones y en la región esplácnica tales transferencias se verán disminuidas. Suponiendo que en estos órganos el volumen de sangre bajase 1000 mL, un descenso al 44% de su valor actual ( $= 800 / 1800$ ), el resto de los órganos sumados, exceptuando el hígado, incrementarían su caudal en un 36% ( $= 1000 / 2800$ ) en término medio. La propia actividad física y el accionar del sistema nervioso simpático determinan que algunos órganos incrementen más su  $f_{GC}$ , en tanto otros prácticamente no cambien su fracción. La tabla 5.2 ilustra el cambio de las constantes para el modelo de la figura 5.3 en el hipotético escenario mencionado anteriormente. A los efectos prácticos no se tuvo en cuenta los reajustes circulatorios entre arteria hepática y vena porta, pero de todos modos el sistema retuvo el clearance original al mantener constante el factor  $f_{GC}$  hepático.

**Tabla 5.2** Posible afectación de las constantes cinéticas involucradas en el modelo de la figura 5.3 al operar el cambio en la distribución de gasto cardíaco.

Constante de velocidad	Sistema original tricompartimental	Sistema original multicompartimental	Sistema final Multicompartimental
$k_{12} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	10.9		
$k_{12a} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		$10.9 \cdot 0.08 = 0.872$	0.872
$k_{12b} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		$10.9 \cdot 0.36 = 3.924$	$3.924 \cdot 0.44 = 1.727$
$k_{12c} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		$10.9 \cdot 0.56 = 6.104$	$6.104 \cdot 1.36 = 8.301$
$k_{20} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.122		
$k_{2a0} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		$0.122 / 0.08 = 1.525$	1.525
$k_2 = k_{21} + k_{20} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	7.142		
$k_{2a1} = k_2 - k_{2a0} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		$7.142 - 1.525 = 5.617$	5.617
$k_{2b1} = k_{2c1} \text{ (h}^{-1}\text{)}$		7.142	7.142
$k_{13} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.660	0.660	$0.660 \cdot 1.36 = 0.898$
$k_{31} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.144	0.144	0.144

Es muy importante advertir en los cálculos realizados anteriormente que, a diferencia de lo que sucede cuando cambia la unión a las proteínas plasmáticas en donde se afectan todas las constantes  $k_{1x}$  por igual, un cambio en  $f_{GC}$  para determinado órgano o región del cuerpo, conlleva necesariamente otro cambio y de sentido opuesto para otro órgano o región. Esto es así dado que el volumen de sangre es constante, y por lo tanto, más volumen direccionado a un sitio se logra solamente restando volumen de otro.

Puede observarse en la tabla 5.2 que la constante  $k_{13}$  no se afectó por ningún factor de distribución del GC al pasar desde el modelo tricompartimental clásico al modelo multicompartimental, dado que no hubo desglose del compartimiento 3 en sub-compartimientos, y por tanto la constante del modelo tricompartimental mantuvo su valor. No es así para la constante  $k_{12}$ , la cual requirió ajustes según los respectivos factores que involucran la subdivisión realizada en el compartimiento 2. La suma de las tres constantes,  $k_{12a}$ ,  $k_{12b}$ , y  $k_{12c}$ , devuelve el valor de  $k_{12}$  del modelo tricompartimental.

Para el sub-compartimiento 2a fue necesario realizar ajustes a la constante de salida del sistema, manteniendo incambiada la suma de dicha constante con la de retorno al compartimiento central a los efectos de que el clearance se mantuviera sin cambios. El supuesto volumen del sub-compartimiento 2a necesariamente debió reducirse para poder alojar la menor masa que viene de 1 y rendir así la misma concentración que en el compartimiento central. Como toda la eliminación ocurre desde 2a, la constante de salida



tiene que aumentar por el inverso de dicha reducción. De este modo el clearance se preserva tal como se calculó en el capítulo 3 para el modelo tricompartmental:

$$CL_{tricompartmental\ original} = V_1 * \frac{k_{12} * k_{20}}{(k_{20} + k_{21})} = 2032 * \frac{10.9 * 0.122}{(0.122 + 7.02)} = 378\ L/h$$

$$CL_{multicompartmental\ original} = V_1 * \frac{k_{12a} * k_{2a0}}{(k_{2a0} + k_{2a1})} = 2032 * \frac{0.872 * 1.525}{(1.525 + 5.617)} = 378\ L/h$$

$$CL_{\text{multicompartmental final}} = V_1 * \frac{k_{12a} * k_{2a0}}{(k_{2a0} + k_{2a1})} = 2032 * \frac{0.872 * 1.525}{(1.525 + 5.617)} = 378\ L/h$$

Un parámetro interesante a analizar es el volumen de distribución de estado estacionario, que para el sistema multicompartmental que nos ocupa podría escribirse como:

$$V_{d\ ss} = V_1 + \left[ \frac{k_{12a}}{(k_{2a1} + k_{2a0})} + \frac{k_{12b}}{k_{2b1}} + \frac{k_{12c}}{k_{2c1}} \right] * V_1 + \frac{k_{13}}{k_{31}} * V_1 = V_1 + V_2 + V_3 \quad [\text{Ecuación 5.22}]$$

Sustituyendo las constantes por los valores de la tabla 5.2 se llega a la siguiente observación:

$$V_{d\ ss\ multicompartmental\ original} = V_1 + 1.526 * V_1 + 4.583 * V_1 = 14445\ L$$

$$V_{d\ ss\ \text{multicompartmental final}} = V_1 + 1.526 * V_1 + 6.236 * V_1 = 17804\ L$$

La redistribución del gasto cardíaco según la hipótesis desarrollada en la tabla 5.2 condujo a una expansión del sistema de aproximadamente 23%, especialmente debido a un “aumento” del  $V_3$ , lo que lleva a una mayor residencia del Diazepam en el sistema según lo establecido en el capítulo 4:

$$CL = \lambda_z * V_{d\ \lambda z} = V_{d\ ss} / MRT \quad [\text{Ecuación 5.23}]$$

Es importante notar que la expansión del sistema tuvo como causa la redistribución de caudales sanguíneos desde regiones del organismo que conectaban con el compartimiento 2 hacia regiones que conectan con el compartimiento 3, es decir, la masa de moléculas que antes del cambio transitaba por compartimientos de rápido equilibrio con la sangre, pasa luego a transitar por compartimientos de lento equilibrio, compartimientos también llamados “profundos”. El compartimiento 3, periférico lejano o profundo, se asocia en general a territorios muy extensos con baja permeabilidad para ciertas moléculas (músculo esquelético para drogas de baja lipofilia), y por ello el intercambio de masa entre la sangre y ellos es lento, o territorios con una particular afinidad por la molécula estudiada, y por ello el retorno a la sangre es lento. En el caso de Diazepam, debido a su lipofilia y debido a su alta afinidad por determinados receptores tisulares presentes en el músculo estriado (Chiou & Chang, 1994), llevan a asignar al tejido graso y muscular esquelético como territorios componentes del compartimiento 3.

Particularmente, el tejido muscular esquelético tiene la característica de estar poco irrigado cuando se encuentra inactivo, incrementando mucho su riego sanguíneo en actividad física o simplemente por acción simpática, debido tanto a la vasodilatación provocada por la necesidad de oxígeno (en el ejercicio) o por directa acción beta-adrenérgica de la adrenalina y noradrenalina liberada, respectivamente. Siendo el músculo parte constitutiva del

compartimiento periférico cercano para ciertos fármacos, el ejercicio físico podría provocar una adicional contribución de volumen a dicho compartimiento debido al agregado de nuevos territorios musculares que antes no estaban irrigados suficientemente por estar inactivos. De este modo, también  $V_2$  podría sufrir incremento y aumentar el  $V_{d\ ss}$ .

Un individuo difiere de otro individuo por la diferente distribución del GC que posea (hombres de mujeres, jóvenes de ancianos, etc.), pero también el mismo individuo cambia su distribución de GC a lo largo del día (entre mañana y noche, entre reposo y ejercicio, etc.), así como podría cambiar la unión a las proteínas plasmáticas o el pH corporal, determinando un sistema variante sumamente complejo para prever los cambios de las concentraciones en los distintos compartimientos del organismo en el transcurso del tiempo.

El envejecimiento trae consigo cambios fisiológicos importantes. Uno de ellos es la redistribución del gasto, el cual surge como respuesta al deterioro de la función cardíaca, ocasionado por el simple desgaste del corazón con el paso de los años. El organismo trata de evitar que la presión sanguínea decaiga, activando el sistema nervioso simpático, además de otros mecanismos, y por ello se producen contracciones vasculares en zonas de alto flujo sanguíneo como lo son la región esplácnica no hepática y los riñones. El resultado es un aumento del caudal sanguíneo en los demás territorios, con lo cual las constantes  $k_{1x}$  que involucren tales territorios se incrementarán, tal como se explicó en los cálculos previos. Dado que la fracción de GC que alimenta al hígado se mantiene prácticamente igual al del adulto joven, el clearance plasmático de Diazepam no se altera significativamente en el anciano (Turnheim, 2003). Si el CL no cambia, y el Vd sí lo hace, no hay más alternativa de que la constante de disposición lenta ( $\lambda_3$  del modelo tricompartmental) se reduzca (aumentando la semivida de eliminación, Klotz et al., 1975) en proporción inversa al aumento de volumen, en consonancia con la ecuación 5.23.

La concentración tisular en los territorios “expandidos” (sean del periférico lejano o del cercano) no va a seguir la lógica que literalmente implica la palabra expansión, ya que los volúmenes no cambian realmente, solo implica una mayor captación de moléculas, y por tanto la mayor masa de fármaco que les llega producirá un aumento de niveles (Eichler & Müller, 1998, Fagiolino et al., 2006a), como parece ocurrir en el cerebro, explicándose así un mayor efecto sedante del Diazepam en los ancianos aun cuando la concentración plasmática libre se mantuviese inalterada.

### **Redistribución del gasto cardíaco fuera del estado estacionario**

Mientras la perfusión intravenosa a velocidad constante va incrementando paulatinamente las concentraciones en el sistema, o mientras caen libremente las mismas luego de suspenderse la administración, tanto el perfil de ascenso como el perfil de descenso va a estar influenciado por el patrón de distribución del gasto que presente un individuo. Esto sucede incluso cuando la redistribución no afecta el clearance, como en el caso de Diazepam, y por consiguiente el valor de meseta del estado estacionario se mantiene incambiado. La transformada de Laplace de la función  $X(t)$  para el compartimiento central (ecuación 5.5),

no permite ver con claridad el impacto que tiene una modificación en la distribución del gasto cardíaco sobre el perfil de concentraciones plasmáticas. Pero hay que recordar que las macroconstantes  $\lambda$  dependen del valor que tienen cada una de las microconstantes  $k$ , con lo cual, cambios en las transferencias hacia los sub-compartimientos 2 y/o hacia el compartimiento 3 provocan cambios en los perfiles de concentraciones de fármaco. Así quedó demostrado para  $\lambda_3$  de Diazepam en el anciano.

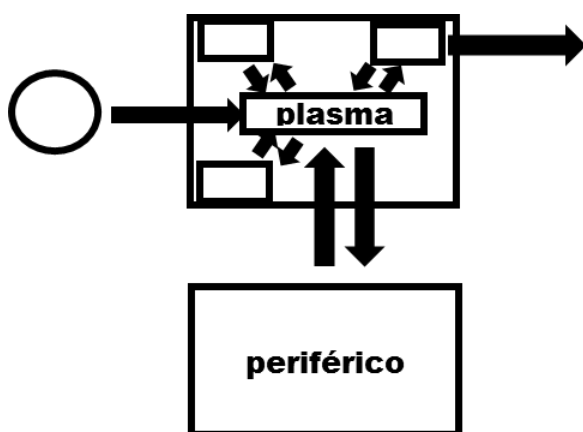
Al repasar lo que informa la ecuación 3.34 de concentraciones plasmáticas de Diazepam en el sistema original, comprendemos que 20 minutos después de administrar el fármaco los sub-compartimientos 2 acabaron fusionándose con el compartimiento 1 ( $t > 7 \cdot t_{1/2\lambda 1}$ ). En el sistema devenido por cambios en la distribución del gasto cardíaco dicha fusión debería acabar a igual tiempo o incluso antes, ya que si  $\lambda_3$  se redujo,  $\lambda_1$  y/o  $\lambda_2$  deberían aumentar, para así satisfacer la ecuación 4.24.

$$\lambda_1 * \lambda_2 * \lambda_3 = k_{31} * k_{12} * k_{20} = \text{constante} \quad [\text{Ecuación 5.24}]$$

Veinte minutos resulta un tiempo extremadamente corto comparado con la larga residencia que presenta el Diazepam. No obstante, es en dicho lapso que se produce la máxima concentración en el compartimiento de acción farmacológica, la cual puede aumentar o disminuir dependiendo de la distribución de gasto cardíaco presente en el sistema. Lo mismo parece ocurrir con otros fármacos cuyo sitio de acción se ubica en el compartimiento periférico cercano.

La rápida difusión de una molécula a través de las membranas biológicas permite apreciar una evolución también rápida del sistema desde un modelo multicompartimental hasta transformarse en monocompartimental. El Diazepam es un típico fármaco de rápida permeación. Sin embargo, solo tres compartimientos fue posible distinguir con claridad.

El lector ya puede asimilar cuán difícil es asignar más de tres compartimientos al modelo. Por un lado, realizar muestreos sanguíneos muy frecuentes que permitan identificar más sumandos en la función  $C(t)$ , y por tanto más compartimientos, resulta sumamente impráctico. Por otro lado, hay que estar conscientes de la probable existencia de varios sumandos con exponenciales muy similares, que podrían indicar algunas pequeñas diferencias en el tiempo de fusión con el compartimiento central, los cuales no podrán ser distinguidos por el método de las residuales con criterio estadístico sólido. Por tanto, tales sumandos podrían pasar inadvertidos como diferentes y ser considerados un único término exponencial. En resumen, esto fundamenta que la mayoría de los textos farmacocinéticos no asignen más de tres compartimientos para la disposición, y la mayor de las veces se simplifique con el modelo más ampliamente divulgado de 2 compartimientos, como el que muestra la figura 5.4. Este modelo es absolutamente válido para Diazepam ya a partir de los 20 minutos.



**Figura 5.4** Modelo farmacocinético bicompartimental clásico, donde el compartimiento central comprende varios sub-compartimientos, al igual que el compartimiento periférico, pero todos ellos conectados por el plasma sanguíneo.

Se podría tomar nota de estos rápidos eventos, para ponerlos luego en juego a la hora de predecir el perfil de concentraciones en los sitios de acción de rápido equilibrio con la sangre, y así darnos oportunidad a simplificaciones que nos permitan hacer más directas deducciones del impacto que algún factor pudiera tener en la evolución temporal de los sistemas.

El modelo bicompartimental de la figura 5.4 ha acuñado una notación que conviene conocer dado su profusa difusión en la literatura farmacocinética.

$$C_{plasma}(t) = \frac{D \cdot (k_{21} - \alpha)}{V_1 \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad [\text{Ecuación 5.25}]$$

Siendo  $\alpha$  la constante de disposición rápida y  $\beta$  la constante de disposición lenta o de eliminación.

Por ejemplo, un aumento en la unión a proteínas plasmáticas conducirá a una expansión del volumen del compartimiento central ( $V_1$ ), ya que el sub-compartimiento proteína está allí incluido. Esto provoca que la constante de transferencia al periférico se reduzca ( $k_{12}$ ), como así también se reduce la constante de salida del sistema ( $k_{10}$ ) y por consiguiente la constante de eliminación  $\beta$ , pero el clearance no cambia ( $V_1 \cdot k_{10} = \beta \cdot V_d$ ).

Un aumento de la fracción de gasto cardíaco que dirige sangre a un órgano incluido en el compartimiento central desde otro órgano central, ambos no eliminadores, podría o no expandir el volumen central. No obstante el clearance se mantendrá incambiado. Sin embargo la relación de concentraciones entre dichos órganos y el plasma aumentará o disminuirá, respectivamente. Cualquier expansión o contracción del volumen central traerá aparejado reducción o aumento de las constantes de velocidad de salida compensándose mutuamente y manteniendo constante el clearance.

Un aumento de la fracción de gasto cardíaco que dirige sangre a un órgano no eliminador incluido en el compartimiento central desde otro órgano central que sí es eliminador, sí

reducirá la constante de salida  $k_{10}$  más allá de lo que se afecte por modificaciones del volumen central, y en consecuencia reducirá el clearance de eliminación. La relación de concentraciones entre el órgano no eliminador y el plasma aumentará, en tanto que la relación entre el órgano eliminador y el plasma disminuirá.

Un aumento de la fracción de gasto cardíaco que dirige sangre a un órgano incluido en el compartimiento periférico desde un órgano central, ambos no eliminadores, no modificará el clearance. Se expandirá el volumen de distribución y por tanto se reducirá  $\beta$ . La relación de concentraciones entre el órgano periférico y el plasma aumentará, en tanto que la relación entre el órgano central y plasma disminuirá.

Así podríamos analizar otros cambios. Pero hay un cambio que aún no se trató en profundidad en relación con la distribución del gasto cardíaco, y es el asociado al ejercicio físico de mayor intensidad (van Baak, 1990, Peng & Cheung, 2009). Bajo estas condiciones de estrés físico, un individuo sufre cambios hemodinámicos intensos. Por un lado se activan los mismos procesos ya relatados y parcialmente analizados en la tabla 5.2, pero por otro lado las vasodilataciones a nivel muscular son mayores con el objetivo de surtirlo de oxígeno, de glucosa y de ácidos grasos. El tejido adiposo también recibe mayor irrigación, lo cual coadyuva con el mencionado propósito. La reducción del porcentaje de gasto en regiones esplácnicas y renal se hace más intensa, aunque no logra compensar la vasodilatación a nivel muscular debido al mayor territorio vascular que este órgano implica. La consecuencia es un descenso de la presión sanguínea. Por tal motivo el corazón aumenta sus latidos y por ende el gasto cardíaco, pudiendo llegar hasta 15 L/min en un atleta entrenado. Este aumento del gasto también permite la rápida circulación de sangre y un intercambio más eficiente de oxígeno y anhídrido carbónico entre los tejidos y la sangre, y entre la sangre y los pulmones. A los efectos de disipar el aumento de temperatura que se registra durante el ejercicio se produce una vasodilatación a nivel cutáneo, tras lo cual la evaporación de agua a través de la piel refrigera al organismo. La pérdida de agua va siendo repuesta por la producción metabólica fruto del aumento de la combustión celular. No obstante, parte del agua plasmática invade el espacio intersticial fruto de la mayor presión hidrostática que se genera a nivel capilar con el objeto de arrimar nutrientes a las células musculares activas, concentrándose así los solutos presentes en el plasma, en particular de las proteínas no difusibles. Con ello se produce un aumento de su unión a los fármacos.

Ante esta sucesión de complejos eventos, y las escasas investigaciones referidas a sus interacciones con la farmacocinética, parece lógico que la literatura no haya podido recoger con claridad las consecuencias que resultan del ejercicio físico. Por otro lado, la actividad física intensa y continuada no perdura mucho tiempo, con lo cual se registran datos de concentración de fármaco que no siempre son bien interpretados.

Aplicando los conocimientos adquiridos hasta el momento, podríamos ensayar algunas previsiones. Si por ejemplo, el fármaco fuera exclusivamente eliminado por el hígado, y éste lograse mantener incambiada la fracción del gasto cardíaco que le llega, no habría otra conclusión que una constancia del clearance. No se han aportado indicios de reducirse o aumentarse los volúmenes físicos del compartimiento central, tan solo ocurriría expansión

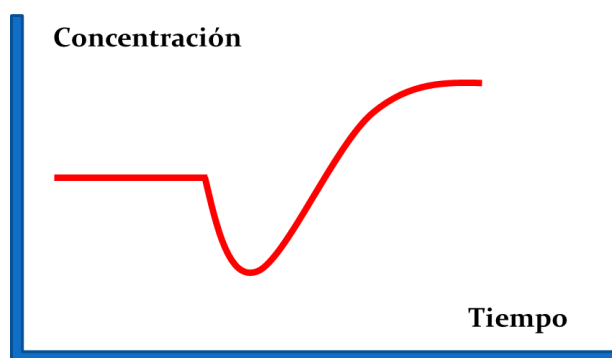
farmacocinética de este compartimiento, como también un aumento del volumen de distribución del sistema, todo ello debido a redistribuciones del gasto cardíaco, que incorporan nuevos volúmenes centrales y/o expanden volúmenes periféricos. También el aumento en la unión a proteínas plasmáticas tiene una consecuencia expansiva. Este fenómeno expansivo no se logra apreciar convenientemente cuando se mide la concentración plasmática total del fármaco, ya que lo que se registra es precisamente un aumento de concentración, dando una falsa imagen de lo que realmente sucede. La forma de apreciarlo sería computar el valor de las microconstantes que sacan moléculas desde el plasma sanguíneo, tarea por demás difícil de llevar a cabo debido al corto período que dura la experiencia. Estas expansiones se compensan siempre por una disminución de las constantes cinéticas de salida y con el ello el clearance se mantiene incambiado.

Queda claro en este relato que las afectaciones de volúmenes no traen consecuencias en el clearance. Solo habría modificación si el área de salida al exterior se modificase, cosa que por la información que se tiene no estaría sucediendo en este hipotético caso donde el fármaco se elimina desde el hígado: no cambio en  $f_{GC}$  hepático, y no cambio en la actividad y número de enzimas. Lógicamente, este escenario de actividad física no puede mantenerse por tiempo indefinido, pero si se pudiera lograr y el organismo no sufriera deterioro frente al exigente estrés, se podría prever que las concentraciones de estado estacionario del fármaco no sufriría cambios, sin embargo entre el reposo y la plena vigencia del ejercicio físico hubieron intensas modificaciones de los perfiles de concentraciones en los diferentes sitios y compartimientos del organismo.

Es importante recordar que los fármacos no solo se eliminan por el hígado, también lo hacen a nivel de la mucosa intestinal, a nivel de los riñones, entre otros sitios. Precisamente sitios donde se producen significativas reducción del caudal sanguíneo durante la actividad física. También saber que la constancia de la fracción de flujo sanguíneo a nivel hepático no siempre se mantiene. El ejercicio intenso puede incluso afectar esta premisa. En resumen, varios fármacos reducen su clearance cuando el individuo está sometido a actividad física, pero todos deberían reducir el valor de  $\beta$ . La falla metodológica en constatarlo está en que no es posible muchas veces apreciarlo en el tiempo que dura la actividad, dado que ante cada cambio del sistema el individuo deja de estar representado por un modelo monocompartimental, si es que ya estaba así representado antes del cambio, requiriendo un tiempo más corto o más largo, según el fármaco, para volver a la estructura monocompartimental de su disposición. Todo lo que se mida o registre en el nuevo sistema antes de arribar al estado monocompartimental producirá falsas interpretaciones. Es así que para algunos fármacos se ha reportado que la semivida disminuye durante el ejercicio en vez de aumentar, como correspondería para un valor de  $\beta$  más pequeño, según lo discutido más arriba. Muy probablemente se haya registrado el nuevo valor de  $\alpha$  en lugar del nuevo valor de  $\beta$ .

### Período de transición entre diferentes estados del sistema

Como se ve, el correcto control de un sistema variante es aún incipiente. Esperamos con el enfoque farmacocinético que estamos dando en este libro, el lector pueda resolver algunas cuestiones que hoy son confusas o controversiales. La figura 5.5 ilustra cómo sería la evolución del sistema, una vez alcanzado el estado estacionario de una administración a velocidad constante, en el caso de que el cambio conlleve una reducción de clearance. En la figura se registra la evolución de concentraciones plasmáticas libres todo el tiempo que demore el nuevo sistema en llegar a su estado estacionario. El cambio lo produce una hipotética modificación de la distribución del gasto cardíaco causada por la realización de actividad física, la cual se supondrá perdura todo el tiempo necesario para alcanzar el nuevo estado estacionario.

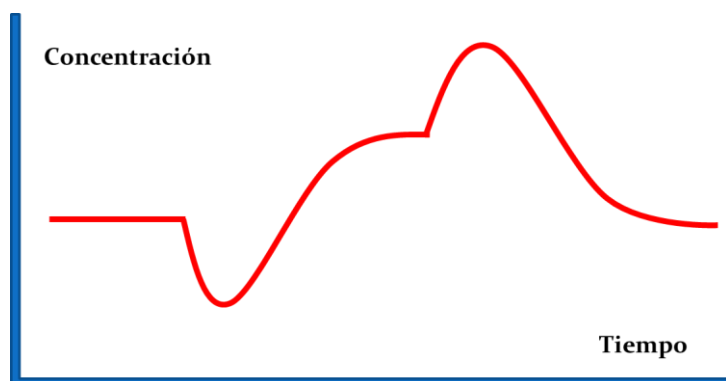


**Figura 5.5** Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en estado estacionario cuando se sucede un cambio en el sistema. Se aprecia cuán imprevisible podría ser la transición desde un estado a otro estado estacionario.

Es fácil comprender que el nuevo estado estacionario presente mayor concentración, dado que el nuevo clearance es menor al anterior y la velocidad de ingreso de fármaco no sufrió cambios. Quizás no sea tan obvio imaginar un descenso de concentraciones una vez activado el cambio cardiocirculatorio. Pero si se piensa que el efecto del cambio es una expansión de volúmenes, el propio arrastre de moléculas desde el plasma explicaría el momentáneo descenso de concentración. Si el “llenado de tales volúmenes expandidos” implicase procesos de transferencia lentos, el constante ingreso de fármaco al sistema no logrará recuperar la concentración inicial hasta tanto no transcurra el tiempo suficiente. Si además se agrega que la salida del sistema está disminuida, habrá que esperar otro tiempo para alcanzar el nuevo nivel de estado estacionario. Dicho tiempo está muy ligado a la semivida del fármaco.

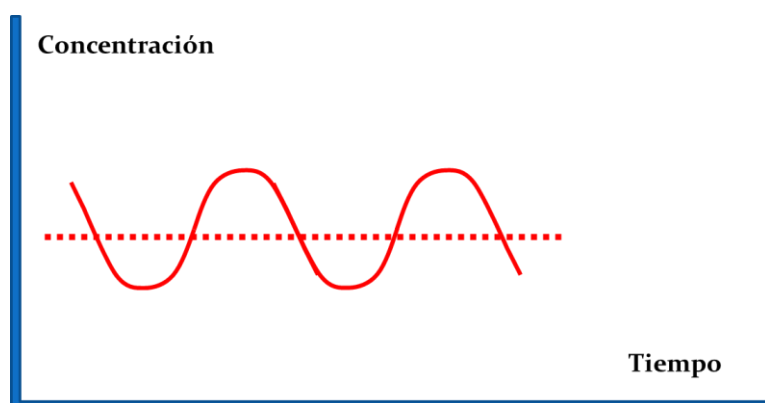
La figura 5.6 ilustra qué sucedería si una vez alcanzado el estado estacionario del nuevo sistema se desactivaran las causas que condujeron al cambio. Las concentraciones seguirán un proceso inverso, aunque sin recorrer el mismo trayecto. De pronto las moléculas en el plasma dejarán de ser atraídas por dichos espacios, ya vueltos a su “contracción” inicial,

retornarán las moléculas que se fugaron durante la anterior transición, y ambos conjuntos seguirán la ruta que ahora les guía la mayor eliminación.



**Figura 5.6** Retorno a las concentraciones previas de estado estacionario una vez desactivado el cambio en el sistema. Nótese que el camino de regreso no tiene porqué ser el mismo.

En un sistema con cambios frecuentes y cíclicos, como por ejemplo los que ocurren a lo largo del día, podría suceder que fármacos de semivida larga nunca lleguen al estado estacionario del respectivo sistema, dado que antes de que esto ocurra se vuelve nuevamente al inicial, y así sucesivamente. Se estaría entonces en continua transición de sistemas.



**Figura 5.7** Impacto de cíclicos cambios del sistema en las concentraciones de fármaco, las cuales pudieron nunca haber alcanzado las que corresponderían a los respectivos estados estacionarios.

La figura 5.7 sintetiza lo que estaría ocurriendo en la alternancia día-noche para la concentración plasmática libre de un fármaco cuya semivida de eliminación es mayor a 12 horas, y por lo tanto recuperar en cada sistema la disposición monocompartimental le tomaría más tiempo de lo que dura cada uno de los dos sistemas (Olano et al., 1998). Bajo estas circunstancias, cambios que se suceden a intervalos menores de lo que valen las semividas del fármaco en cada sistema, podría conducirnos a malas interpretaciones del clearance de eliminación. Las menores concentraciones observadas en la figura 5.7 no necesariamente se



corresponden con alta tasa de depuración de fármaco del organismo, y viceversa, sino con fuertes pasajes de moléculas desde el espacio intravascular hacia el espacio extravascular, y en sentido inverso, respectivamente.

### **Clearance y constante de velocidad**

Lo discutido en este capítulo pone en evidencia el disímil significado que tienen clearance y constante de velocidad. Si esto lo circunscribimos a la eliminación estaríamos refiriéndonos al clearance de eliminación y a la constante de velocidad de eliminación. Sin embargo la contraposición también aplica a la transferencia entre compartimientos, llamándoles en este caso clearance de difusión hacia un determinado compartimiento y su correspondiente constante de velocidad.

La potencialidad que tiene un fármaco, así como la capacidad para ser transferido al exterior de un compartimiento solamente está definido por la propiedad que le confiere el compartimiento donde reside. El compartimiento que lo recibe a su vez le conferirá la propiedad que define su retorno. Así pues, la transferencia de una sustancia desde el agua hacia el aceite solo depende de las interacciones que dicha sustancia tiene con el agua. Lo mismo para la transferencia desde el aceite hacia el agua, dependerá de las interacciones con el aceite.

Bajo esta perspectiva analicemos la velocidad de salida desde un compartimiento según la conocida ecuación:

$$\frac{dX}{dt} = k * X = CL * C = \frac{CL}{V} * X \quad \text{[Ecuación 5.26]}$$

En ella están presentes las claves por las cuales X desaparece a determinada velocidad: k, V, CL. ¿Cuál de los tres parámetros por sí solo define el perfil C (t)? Claramente es k. Por lo tanto en cinética, k es el parámetro primario.

No obstante, la disputa de si es k o CL quién determina la eliminación de un fármaco ha llevado a extensas e improductivas reflexiones de connotados científicos en el área de la farmacocinética (Benet, 2010). La importancia de uno u otro parámetro radica en que mientras uno determina la trayectoria de un proceso (k), el otro determina el destino final (CL). En farmacocinética, si bien el destino es un buen punto a tener en cuenta, la enorme mayoría de las veces las cuestiones farmacoterapéuticas se resuelven por el trayecto que sigue la evolución de las concentraciones de fármaco.

En los ejemplos de la sección previa quedó de manifiesto que el CL no permitió trazar la trayectoria de los cambios, como así tampoco la trayectoria que siguen los perfiles de C (t) quedaron claramente establecidos a través del CL. En resumen, la constante de velocidad es el parámetro clave.

## Capítulo 6: RELACIÓN ENTRE EFECTO Y CONCENTRACIÓN

Si bien el efecto que un fármaco provoca en el individuo trasciende la farmacocinética (PK), e incursiona el campo de la farmacodinamia (PD), su tratamiento en esta obra resulta crucial dado que constituye el principal motivo por el cual se intenta conocer las concentraciones de fármaco en el organismo. Sabemos que si no se administrara medicamento no habría sustrato que recibir y disponer, por tanto no se desplegarían respuestas PK (concentraciones) en el sistema. Si no hay agente activo que llegue a sus sitios de acción, y establezca allí las respectivas concentraciones, tampoco habría efectos (PD). Por consiguiente, las respuestas PD son siempre consecuencias de respuestas PK. De ahí la importancia que tiene PK en la terapéutica. La farmacodinamia es entonces la acción (y efecto) que un fármaco produce en un individuo, en tanto la farmacocinética es el resultado de la acción que un individuo ejerce sobre el fármaco.

Algunos de los efectos son esperados y beneficiosos, en tanto otros, esperados o inesperados, son perjudiciales o incluso tóxicos. Un fármaco actúa generalmente sobre determinadas estructuras celulares llamadas receptores farmacológicos. La mayor de las veces dichos receptores son proteínas, que pueden estar en la membrana celular, en el citoplasma, o en el núcleo de la célula. El receptor puede también estar en el espacio extracelular. El receptor puede ser una enzima, o un transportador, que cumple un rol específico en la fisiología del individuo. Un fármaco también puede actuar, aunque la menor de las veces, modificando determinada característica fisicoquímica del medio sin mediar receptor alguno (por ejemplo: pH, presión osmótica). La interacción fármaco-receptor provoca alteraciones bioquímicas que modifican la fisiología normal de un individuo sano, o la fisiopatología actual de un individuo enfermo. Por ejemplo, puede desplazar al sustrato natural que interactuaba con el receptor y así modificar la subsecuente bioquímica, puede originar cambios en la permeabilidad de la membrana para determinados iones, etc.

El principio activo puede así emular algún sustrato endógeno y actuar sobre el receptor con menor, igual o mayor intensidad que el sustrato original (acción agonista), o por el contrario, unido al receptor puede no actuar, pero sí impedir que lo haga el sustrato natural (acción antagonista por competencia). El principio activo puede unirse al receptor en un sitio diferente al sitio donde actúa el sustrato natural, y mediante un cambio conformacional provocar una diferente afinidad de éste sobre el sitio activo del receptor (antagonista alostérico o no competitivo).

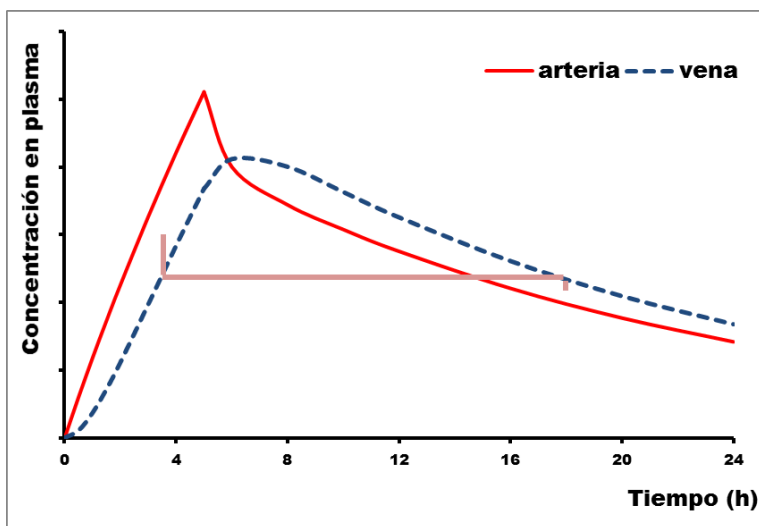
Cualquiera sea el modo de actuar de un principio activo, para hacerlo con determinada intensidad, debe estar presente en el sitio con determinada concentración. Por este motivo la farmacocinética es tan importante, porque con ella se canaliza la orden iniciada por una dosis. El gran obstáculo que se interpuso a esta verdad indiscutible fue el hecho de que para encontrar una inequívoca correlación efecto (PD) – concentración (PK) se utilizara la concentración plasmática de principio activo y no su concentración en el sitio de acción.

No es tarea fácil medir la concentración de principio activo en los sitios de acción. Muchas veces ni siquiera se sabe dónde están. Tampoco se conocen todos los sitios donde actúa el

fármaco. Haremos seguidamente una aproximación a los eventuales sitios de acción, partiendo desde la sangre, con los conocimientos fisiológicos y farmacocinéticos que se disponen.

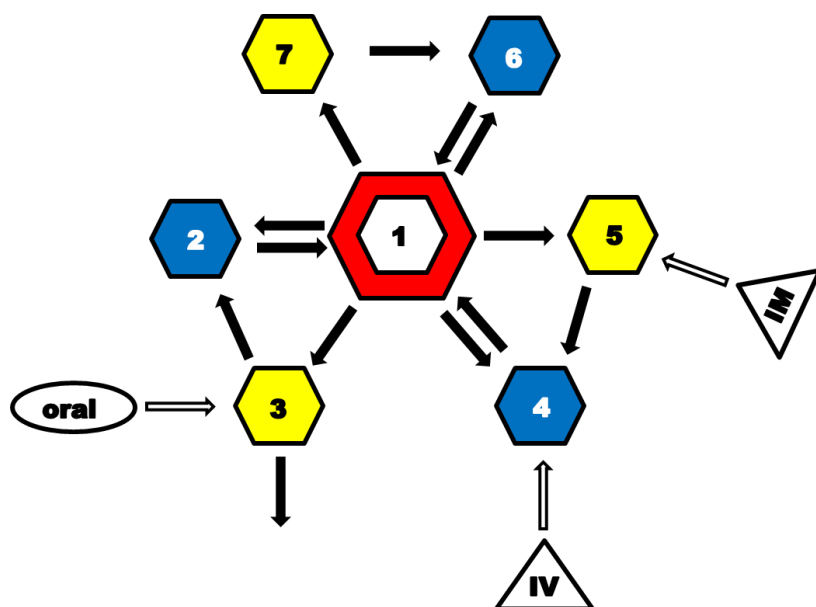
### Transferencia a nivel capilar

Los fármacos se distribuyen hacia afuera del espacio intravascular permeando la pared de los capilares. A este tramo crucial del árbol circulatorio se llega por una arteriola. La sangre que arriba al capilar tiene una presión hidrostática que, en balance con las presiones oncóticas de plasma e intersticio y la presión hidrostática intersticial, logra que los solutos y parte del agua fluyan hacia el exterior del vaso. En el otro extremo del capilar, el balance de fuerzas hacia y desde el intersticio permite que solutos y solvente vuelvan a la circulación sanguínea. La mejor simplificación que podríamos hacer de este intercambio es que la concentración promedio intersticial y la concentración promedio capilar (entre arteriola y vénula) serían las que entran en juego para las mutuas transferencias. Recordamos del primer capítulo, y volvemos a observar aquí en la figura 6.1, que las concentraciones en sangre no son iguales entre arteria y vena. También recordamos que las muestras sanguíneas para medir la concentración plasmática de fármaco provienen en la inmensa mayoría de las veces de una vena. Aquí encontramos pues la primera causa del desfasaje entre la concentración plasmática que habitualmente usamos para conectarnos con la intensidad del efecto, y la concentración de principio activo en los sitios de acción, sitios que normalmente se hallan en el espacio extravascular.



**Figura 6.1** Concentraciones plasmáticas de fármaco en los diferentes tramos de la circulación sanguínea. Adviértase que la concentración en los capilares de un órgano, el cual no participa de la entrada ni de la salida de fármaco al organismo, sería muy diferente en distintos momentos aunque la concentración en vena fuera la misma.

Podemos observar cómo la misma concentración plasmática libre de fármaco se corresponde con dos diferentes concentraciones a nivel capilar. Más elevada es la concentración capilar mientras el fármaco está ingresando al organismo. Al interrumpirse el ingreso solamente perdurará la disposición del fármaco, y es en esta fase donde se invierte la relación arteria-vena (Fagiolino et al., 2013a), haciendo que la concentración capilar sea inferior a la venosa. Obviamente, las concentraciones referidas en la figura 6.1 provienen de órganos no eliminadores, y de órganos que no están en la ruta de entrada al organismo. Arteria y vena del gráfico se corresponden con los compartimientos 1 y 6 de la figura 6.2, respectivamente. El órgano cuyo tejido se representa como compartimiento 7 no es eliminador del fármaco (como sí lo es el órgano 3), ni es el primer receptor de la dosis que se administra (como sí lo son los órganos 3 y 5).



**Figura 6.2** Modelo compartimental que muestra las conexiones entre arterias (1) y venas (2, 4, 6), y entre ellas y los espacios extravasculares (3, 5, 7) de cada uno de los órganos. También se muestran los puntos de ingreso de fármaco, según la administración sea intravenosa (IV), intramuscular (IM), u oral.

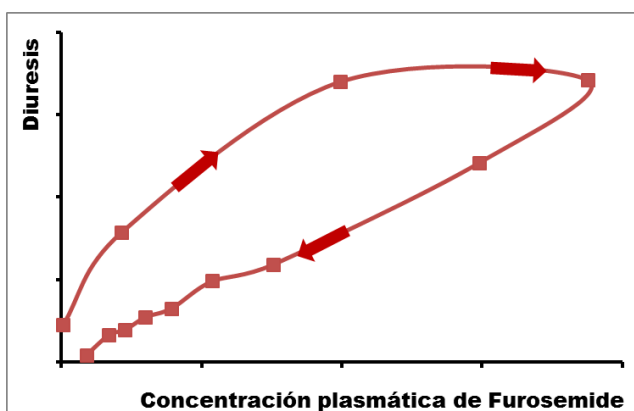
En la figura 6.2 las flechas que desde 2, 4, y 6, devuelven moléculas a 1, representan el volcado y posterior mezclado de la sangre proveniente de todas las venas de la gran circulación para dar origen a la sangre de las arterias. El capilar no está exactamente mostrado allí como una zona de eventual equilibrio con el espacio tisular extravascular, sino como lo que realmente ocurre a ese nivel: entregando moléculas desde el cabo arterial y recibiendo moléculas por el cabo venoso. La flecha que entrega sustancia desde 1 hacia 2, 4, y 6, constituye aquella parte de moléculas que en su pasaje por el órgano no acaban difundiendo hacia el espacio extravascular del mismo.

En el estado estacionario de una administración intravenosa a velocidad constante se produce el equilibrio entre tejido y sangre, y es recién en este momento cuando las concentraciones en arteria y vena pasan a ser iguales (Fagiolino et al., 2013a).

### Histéresis en la relación efecto-concentración

Si se relacionase la concentración plasmática libre capilar de fármaco, como subrogante del efecto, con su análogo venoso a partir de los datos contenidos en la figura 6.1, se obtendría un gráfico donde una misma concentración venosa estaría asociada a dos efectos diferentes. Uniendo la sucesión de puntos de dicho gráfico desde el momento en que se inicia la administración hasta el último tiempo experimental, se estaría trazando en sentido horario lo que se conoce como bucle de histéresis horaria en la relación PD *versus* PK, tal como efectivamente ocurre para algunos fármacos (Louizos et al., 2014). La figura 6.3 ilustra un caso típico de histéresis horaria entre el efecto diurético de Furosemide y su concentración plasmática.

Numerosos investigadores han atribuido esta observación a una especie de tolerancia aguda que se estaría produciendo debido al agotamiento de sales y agua que provoca el mismo fármaco a nivel renal (Hammarlund-Udenaes & Benet, 1989), en tanto otros asignan lo discutido anteriormente como causa de esta histéresis en sentido horario (Magallanes et al., 2016b).



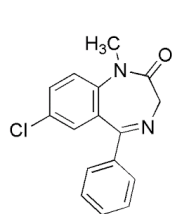
**Figura 6.3** Histéresis de sentido horario en la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de Furosemide y su efecto diurético.

Es importante tener presente el verdadero intercambio entre la luz capilar y el intersticio de un tejido. Como se explicó más arriba, la salida de moléculas del capilar tiene lugar desde su cabo arterial. Como no todo el plasma se extravasa, parte sigue hacia el cabo venoso del capilar encontrándose con aquellas moléculas que vuelven desde el intersticio. En los primeros tiempos el regreso es bajo, y por ende la concentración en vena es mucho menor que en arteria. La alta concentración de solutos que se obtiene en el espacio intersticial durante dichos tiempos, hace que el fármaco sea capaz de proseguir su difusión hacia los sitios donde

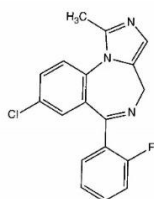
se encuentran los receptores farmacológicos. Si éstos están en la superficie externa de la membrana celular la acción comienza a desplegarse con rapidez, dado que rápidamente tales concentraciones superan el umbral requerido para que la unión al receptor sea lo suficientemente intensa y así desencadenar el efecto. Cuanto mayor sea la concentración en el sitio de acción, mayor será la intensidad del efecto.

La histéresis de sentido horario se da con mayor frecuencia en fármacos con alta lipofilia, debido a que presentan menos resistencia a la permeación a través de las membranas celulares. En particular se observa en fármacos con acción sobre el cerebro, ya que las moléculas solo pueden sortear la barrera hematoencefálica atravesando las células del endotelio capilar.

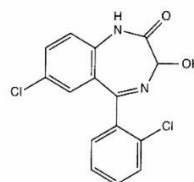
Las benzodiacepinas tienen sus receptores farmacológicos localizados en la membrana de las neuronas del cerebro, de allí la inmediatez de sus acciones sobre el sistema nervioso central (SNC). Resulta interesante detenerse en tres fármacos de esta familia de compuestos:



Diazepam



Midazolam



Lorazepam

Los coeficientes de reparto n-octanol / agua (pH 7.5) evidencian lipofilias que decrecen en el siguiente orden: Diazepam > Midazolam > Lorazepam.

Diazepam y Midazolam mostraron un adelantamiento en el pico de efecto respecto al pico de concentraciones plasmáticas venosas ([Lindhardt et al., 2001](#), [Crevoisier et al., 1983](#)) cuando se administraron las dosis por vía intravenosa en un lapso de 2 minutos, típico desenvolvimiento de la histéresis con sentido horario. Si la administración hubiese demandado un lapso mayor, la histéresis sería aún más evidente, dado que a mayor duración de ingreso mayor duración de la positiva diferencia arterio-venosa de concentraciones (figura 6.1).

En cambio, Lorazepam, el menos lipofílico de los tres, mostró un ascenso de concentraciones plasmáticas venosas más rápido que el ascenso de la intensidad depresora del SNC, describiendo una relación efecto-concentración con bucle de histéresis en sentido antihorario ([Gupta et al., 1990](#)), típica respuesta de aquellos fármacos cuyo sitio de acción se encuentra en un compartimiento que demora más tiempo en equilibrarse tanto con la sangre arterial como con la sangre venosa.

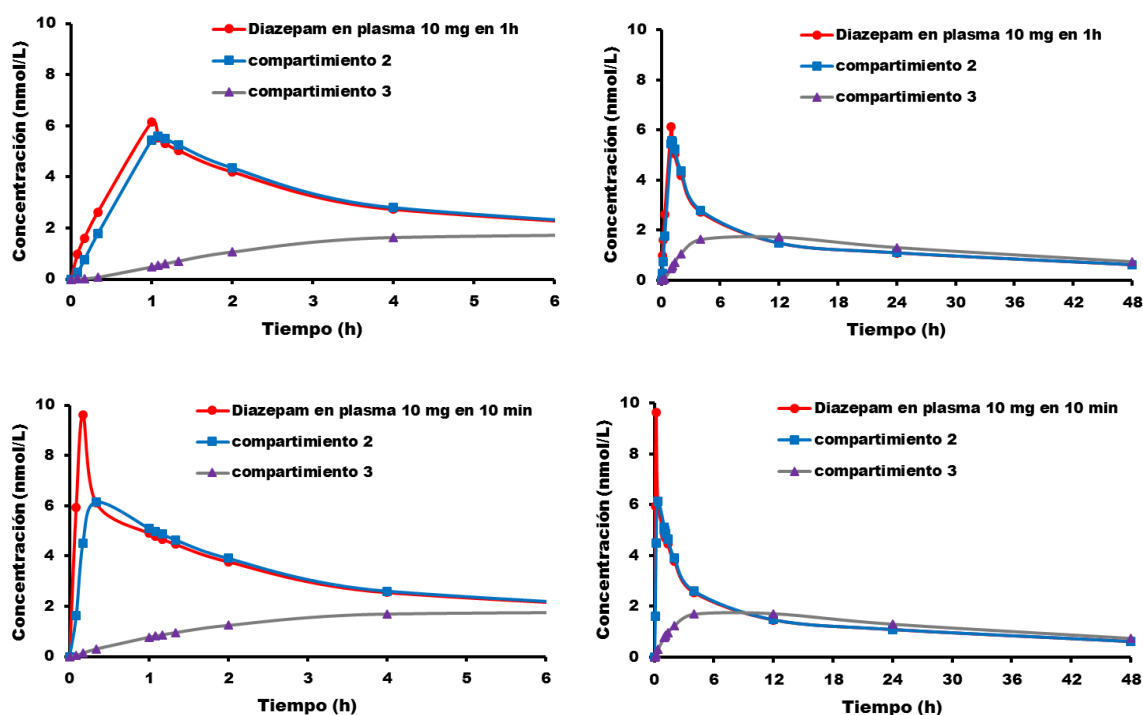
Debe tenerse presente que los seudoequilibrios mencionados anteriormente están referidos a compartimientos que normalmente los investigadores no logran discernir como periféricos. Sería por lo tanto entre sub-compartimientos del compartimiento central, en modelos tradicionalmente asumidos como bicompartimentales (figura 5.4). Por otro lado, existen fármacos con sitios de acción en compartimientos periféricos típicos, de muy lento equilibrio

con la sangre, tal el caso de Digoxina, por nombrar uno de los fármacos que más tiempo demora en correlacionar la concentración plasmática con la intensidad del efecto.

De lo discutido se infiere que la mayor correlación entre efecto y concentración plasmática venosa se encuentra cuando se consideran datos a tiempos que aseguren un razonable seudoequilibrio entre el sitio de acción y el sub-compartimiento venoso de la sangre. En otras palabras, cuando el ingreso de fármaco haya cesado y las concentraciones decaen en todos los compartimientos y sub-compartimientos del sistema.

### Concentración en el sitio de acción

Cuanto más rápida sea la administración del fármaco más rápida será la difusión hacia todos los compartimientos del sistema, especialmente hacia aquellos donde la transferencia desde la sangre se hace de manera naturalmente rápida. Si se tratase de compartimientos periféricos con lento acceso, esta cinética se interpondrá como paso limitante y poco influirá la velocidad de entrada del fármaco a la sangre. En procesos secuenciales, como ingreso primero, distribución luego, etc., la cinética más lenta gobierna la velocidad global de transporte hacia el punto final. La figura 6.4 muestra el impacto que tiene administrar 10 mg de Diazepam por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora o durante 10 minutos.



**Figura 6.4** Impacto de la velocidad de ingreso al organismo sobre la máxima concentración en compartimientos central y periféricos, y sobre los tiempos de máximas concentraciones.

La rapidez con la cual se alcanza la máxima concentración en los compartimientos 1 y 2 se aumenta sensiblemente al hacerse más veloz la entrega de fármaco (el paso limitante era la entrega), en tanto que para el compartimiento 3 el  $T_{MAX}$  prácticamente no cambia (el paso limitante es la distribución desde 1 hacia 3).  $C_{MAX}$  aumenta más en 1 de lo que se observa en 2, pero en 3 prácticamente se mantiene incambiada. Si redujéramos aún más el tiempo con el cual administrar la misma dosis de fármaco, los perfiles cada vez más se asimilarían a los observados luego de administrarlo en bolo. Es que, inyectar una dosis en el tiempo que supone la administración en bolo, no es otra cosa que aumentar la velocidad de infusión intravenosa hasta el límite de lo aceptable. Como corolario, la máxima concentración que se supuso ocurría a tiempo cero en un bolo, en realidad ocurre a un tiempo muy corto, tanto como lo que demora en inyectarse el volumen de inyectable, más lo que demora en pseudo-equilibrarse las concentraciones entre arteria y vena.

Podría aceptarse sin mayor esfuerzo que  $C_{MAX}$  en el compartimiento 2 aumentaría aun cuando no se modificara la velocidad de entrega del Diazepam, si a cambio se aumentara la constante  $k_{12}$ . Lo mismo podría decirse para el compartimiento 2c de la figura 5.3, en la situación de redistribución del gasto cardíaco ilustrada en la propia figura, y con las modificaciones de constantes realizadas en la tabla 5.2. Si ahora asumiéramos que en el compartimiento 2c se ubicara el sitio de acción, comprenderíamos que tal redistribución del gasto tendría como consecuencia un aumento en la intensidad del efecto depresor del Diazepam sobre el SNC.

Esta es la razón por la cual algunos fármacos que actúan de un modo no deseado en el SNC, exacerban su efecto adverso cuando se los administra en la mañana. La redistribución del gasto cardíaco que el sistema nervioso simpático activa durante la mañana hace que aún en reposo el individuo aumente la fracción del gasto en territorios extra-esplácnico-renales. Por tal motivo, Efavirenz, un fármaco utilizado en el tratamiento del sida, pero que además produce efectos indeseados a nivel del SNC, tiene indicada su administración en la noche, antes de acostarse (Vázquez et al., 2015a), cuando la actividad simpática es mínima.

Dado que muchos fármacos requieren varias dosis en el día, alguna de ellas inevitablemente será administrada en la mañana. Si estos fármacos tienen acciones sobre el SNC, la dosis matinal podría someter al paciente a efectos adversos, algunos muy molestos. Para corregir este inconveniente se han desarrollado medicamentos que entregan el fármaco de un modo controlado, siguiendo una cinética de orden cero que prolongue su ingreso al organismo, evitando así que la  $C_{MAX}$  en el cerebro sea inapropiadamente alta.

De acuerdo a lo estudiado en el capítulo 4, los sistemas lineales no tienen límite para el aumento de las respuestas PK. Tampoco aquellos no lineales de concavidad positiva. En cambio los no lineales de concavidad negativa presentan un techo de concentración el cual no puede superarse con el aumento de la dosis. La teoría de ocupación de receptores que explica la acción de los fármacos encuadra la respuesta PD dentro de este contexto. Según ella, la intensidad de una determinada acción está ligada al número de receptores (R) ocupados por el fármaco (X), en una suerte de unión ( $X_nR$ ) que la mayoría de las veces es de carácter reversible, no obstante algunos fármacos tengan como mecanismo de acción la unión



irreversible al receptor. Tales acciones desencadenan luego alteraciones bioquímicas que se traducen en un efecto (E), muchas veces observables, y medibles, pero otras veces ocultos e inadvertidos en el corto plazo.



La unión a cada R puede requerir n moléculas de X para que se llegue a un complejo  $X_nR$  realmente efectivo y producir E. También se ha interpretado este requerimiento como que un conjunto de receptores deberían formar complejos, de tipo 1:1, para que se produzca un nivel de acción que pueda traducirse en efecto. Bajo esta perspectiva, R representaría a ese grupo de receptores. Esta concepción va muy en sintonía con el mecanismo de despolarización de membranas en la generación de un potencial de acción.

En muchos casos el complejo  $X_nR$  debe transformarse (activarse) en  $X_nR^{\#}$  para poder desplegar los cambios bioquímicos que traducen la acción en un efecto. La constante de disociación (K) del complejo  $X_nR$  se expresa por la ecuación:

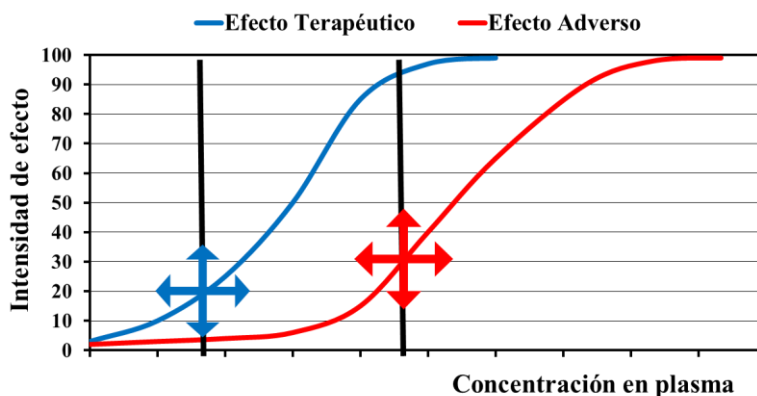
$$K_{\text{disociación } X_nR} = \frac{[X]^n * [R]}{[X_nR]} = \frac{[X]^n * ([R]_{\text{total}} - [X_nR])}{[X_nR]} \quad [\text{Ecuación 6.2}]$$

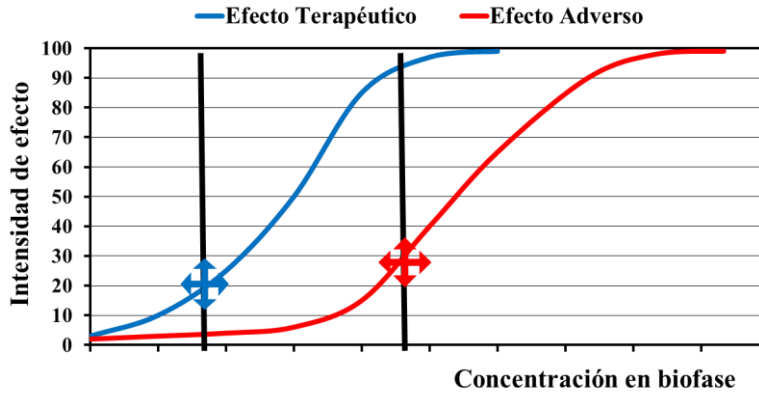
$$[X_nR] = \frac{[X]^n * [R]_{\text{total}}}{K + [X]^n} \quad [\text{Ecuación 6.3}]$$

Dado que la intensidad del efecto, [E], estaría dado por el número de complejos formados y activados,  $[X_nR^{\#}]$ , se llega a la ecuación 6.4 que cuantifica el efecto y lo relaciona a la concentración de fármaco en el sitio de acción, [X], o biofase. No todos los complejos formados  $X_nR$  estarán activos, sino una fracción r de ellos ( $0 < r < 1$ ).

$$[E] = \frac{r * [R]_{\text{total}} * [X]^n}{K + [X]^n} = \frac{[E]_{\text{MAX}} * [X]^n}{K + [X]^n} = \frac{[E]_{\text{MAX}} * [X]^n}{[X]_{50}^n + [X]^n} \quad [\text{Ecuación 6.4}]$$

En resumen, la concentración de fármaco [X] en la biofase puede aumentar ilimitadamente pero su concentración en el sub-compartimiento receptor no, debido a la capacidad limitada que tiene, la cual está dada por el número total de receptores. La intensidad del efecto, por tanto, no puede superar  $[E]_{\text{MAX}}$ . La concentración de fármaco que logra la mitad de la intensidad de efecto máximo, se la denomina concentración efectiva cincuenta ( $[X]_{50}$ ). La figura 6.5 ilustra diferentes conceptos involucrados en la relación PK-PD.



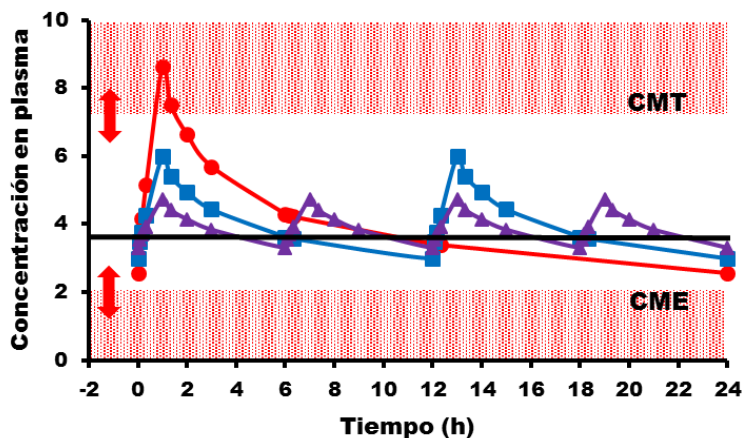


**Figura 6.5** Relación entre la intensidad de cualquier efecto producido por el fármaco y su concentración en plasma (panel superior), o su concentración en los respectivos sitios de acción (panel inferior). Puede observarse que la incertidumbre en dicha relación (flechas cruzadas) es mínima cuando se mide la concentración en la biofase.

Un fármaco despliega más de un efecto, de los cuales algunos son útiles en terapéutica. Otros quizás sean irrelevantes para el tratamiento de la enfermedad, pero entre ellos algunos ocasionan molestias en el paciente y hasta toxicidad manifiesta. La figura 6.5 selecciona solo dos efectos, uno es beneficioso para el paciente (línea azul), por revertir su fisiopatología, en tanto que el otro es nocivo (línea roja), provocando alteraciones en otros mecanismos fisiológicos. Los perfiles sigmoideos son expresiones gráficas que surgen de la ecuación 6.4. En la figura se han puesto las intensidades de los efectos como porcentajes del respectivo  $[E]_{MAX}$ . Primero aparece el efecto terapéutico y luego el adverso dado que pocas veces un medicamento podría ser exitoso si se padece primero un efecto perjudicial para el paciente. En algunos casos, no obstante, los efectos adversos se observan a las mismas concentraciones en las cuales se producen los efectos beneficiosos, pero el beneficio que logran es tan importante, o la enfermedad requiere tal prontitud de acción, que no se ha esperado a nuevos agentes terapéuticos menos agresivos para emprender el tratamiento farmacológico con estos fármacos (agentes citostáticos, por ejemplo). Las líneas verticales marcan a partir de qué concentración la intensidad del efecto terapéutico es realmente beneficioso o efectivo (concentración mínima eficaz: CME), y a partir de qué concentración el efecto adverso se hace intolerable o francamente tóxico (concentración máxima tolerable o concentración mínima tóxica: CMT). Para ciertos fármacos, el propio efecto terapéutico puede a determinada intensidad ocasionar molestias en el paciente, e incluso ser muy perjudicial. Piénsese en fármacos que deprimen el SNC, en donde una extrema depresión podría afectar al paciente sus funciones vitales.

Entre CME y CMT deberían encontrarse las concentraciones del principio activo para que un tratamiento sea eficaz y seguro. Dicho intervalo se denomina franja terapéutica, o ventana terapéutica. Las flechas cruzadas que se superponen a las curvas en los puntos CME y CMT refieren a la variabilidad de tales valores, ya sea considerando las diferencias interindividuales, o las diferentes respuestas clínicas que un mismo individuo puede presentar (variabilidad

intraindividual). La figura 6.6 traslada estos conceptos a las coordenadas farmacocinéticas C (t) *versus* tiempo.



**Figura 6.6** Ventana terapéutica. Las líneas verticales de la figura 6.5 son ahora las que delimitan la franja de concentraciones efectivas y seguras (CME la línea vertical izquierda y CMT la vertical derecha).

Puede apreciarse cómo un régimen posológico en donde la dosis diaria se administrase en una única aplicación podría originar en el paciente efectos adversos, en tanto que subdividiendo la dosis en varias aplicaciones se evitaría este inconveniente. Este sería el caso de fármacos donde su sitio de acción se encuentra en compartimientos periféricos de rápido equilibrio con la sangre, tal como Diazepam. Este fármaco se utiliza ampliamente como tranquilizante menor, o ansiolítico, sin embargo, a más altas concentraciones ya no solo disminuye la ansiedad del paciente, sino que agrega un efecto sedante que resulta molesto para el desempeño de las actividades cotidianas. Los mecanismos de acción ansiolítica y sedante son iguales, por lo que CME y CMT refieren a la misma curva efecto *versus* concentración.

### Variabilidad de la relación efecto – concentración

A la luz de lo estudiado hasta el momento resulta lógico advertir que la mayor variabilidad se observa cuando las concentraciones de fármaco se miden en plasma. Menor variabilidad se observaría con concentraciones plasmáticas libres, menor aún con concentraciones plasmáticas libres a nivel capilar, aún menor utilizando concentraciones tisulares, y especialmente mínima sería la variabilidad con niveles en los propios sitios de acción. Sorprende notar que la variabilidad aún persiste al relacionar la intensidad de cada efecto con la concentración en sus respectivas biofases. Varias son las explicaciones, pero entre ellas importa mencionar que los efectos no solo son causados por el fármaco que se administra, incluso él puede no ser activo (profármaco), sino que la actividad terapéutica podría ser

también ejercida por sus metabolitos, como ocurre tras la administración de Diazepam, donde Nordiazepam y Temazepam son metabolitos activos, poseyendo las tres moléculas los mismos mecanismos de acción terapéutica y adversa.

Otra causa que explica la variabilidad PD-PK en la propia biofase refiere a la formación de intermediarios tóxicos durante la biotransformación de algunos fármacos, que dependiendo de las concentraciones que alcancen podrían ocasionar efectos adversos severos. Por suerte sus semividas son muy cortas, y existen además mecanismos de defensa en el organismo que hacen desaparecer al agente agresor. De todas formas, diferentes individuos tienen diferente capacidad de defensa frente a estos intermediarios metabólicos tóxicos. Incluso un individuo puede verse desbordado por la sobreproducción de estos agentes cuando otras moléculas que se ingieren en la dieta, o se producen endógenamente, presentan semejanzas estructurales con el fármaco, contribuyendo a la formación de análogos intermediarios tóxicos. Tal el caso de moléculas que poseen anillos aromáticos en sus estructuras químicas y rinden metabolitos hidroxilados, los cuales pasan por intermediarios reactivos del tipo arenóxido (Vázquez et al., 2014, y 2013).

También hay que considerar que muchas acciones producidas por los fármacos interfieren mecanismos naturales de funcionamiento del organismo. Por ejemplo, las comunicaciones que se realizan a través de neurotransmisores, hormonas, y autacoides, son frecuentemente interferidos por los fármacos administrados. En virtud de ello, el organismo reacciona promoviendo mayor producción de sustancias endógenas con el fin de revertir las acciones del fármaco. Por consiguiente, el efecto final que uno podría observar en el paciente es el resultado de las acciones farmacológicas y de las reacciones fisiológicas del propio individuo.

A este complejo resultado se le llama respuesta clínica, término que muchas veces se le confunde con respuesta farmacodinámica, como si fueran sinónimos. En algunos casos una determinada respuesta farmacodinámica puede dar como resultado una respuesta clínica imprevisible y de sentido opuesto al esperado. Por ejemplo, la acción vasodilatadora de un fármaco, al reducir la presión arterial, podría ocasionar una reacción del individuo que con el ánimo de restablecer la presión original estimula el corazón, aumentando la frecuencia cardíaca.

Algunas sustancias naturales acotadas a valores compatibles con una fisiología normal podrían escaparse de rango, y así modificar sustancialmente la respuesta clínica de un individuo. Es así que el amoníaco, producto del metabolismo proteico, podría no seguir su eliminación normal por acción secundaria del fármaco, y al aumentar su concentración provoca la biosíntesis de neurotransmisores excitatorios a nivel del SNC, contribuyendo de una manera opuesta a la acción anticonvulsivante del medicamento antiepiléptico administrado (Maldonado et al., 2017, y 2016a, Vázquez et al., 2014).

Algunos iones son muy importantes en el acoplamiento de sustratos con receptores, siendo esenciales para el buen accionar tanto de neurotransmisores como de fármacos. Tales iones pueden sufrir importantes cambios de niveles en el organismo por ejemplo ante inadecuadas dietas, o incluso por acción de algunos fármacos. Bajo estas circunstancias, un determinado fármaco podría actuar en oposición a otros fármacos que se administrasen concurrentemente,

no ya mediante una interacción farmacocinética, que no sería parte de esta discusión, sino mediante una interacción farmacodinámica que sin ser directa, modificaría la concentración de estos iones esenciales, como el magnesio ([Maldonado et al., 2015a](#)) entre otros ejemplos.

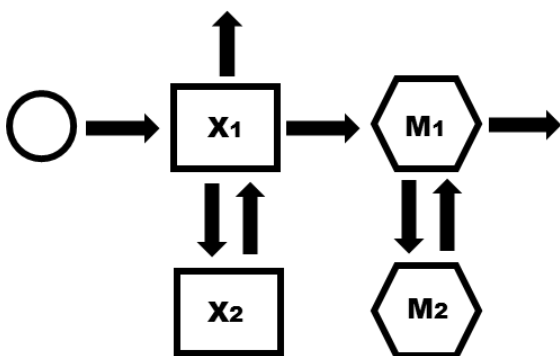
Para finalizar, pero sin agotar el tema, cabe mencionar que se aportan otras causas exógenas a la variabilidad farmacodinámica, como son la presencia de sustancias activas presentes en la dieta, o también presentes en medicinas no tradicionales, las cuales pasan muchas veces inadvertidas por el médico dado que son asumidas como inocuas y exentas de riesgo ([Maldonado et al., 2016b](#)).

Como resumen, las respuestas clínicas son siempre consecuencias de la acción combinada de fármacos, metabolitos, intermediarios metabólicos, y otras sustancias exógenas, además de las sustancias endógenas que buscan mantener la homeostasis del individuo, siendo las concentraciones de tales agentes la causa íntima del fenómeno.

## Capítulo 7: METABOLIZACIÓN

### Biotransformación de primer orden

Conocer cómo se disponen las moléculas que derivan de un fármaco es importante dado que algunas de las respuestas clínicas son ocasionadas por tales metabolitos. Una imagen del sistema donde se representan fármaco (X) y metabolito (M), bajo sendos modelos bicompartimentales, se muestra en la figura 7.1.



**Figura 7.1** Sub-sistemas concatenados de fármaco (X) y metabolito (M).

En sistemas donde el sitio periférico de biotransformación se equilibra rápidamente con la sangre, tal como ocurre con Diazepam y con Nordiazepam, los compartimientos 1 de ambos subsistemas fusionan en corto tiempo estos sitios con los respectivos otros sub-compartimientos periféricos cercanos. El hígado es el órgano por donde se elimina Diazepam y de donde surge Nordiazepam. Además, aquí se produce la metabolización de Nordiazepam para rendir Oxazepam, que también es activo como ansiolítico y sedante, y también se elimina por biotransformación hepática. Por consiguiente, una cuarta molécula se agrega a la lista de principios activos responsables de la respuesta clínica del Diazepam, siendo el hígado el nexo entre los cuatro sub-sistemas.

Deduciremos los perfiles de concentración de Diazepam y de Nordiazepam resolviendo el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales, y veremos qué proyecciones podríamos realizar para las cuatro moléculas activas que surgen tras la administración de Diazepam.

$$\frac{dX_1}{dt} = k_0 - k_{X12} * X_1 + k_{X21} * X_2 - k_{X10} * X_1 \quad [\text{Ecuación 7.1}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{X12} * X_1 - k_{X21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 7.2}]$$

$$k_{X10} = k_{DZP \rightarrow NDZP} + k_{DZP \rightarrow TMZP} \quad [\text{Ecuación 7.3}]$$

$$\frac{dM_1}{dt} = k_{DZP \rightarrow NDZP} * X_1 - k_{M12} * M_1 + k_{M21} * M_2 - k_{M10} * M_1 \quad [\text{Ecuación 7.4}]$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{M12} * M_1 - k_{M21} * M_2 \quad [\text{Ecuación 7.5}]$$

En rojo se ha resaltado el nexo que une el subsistema DZP con el subsistema NDZP.

Las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales en el campo de Laplace son:

$$L[X_1] = \frac{k_0*(s+k_{X21})*(1-e^{-s*t})}{s*(s+\alpha_X)*(s+\beta_X)} \quad [\text{Ecuación 7.6}]$$

$$L[X_2] = \frac{k_0*k_{X12}*(1-e^{-s*t})}{s*(s+\alpha_X)*(s+\beta_X)} \quad [\text{Ecuación 7.7}]$$

$$L[M_1] = \frac{k_{DZP \rightarrow NDZP}*(s+k_{M21})*k_0*(s+k_{X21})*(1-e^{-s*t})}{s*(s+\alpha_M)*(s+\beta_M)*(s+\alpha_X)*(s+\beta_X)} \quad [\text{Ecuación 7.8}]$$

$$L[M_2] = \frac{k_{DZP \rightarrow NDZP}*k_{M12}*k_0*(s+k_{X21})*(1-e^{-s*t})}{s*(s+\alpha_M)*(s+\beta_M)*(s+\alpha_X)*(s+\beta_X)} \quad [\text{Ecuación 7.9}]$$

Las ecuaciones 7.6 a 7.9 permiten inferir varios hechos relevantes. En primer lugar, notar que la sumatoria de términos exponenciales de las funciones  $C(t)$  del metabolito está compuesta por sumandos del propio subsistema más aquellos derivados del subsistema precursor. Luego, confirmar que la cinética del fármaco es aparentemente independiente de la cinética de su metabolito. Decimos aparentemente, dado que en realidad el metabolito podría interaccionar con el fármaco, afectándole su disposición. Estos aspectos ya serían parte de una acción, que tiene más que ver con la farmacodinamia, aun cuando su efecto impacte sobre la farmacocinética del fármaco precursor. Asumiremos por el momento que no existe ninguna acción de esta índole. En tercer lugar, observar que la semivida de eliminación del metabolito podría ser igual a la del fármaco, aun cuando su semivida de disposición lenta fuese más corta. Basta comprobar que  $\beta_M > \beta_X$  y deducir que los decaimientos monoexponenciales de fármaco y metabolito serían paralelos en escala semilogarítmica.

Como el lector ya sabe, es posible conocer el  $AUC_{0-\infty}$  calculando el límite de la transformada de Laplace cuando  $s \rightarrow 0$ . Dado que  $\frac{(1-e^{-s*T})}{s} \rightarrow T$ , se obtienen los siguientes resultados:

$$AU[X_1] = \frac{k_0*(k_{X21})*T}{(\alpha_X)*(\beta_X)*V_{X1}} = \frac{k_0*T*k_{X21}}{k_{X21}*k_{X10}*V_{X1}} = \frac{Dosis}{k_{X10}*V_{X1}} \quad [\text{Ecuación 7.10}]$$

$$AU[X_2] = \frac{k_0*k_{X12}*T}{(\alpha_X)*(\beta_X)*V_{X2}} = \frac{k_{X12}*Dosis}{k_{X21}*k_{X10}*V_{X2}} \quad [\text{Ecuación 7.11}]$$

$$AU[M_1] = \frac{k_{DZP \rightarrow NDZP}*(k_{M21})*k_0*(k_{X21})*T}{(\alpha_M)*(\beta_M)*(\alpha_X)*(\beta_X)*V_{M1}} = \frac{k_{DZP \rightarrow NDZP}*Dosis}{k_{M10}*k_{X10}*V_{M1}} = \frac{F*Dosis}{k_{M10}*V_{M1}} \quad [\text{Ecuación 7.12}]$$

$$AU[M_2] = \frac{k_{DZP \rightarrow NDZP}*k_{M12}*k_0*(k_{X21})*T}{(\alpha_M)*(\beta_M)*(\alpha_X)*(\beta_X)*V_{M2}} = \frac{k_{M12}*F*Dosis}{k_{M21}*k_{M10}*V_{M2}} \quad [\text{Ecuación 7.13}]$$

Nuevamente se comprueba que las áreas son el resultado de dividir la dosis que ingresa a cada compartimiento por el clearance desde tal compartimiento. Las ecuaciones previas individualizan un nuevo factor,  $F$ , llamado factor de biodisponibilidad. Es la fracción de dosis que ingresa al sub-sistema considerado. Para el subsistema DZP,  $F = 1$  en tanto que para el subsistema NDZP,  $F = k_{DZP \rightarrow NDZP}/k_{X10}$  De acuerdo a lo informado en el capítulo 2, el

factor de biodisponibilidad de Nordiazepam sería 0.5. Es decir, 50% de la dosis de Diazepam se convierte en Nordiazepam, en tanto el otro 50% rinde Temazepam.

La figura 7.2 ilustra los perfiles de concentración plasmática libre de Diazepam y de Nordiazepam cuando se administran 10 mg de Diazepam por infusión intravenosa a velocidad constante durante 1 h, y cuando dicha administración se repite diariamente hasta alcanzar el estado estacionario. Para ello se consideraron las constantes del modelo bicompartimental de Diazepam vistas en el capítulo 2, y las constantes de Nordiazepam según [Jack & Colburn \(1983\)](#). Todas las cuales se resumen en la tabla 7.1.

**Tabla 7.1** Constantes de los modelos bicompartimentales mostrados en la figura 7.1

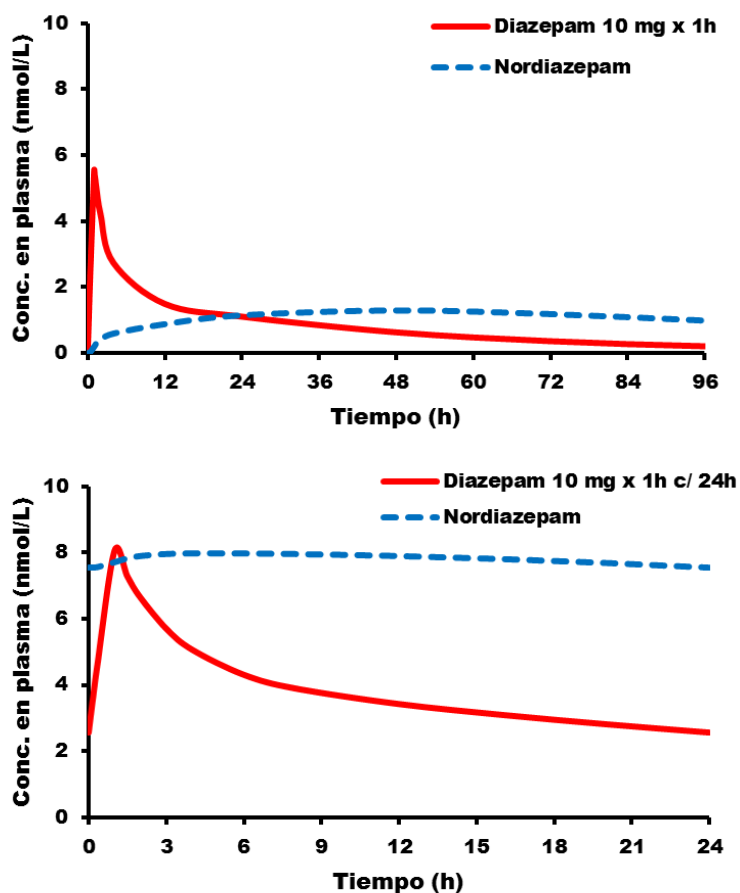
Constantes	Subsistema DZP	Subsistema NDZP
$k_{12} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.248	0.622
$k_{21} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.148	0.376
$k_{10} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.0702	0.0410
$k_{DZP \rightarrow NDZP} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.0351	-----
$V_1 \text{ (L)}$	5450	2280
$\alpha \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.443	1.024
$\beta \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.0235	0.0150

Los resultados que la figura 7.2 muestra coinciden con los obtenidos experimentalmente. Puede observarse cómo en el estado estacionario la concentración de Nordiazepam se acumuló más que la de Diazepam en relación con la primera dosis, lo cual responde al cociente entre sus respectivos factores de acumulación:  $\frac{(1-e^{-\beta_{DZP} \cdot 24})}{(1-e^{-\beta_{NDZP} \cdot 24})}$ . Al ser más lenta la eliminación del metabolito, éste se acumula más que el fármaco. Si el metabolito hubiera tenido una disposición lenta más veloz, es decir,  $\beta_M > \beta_X$ , no hubiera podido expresarse con menor acumulación, dado que el fármaco dominaría su eliminación.

Otra observación importante es que el perfil de estado estacionario de Nordiazepam es mucho menos oscilante que el de Diazepam. Se pone de manifiesto nuevamente el control cinético que provoca el proceso secuencial más lento. Dado que la formación del metabolito es más lenta que la entrada de fármaco, no podría lograrse un ascenso de Nordiazepam más rápido que su propia formación.

Las concentraciones medias de estado estacionario están dadas por el cociente entre velocidad de administración y clearance. La velocidad de administración de Nordiazepam es 50% de la de Diazepam, en virtud de sus relaciones de biodisponibilidades, pero el clearance de Nordiazepam es prácticamente un 25% del de Diazepam, lo cual hace que la concentración media sea dos veces mayor para el metabolito.





**Figura 7.2** Concentraciones plasmáticas de Diazepam y de Nordiazepam luego de administrar 10 mg de Diazepam por infusión intravenosa durante 1 h (panel superior), y luego de alcanzar el estado estacionario tras múltiples administraciones 1 vez al día (panel inferior).

Veamos ahora cómo contribuirán los otros dos metabolitos. Temazepam y Oxazepam (desmetil-temazepam), son dos benzodiazepinas que tienen en la posición 3 del anillo heterocíclico un hidroxilo. Por sus propiedades ansiolíticas y sedantes se los utilizan directamente como fármacos. Ambos presentan eliminaciones más rápidas que Diazepam y Nordiazepam ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 8-16 h). Se conjugan a través del OH con ácido glucurónico y así terminan excretándose del organismo. Sus respectivos clearances plasmáticos libres valen 190 L/h (Temazepam, [Storm et al., 1994](#)) y 320 L/h (Oxazepam, [Divoll et al., 1981](#)). Si nos atuviéramos al dato de que  $F_{TMZP} = 0.5$  y  $F_{OXZP} > 0.5$ , dado que Oxazepam proviene con alta biodisponibilidad tanto de Nordiazepam como Temazepam, sería de esperar que sus concentraciones medias de estado estacionario estuviesen cercanas a las de Diazepam. Sin embargo, la bibliografía reporta que sus concentraciones resultaron despreciables.

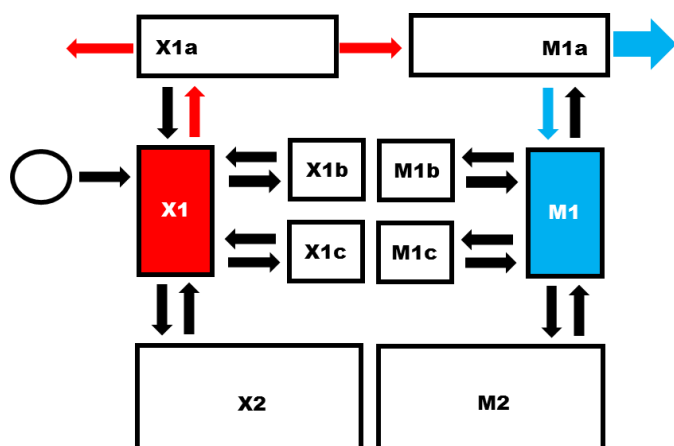
La explicación surge de haber asumido erróneamente que la fracción del clearance que lleva a la formación de un metabolito es igual a su biodisponibilidad sistémica, es decir a la fracción de dosis con la que el metabolito pasa a estar disponible por el organismo. La figura 7.3 ilustra este punto.

Puede verse que en el subsistema metabolito su aparición ocurre en el mismo compartimiento donde desaparece el fármaco, mediante sus dos eventuales rutas de metabolización. Por lo tanto, la fracción de clearance del fármaco que da origen al metabolito surge de la competencia entre las dos flechas rojas de salida desde el compartimiento 1a. Pero, para estimar la fracción de biodisponibilidad del metabolito hay que agregar a lo anterior la competencia entre las dos flechas azules, una eliminando al metabolito, y otra, entregándolo a la circulación sistémica desde el compartimiento M1a. Por consiguiente,

$$F_M = \frac{CL_{X1a \rightarrow M1a}}{CL_{X1a \rightarrow M1a} + CL_{X1a \rightarrow 0}} * \frac{CL_{M1a \rightarrow M1}}{CL_{M1a \rightarrow M1} + CL_{M1a \rightarrow 0}} \quad [\text{Ecuación 7.14}]$$

Poner CL o k en la ecuación 7.14 da lo mismo, ya que las cinéticas involucradas se asumen de primer orden. Si las cinéticas fueran de diferente orden entre sí, lo que correspondería es considerar la competencia entre CL.

Como puede apreciarse en la figura 7.3, la eliminación del metabolito,  $CL_{M1a \rightarrow 0}$ , es muy intensa (flecha azul engrosada) y de esta forma la biodisponibilidad sufre un importante decremento. Como dicha eliminación empieza a ocurrir antes de aparecer el metabolito en sangre, se le llama eliminación presistémica, aun cuando seguirá operando luego, cuando el metabolito reingresa al hígado desde la circulación sistémica (eliminación sistémica). Esto es lo que estaría sucediendo con Temazepam a partir de Diazepam, y con Oxazepam, tanto a partir de Nordiazepam como de Temazepam.



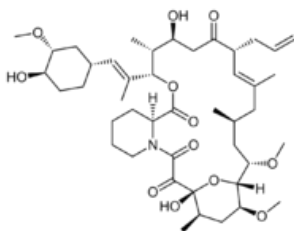
**Figura 7.3** Sub-sistemas bicompartimentales de fármaco (Diazepam) y de metabolito (Temazepam) representados según modelos vistos en la figura 5.3. La flecha roja que sale hacia la izquierda de X1a representa la formación de Nordiazepam. La relación entre flechas azules que salen de M1a determina una baja biodisponibilidad de Temazepam.

Este fenómeno de eliminación presistémica no sería significativo con Nordiazepam. Es posible, pero dado que Nordiazepam es bastante más lipofílico que Temazepam y Oxazepam, su permeación desde el hepatocito hacia la sangre es más rápida. Además, la enzima que principalmente participa en su formación, CYP2C19, es menos abundante que la uridine-5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT: [UDP-glucuronosiltransferasa] ([Achour et al. 2014](#)), encargada de la glucuronidación de Temazepam y Oxazepam. Por consiguiente  $k_{M10}$  sería menor en Nordiazepam que en los metabolitos hidroxilados.

Entendido el punto, corresponde concluir que Diazepam ejerce su acción por sí solo tras una primera dosis, pero en el transcurso de un tratamiento crónico la acumulación importante de Nordiazepam hace que la acción tenga como protagonistas a estas dos moléculas. La primera consecuencia es que la variabilidad interindividual de la respuesta clínica pudiera originarse en las diferentes tasas de biotransformación del Diazepam entre los diferentes individuos.

### Eliminación en diferentes sitios del organismo

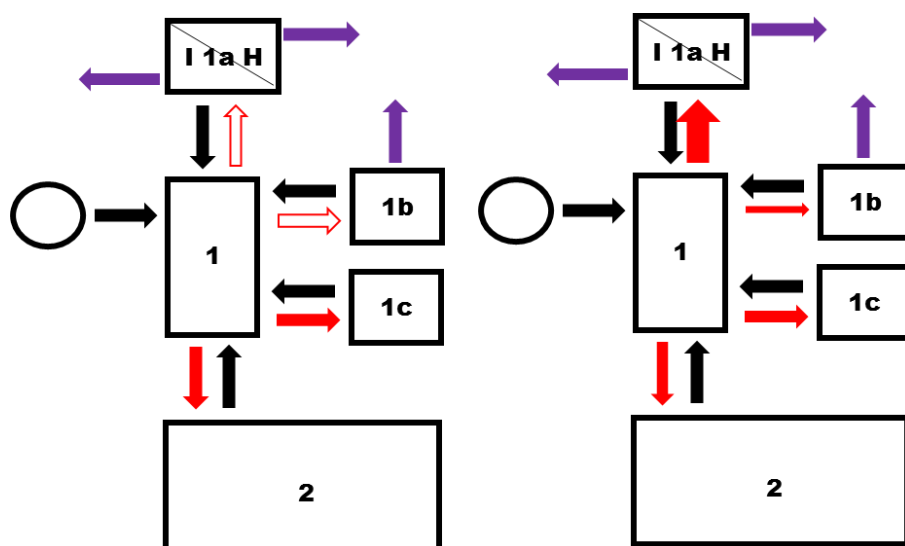
La metabolización no sólo ocurre en el hígado, puede también suceder en el intestino y en los riñones. Un interesante caso lo protagoniza Tacrolimus, fármaco con acción inmunosupresora utilizado para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Se elimina prácticamente un 100% por metabolización, siendo las enzimas involucradas: CYP3A4 y CYP3A5. La primera abunda en intestino e hígado, no así en riñón. En tanto que la segunda es muy efectiva, aunque menos abundante, pero sí presente en el riñón. CYP3A5 tiene una expresión condicionada por factores genéticos, los cuales se presentan de variada manera según los individuos: alta, media o baja expresión (prácticamente nula). La expresión tisular de CYP3A4, en cambio, no presenta esta condicionante genética.



Tacrolimus

La figura 7.4 ilustra cómo una redistribución del gasto cardíaco podría afectar el clearance del fármaco. Del lado izquierdo se muestra el sistema original, en tanto del lado derecho una variación del mismo producida por una particular redistribución del gasto entre riñón (1b) y región esplácnica (1a), reduciéndose y aumentándose  $f_{GC}$  respectivamente. Puede apreciarse que intestino e hígado están señalados, aunque por el momento en un mismo compartimiento. Aplicando conocimientos ya adquiridos, el lector podría deducir si en el nuevo sistema ocurrirá un aumento del clearance, una disminución, o ninguna afectación del mismo. Dependerá cuánto significan en el clearance total original, los respectivos clearances

parciales (renal y esplácnico). Téngase presente que no ocurre ninguna modificación de las flechas (constantes de velocidad) que dan salida a las moléculas del sistema.

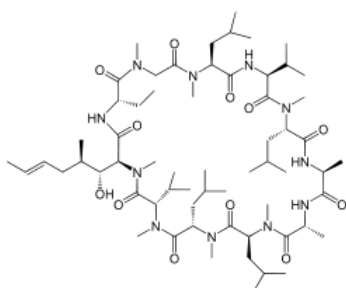


**Figura 7.4** Sistema bicompartimental que varía por redistribución del gasto cardíaco entre dos sub-compartimientos del central: reducción del flujo sanguíneo relativo hacia 1b (riñones) con aumento hacia 1a (región esplácnica). Nótese que intestino (I) e hígado (H) se encuentran juntos en el sub-compartimiento 1a.

Pacientes trasplantados renales, que vienen recibiendo Tacrolimus, sufren en el transcurso del tratamiento altibajos en la funcionalidad renal como fruto de la respuesta PD que deriva de las concentraciones sistémicas y tisulares del fármaco. Concentraciones por debajo de la CME trae como consecuencia la sintomatología que llevaría a un eventual rechazo del órgano injertado, mientras que concentraciones por encima de la CMT provocarían acciones locales con una intensidad que lesionan al injerto. En ambos casos, la respuesta cardiovascular lleva a vasoconstricciones a nivel renal y consecuentes vasodilataciones en el resto del organismo. La figura 7.4 ilustra aquellos estadios donde tales vasodilataciones se concentran especialmente en la región esplácnica, primera reacción que el organismo hace para amortiguar el mayor volumen de sangre redireccionado fuera del riñón. Un seguimiento de rutina en tales pacientes se hace midiendo la concentración de creatinina en plasma (creatininemia) a los efectos de conocer la funcionalidad renal, la cual está en directa relación con el clearance de creatinina. Relacionando creatininemia con clearance de Tacrolimus se ha demostrado (Vázquez et al., 2013) cuán importante es la expresión de CYP3A5 (Dai et al., 2006), especialmente en el órgano injertado, a la hora de prever la eliminación de este fármaco en situaciones que modificasen la distribución del gasto cardíaco, especialmente surgidas del apartamiento de las concentraciones por fuera de la ventana terapéutica de cada

paciente. Pacientes que no expresan la enzima CYP3A5, pero reciben órganos de donadores que sí la expresan, podrían sufrir aumentos en las concentraciones de Tacrolimus cuando ocurriese una mala perfusión renal, lo cual empeoraría el cuadro por la acción nefrotóxica del propio fármaco. En cambio, pacientes cuyo riñón presenta baja o nula expresión de CYP3A5, la vasoconstricción renal siempre conduce a un aumento del clearance, y por ende a un descenso de la concentración de Tacrolimus, lo cual pondría en riesgo al trasplantado dado que la acción inmunosupresora podría no ser suficiente para mantener el injerto.

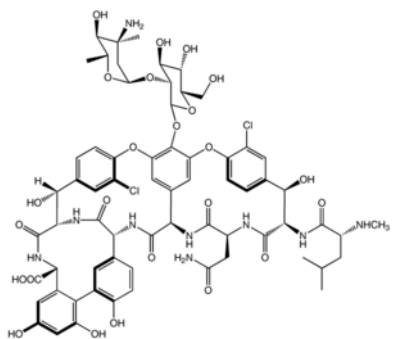
El primer fármaco inmunosupresor que revolucionó la terapéutica post-trasplante, aumentando sensiblemente la supervivencia de los pacientes, fue Ciclosporina.



Ciclosporina (fármaco con elevada lipofilia)

Este agente es sustrato principalmente de CYP3A4, con lo cual siempre reducirá sus concentraciones ante redistribuciones del gasto cardíaco que retiren sangre del riñón en beneficio de la región esplácica (Eiraldi et al., 2008). Dado el estrecho margen terapéutico que presentan estos fármacos inmunosupresores y la abundante medicación que reciben los pacientes trasplantados, hace que habitualmente se produzcan interacciones medicamentosas que podrían afectar no solo la distribución del gasto cardíaco sino también la propia actividad enzimática (Eiraldi et al., 2004, Vázquez et al., 2002).

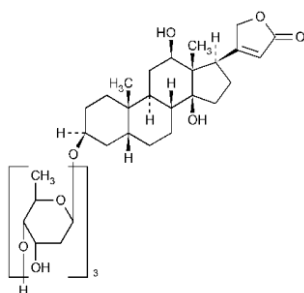
Vancomicina es un antibiótico que no se elimina por metabolización dada la importante hidrofiliidad que le proporcionan determinados sustituyentes (ver fórmula estructural), lo cual impide que penetre a las células en extensión razonable para una buena difusión a tejidos profundos, como el sistema nervioso central (Boronat et al., 2005, Vázquez et al., 2008, 2011). Esta baja permeabilidad evita asimismo que pueda eficientemente reabsorberse a nivel de los túbulos renales y acabe excretándose en orina. Sin embargo sufre las mismas consecuencias aquí comentadas debido a las redistribuciones del flujo sanguíneo ocasionadas por la insuficiencia renal.



Vancomicina

Vancomicina se excreta por vía renal, presentando una pequeña eliminación no renal presuntamente por secreción hacia el tracto intestinal. Por consiguiente, una reducción del flujo sanguíneo hacia los riñones trae como consecuencia una reducción de su clearance. Sin embargo, los datos contenidos en [Rodvold et al. \(1988\)](#) informan una dispersión creciente del clearance no renal a medida que el clearance de creatinina se reduce, delatando un paulatino incremento del mismo. Se calcula un incremento del clearance no renal de Vancomicina de 26% en promedio. Esto significa que  $f_{GC\text{ esplácnico}}$  aumentaría un 26%, lo cual se aproxima al aumento de caudal que padecerían todos los órganos si se anulara el riego renal y repartiera al resto en la proporción actual de un individuo en reposo (ver tabla 5.1, 900 mL en 4100 mL). Se sabe por otro lado que la insuficiencia renal total (pacientes en hemodiálisis) provoca más cambios que los referidos a redistribución del gasto, y por este motivo algunas de las afirmaciones hechas pueden alterarse en estos casos ([Launay-Vacher et al., 2002](#)) debido a otros mecanismos que suceden en la insuficiencia renal crónica ([Lalande et al., 2014](#)), como es la competencia que algunos sustratos no excretados provocarían en los mecanismos de transferencia del fármaco hacia el exterior del sistema.

Sin embargo, el aumento del clearance no renal parece ser un fenómeno que se reitera en otros fármacos cuando el riego sanguíneo por los riñones disminuye. Digoxina es un fármaco que tiene una alta tasa de excreción renal, con minoritaria eliminación esplácnica fruto de su secreción al intestino, mediada por transportadores de eflujo (Pgp), y subsecuente metabolización por la flora microbiana.



Digoxina

A velocidades de filtración glomerular (clearance de creatinina) inferiores a 60 mL/min el clearance no renal de Digoxina comienza a aumentar y a dispersarse más entre los individuos ([Vázquez-Hernández et al., 2009](#)).

Diazepam, en cambio, no modificó su clearance plasmático libre cuando se transitó por todos los estadios de la insuficiencia renal ([Ochs et al., 1981](#)), lo cual sustenta el hecho de que la fracción de gasto cardíaco hepático no se alteraría en las redistribuciones de flujo mencionadas anteriormente. Este hecho pone de manifiesto que la región esplácnica extra-hepática sería la receptora del caudal que proviene de los riñones.

Como conclusión, aquellos fármacos que se eliminan por riñón y por la mucosa intestinal serían los que sufren las consecuencias de los cambios hemodinámicos mencionados.

No existe en la literatura una definición clara respecto a la cuantía de la metabolización intestinal, especialmente en su relación con la metabolización hepática. En general se asume que es en el hígado donde procede la más extensa biotransformación de aquellas moléculas que tanto podrían hacerlo en los enterocitos como en los hepatocitos, en virtud de la existencia de enzimas en ambos sitios. El más intenso tramado capilar que presenta la anatomía hepática quizás explique la mayor chance que tiene una molécula de ser biotransformada en el hepatocito por medio de la enzima CYP3A4, por nombrar la que tiene mayor abundancia en el intestino respecto al hígado (Paine et al., 2006). A los efectos de entender mejor el fenómeno es muy interesante analizar cómo se relacionan entre sí hígado e intestino, tanto anatómica como funcionalmente.

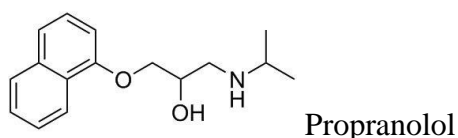
111

Puede observarse en la figura 7.5 que existe una posibilidad de transferencia directa desde hepatocito a enterocito, la cual está mediada por la bilis, hacia donde el fármaco permeó asistido por transportadores de la membrana hepatobiliar. No obstante, este proceso puede no acabar ingresando fármaco a los enterocitos, ya que durante su trayecto por los canalículos biliares podría reingresar a sangre y así devolverse al compartimiento 1. Este mecanismo hace que la metabolización hepática ceda su protagonismo en favor de la metabolización intestinal. Asimismo, permite que las moléculas destinadas a los hepatocitos encuentren una forma alternativa para regresar a la circulación sistémica. Este eventual escape al metabolismo hepático se desarrollará con mayor profundidad en una sección posterior.

Otro proceso a advertir de la figura 7.5 es el que protagonizan terceros órganos de la región esplácica (estómago, páncreas), entregando moléculas a los enterocitos cuando secretan sus jugos (gástrico y pancreático) al tubo digestivo. Si no ocurriesen tales secreciones, las moléculas acumuladas en dichos jugos volverían al respectivo órgano, tras lo cual regresarán por la circulación portal de la forma como se relató para aquellas que provenían de los enterocitos.

Ambos procesos hacen que la biotransformación por parte de las enzimas intestinales adquiera relevancia. Corresponde mencionar que en las membranas apicales de las células secretoras de estómago y páncreas también se alojan transportadores de eflujo. Las secreciones hacia el tracto digestivo provocan así un incremento de la metabolización intestinal. La secreción biliar, por otra parte, reduce la biotransformación hepática. Fármacos que sean sustratos de transportadores de eflujo, y fármacos ionizables, tienen un componente de metabolización intestinal a ser considerado. Si además fueran sustrato de CYP3A4, la metabolización intestinal pasaría a ser incluso más relevante que la metabolización hepática.

Propranolol es un fármaco cuya basicidad,  $pK_a$  9.42, favorece una amplia distribución hacia el jugo gástrico. Es sustrato del transportador de eflujo Pgp, lo cual lleva a que varias veces cruce la membrana apical de los enterocitos en su intento por reabsorberse. De este modo su permanencia en la mucosa intestinal se alarga, facilitando así su biotransformación por las enzimas allí localizadas. Al igual que las demás sustancias básicas se une con preferencia a la proteína plasmática alfa-1 glicoproteína ácida (Routledge, 1986), la que se halla en una concentración 100 veces inferior a la albúmina. Su unión con dicha proteína es además saturable (Brynne et al., 1998), con lo cual su drenaje desde los enterocitos no es tan eficiente. La importante recirculación enterohepática que le somete dicho transportador aumenta aún más su contacto con la mucosa intestinal, lo cual determina que la masa de fármaco entrante a la circulación sistémica por vía intestinal sea tan solo el 25% (Duchateau et al., 1986) de la que fuera secretada hacia el estómago.

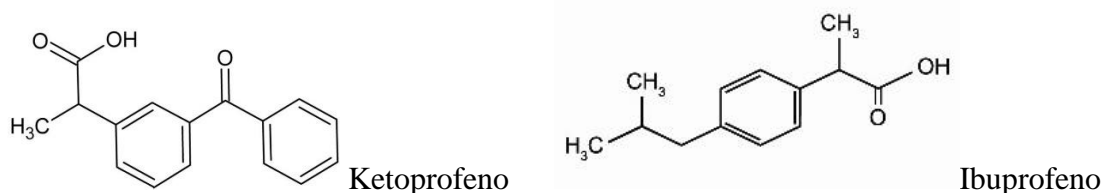




Propranolol es una mezcla racémica de isómeros R (+) y S (-), siendo S-propranolol y el metabolito S-4-hidroxi-propranolol los principios activos. La unión a las proteínas plasmáticas es estereoselectiva, hallándose el isómero S (-) 10% menos libre en plasma que el isómero R (+) (Albani et al., 1984). Las tasas de biotransformación son diferentes según el isómero considerado (Walle et al., 1984).

Es interesante remarcar que Propranolol administrado por vía intravenosa (Paterson et al., 1970, FDA 2010) produce aproximadamente un 45% del conjugado glucurónico en el OH alcohólico, 40% de N-desalquilación con posterior formación de ácido naftoxiláctico, y 15% de 4-hidroxi-propranolol (metabolito activo). En cambio, su administración oral conduce a 15% de conjugado glucurónico, 40% de ácido naftoxiláctico, y 45% de 4-hidroxi-propranolol (Walle et al., 1985). Este dato pone de manifiesto que la hidroxilación del anillo aromático se produce esencialmente en la mucosa intestinal, por medio de CYP2D6, en tanto que la conjugación es llevada a cabo por UGT esencialmente en el hígado. Ácido naftoxiláctico se produce en ambos tejidos pero con mayor extensión en el hígado. La biotransformación presistémica intestinal, cuando se administra por vía oral, reduce la disponibilidad de Propranolol para alcanzar la misma tasa de formación de conjugado de la administración intravenosa. Ocurre lo mismo con la tasa de ácido naftoxiláctico por acción de las enzimas hepática, pero dicha merma se compensa por acción de las enzimas que también están presente en el intestino. Si bien CYP2D6 también se expresa en hepatocito, el transporte que lleva a cabo Pgp por la membrana hepatobiliar resulta clave para que prevalezca la metabolización intestinal sobre la hepática en la formación de 4-hidroxipropranolol. Si no fuera por la secreción gástrica de Propranolol este metabolito se habría producido en cantidades insignificantes con la administración intravenosa (Paterson et al., 1970).

No es necesario que un fármaco sea sustrato de transportadores de eflujo para aumentar el metabolismo intestinal. Ketoprofeno e Ibuprofeno pertenecen a una familia de compuestos derivados del ácido arilpropiónico, utilizados como analgésicos y antiinflamatorios.

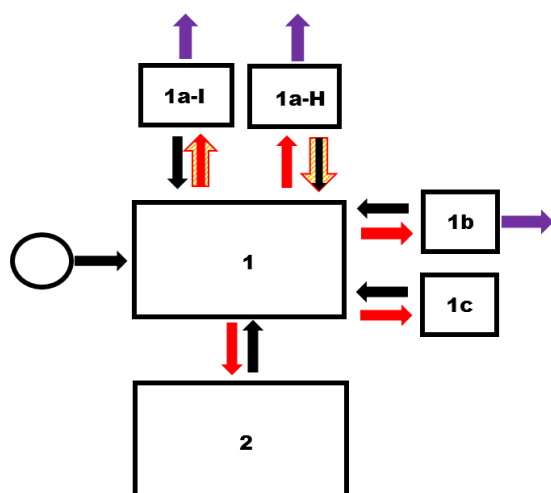


También presentan isomería óptica. Una característica relevante es que los isómeros R (-) se convierten en el organismo en los enantiómeros activos S (+), con tasas de conversión que varían según el fármaco (Ketoprofeno 10%, Ibuprofeno 60%). Por ser ácidos carboxílicos tienen facilidad para distribuirse hacia el jugo pancreático. El pH allí es prácticamente una unidad mayor que el pH sanguíneo, y por tal motivo se concentran en él. Cuando se ingiere comida y ésta llega al duodeno junto con el quimo gástrico, se produce el vertimiento de jugo pancreático. De este modo, los fármacos entran a los enterocitos desde la cara luminal. La importante carga de moléculas que ingresan repentinamente al enterocito por una cara que no es habitual permear desde la sangre, ya que ininterrumpidamente lo vienen haciendo por la cara basal, provoca que los procesos de conversión que allí tienen lugar se incrementen.

Este aumento de la tasa de conversión de R en S fue puesto en evidencia cada vez que los individuos comen (Lorier et al., 2016a, Ding et al., 2007, Jamali et al., 1988). No está claro cuán extensa será la conversión a nivel intestinal, ya que el proceso también ocurre en el hígado, pero sin duda que su participación en el global sistémico no es nada despreciable (Fagiolino et al., 2017a).

Estos ejemplos son suficientes como para concluir que la difusión de fármaco desde el medio interno hacia la luz del tracto digestivo, sea por medio de transportadores de membrana o por diferencias termodinámicas pH-dependientes que promuevan dicho transporte, hace que la mucosa intestinal reciba más moléculas y pueda biotransformarlas. Si la difusión ocurriese desde el hígado, no solo se aumentaría la tasa de metabolización intestinal, sino además se reduciría la tasa de metabolización hepática.

Si volviéramos a simplificar el modelo de la figura 7.5, presentando ahora a intestino e hígado como órganos independientes, llegaríamos a lo que muestra la figura 7.6. Donde las secreciones promoverían un aumento de la transferencia hacia el intestino (1a-I) y un aumento del retorno hacia la circulación sistémica (compartimiento 1) desde el hígado (1a-H).



**Figura 7.6** Simplificación del modelo de la figura 7.5 mostrando la contribución que realiza el transporte de eflujo, incrementando la transferencia de fármaco hacia el intestino e incrementando su devolución a la circulación sistémica desde el hígado.

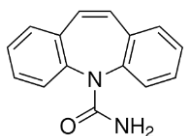
Es necesario puntualizar que la simplificación realizada en la figura 7.6 asume que al compartimiento 1a-I entran todas aquellas moléculas intactas que efectivamente ingresaron al enterocito, sea directamente desde la circulación sistémica o desde los hepatocitos sin previa metabolización. Significa entonces que en dicho compartimiento solo tiene lugar la acción de enzimas intestinales. En cambio, las moléculas que ingresan al hepatocito pudieron haberlo hecho directamente desde la circulación sistémica o desde los enterocitos sin previa biotransformación. Por lo que en el compartimiento 1a-H solo se someterán a la acción de enzimas hepáticas.

## Inducción e inhibición de la eliminación

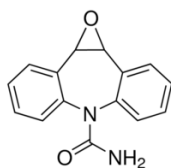
Algunas sustancias actúan sobre el organismo provocándole un aumento o una disminución de su capacidad metabólica. La forma más conocida de aumentar el metabolismo es induciendo la expresión de enzimas. Consiste de un complejo mecanismo que tiene como inicio la unión del fármaco a un determinado receptor celular, para luego producir un aumento de la transcripción nuclear de una determinada zona del DNA, una mayor producción de RNA mensajero codificante de determinada enzima, y finalmente la mayor síntesis de tal proteína en el ribosoma de las células donde se actuó. De esta misma manera opera la inducción de transportadores de membrana.

Algunos fármacos tienen la propiedad de inducir su propio metabolismo. Por tal motivo, el uso crónico de los mismos trae aparejado un sistema que va cambiando su clearance en el transcurso del tratamiento, hasta estacionarse en un valor que lo determina definitivamente. En este momento se alcanza el estado estacionario de concentraciones, que obviamente no coincide con aquél previsto tras una primera dosis, ya que el clearance no resulta el mismo al final de las múltiples dosis administradas. Como se entenderá, el aumento del clearance (por efecto autoinductivo) responde a las concentraciones de fármaco que se van alcanzando en los sitios donde se encuentran los receptores de la acción inductiva. Esta situación es muy similar al caso de una acción farmacodinámica. El proceso no sigue indefinidamente, ya que el propio aumento de clearance limita el ascenso de las concentraciones. Si se aumentara la dosis diaria que recibe el paciente, la concentración final de estado estacionario volvería a modificarse, pero de un modo no lineal con concavidad negativa en relación a la dosis (referirse a la figura 4.7, capítulo 4).

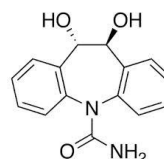
La autoinducción del metabolismo también puede lograrse aumentando la expresión de transportadores de eflujo, tal como se infiere para aquellos fármacos que se biotransforman de manera preponderante a nivel intestinal (sustratos de CYP3A4). Un fármaco anticonvulsivante utilizado en el tratamiento de la epilepsia, Carbamazepina, muestra la interesante combinación de inducir enzima (CYP3A4) y transportadores (Pgp y MRP2). El metabolito resultante, Carbamazepina-10,11-epóxido, también es anticonvulsivante, y como resultado de este proceso de inducción sufre un aumento de biodisponibilidad, pero también aumento de clearance, dado que Carbamazepina también induce a la enzima epóxido hidrolasa, la cual se encarga de su metabolización para rendir Carbamazepina-10,11-dihidrodiol (Fagiolino et al., 2006b). El mecanismo transcripcional de inducción no opera de forma inmediata, observándose el aumento del clearance recién entre 24 y 48 horas después de administrada la dosis (Maldonado et al., 2011).



Carbamazepina



Carbamazepina-10,11-epóxido

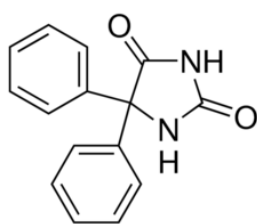


Carbamazepina-10,11-dihidrodiol

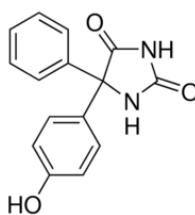
Otros fármacos son inhibidores del metabolismo. Algunos de su propia biotransformación. Ciclosporina resulta el más típico exponente, inhibiendo tanto la enzima que lo biotransforma como el transportador de eflujo que aumenta el rendimiento enzimático. También aquí CYP3A4 y Pgp son los involucrados. El mecanismo de la acción inhibitoria respecto a la enzima también es de tipo transcripcional, pero en sentido opuesto al descrito anteriormente. Se produce una disminución de RNA mensajero que codifica la síntesis de CYP3A4 (Bai et al., 2004). En cambio, la inhibición de Pgp operaría de un modo no transcripcional, por simple saturación del transportador. La consecuencia de ambas acciones es que durante el transcurso de un tratamiento crónico el clearance de Ciclosporina se reduce paulatinamente. Dado que las enzimas juegan un rol fundamental en la defensa de los individuos frente a una eventual toxicidad de xenobióticos, el organismo procura resistirse a un proceso que le va generando vulnerabilidad, y como reacción activa un mecanismo de sobreexpresión de transportadores de eflujo, en este caso Pgp, para quitar del interior celular a los probables agentes causantes de la inhibición enzimática. En suma, la autoinhibición del metabolismo de Ciclosporina no perdura mucho tiempo (Eiraldi et al., 2008).

El antagonismo competitivo constituye un mecanismo muy frecuente de inhibición, tanto de enzimas como del transporte a través de membranas. Se observa mucho entre fármacos, o entre sustancias de origen natural y fármacos, siendo la base de muchas interacciones farmacocinéticas.

El modelo de la figura 7.6 permite abordar aquellas situaciones donde prevalece la metabolización hepática, aun cuando el fármaco sea sustrato de transportadores de eflujo y la enzima que lo biotransforma esté presente tanto en intestino como en hígado. Tal puede ser el caso de enzimas cuya expresión intestinal sea bastante menor que en hígado, o cuando la actividad esté cerca de su máximo. Un interesante caso lo presenta la Fenitoína, fármaco anticonvulsivante con similar perfil antiepiléptico e inductivo que Carbamazepina. La principal enzima involucrada en su metabolización es CYP2C9. Podría estimarse que el clearance de Fenitoína se compone de 80% de biotransformación hepática, 18% de biotransformación intestinal, y 2% de excreción renal (Fagiolino et al., 2014a). Cerca del 90% de la dosis se metaboliza formando p-Hidroxifenil-5-fenilhidantoína (pHPPH) (Thorn et al., 2012), vía la formación de un intermediario arenóxido altamente reactivo. El metabolito pHPPH (especialmente el isómero S) se conjuga a través del OH fenólico con ácido glucurónico, y el glucurónido se excreta del organismo. Otros metabolitos de menor abundancia complementan el patrón metabólico que sigue la Fenitoína.



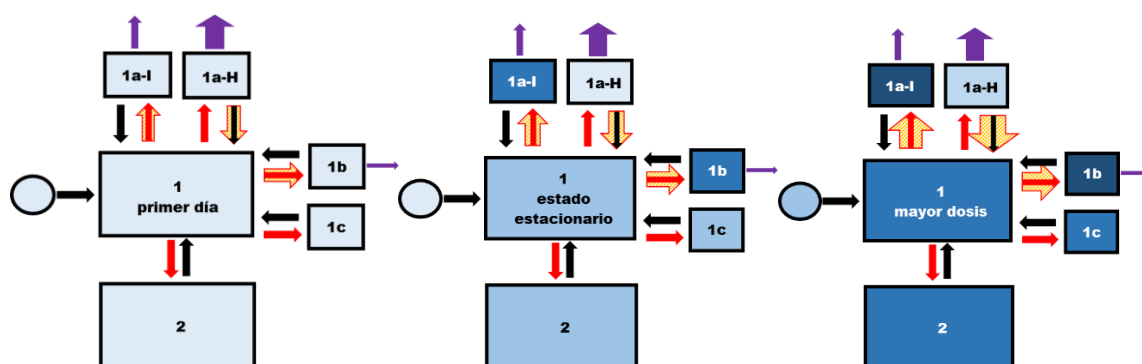
Fenitoína



p-Hidroxifenil-5-fenilhidantoína

La capacidad de inducir enzimas y transportadores por parte de Fenitoína puso en entredicho la causa que tradicionalmente se ha esgrimido para explicar su cinética de Michaelis-Menten, habiéndose propuesto un mecanismo alternativo a la saturación enzimática (Fagiolino et al., 2011a, Fagiolino et al., 2017b). Este mecanismo alternativo se sustenta en la sola capacidad de inducir la expresión de Pgp y MRP-2 en diferentes tejidos (Alvariza et al., 2014a y 2013), especialmente en la membrana hepatobiliar. Es necesario advertir que la cinética de Michaelis-Menten no requiere como premisa la saturación enzimática, sino una acción depuradora cada vez menos eficiente a medida que se aumenta la concentración de sustrato. A medida que aumenta la concentración de Fenitoína al interior del hepatocito se activa la expresión de transportadores que llevan a la molécula fuera de él, algunas llegando al intestino, pero otras volviendo a la circulación sistémica por medio de reabsorciones desde la luz de los canalículos biliares. Esto en definitiva emula lo que sería un aumento de concentraciones en las inmediaciones de la enzima como resultado de no poder depurar al fármaco con el mismo grado de eficiencia. El resultado final sería un hepatocito con menor concentración y un plasma sanguíneo con mayor concentración de la prevista.

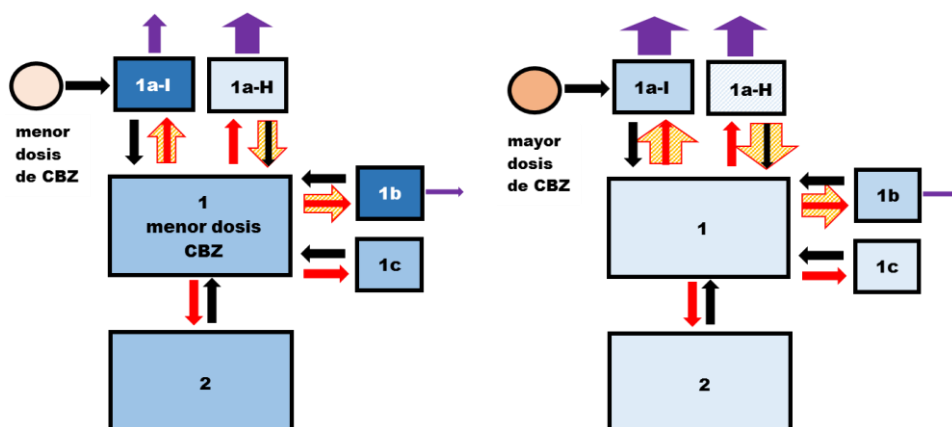
La figura 7.7 ilustra cómo evolucionaría el sistema Fenitoína-individuo si se tuviera solo en cuenta la inducción de transportadores de eflujo, pasando de una primera dosis hasta alcanzar el estado estacionario con determinada posología, y pasando luego al estado estacionario de una posología con mayor dosis (Fagiolino et al., 2014a). Los sistemas con diferentes clearances son fruto de las diferentes contribuciones de los clearances parciales, que a su vez responden a las diferentes concentraciones intracelulares de fármaco en cada tejido donde se expresan transportadores de membrana. Puede notarse cómo el clearance hepático se reduce al pasar de un sistema al siguiente, en tanto que los clearances intestinal y renal aumentan, por simple obra de modificaciones en las flechas de transferencias entre compartimiento central y sub-compartimientos periféricos cercanos.



**Figura 7.7** Efecto inductivo sobre transportadores de eflujo al pasar desde el primer día de administración (izquierda) hasta el estado estacionario de una determinada posología (medio), y luego al estado estacionario de una posología con mayor dosis (derecha). Notar el engrosamiento del halo amarillo de las flechas. Las diferencias de colores entre compartimientos en cada uno de los sistemas indican la diferente concentración de fármaco fruto del transporte.

Muy diferente sería la inducción, y por ende la reducción del clearance, si la administración en vez de ser intravascular fuese oral. Piénsese en la alta concentración local que se alcanzaría en intestino e hígado cuando la dosis fuese oral (ingreso por 1a-I de la figura 7.5, donde se tiene en cuenta la entrada al hígado durante el primer pasaje por el órgano).

Resulta interesante analizar el resultado que se informa en la bibliografía respecto a la inducción que produjo Carbamazepina sobre Fenitoína. En los casos allí estudiados sólo Carbamazepina sería el artífice del cambio, ya que la posología de Fenitoína permaneció incambiada. Se han observado que en algunos pacientes la adición de Carbamazepina llevó a una disminución del clearance de Fenitoína (Zielinski et al., 1985), pero en otros se aumentó el clearance (Zielinski & Haidukewych, 1987), revelando que en algunos casos la inducción enzimática a nivel intestinal fue quizás de tal magnitud que la translocación de Fenitoína desde hígado a intestino no condujo a un menor clearance global, sino al contrario, la mayor actividad enzimática intestinal eliminó más moléculas que aquellas devueltas a la circulación sistémica desde el hígado. Hay que considerar que Carbamazepina (CBZ) solamente se puede administrar por vía oral, y por consiguiente las concentraciones locales a nivel intestinal podrían inducir más intensamente tanto la expresión enzimática como la de los transportadores de eflujo en el mismo enterocito, haciendo aún más eficiente la depuración de Fenitoína en el intestino (figura 7.8).



**Figura 7.8** Posible efecto de Carbamazepina (CBZ) sobre el transporte de Fenitoína y su depuración enzimática. Nótese que el aumento de dosis de CBZ, y por ende sus concentraciones locales y sistémicas, incrementan sensiblemente la depuración intestinal (mediada por biotransformación) y renal (mediada por secreción) de Fenitoína, pudiendo revertir en algunos casos la eventual reducción del metabolismo hepático por aumento del retorno a la circulación sistémica.

Una cuestión importante a despejar es porqué Fenitoína cuando se administra por vía oral no produce un eventual aumento de su propio metabolismo intestinal tal como lo podría lograr Carbamazepina. Para ello hay que considerar que Carbamazepina no es sustrato importante de CYP2C9 y CYP2C19, pero Fenitoína al serlo, podría sin duda saturar la capacidad limitada de biotransformación de tales enzimas a nivel intestinal (Eadie et al., 1976, Jusko et al., 1976, Lin, 1994) en oposición con la inducción de dicha enzima por acción del propio fármaco (Cusack et al., 1987, Dickinson et al., 1985).

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{V_{MAX} \cdot C}{K_m + C} = -\frac{\left(\frac{V_{MAX}}{V}\right) \cdot X}{K_m + C} = -k \cdot X \quad [\text{Ecuación 7.15}]$$

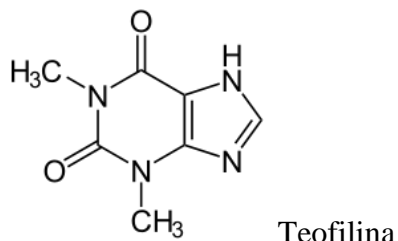
Un aumento de dosis de Fenitoína trae aparejado un aumento de la concentración local de fármaco, lo cual producirá una sobreexpresión de enzimas. Con ello se incrementa  $V_{MAX}$  (por aumento en el número de enzimas) y  $K_m$ , en las mismas proporciones, dado que será necesaria una concentración proporcionalmente mayor para que se logre la mitad de la nueva velocidad máxima de eliminación. La constante de velocidad de eliminación  $k$  (ilustrada como flecha violeta saliendo de 1a-I en la figura 7.7) podría mantenerse constante en la medida que hubiese también proporcionalidad entre el aumento de  $C$  y de tales incrementos en las constantes de la ecuación 7.15. Esto es imposible verificarlo, pero es muy probable que el aumento de la concentración intestinal de Fenitoína, activador de la sobreexpresión enzimática, actúe también como freno para que no aumente la constante de velocidad de biotransformación intestinal. Este doble juego de posible saturación y posible inducción enzimática a nivel intestinal podría conducir a un resultado neutro, y dejar que el bypass hepático producido gracias a la inducción de transportadores de eflujo se erija como el mecanismo preponderante que explica la cinética no lineal de tipo Michaelis-Menten que presenta la Fenitoína.

Así entonces, la ecuación de Michaelis-Menten será tan válida en estas circunstancias como en aquella donde la saturación enzimática hubiese sido la causa de la respuesta no lineal. La metabolización hepática se mantiene como principal ruta de eliminación de Fenitoína, ya que tanto la biotransformación intestinal como la excreción renal quedarían restringidas a una minoritaria participación. La tan aplicada ecuación de Michaelis-Menten para la eliminación de Fenitoína mantiene total vigencia y utilidad, tanto en el ajuste de posologías antiepilépticas como en el pronóstico de concentraciones de estado estacionario (Fagiolino, 1990a, Fagiolino & Stareczek, 1990b, Fagiolino et al., 1991). Los valores de las constantes  $V_{MAX}$  y  $K_m$  deben, no obstante, ser cuidadosamente evaluadas en aquellos momentos donde la inducción haya quedado ya establecida, y no mientras se están procesando los cambios transcripcionales que llevarán a la sobreexpresión de los transportadores de eflujo.

La saturación enzimática parece estar más conectada con los procesos de biotransformación a nivel intestinal que con aquellos a nivel hepático, esencialmente cuando altas concentraciones de fármaco se acumulan en los enterocitos. Estos fenómenos son muy habituales, como veremos en un capítulo siguiente, mientras se producen los masivos ingresos de moléculas tras la administración por vía oral.



Otro fármaco que ha merecido atención respecto a la ocurrencia de una cinética de eliminación de Michaelis-Menten, aun en dosis intravenosa, es Teofilina ([Weinberger & Ginchansky, 1977](#), [Lesko, 1979](#), [Orosa et al., 1993](#), [Fagiolino et al., 1994](#)), broncodilatador muy utilizado en el pasado para el tratamiento del asma.



Más que una verdadera saturación de la enzima CYP1A2, principal responsable de la biotransformación hepática de Teofilina (90% de la eliminación total), sería su acción vasoactiva la que provocaría un clearance concentración-dependiente. En efecto, se ha demostrado que su antagonismo competitivo sobre el receptor de adenosina podría afectar el riego sanguíneo hepático ([Ezzat & Lauth, 1987](#), [Brizzolara & Burnstock, 1991](#)), dado que la adenosina cumple un rol preponderante en la autorregulación de su flujo sanguíneo, en virtud de actuar como agente modulador del calibre arterial hepático en respuesta a una eventual vasoconstricción de las arterias mesentéricas, y por consiguiente del flujo sanguíneo que llegaría al hígado por la vena porta. Por otra parte, la Teofilina provocaría además una vasoconstricción esplácica, entre otros territorios, mediada por catecolaminas con acción simpática, vía receptores alfa ([Taddei et al., 1990](#)), con excepción de aquellos tejidos en donde las acciones simpáticas son mediadas por receptores beta (miocardio, músculo esquelético). Asimismo, a nivel renal actuaría directamente impidiendo la acción vasoconstrictora que allí produce la adenosina ([Rutherford et al., 1981](#)). En resumen, la menor fracción de gasto cardíaco hepático traería como consecuencia un menor clearance de Teofilina, pese a incrementarse el clearance renal, cuya significación original ya era minoritaria (10% de la eliminación total).



## Capítulo 8: EXCRECIÓN

Determinados órganos están separados del medio externo por una capa de células a través de la cual los fármacos pueden salir al exterior. Dicho proceso se denomina secreción. No obstante, y dada la continuidad que presenta dicha barrera a lo largo de un determinado trecho, que puede ser corto o largo dependiendo del órgano, el fármaco puede volver al medio interno mediante un proceso que llamamos reabsorción, para diferenciarlo de aquella primera vez que ingresó al sistema (absorción). En lo que llevamos analizado no se habló de absorción, dado que las moléculas no ingresaron haciendo uso de procesos naturales, sino como consecuencia de una acción voluntaria y mecánica, tal como la inyección intravascular rápida o la perfusión intravascular a velocidad constante.

En consecuencia, salida y regreso pueden ser considerados como parte de un intercambio, al igual que ocurre entre la sangre y cualquier tejido. Estos procesos conforman así la fase de distribución. El exterior se incorpora como un compartimiento más del organismo en la medida que secreción y reabsorción sean procesos continuos. Ocurre que no todo lo secretado podría terminar regresando al medio interno. Esta diferencia de cantidades es lo que da contenido a la excreción. Otro hecho particular de la secreción, y de la reabsorción, es que no proceden con igual velocidad a lo largo de la barrera que separa medio interno de medio externo. No hay mejor forma de comprenderlo que analizando algunos órganos y sus respectivas membranas de intercambio con el exterior.

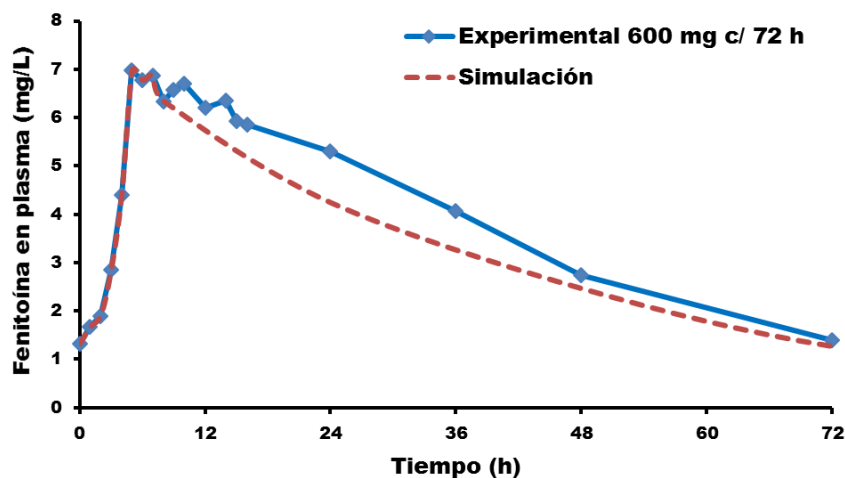
### Secreciones y reabsorciones intestinales

El intestino es el órgano cuya barrera de separación con el medio externo presenta la mayor longitud, incluso mayor que la piel, debido a los abundantes pliegues, vellosidades y microvellosidades que presenta la mucosa intestinal. Hacia la luz de la cavidad intestinal llegan secreciones no solamente originadas en las propias células del intestino, sino también originadas en otros órganos como el estómago, el páncreas, y la vesícula biliar, los cuales vierten sus jugos al duodeno. Excepto el jugo gástrico, los otros presentan un pH más alcalino que la sangre, por lo cual aquellos fármacos cuyo pKa promueva un reparto preferencial hacia ellos tendrían un volumen plasmático de distribución mayor que la simple suma de volúmenes físicos de plasma y de los respectivos jugos. Si a ello sumamos la contribución de un eventual transporte facilitado desde el plasma hacia el lumen, llevado a cabo por los transportadores que se alojan en las membranas basal y luminal de las mucosas de cada órgano, tal volumen de distribución sería aún mayor para fármacos que son además sustratos de dichos transportadores.

La Fenitoína, como ya ha sido mencionado, es sustrato de transportadores de eflujo, y por consiguiente se acumula en la luz de los conductos pancreáticos, al igual que en la bilis. La sobreexpresión inducida por la propia droga hace que la acumulación sea aún mayor. Por poseer un pKa de 8.33, logra que haya una importante migración desde la sangre durante la

formación de ambos jugos dadas sus diferencias de pH con la sangre (pH=8.6 en jugo pancreático y pH=8.1 en bilis recién producida por el hígado) (Ball, 1930, Milne et al., 1958, Takeshima et al., 1977). Por consiguiente, la secreción de Fenitoína hacia el lumen intestinal es significativamente mayor cuando se estimulan las secreciones pancreáticas y biliares, como por ejemplo tras la ingesta de comidas. Este fenómeno circunstancial eleva la cantidad secretada, y subsecuentemente la cantidad reabsorbida, observándose por momentos picos de concentraciones plasmáticas en períodos de franca eliminación del fármaco.

La figura 8.1 muestra el perfil plasmático de estado estacionario tras una dosis oral de 600 mg de Fenitoína cada 72 h (Alvariza et al., 2014b). Puede apreciarse cómo una simulada curva de concentraciones exenta de picos secundarios deja por encima pequeños perfiles que responderían a cada ingreso de dosis suplementaria fruto de las mencionadas recirculaciones. Este fenómeno abre la controversia de si tales aportes suplementarios de concentración serían la consecuencia de un clearance reducido o de una biodisponibilidad aumentada (supra-biodisponibilidad). La lógica conclusión sería un clearance disminuido, dado que en el hipotético caso de administración intravenosa, donde la biodisponibilidad es 100% no se concebiría un ingreso mayor a la dosis que realmente se inyecta. Sin embargo, si se asumiera que la Fenitoína acumulada en los reservorios pancreáticos y biliares, como consecuencia de la sobreexpresión de transportadores, estuviese ya eliminada del sistema, reincorporarla en los respectivos ciclos de reabsorción sería como recibir suplementarias dosis en los momentos que siguen a la ingesta de comidas. En este contexto la supra-biodisponibilidad adquiere una significación práctica.

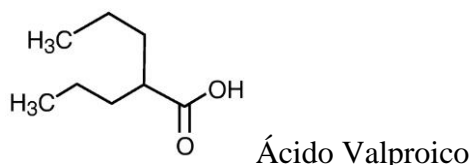


**Figura 8.1** Concentración plasmática de Fenitoína en estado estacionario luego de administrar oralmente 600 mg cada 72 horas. La curva de trazo discontinuo deja por encima probables reabsorciones de fármaco desde el tracto intestinal.

De todas formas, y sin reiterar el punto, por efecto de la sobreexpresión de transportadores de eflujo el sistema redujo su clearance, en virtud de la quita de moléculas que se hizo a los hepatocitos y que se devolvió a la circulación sistémica. No obstante, también por el mismo

fenómeno de sobreexpresión algunas moléculas quedaron compartimentadas en un sitio desde donde repentinamente se volcaron a la luz intestinal, y luego reingresaron a la circulación sistémica. A partir de la figura 8.1, se puede estimar esta contribución en 10-15%.

Otro ejemplo de picos secundarios generados por secreciones y reabsorciones intestinales lo presenta el Ácido Valproico, antiepiléptico de amplio uso en terapéutica.

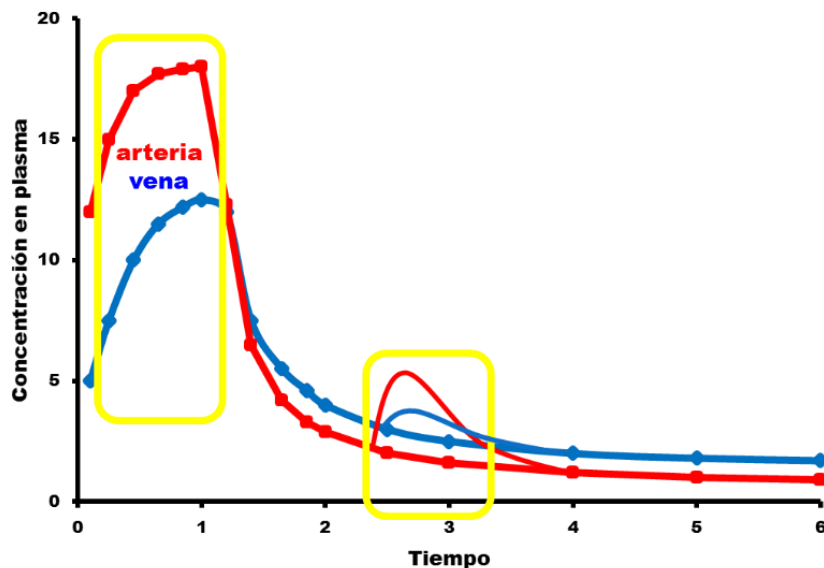


Debido a la mayor alcalinidad de las secreciones que vierte la mujer al duodeno (Tuo et al., 2011) y debido a la mayor expresión de transportadores MRP2 que posee en la membrana hepatobiliar, pudo ponerse de manifiesto en este sexo la recirculación de Ácido Valproico (Ibarra et al., 2013).

Sin embargo, observar picos secundarios en perfiles plasmáticos venosos por causa de recirculaciones sangre-intestino-sangre no es tan sencillo, a menos que se produzca una acumulación apreciable en algún reservorio antes de volcarse al intestino. En general los vertimientos desde páncreas se producen a medida que se va formando el jugo pancreático, por lo que la dosis que podría reingresar se diluye en el tiempo, haciendo que el pico de concentración sea muchas veces imperceptible. En general los picos secundarios más visibles responden a otro mecanismo que discutiremos al tratar la administración oral de fármacos.

En la vesícula biliar, en cambio, se produce una importante concentración de los solutos secretados con la bilis desde el hígado, debido a la reabsorción continuada de agua a desde la vesícula biliar. La concentración de solutos en la vesícula se hace apreciable para aquellas moléculas cuya hidrofilia les impide acompañar al agua durante su reabsorción por la membrana vesical.

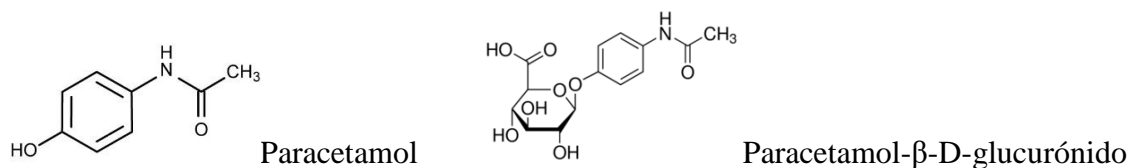
Más sensible a los ingresos de fármaco es el tramo arterial de la gran circulación. La figura 1.16 del capítulo 1 mostraba cómo el ascenso de concentraciones en arteria era más empinado que en vena. Esto se debe a que el volumen de sangre arterial es bastante inferior al volumen venoso, con lo cual se logra aumentar la concentración del soluto. En segundo lugar, la importante difusión capilar hacia el tejido quita moléculas de la circulación, con lo que se reduce aún más la concentración de fármaco en vena.



**Figura 8.2** Perfiles de concentración de fármaco en arteria y en vena tras la administración de una dosis a velocidad constante durante 1 hora y luego de ocurrida una nueva entrada de fármaco al sistema, fruto de un proceso de secreción y reabsorción.

La figura 8.2 ilustra lo que acontecería si un nuevo ingreso de moléculas se registrara cuando los perfiles arteriales y venosos se encontrasen en fase de neta eliminación. El segundo pico plasmático en arteria se vería más pronunciado que en vena.

Algunos fármacos se secretan al intestino por la bilis como moléculas inalteradas y/o como conjugados glucurónidos. Éstos a su vez son hidrolizados por la flora microbiana intestinal y el fármaco liberado vuelve a absorber. Esta es una particular forma de intercambio entre medio interno y medio externo, donde se pasa por un estadio de biotransformación y posterior reconversión del precursor. Este complejo mecanismo ha sido verificado en fármacos que presentan grupos funcionales conjugables con ácido glucurónico, tal el caso de Paracetamol (Vázquez et al., 1993a), el cual contiene un grupo OH fenólico fácilmente conjugable.



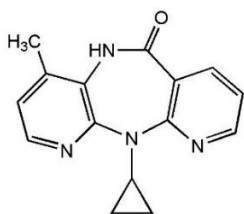
Finalmente, hay que mencionar que algunos fármacos pueden secretarse al intestino pero su hidrofilia es tal que el proceso de reabsorción se enlentece. Si la secreción tuviese lugar en el duodeno quedaría un tramo aún largo para permitir la reabsorción, aunque fuese lentamente. No obstante, si la hidrofilia fuera suficientemente elevada, buena parte de lo secretado acabaría excretándose con las heces. Si la secreción ocurriese a través de la mucosa de las últimas porciones del intestino delgado, donde abunda la presencia de transportadores de eflujo, una parte no despreciable podría también perderse por excreción dado que en el

intestino grueso la permeación hacia el medio interno no es tan intensa como en el intestino delgado.

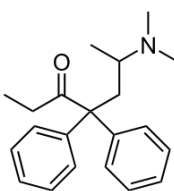
### Secreción gástrica y reabsorción intestinal

La secreción de moléculas hacia la cavidad estomacal es un proceso muy importante dado que muchos fármacos son básicos, y por tanto capaces de ser transferidos al jugo gástrico. Tiene además la particularidad de que podrían ser acumulados en el lumen estomacal por un tiempo suficiente, ya que la absorción desde allí a través de la mucosa gástrica no es relevante, lo cual permitiría alcanzar dosis que podrían originar picos plasmáticos incluso visibles desde la sangre venosa una vez reabsorbidas a través de la mucosa intestinal, siempre que no sufrieran pérdidas por metabolismo tanto en la luz estomacal como en el intestino. Otro hecho a tener en cuenta es la amplia gama de moléculas que pueden ser vertidas junto con el jugo gástrico en virtud de su muy ácido pH, logrando así un gradiente con el plasma que podría arrastrar consigo moléculas no tan básicas, como Nevirapina ( $pK_a = 2.8$ ) (Ibarra et al., 2014). Es curioso advertir en la bibliografía lo poco destacado que ha sido la secreción gástrica de fármacos (Shore et al., 1957, Milne et al., 1958), y menos aún la referencia a posibles recirculaciones sangre-tracto gastrointestinal-sangre.

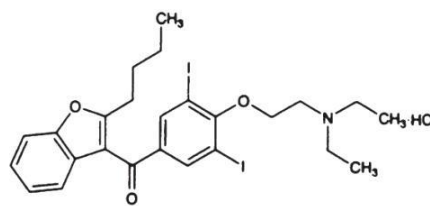
Se ha dicho en capítulos previos que en general la modelización de sistemas no asigna más de cuatro compartimientos, debido esencialmente a dificultades metodológicas para distinguir diferentes territorios del organismo durante el transcurso de sus rápidas fusiones con el plasma. Los fármacos que mostraron mayor número de compartimientos han sido aquellos con propiedades básicas: Amiodarona, Metadona (Lynn et al., 1976), entre otros. Todos ellos con largas semividas. Una explicación muy convincente es la importante recirculación que presentan por vía de la secreción gástrica, provocando múltiples picos a lo largo de los días, los cuales incrementan la semivida y generan una falsa apreciación de compartimiento periférico profundo (Riva et al., 1982).



Nevirapina



Metadona

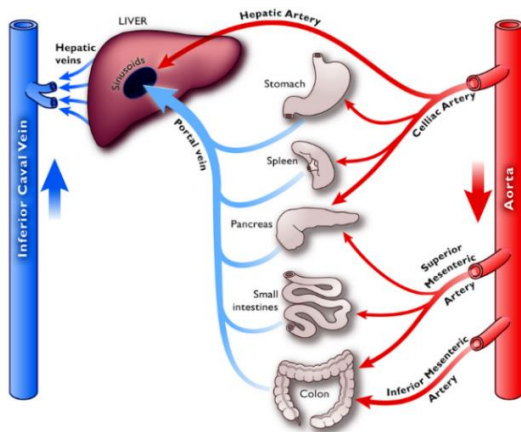


Amiodarona

Tanto la secreción gástrica, como la pancreática e intestinal, son dependientes de una serie de señales de origen neurógeno y hormonal, los cuales estimulan los procesos de formación de jugos y de sus secreciones, como respuesta a la presencia de alimentos, o a la percepción de que éstos serán ingeridos. Entre las consecuencias de dichas señales está la activación de los procesos de acidificación (en el caso gástrico) o de alcalinización (en el caso pancreático), además de activarse el suministro sanguíneo trayendo consigo la materia prima que permitirá la formación de tales jugos. Entre los insumos se destaca el agua aportada por la sangre. Por

consiguiente, el gasto cardíaco y la fracción de gasto cardíaco destinado a cada órgano, en su correspondiente momento, resulta clave para entender la transferencia de los fármacos hacia los respectivos jugos digestivos (Thompson & Vane, 1953, Jacobson, 1963, Jacobson et al., 1966).

La figura 8.3 resume la circulación esplácnica. Los órganos se encuentran irrigados de modo tal que la sangre se distribuye entre los diferentes tramos del tracto digestivo siguiendo el avance del bolo alimenticio.



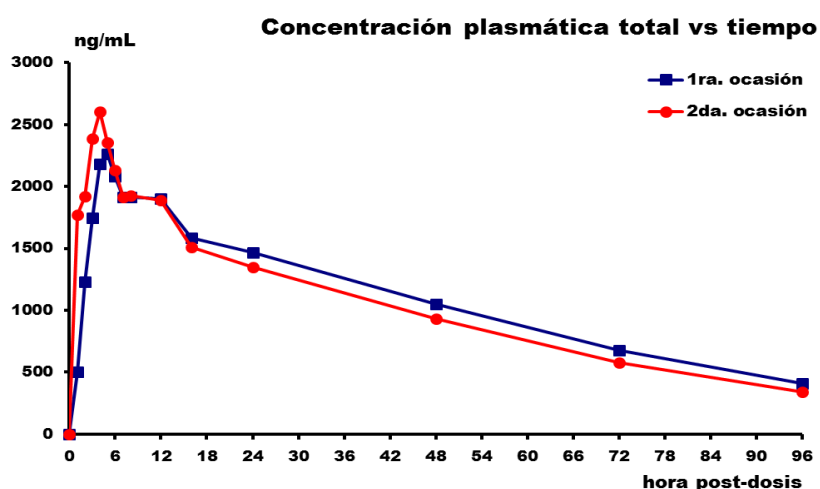
**Figura 8.3** Riego sanguíneo esplácnico donde el caudal recibido por cada órgano se modifica en función de la actividad que le corresponde realizar tras la ingesta de una comida [<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1943356>].

Es interesante advertir cómo las venas que drenan desde estómago y páncreas mutuamente amortiguan el enérgico cambio de pH sanguíneo que se produce tras la formación de sus respectivos jugos.

Dada la importante vasodilatación producida ante el consumo de oxígeno que los órganos del tracto digestivo realizan cuando digieren los alimentos, el corazón aumenta su frecuencia de latidos a los efectos de evitar una severa caída de presión. Con ello no solo se preserva la presión sino que además se acelera el recambio de oxígeno / anhídrido carbónico con el exterior. El aumento del riego sanguíneo esplácnico luego de comer está íntimamente ligado al aumento del gasto cardíaco, el cual alcanza un 35% en término medio, llegando a máximos de 70% (Waal et al., 1990). La activación simpática que sobreviene tras la ingesta de comida provoca redistribución de caudales desde zonas extra-esplácnicas, disminuyendo fracciones de gasto cardíaco aunque mantengan el mismo caudal absoluto (por ejemplo en riñones, Muller et al., 1992), así como redistribuciones a la interna de la región esplácnica, las cuales van adaptándose al turno con el que cada órgano se incorpora a la actividad (Kearney et al., 1995). No obstante se active el sistema nervioso simpático, la fracción de gasto cardíaco esplácnico no se reduce, sino que se incrementa, primando el efecto

vasodilatador de la intensa actividad bioquímica frente al efecto vasoconstrictor de catecolaminas vertidas a la circulación sanguínea.

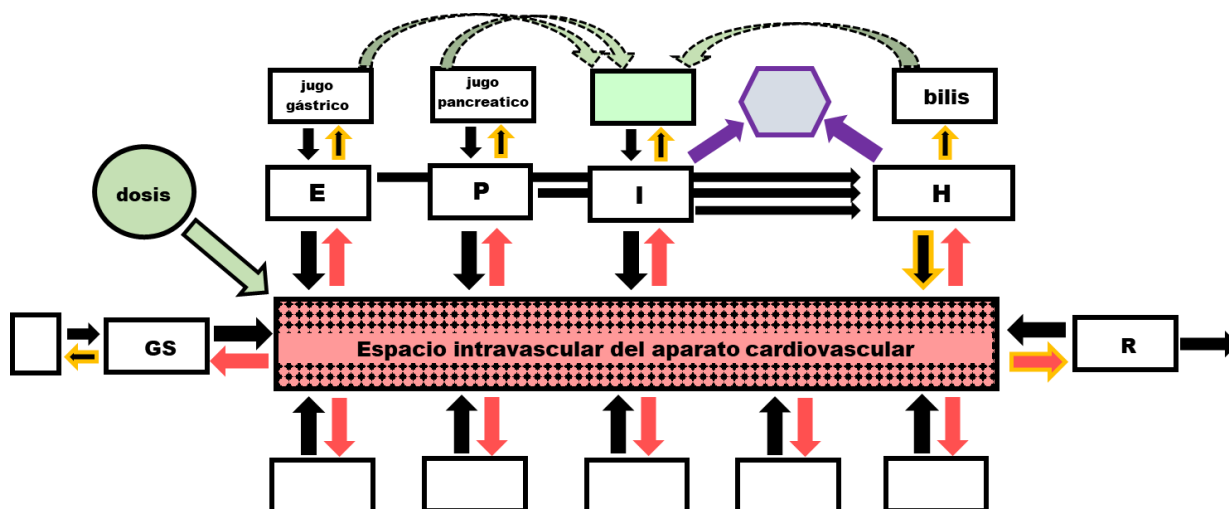
La concentración libre de fármaco es esencial para poder estimar la cantidad de moléculas que se transfieren al jugo gástrico. Considerando el caso de Nevirapina, cuya unión a proteínas plasmáticas es de 60%, podría realizarse la siguiente estimación. Asumiendo un flujo de 400 mL de plasma por minuto, una duración de riego de 60 min, una concentración plasmática libre de Nevirapina de 800 ng/mL, y una extracción total de principio activo tras cada pasaje de sangre por el estómago, se arriba a una transferencia neta de aproximadamente 20 mg de fármaco con destino a la cavidad gástrica. Valor que parece coincidir con la cantidad recirculada en un individuo tras haber recibido una cena (figura 8.4) 12 horas después de ingerir 200 mg de Nevirapina por vía oral, en 2 ocasiones diferentes. Sin embargo, cálculos poblacionales concluyen una tasa de recirculación bastante superior al 10%, lo que podría estar explicado por las varias instancias de recirculación que sufriría la droga a lo largo de los días que reside en el organismo (Ibarra et al., 2014).



**Figura 8.4** Perfiles de concentración plasmática de Nevirapina obtenidos en individuos sanos en 2 administraciones orales separadas. Puede notarse un importante segundo pico poco después de cenar, denotando la reabsorción intestinal del fármaco previamente secretado con el jugo gástrico.

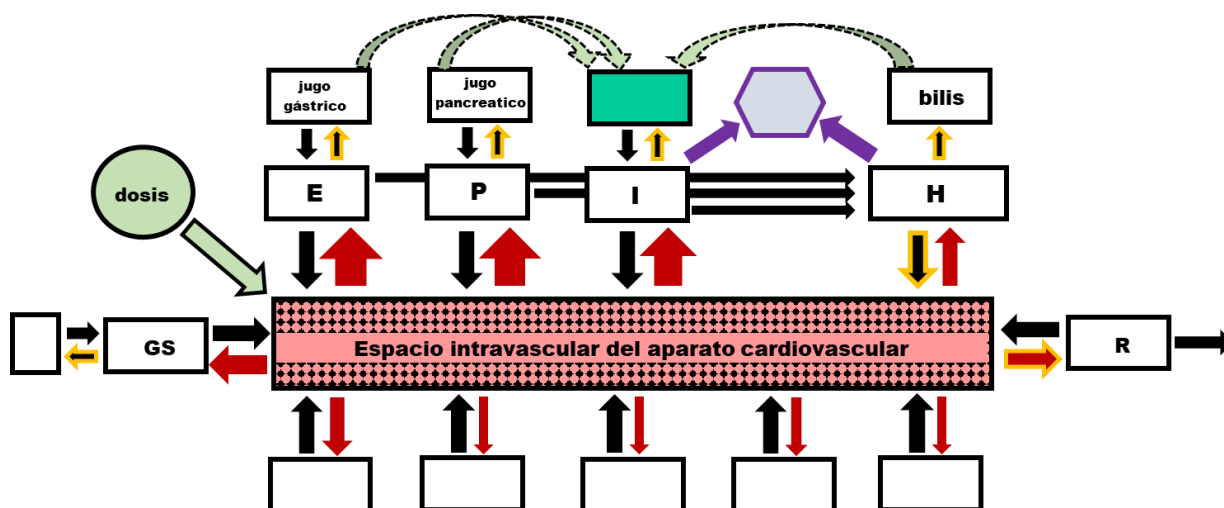
Sea asistido por transportadores de eflujo o no, la transferencia pH-dependiente que se lleva a cabo tanto por la mucosa gástrica, como a nivel de la membrana apical de los conductos pancreáticos, es un proceso que se acelera en los momentos donde la producción de ambos fluidos se intensifica. Esto no significa que fuera de dichos momentos (digestión de alimentos) la transferencia no tenga lugar, sino que ocurre a una menor velocidad. En buena medida dicho aumento de transferencia se debe al incremento de la fracción de moléculas

potencialmente transferibles. Considerando como mecanismo la difusión pasiva, se tiene en tales momentos un aumento o una disminución del pH intersticial, en estómago o en páncreas respectivamente, fruto del aumento o disminución de la concentración de bicarbonato. Lo que sucede en el lado extracelular de la membrana basal es opuesto al del lado extracelular de la membrana apical. En ambos órganos, las fracciones no ionizadas de fármaco en la cara basal aumentan sensiblemente, las bases en el caso de estómago, y los ácidos en el caso de páncreas. La rápida transferencia que se produce no cesa debido al constante suministro de nuevas moléculas que la sangre aporta en cada ciclo de la circulación. Por este motivo se asume que el paso limitante de la transferencia estaría más bien condicionado por la velocidad de flujo sanguíneo que por la velocidad de partición hacia la membrana de la célula secretora. La desunión a proteínas plasmáticas no sería la fuente principal de suministro dado que este proceso demora más que el tiempo de residencia en la luz capilar. Además, la sangre arterial, punto de inicio de la transferencia, no recibe información de los cambios de pH que se suceden en el intersticio, siendo la sangre venosa la que se notifica de tales modificaciones, y por lo tanto, no se presume que haya algún cambio que beneficie el desligamiento y así acelere el suministro de moléculas libres.



**Figura 8.5** Modelo multicompartmental donde se representan las transferencias mediadas por distribución del gasto cardíaco (rojo), por transporte de eflujo (anaranjado), por secreciones hacia el tracto digestivo (verde punteado), o por biotransformación enzimática (violeta). Ver en el texto el significado de las abreviaciones.





**Figura 8.6** Ídem a figura 8.5 tras la ingesta de comida. Adviértase los cambios en la distribución del gasto cardíaco y en el aumento de la cantidad de fármaco secretado al intestino.

Las figuras 8.5 y 8.6 muestran el estado en que se encuentra el sistema cuando el individuo está en ayunas y luego de comer. No se hace notar cuales compartimientos pertenecen al periférico. Las flechas y compartimiento pintados de violeta refieren al proceso de biotransformación y el correspondiente metabolito que se pudiera originar. Las letras que identifican algunos órganos significan: glándula salival (GS), estómago (E), páncreas (P), intestino (I), hígado (H), riñones (R). Las flechas curvas entrecortadas denotan que la secreción de los jugos ocurre de modo relevante en determinados momentos, y no de manera continua. Los contornos amarillos de algunas flechas refieren a que la transferencia puede estar asistida por transporte de eflujo. Las flechas rojas refieren a la transferencia que procede desde las arterias. La tinción más intensa de estas flechas indica que el gasto cardíaco aumenta luego de comer, impactando por igual en todos los órganos, sin embargo, el mayor grosor hacia los órganos secretores del tracto digestivo anuncia la mayor fracción de gasto cardíaco que les llega. Dado que la sangre mantiene su volumen, la fracción del gasto en otros territorios necesariamente se reduce, aun cuando en algunos órganos pudiera mantenerse incambiado. La primera consecuencia que se advierte es una mayor cantidad de fármaco recirculando, como consecuencia de la mayor secreción de tales moléculas (color verde más intenso en el compartimento intestinal).

Eligiendo como órgano el estómago, las transferencias desde el espacio intravascular serían:

En ayunas,

$$\frac{dX_E}{dt} = k_{1E} * X_1 - k_{E1} * X_E - k_{Ejg} * X_E \quad [\text{Ecuación 8.1}]$$

$$\frac{dX_{jg}}{dt} = k_{Ejg} * X_E \quad [\text{Ecuación 8.2}]$$

Dado que el clearance de eliminación desde un compartimiento  $i$  se define como:

$$CL_{\text{eliminación}} \equiv \frac{dX_{\text{eliminado}}/dt}{C_{\text{compartimiento } i}} \quad [\text{Ecuación 8.3}]$$

La ecuación 8.4 relaciona la cantidad secretada, por el momento cantidad excretada, con el clearance de secreción ( $CL_{1 \rightarrow jg}$ ) y la concentración plasmática ( $C_1$ ). El CL se sustituye por el valor deducido en la condición de estado estacionario, o también del área bajo la curva de cero a infinito luego de una única dosis.

$$\Delta X_{jg} = CL_{1 \rightarrow jg} * \int_{t_1}^{t_2} C_1 = \frac{k_{1E} * k_{Ejg}}{(k_{E1} + k_{Ejg})} * V_1 * \int_{t_1}^{t_2} C_1 \quad [\text{Ecuación 8.4}]$$

Se asumió en dichas ecuaciones que el retorno desde el jugo gástrico hasta las células secretoras es despreciable. En la práctica, los solutos vertidos al lumen estomacal no tienen prácticamente forma de volver a la circulación sistémica a menos que pasen hacia el intestino. Más cierto es aún para los fármacos básicos, debido a la enorme hidrofilia que les supone estar protonados.

Luego de comer,

$$\frac{dX_E}{dt} = (k_{1E} + k'_{1E}) * X_1 - k_{E1} * X_E - k_{Ejg} * X_E \quad [\text{Ecuación 8.5}]$$

$$\frac{dX_{jg}}{dt} = k_{Ejg} * X_E \quad [\text{Ecuación 8.6}]$$

$$\Delta X_{jg} = \frac{(k_{1E} + k'_{1E}) * k_{Ejg}}{(k_{E1} + k_{Ejg})} * V_1 * \int_{t_1}^{t_2} C_1 = \Delta X_{jg} + \Delta X'_{jg} \quad [\text{Ecuación 8.7}]$$

Por consiguiente, la cantidad suplementaria de fármaco que se secreta a la cavidad estomacal durante el intervalo de tiempo ( $t_2 - t_1$ ) es:

$$\Delta_{t_1}^{t_2} X'_{jg} = \frac{k'_{1E} * k_{Ejg}}{(k_{E1} + k_{Ejg})} * V_1 * \int_{t_1}^{t_2} C_1 \quad [\text{Ecuación 8.8}]$$

Considerándose muy superior a la cantidad basal de secreción, la cual podría también haberse juntado en el estómago durante un tiempo anterior, aunque impreciso y relativamente largo. Por lo tanto la cantidad que pasará al duodeno y se absorberá comprende:

$$\text{dosis} = \Delta_{t_0}^{t_1} X_{jg} + \Delta_{t_1}^{t_2} X_{jg} + \Delta_{t_1}^{t_2} X'_{jg} \quad [\text{Ecuación 8.9}]$$

Esta será la dosis que originará una función de concentraciones desde el preciso instante en que hace su ingreso al organismo, la cual se sumará a la función de concentraciones que ya venía operando, para así dar el perfil de pico secundario como muestra la figura 8.4. Este proceso tiene lugar en un sistema donde la disposición cambia en el transcurso del tiempo. No hay forma experimental de calcular esta dosis a partir de la curva de concentraciones dado que se desconocen tanto el clearance de secreción como el intervalo de tiempo donde ocurrió

la secreción. Dada la retención estomacal de la dosis secretada, se asume que el  $\Delta t$  se extendió poco tiempo antes de observar el pico secundario.

El cálculo que se realizó algunos párrafos atrás, para inferir la dosis causante del segundo pico de la figura 8.4 estuvo basado exclusivamente en especulaciones fisiológicas, teniendo en cuenta además el dato bibliográfico de unión a proteínas plasmáticas y la concentración plasmática total que precedía al pico secundario. Casualmente se aproximó al valor que puede inferirse de un análisis semicuantitativo de la figura 8.4, asumiendo que el área del triángulo que enmarca el segundo pico es al AUC total, sin incluir tal pico, como lo son entre si las dosis que originan ambas áreas.

Se han ensayado otras formas de estimar las cantidades recirculadas a lo largo de toda la estadía del fármaco en el organismo, pero no asumiendo un sistema variante sino un sistema constante, donde luego de cada intervalo prefijado se asume que lo secretado se reabsorbe (Ibarra et al., 2014). Tales intervalos están yuxtapuestos y cubren todo el largo del perfil plasmático. La fracción del clearance de secreción respecto al clearance total se estima de modo iterativo hasta converger a una función que mejor ajusta a los datos experimentales concentración-tiempo.

Los transportadores de eflujo de la mucosa gástrica también podrían ser inducidos por diferentes sustancias, e incluso por el propio principio activo. Si el fármaco en cuestión fuese además sustrato de tales transportadores, la transferencia hacia la cavidad estomacal sería muy superior a la que podría estimarse por simple difusión pH-dependiente. Esto parece suceder con Metadona, la cual induce su propio metabolismo, induciendo tanto CYP3A4 y/o CYP2B6 como Pgp. Dado que el fenómeno inductivo es dosis-dependiente (concentración-dependiente), la utilización crónica de Metadona provoca una secreción gástrica del fármaco mucho más intensa que cuando se la administra por primera vez (Lynn et al., 1976).

### **Monitoreo salival de la reabsorción de fármacos**

Otros órganos asociados al aparato digestivo son las glándulas salivales, las cuales secretan saliva. La saliva tiene un rol lubricante de la cavidad bucal, facilitando la deglución del bolo alimenticio, pero también contribuyendo a la digestión de su contenido mientras se procede a masticar el alimento. Fuera de los momentos de ingesta de comidas, la saliva confiere a la boca, humedad y protección frente a gérmenes. Debido a numerosas ventajas en relación con la sangre, se ha utilizado saliva para medir la concentración sistémica de fármacos, dado que por ser un fluido tisular está en equilibrio con los demás fluidos sistémicos, en particular con la sangre (Fagiolino, 1990c, Fagiolino, 1999).

Muy importantes aplicaciones clínicas ha tenido el uso de saliva, desde el monitoreo de fármacos en pacientes (Ibarra et al., 2010, Maldonado et al., 2008, Fagiolino, 2007a, Payssé et al., 1997a, Gutiérrez et al., 1994), hasta el monitoreo de fármacos en ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia (Ruiz et al., 2011, 2010, Payssé et al., 1997b, Fagiolino

& Vázquez, 1993, Vázquez et al., 1993b), sobre los cuales haremos profundización en siguientes capítulos.

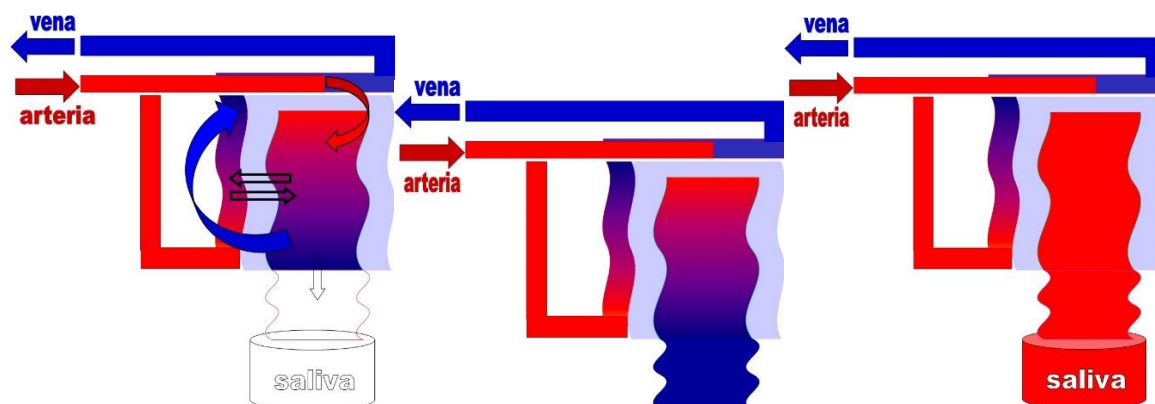
La figura 1.21 (capítulo 1) muestra el gradiente de concentraciones que un fármaco presenta al interior de los conductos salivales, en la medida que se progresa desde el acino (lugar a donde llega lo que proviene de la sangre) hasta poco antes de verterse el fluido en la boca. La sección más próxima al acino presenta una concentración de fármaco muy semejante a la concentración libre en el plasma arterial, en tanto que las más próximas al final del conducto toman el valor propio que define la composición tisular de equilibrio. La saliva se secreta basalmente hacia la cavidad bucal a una tasa muy baja, pero cuando se estimula naturalmente (olores, sabores, alimentos) o artificialmente (masticando parafilm®, o agregando cristales de ácido cítrico sobre la lengua) la secreción se torna abundante. Por consiguiente, la concentración de fármaco en saliva estimulada emula la concentración libre en sangre arterial (Posti, 1982). Este importante hecho ha permitido que monitoreando el cociente Saliva-estimulada/Plasma-venoso (S/P) de concentraciones de fármaco pudiera detectarse de manera sensible tanto el primer ingreso de fármaco al organismo (Vázquez et al., 1992, Fagiolino et al. 1988), como los subsiguientes reingresos debido a recirculaciones (Vázquez et al., 1993a). De la figura 8.2 se infiere un cociente arteria/vena más elevado durante los ingresos de fármaco que durante su exclusiva eliminación, lo cual convalida que S/P adquiera valores máximos cuando se producen entradas de fármaco al sistema. Este método es muy sensible para detectar fenómenos de recirculación sangre-tracto digestivo-sangre.

Sin embargo, muchos fármacos presentan una muy elevada tasa de unión a las proteínas plasmáticas, con lo cual la concentración en saliva se reduce sensiblemente, dificultando así el monitoreo salival. Dado que el pH en saliva es más bajo que en plasma (pH= 5.8-7.1) las moléculas básicas tienen preferencia por distribuirse a la saliva, elevando de este modo sus concentraciones y anulando de algún modo el inconveniente antes mencionado.

Un ejemplo claro es Metadona, para la cual la saliva se reveló como un fluido muy interesante para visualizar la recirculación sangre-estómago-intestino-sangre (Vázquez & Fagiolino, 2017, Vázquez et al., 2015b, Miguez-Díez et al., 2015). En este caso conviene obtener la saliva sin hacerla fluir velozmente por los conductos salivales, dándose el tiempo suficiente para recoger un volumen apropiado a los fines analíticos. Para ello se utiliza una fibra absorbente (Salivette®) que colocada en el costado de la boca retiene cantidad importante de fluido. Si se hubiera acelerado la colecta de saliva, estimulando su secreción, se habría obtenido un fluido cuya composición y pH se asemejaría al del plasma arterial, con lo cual la concentración de Metadona bajaría sensiblemente.

Lo contrario ocurre con fármacos ácidos (Ácido Valproico, Fenobarbital), que tienen preferencia por retornar a sangre una vez filtrado por los acinos. En ellos, lo mejor sería monitorearlos en saliva estimulada (Vázquez & Fagiolino, 2016,) así se logra no solo una mayor concentración sino además una mayor cercanía con las concentraciones arteriales. La figura 8.7 ilustra el efecto que tiene estimular la salivación. Antes de proceder a la estimulación se aprecia una concentración en acino próxima a la arterial, en tanto que en el otro extremo la concentración es más próxima a la de la vena glandular. Luego de estimular,

la saliva comienza a fluir rápidamente por los conductos, recogiendo muestras con diferentes concentraciones en virtud de no poderse reestablecer el equilibrio inicial, arribando finalmente a una concentración muy próxima a la libre arterial.



**Figura 8.7** Formación de saliva al interior de la glándula salival y su emisión a la cavidad bucal. Nótese la diferente concentración de fármaco a lo largo del conducto salival y cómo sería su concentración en la muestra recogida dependiendo de la fracción colectada.

La parte izquierda de la figura permite diseñar un método de muestreo en donde la colecta de saliva se haría en dos porciones consecutivas, controlando estrictamente el tiempo de salivación y los respectivos volúmenes. De este modo podría reproducirse a lo largo del tiempo la diferencia de concentraciones entre arteria (segunda porción, S2) y vena (primera porción, S1), y monitorearse mediante el cociente  $S1/S2$  los momentos de absorción y reabsorción de fármaco (Alvariza et al., 2014b). Se pudo comprobar a través del cociente  $S1/S2$  el ya referido aumento del clearance autoinducido por la Carbamazepina, así como también la reducción del clearance autoinducido por la Fenitoína (Maldonado et al., 2011, Fagiolino et al., 2013b). Un aumento del cociente en la fase de eliminación significaría que el fármaco depura más intensamente, dado que aleja más la concentración venosa de la arterial. Por el contrario, una reducción del cociente en fase de eliminación es indicativo de un clearance menor. El lector debe volver sobre la figura 1.19 del primer capítulo y reflexionar sobre la diferencia de concentraciones entre arteria y vena respecto a su relación con la intensidad eliminadora del sistema.

Un aumento circunstancial del clearance no necesariamente es fruto de un aumento en la eliminación, puede ser también provocado por un aumento del volumen de distribución. En este sentido, la actividad física provoca una transitoria fuga de moléculas desde la sangre hacia los músculos esqueléticos, haciendo creer que el fármaco se eliminó. Así se ha visto que fármacos con larga semivida demoren en volver a las circunstancias que denoten la constancia del clearance de eliminación, y por tales motivos se observan cocientes  $S1/S2$  más elevados en las mañanas que en las horas vespertinas (Fagiolino et al., 2000) fruto de tal fuga de moléculas hacia el tejido muscular.

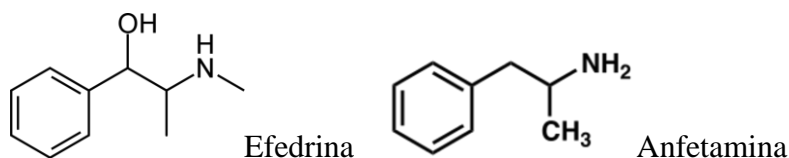
En la glándula salival también se expresan transportadores de eflujo. Por consiguiente, un cociente entre S1 y la concentración plasmática obtenida de una vena podría poner en evidencia la sobreexpresión de transportadores de eflujo en las membranas apicales de las células ductales. Efectivamente, Fenitoína produjo tal inducción en humanos (Alvariza et al., 2014b) al igual que lo había hecho en ratas (Alvariza et al., 2014a). Por consiguiente, no sólo disminuiría su propio metabolismo, enviando moléculas hacia el lumen intestinal, sino que también enviaría moléculas hacia la luz de los conductos salivales. Esto adquiere una especial relevancia en el tratamiento de la epilepsia, dado que podría la Fenitoína autoinducir su salida del cerebro, en virtud de que en la barrera hematoencefálica también se expresan transportadores de eflujo. Recientemente se ha propuesto administrar de manera más espaciadas las dosis de Fenitoína, de modo que la expresión en tales sitios pueda regresar a su nivel basal, y así mantener la efectividad del fármaco tras cada nueva dosis (Fagiolino et al., 2013c). Esto sería viable dado que disminuyendo la concentración del inductor se quitaría la razón que motivaba la sobreexpresión de transportadores.

## Excreción renal

Así como en el tracto digestivo cabía la posibilidad de excretar sustancias, cuando la reabsorción no compensara la secreción, en el tracto renal se reitera el mismo fenómeno. Los fármacos ingresan al interior de los túbulos renales filtrándose por el glomérulo, o secretándose a través de las células que tapizan tales túbulos. Ambas salidas no culminan como excreción a menos que la reabsorción falle en su intento por recuperar al soluto. Menos excreción habrá cuanto más lipofilia presenta la molécula.

El pH de la orina juega un rol preponderante en la excreción de fármacos ionizables. Existe una relación inversa entre metabolización y excreción, cuanto más se favorezca la excreción, menos biotransformación sufrirá el fármaco. Cuanto más lipofílica sea la molécula, más metabolización que excreción renal seguirá el fármaco. Otro elemento importante que contribuye a la excreción de los fármacos es la velocidad de tránsito por los túbulos renales. Un elevado flujo de orina acortará el tiempo que la molécula dispone para reabsorberse, y por lo tanto mayor será su excreción renal.

Dos clásicos trabajos (Wilkinson & Beckett, 1968, Beckett & Rowland 1965) resaltan la incidencia de ambos factores sobre la excreción urinaria de Efedrina y de Anfetamina. A mayor acidez urinaria, mayor excreción renal, dada la mayor ionización.



El modelo de la figura 7.5 aplicado a la excreción renal nos lleva al siguiente sistema de ecuaciones:

$$\frac{dX_R}{dt} = k_{1R} * X_1 - k_{R1} * X_R - k_{R0} * X_R \quad \text{[Ecuación 8.10]}$$

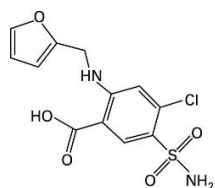
$$\frac{dX_{\text{excreción renal}}}{dt} = k_{R0} * X_R \quad [\text{Ecuación 8.11}]$$

$$\Delta X_{\text{excretado renalmente}} = CL_{1 \rightarrow R \rightarrow 0} * \int_{t_1}^{t_2} C_1 = \frac{k_{1E} * k_{Ejg}}{(k_{E1} + k_{Ejg})} * V_1 * \int_{t_1}^{t_2} C_1 \quad [\text{Ecuación 8.12}]$$

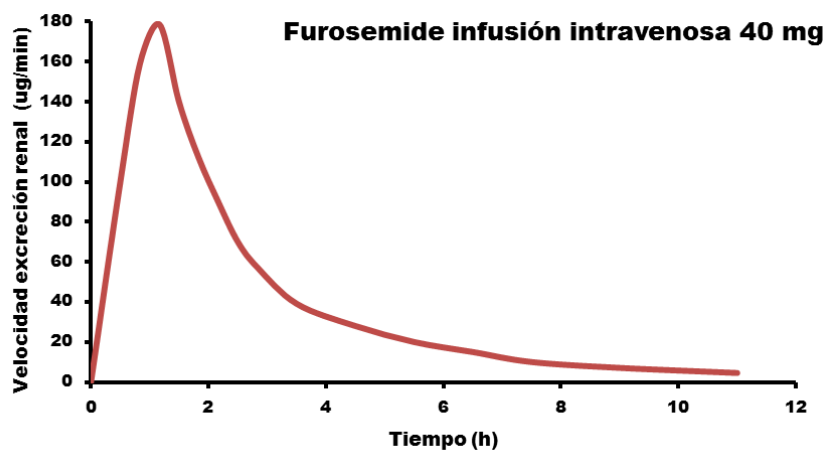
Superado el tiempo necesario para fusionar el compartimiento renal con el compartimiento central plasmático se obtiene un gráfico de velocidad de excreción urinaria de fármaco cuyo perfil será paralelo al correspondiente perfil de concentraciones plasmáticas, dado el paralelismo existente entre los perfiles  $C_R(t)$  y  $C_1(t)$  a partir de dicho tiempo. El área bajo la curva de velocidad de excreción urinaria desde cero hasta infinito representa la cantidad total excretada por vía renal, la cual estará regida por la siguiente ecuación:

$$X_{\text{excretado renal}} = CL_{1 \rightarrow R \rightarrow 0} * \int_0^{\infty} C_1 = \frac{\text{Dosis} * CL_{1R0}}{CL_{1 \text{ TOTAL}}} \quad [\text{Ecuación 8.13}]$$

Los respectivos gráficos para el caso de la infusión intravenosa de Furosemide se muestran en las figuras 8.8 ( $dX_{\text{excr}}/dt$  vs.  $t$ ) y 8.9 ( $X_{\text{excr}}$  vs.  $t$ ). Nótese que el valor asintótico de la curva de excreción renal (figura 8.9) informa el porcentaje que esta vía representa en el total eliminado, el cual es aproximadamente 70% para Furosemide (Hammarlund et al., 1984).

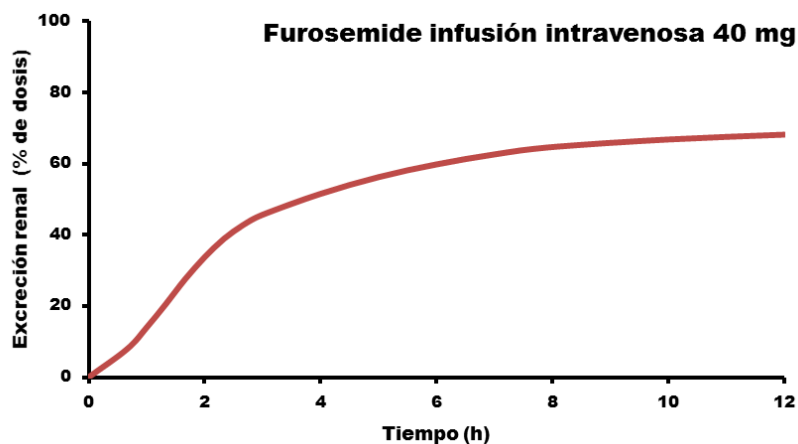


Furosemide



**Figura 8.8** Perfil de velocidad de excreción urinaria de Furosemide. Nótese la semejanza que tiene con el perfil habitual de las concentraciones plasmáticas de fármaco.





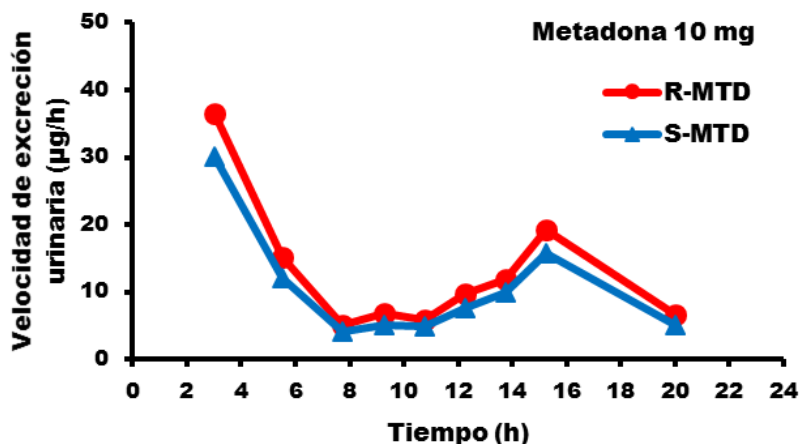
**Figura 8.9** Perfil del porcentaje excretado acumulativamente en orina. La curva se dirige asintóticamente hacia el porcentaje que comporta la excreción renal en la eliminación total del fármaco.

Furosemide presenta la particularidad de que su propia acción diurética afecta su excreción renal, acelerándose cuanto más intenso sea su efecto diurético. Esta propiedad, sumado a modificaciones artificiales del pH urinario, ha servido para acelerar la excreción de algunos agentes tóxicos.

El pH de la orina presenta oscilaciones a lo largo del día, y aunque generalmente es más ácida que el plasma, el rango de valores es bastante amplio (5.0 a 7.4). Este fenómeno genera la aparición de varios picos secundarios en los perfiles  $dX_{\text{excr}}/dt$  versus  $t$  de varias sustancias básicas (Beckett & Rowland 1964), los cuales no están asociados a nuevos ingresos de fármaco al organismo. Una razón del cambio de pH urinario puede ser la depuración renal del anhídrido carbónico que se acumula durante la noche, debido a la baja ventilación pulmonar. De este modo el pH urinario se acidifica durante la noche, o incluso en los momentos en que el individuo duerme durante el día (Simpson, 1926), lo cual permite excretar más sustancias básicas en tales periodos.

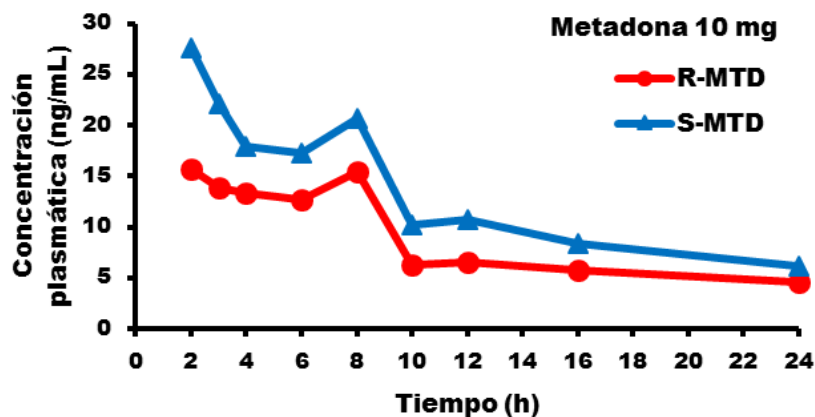
Por el contrario, la orina se alcaliniza poco después de comer. Dicha alcalinización se correlaciona de modo inverso con el volumen y el pH de la secreción gástrica (Johnson et al., 1990). La importante carga de bicarbonato que recibe la sangre, como consecuencia de la secreción de protones al lumen gástrico, no puede revertirse totalmente con la secreción de bicarbonato que realiza el páncreas. De este modo, el bicarbonato remanente en sangre se excreta con la orina. La figura 8.10 ilustra este fenómeno durante la disposición de Metadona (Guevara et al., 2017).





**Figura 8.10** Velocidad de excreción urinaria de los estereoisómeros (R y S) de Metadona en función del tiempo. Nótese la importante reducción ocurrida luego de almorzar entre las 4 y 5 horas post-dosis, debido a la alcalinización de la orina y consecuente aumento de la reabsorción renal del fármaco.

Puede observarse, luego de almorzar entre 4 y 5 h post-dosis, las bajas velocidades de excreción de ambos isómeros de Metadona en las siguientes horas. Asimismo, se aprecia el repunte de valores durante las horas nocturnas, como consecuencia de la acidificación urinaria. En plasma, en cambio, las concentraciones muestran un pico secundario fruto de un nuevo ingreso de fármaco debido a la recirculación sangre-tracto gastrointestinal-sangre (figura 8.11).



**Figura 8.11** Concentraciones plasmáticas de los estereoisómeros (R y S) de Metadona en función del tiempo. Nótese la reabsorción de fármaco ocurrida luego de secretarse hacia el tracto digestivo con los jugos gástricos tras la ingesta de comida ocurrida 4-5 horas post-dosis.

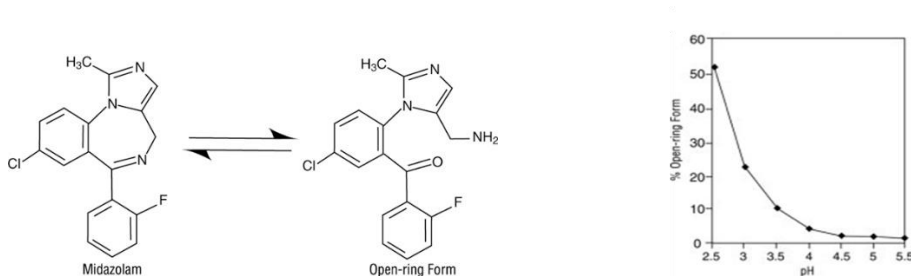
Estos resultados ponen en evidencia que el seguimiento urinario de fármacos básicos no permite detectar reabsorciones gastrointestinales.

Un hecho muy relevante que surge del análisis de las figuras 8.10 y 8.11, es el diferente orden con que aparecen los perfiles de ambos estereoisómeros, según el fluido biológico monitoreado. Dado que el isómero S presenta una mayor unión a las proteínas plasmáticas no resulta extraña su mayor concentración plasmática total respecto al isómero R ([Boulton et al., 2001](#)). En cambio, debido a que se eliminan solamente las moléculas libres, y por tanto, los perfiles de velocidad de excreción urinaria son reflejo de los perfiles de concentraciones plasmáticas libres, y dado que no se reportan afinidades significativamente disímiles hacia transportadores de membrana ([Mercer & Coop, 2011](#)), excluyendo así diferencias entre los clearances de excreción renal (por secreción tubular), el más bajo perfil urinario que muestra el isómero S tiene que responder a una mayor depuración metabólica respecto al isómero R.

Los transportadores de eflujo tienen importante participación en la secreción tubular de sustancias. Es así que la Digoxina, sustrato de Pgp, no solo se filtra por el glomérulo sino que también se secreta hacia la orina, siendo su clearance (mayoritariamente por excreción renal) inducible por agentes inductores de Pgp ([Desgupta, 2008](#)). Carbamazepina administrada en dosis de 200 mg cada 12 h incrementó en igual magnitud (10-15%) tanto la velocidad de excreción renal como su distribución a la saliva. Si bien este aumento fue significativo su impacto clínico pudiera no ser relevante ([Fagiolino et al., 2011b](#)). No obstante, y dado que la inducción es dosis (concentración)-dependiente, es probable que mayores dosis de Carbamazepina pudieran tornar relevante esta interacción.

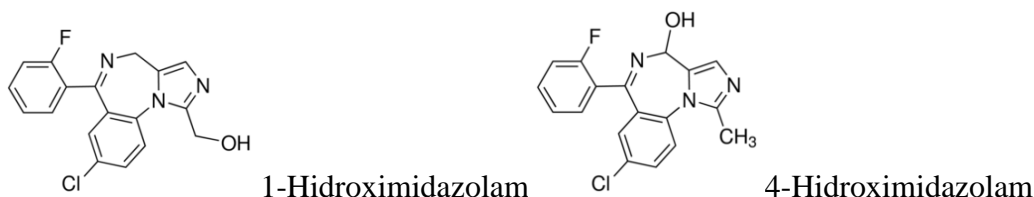
## Capítulo 9: EJERCICIOS PARA LA DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS

**Midazolam** es una molécula que en solución acuosa a pH ácido abre su anillo diazepina estableciendo el siguiente equilibrio:



El gráfico muestra el porcentaje de moléculas abiertas según el pH del medio acuoso. Para que efectivamente puedan disolverse hasta 5 mg/mL en soluciones inyectables, el pH debe comprenderse entre 2.5 y 3.7 (Farmacopea Norteamericana, USP 36), lo cual hace extremadamente variable la concentración de Midazolam en la formulación. A pH 7.4 y 37°C el compuesto abierto se cicla totalmente ([Gerecke, 1983](#)).

Midazolam posee un  $pK_a = 6.15$ . Se une a la albúmina en un 97%. Es sustrato de Pgp ([Tolle-Sander et al., 2003](#)) y de CYP3A4. Su eliminación sistémica es esencialmente por metabolización, produciendo los siguientes metabolitos:

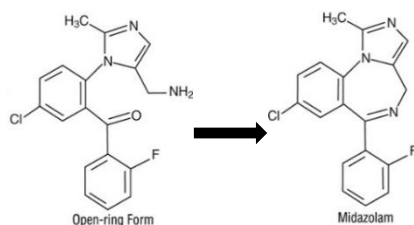


además de 1,4-Dihidroximidazolam y del conjugado glucurónico sobre el nitrógeno básico del anillo imidazol. La administración oral de Midazolam incrementa la tasa de formación de 1-Hidroximidazolam desde 60 hasta 70% de la dosis ([Hohmann et al., 2014](#)), confirmado así la relevancia del metabolismo intestinal.

El metabolito 1-hidroximidazolam (también llamado  $\alpha$ -hidroximidazolam) es tan activo como el propio fármaco.

### Ejercicio N° 1

Considere la siguiente reacción de 1er orden, donde el compuesto A (open-ring Midazolam) se transforma en el B (Midazolam):



Se disuelven 39.9  $\mu\text{moles}$  de A en un recipiente que contiene agua a pH 7.4. Al cabo de 20 minutos la sustancia B alcanza un 75% de su valor final, obteniéndose una concentración de la sustancia A de 333  $\mu\text{mol/L}$ .

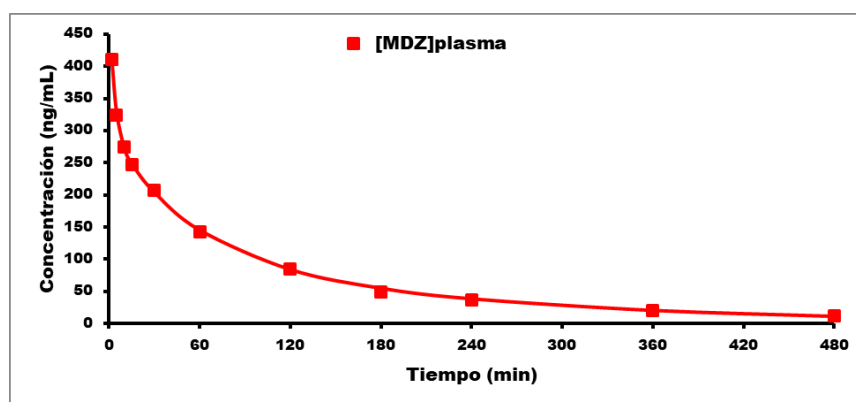
1.1 ¿A qué tiempo se habrá obtenido el 50% de A?

1.2 ¿Que volumen de agua hay en el recipiente?

## Ejercicio N° 2

Se inyecta a un individuo por vía IV-bolo 10 mg de Midazolam, obteniéndose las siguientes concentraciones plasmáticas totales (Heizmann et al., 1983):

t (min)	C (ng/mL)
2	411
5	324
10	274
15	247
30	207
60	142
120	84.2
180	49.5
240	37.0
360	20.2
480	11.0



2.1 Determine la función  $C(t)$  para un modelo tricompartmental.

2.2 Estime el  $V_d$  extrapolado.

2.3 Estime  $AUC_{0-\infty}$  y el CL de eliminación.

2.4 Estime el  $V_d$  de pseudoequilibrio monocompartmental.

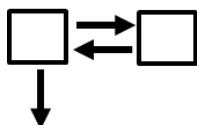
2.5 Estime el volumen del compartimiento central ( $V_1$ ).

2.6 Calcule el tiempo medio de residencia (MRT).

2.7 Estime el  $V_d$  de estado estacionario.

2.8 Explique los diferentes resultados obtenidos para  $V_d$ .

2.9 Asuma un modelo bicompartmental con eliminación desde el compartimiento central:



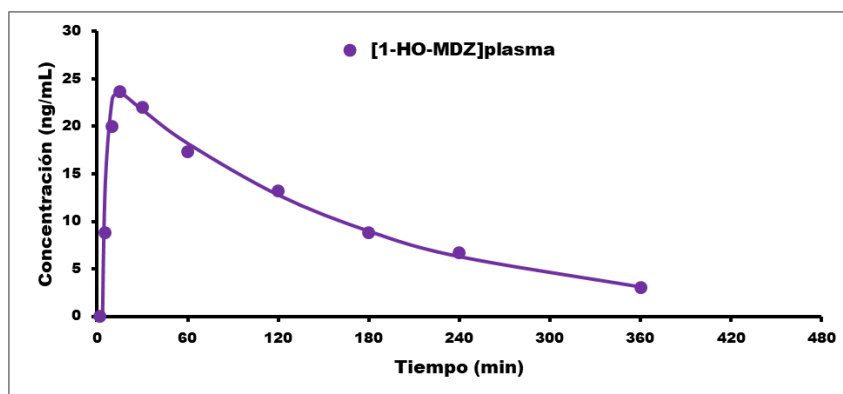
Determine la función  $C(t)$  manteniendo el mismo sumando que se obtuvo previamente para la disposición lenta. Estime las microconstantes del modelo. Tenga presente que el sitio de acción se encuentra en un compartimiento periférico cercano, el cual quedará incluido en el compartimiento central del modelo bicompartimental.

- 2.10** Las ampollas de Midazolam presentan de hecho una dosis compuesta por porcentajes variables de fármaco y de precursor (molécula con anillo abierto) que podrían variar desde 50:50 (pH 2.5) hasta 95:5 (pH 3.7). Simule el perfil  $C(t)$  de concentraciones plasmáticas de Midazolam para una administración de 10 mg de composición 50:50. Asuma que lo realizado hasta el momento respondió a una dosis de 10 mg de Midazolam 100% puro. Considere la hipótesis de que el precursor se transforma íntegramente en Midazolam en el organismo una vez administrado el inyectable, y lo hace con la semivida calculada en el ejercicio N°1.
- 2.11** ¿Cómo esperaría que fuera la intensidad del efecto sedante? Analice cual caso producirá mayor intensidad de efecto, Midazolam 100 o 50% puro, y cual caso producirá primero una determinada intensidad de efecto.
- 2.12** Con los parámetros del modelo bicompartimental simule las concentraciones plasmáticas de Midazolam que se obtendrían si la administración fuera por perfusión intravenosa a una velocidad constante de  $4 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ . Este modo de administración diluye la ampolla en suero fisiológico, aumentando el pH pero sin causar la precipitación del fármaco debido a la mayor cantidad de disolvente presente.
- 2.13** Simule las concentraciones de Midazolam que se obtendrían administrando por vía intravenosa, en la modalidad de bolo, a una frecuencia de 8 mg cada 2 h, hasta alcanzar el estado estacionario. Asuma como válida la función hallada en la pregunta 2.9.
- 2.14** ¿La concentración plasmática total de estado estacionario de Midazolam, simulada según 2.12, se afectaría ante un repentino cambio de la unión a proteínas plasmáticas, en el cual se pasara desde 97% a 96%? Construya sendos gráficos donde se muestren la evolución temporal de la concentración plasmática, total y libre, partiendo desde el estado estacionario de un sistema con 97% de UPP hasta arribar al estado estacionario de un sistema con 96% de UPP.
- 2.15** ¿Cómo sería el perfil de concentraciones de Midazolam en el sitio de acción bajo las circunstancias previstas en la pregunta 2.14?

### Ejercicio N° 3

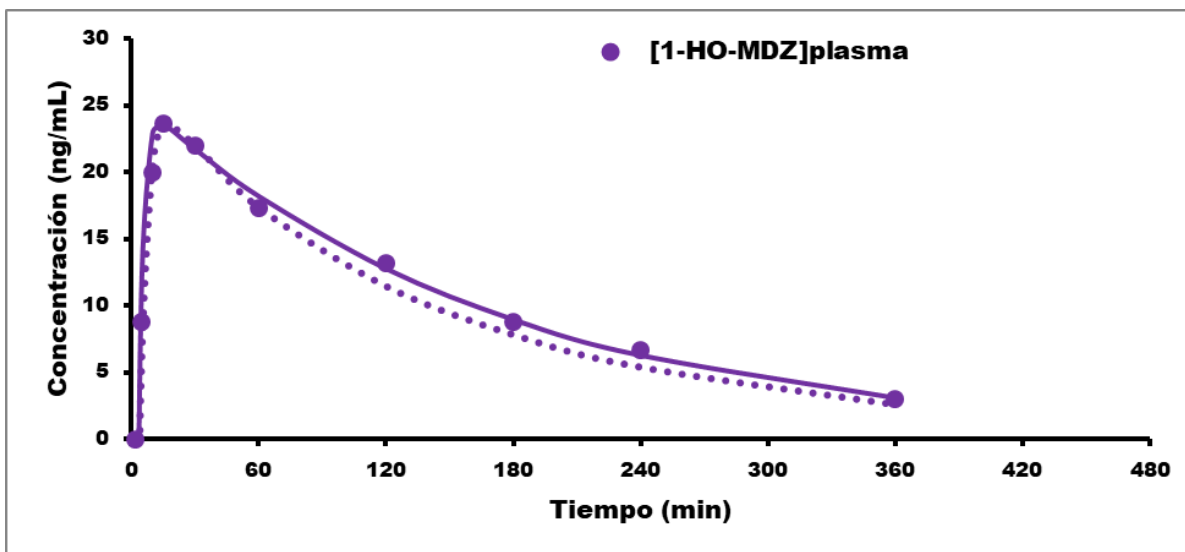
La disposición de Midazolam tras la administración IV bolo de 10 mg conduce a la formación de **1-Hidroximidazolam**, el cual a su vez se dispone generando las siguientes concentraciones plasmáticas:

t (min)	C (ng/mL)
2	0
5	8.83
10	20.0
15	23.7
30	22.0
60	17.3
120	13.2
180	8.83
240	6.67
360	3.00

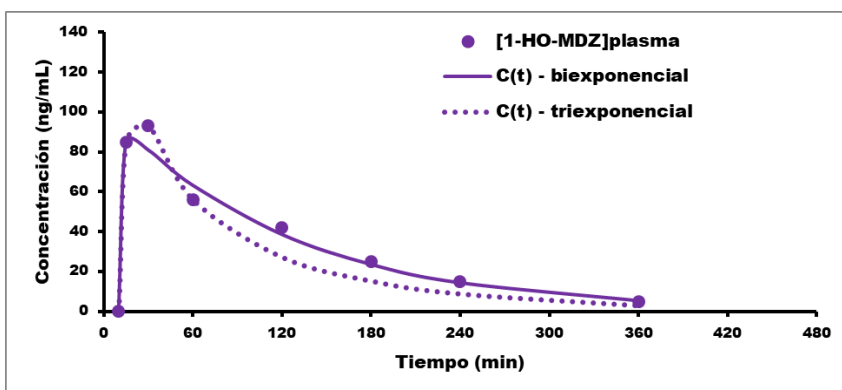


- 3.1 Considere que tanto la formación como la eliminación del metabolito son de primer orden, y que el modelo más apropiado para describir al sistema metabolito-individuo es monocompartimental. Deduzca la ecuación  $C(t)$  para las concentraciones plasmáticas de 1-HO-MDZ.
- 3.2 Determine, en base a la ecuación deducida en 3.1, la función de concentraciones plasmáticas que mejor se ajusta a los datos experimentales de la tabla precedente.
- 3.3 Estime la máxima concentración plasmática de metabolito y el tiempo a la que ocurre.
- 3.4 ¿En cuánto estima la semivida de eliminación del metabolito? Si administrara 1-HO-MDZ por vía intravenosa a velocidad constante, ¿en cuánto tiempo se alcanzaría el 99% del estado estacionario?
- 3.5 Considerando un peso molecular de MDZ = 325.77, y una biodisponibilidad sistémica de 1-HO-MDZ (PM=341.77) de 60%, determine el CL de eliminación del metabolito. ¿Qué concentración plasmática de estado estacionario de 1-HO-MDZ se obtendrá administrando Midazolam en perfusión intravenosa a velocidad constante de  $4 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ ? Informe también el resultado para un sistema con UPP de MDZ de 96%.

Una inspección más detallada del gráfico de concentraciones de 1-HO-MDZ permite apreciar una leve distorsión en su perfil de eliminación, donde la línea punteada dejaría en evidencia una eventual sobrecarga de metabolito a partir de los 60 min. Hay que mencionar que en dicho instante se administró una comida ([Heizmann et al., 1983](#)).



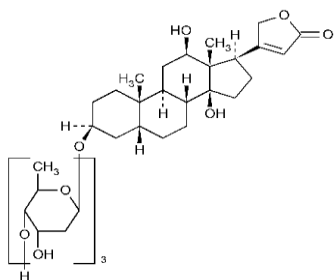
Dosis mayores de Midazolam, con similar ingesta de comida a los 60 min, produjo una más evidente sobrecarga de metabolito.



- 3.6 Plantee una hipótesis razonable que pudiera explicar ese eventual ingreso suplementario de 1-HO-Midazolam luego de la ingesta de comida. Realice una estimación de la cantidad de metabolito que estaría suplementándose a partir de los 60 minutos.
- 3.7 Dado que Midazolam se biotransforma tanto en hígado como en intestino, ¿qué consecuencia tendrá la activación del sistema nervioso simpático sobre el clearance de eliminación, sea provocada por actividad física o por reajustes cardiocirculatorios que acontecen en el anciano?

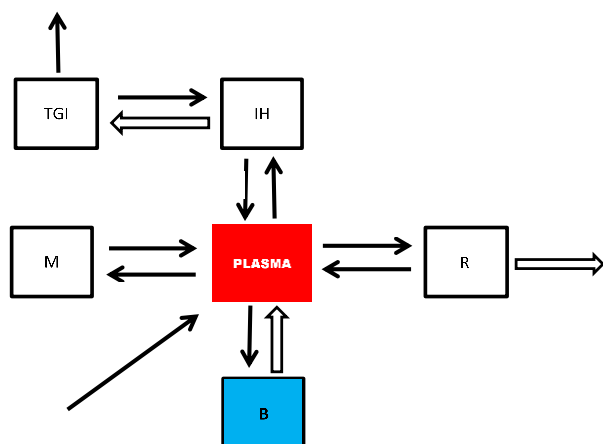
**Digoxina** (DGX) presenta una unión a proteínas plasmáticas (UPP) de 25%, es sustrato de Pgp, y se elimina mayoritariamente por excreción renal. Sus propiedades cardiotónicas y antiarrítmicas han determinado en el pasado un extensivo uso en la insuficiencia cardíaca.

Actualmente, tiene especial indicación en la insuficiencia cardiaca asociada a fibrilación auricular.



#### Ejercicio N° 4

La figura muestra un modelo compartimental que divide al individuo en 4 grandes regiones anatómicas: 1) Lumen del tracto gastro-intestinal y órganos de la región esplácnica, en particular intestino e hígado (**región TGI + IH**); 2) Riñones (**región R**); 3) miocardio y sistema nervioso, donde se incluyen las zonas conteniendo los receptores de acción (**región B [biofase]**); 4) músculo esquelético y demás órganos del individuo (región **M**). Las dos primeras equilibran rápidamente con el plasma sanguíneo, en tanto que las restantes lo hacen lentamente. Las flechas huecas denotan una transferencia mediada por Pgp.



En la tabla que sigue se muestran los datos de concentraciones plasmáticas obtenidos tras una perfusión intravenosa (PIV) a velocidad constante de 250  $\mu\text{g}$  durante 1 h.

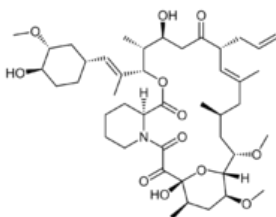
t (h)	C (ng/mL)
2.5	1.38
5	0.625
12	0.362
36	0.232

**4.1** Determine la función  $C(t)$  de mejor ajuste. ¿Qué modelo compartimental explica los datos experimentales obtenidos?



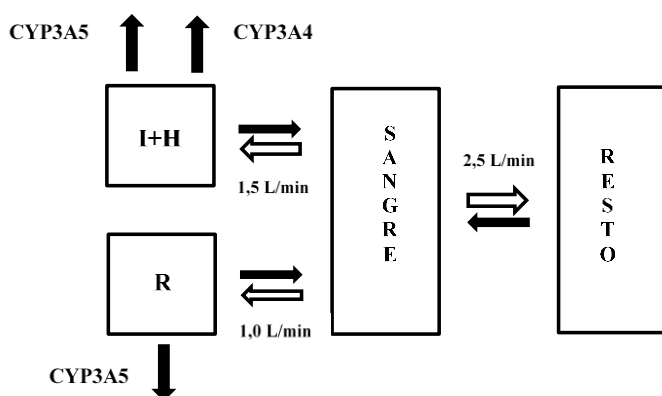
- 4.2 Calcule la semivida de eliminación, el volumen de distribución, y el clearance de eliminación de DGX en este individuo.
- 4.3 La cantidad total de DGX excretada con la orina resultó ser de 200  $\mu\text{g}$ . ¿Qué porcentaje representa la excreción renal en el *clearance* plasmático de DGX?
- 4.4 Estime el tiempo de máxima concentración de DGX en la biofase.
- 4.5 Si relacionara la intensidad del efecto de DGX sobre el miocardio con su concentración plasmática, ¿advertiría un fenómeno de histéresis? Ilústrelolo en un gráfico.
- 4.6 En este individuo la posología mínima eficaz fue de 150  $\mu\text{g}$  diarios administrados en PIV de 1 h de duración, en tanto que 350  $\mu\text{g}$  diarios resultó ser la mayor tolerable. ¿Qué franja de concentraciones plasmáticas mínimas de estado estacionario informaría como terapéuticas para este modo de administración y en este individuo?
- 4.7 Si decidiera administrar la dosis diaria en PIV continua, sin interrupción, ¿cuál sería la velocidad de perfusión máxima tolerable?
- 4.8 Si otro paciente sólo presentara como diferencia una distribución de gasto cardíaco 30% menor en las regiones esplácnica y renal, y 30% mayor en las regiones extra-esplácnicas-renales. A) ¿Qué posología le sugeriría como PIV de 1 h? B) ¿Cuánto valdría la cantidad de DGX excretada por día en el correspondiente estado estacionario?
- 4.9 Si otra sustancia coadministrada al individuo duplicara la expresión de Pgp, incrementando consecuentemente las constantes cinéticas representadas por las flechas huecas de la figura, ¿a cuánto modificaría la posología?

**Tacrolimus** es un fármaco utilizado como inmunosupresor para evitar el rechazo de injertos luego del trasplante de órganos. Se elimina fundamentalmente por metabolización, tanto a nivel intestinal, hepático, como renal. Las tasas relativas del clearance sanguíneo en sujetos sanos pueden asumirse como: 1) 80 % por metabolización esplácnica (intestino + hígado); 2) 20% por metabolización renal.



## Ejercicio N° 5

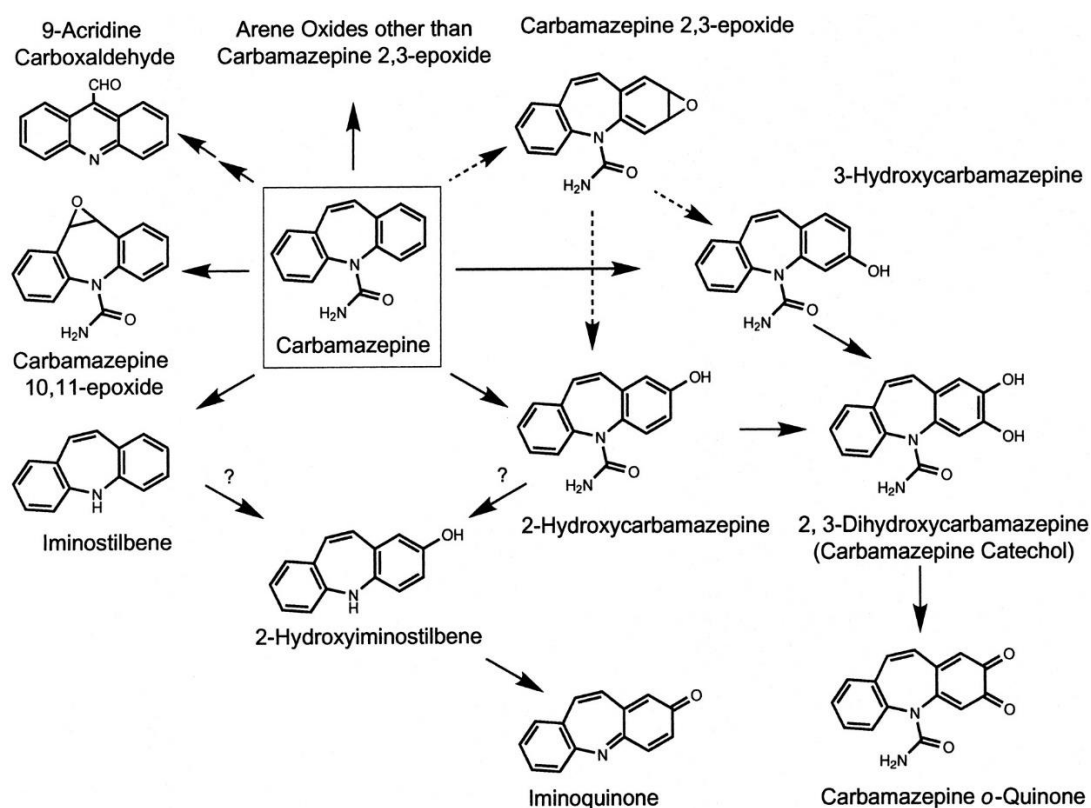
En el siguiente modelo se incluye la distribución de caudales sanguíneos hacia las diferentes regiones corporales.



- 5.1 Un paciente insuficiente renal crónico reduce casi totalmente el caudal sanguíneo en los riñones, redistribuyéndolo al resto del organismo. ¿Cuánto valdría el clearance de la droga respecto a un individuo sano? Asuma una transferencia de todo el caudal de R hacia I+H y Resto.
- 5.2 Un paciente trasplantado renal presenta a lo largo del tiempo, reducciones variables del caudal sanguíneo renal, el cual podría ser tomado íntegramente por la región esplácnica. En este caso, ¿cuánto valdría el clearance de la droga si se transfiriera 0,5 L/min desde R hacia I+H?
- 5.3 ¿Cómo serían sus respuestas a las preguntas anteriores si el paciente presentase una insignificante actividad enzimática de CYP3A5?

**Carbamazepina** (CBZ) es un fármaco que se biotransforma en un amplia gama de compuestos, siendo el 10,11-epóxido el más abundante. La enzima más importante que participa en su biotransformación es la CYP3A4, no ya por ser específica para las diferentes rutas de metabolización, sino por su abundancia en hígado e intestino. El transportador de eflujo que colabora con este proceso es principalmente MRP2.

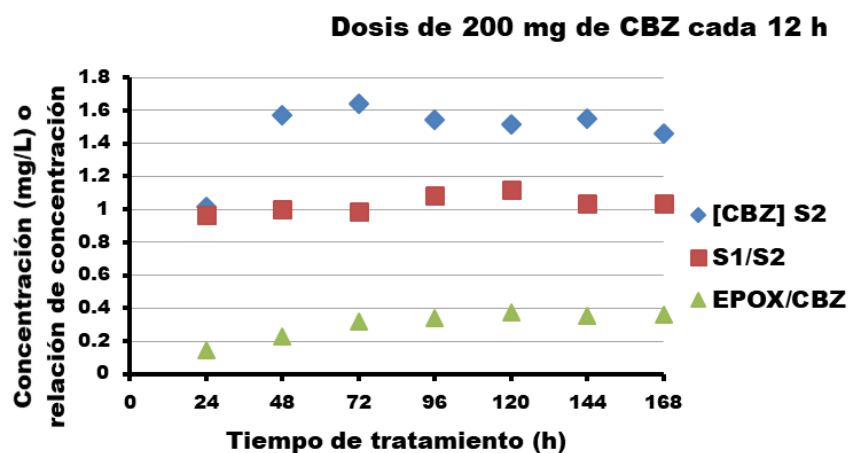
Como puede observarse en el esquema siguiente, la oxidación de dobles enlaces aromáticos con formación de intermediarios arenóxidos, es el *modus operandi* de aquellas vías que mantienen unido el sustituyente 5-carbamoiilo a la molécula de Carbamazepina. El arenóxido más estable es justamente el metabolito activo Carbamazepina-10,11-epóxido (EPOX), el cual se biotransforma luego en el derivado 10,11-dihidroxi, por medio de la enzima epóxido hidrolasa (EH). En el curso de su administración crónica, la Carbamazepina induce su propio metabolismo activando la acción de CYP3A4 y EH, además de los transportadores de eflujo.



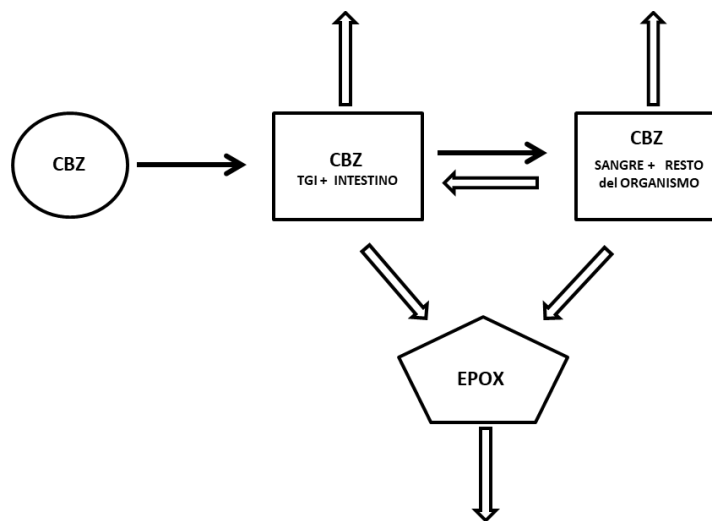
## Ejercicio N° 6

Una posología de 200 mg de Carbamazepina cada 12 h fue seguida durante 7 días monitoreando la concentración salival del fármaco (CBZ) y de su metabolito (EPOX) al final de cada intervalo de administración. La saliva obtenida por estimulación fue recogida en 2 fracciones consecutivas (S1: primera fracción, S2: segunda fracción).

6.1 ¿Cómo interpreta los resultados que se muestran en la siguiente figura?



- 6.2** Para un órgano no eliminador y en un sistema que no modificase su clearance, ¿cómo evolucionaría el cociente vena/arteria de concentraciones de fármaco durante la fase de disposición lenta a medida que se progresa en el número de dosis administrada? Evalúe su respuesta a un tiempo fijo post-dosis, como por ejemplo al final de cada intervalo  $\tau$  de administración.
- 6.3** Asuma que la administración de CBZ procede por el tracto gastrointestinal a una velocidad constante y que el modelo que mejor representa la situación es el que se muestra seguidamente. Las flechas huecas ilustran todos los procesos inducibles por CBZ.



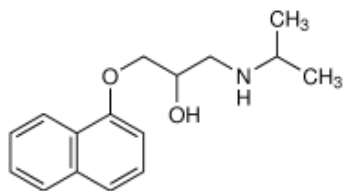
Analice como variará el cociente de concentraciones EPOX/CBZ a medida que la concentración de estado estacionario de CBZ aumenta, como resultado de aumentar la velocidad de administración de CBZ.

**Propranolol** es un agente terapéutico cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear, por antagonismo competitivo, los receptores beta de adrenalina y de noradrenalina. El efecto buscado es deprimir la función cardíaca, conduciendo a una menor fuerza y ritmo de la contracción miocárdica. Está constituido por una mezcla 50:50 de isómeros R(+) y S(-) de 1-(Isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol. El componente S(-) es el responsable de la actividad. La acción vasoconstrictora de la arteria hepática puede afectar su propia eliminación a través del hígado de una manera concentración-dependiente. La metabolización intestinal puede saturarse a altas concentraciones locales, siguiendo un proceso cinético de tipo Michaelis-Menten.

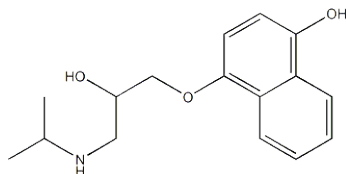
### Ejercicio N° 7

El modelo que se muestra a continuación resume la farmacocinética del isómero S(-) propranolol en dosis únicas. Las constantes cinéticas han sido supuestas de primer orden, con unidades de  $h^{-1}$ . Los volúmenes compartimentales están expresados en litros. A: metabolito hidroxilado en anillo aromático (4-hidroxi-propranolol, de igual actividad

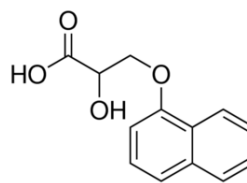
terapéutica que su precursor). B: metabolito N-desisopropilo (rindiendo luego ácido naftoxiláctico). C: metabolitos conjugados a través del OH alcohólico del propranolol, con ácido glucurónico o con ácido sulfúrico.



Propranolol

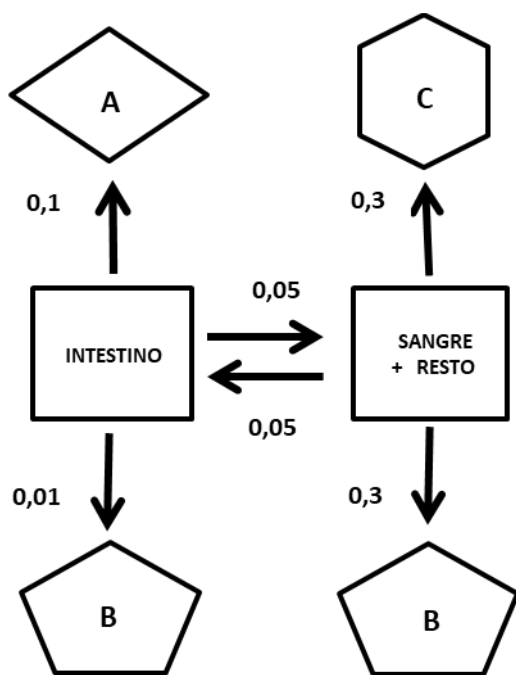


4-Hidroxi-propranolol



Ácido naftoxiláctico

La farmacocinética del isómero R(+) difiere solamente en que incrementa la salida del compartimiento sanguíneo en aproximadamente 10% (diferencia de fracción libre en plasma respecto a S(-)) y reduce el retorno a sangre desde intestino en 50% (mayor afinidad con Pgp [[Wang et al., 2009](#)] lo cual retiene al isómero más tiempo en los enterocitos).



- 7.1 ¿Qué porcentaje de una dosis intravenosa de Propranolol se elimina por cada una de las 3 rutas metabólicas (A, B, C)?
- 7.2 Informe lo mismo que en 7.1 pero considerando que la dosis fuese alojada en el intestino (vía oral de administración).

## RESPUESTAS

### Ejercicio N° 1

**1.1** 10 min

Al cabo de una semivida se obtiene el 50% de producto (Midazolam) a expensas del precursor. En un tiempo igual se llega al 75% de producto y 25% de precursor. Hasta este momento transcurrieron 20 minutos, es decir 2 semividas, por lo que la semivida vale 10 minutos.

**1.2** 30,0 mL

Despejando V de la ecuación  $C(t) = \frac{X(0)}{V} * e^{-k*t}$  se obtiene el resultado.

### Ejercicio N° 2

**2.1**  $C_1(t) = 236 * e^{-0,395*t} + 170 * e^{-0,0248*t} + 144 * e^{-0,00544*t}$

Considerando a partir de los 120 min un decaimiento monoexponencial y aplicando el método de las residuales entre 15 y 60 min se determina una función biexponencial. Haciendo luego residuales entre los valores teóricos aportados por dicha función y los valores experimentales comprendidos entre 2 y 10 min, se arriba a la solución buscada.

**2.2** 69,3 L

Luego de evaluar a tiempo cero el tercer sumando de la función 2.1, según el formato visto en la resolución del ejercicio 1.2, se despeja el volumen.

**2.3** 34,0  $\mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$  y 294  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$

Integrando la función 2.1 entre cero e infinito se obtiene el área solicitada. Esta área se puede calcular mediante la ecuación  $AUC_0^\infty = \frac{A_1}{\lambda_1} + \frac{A_2}{\lambda_2} + \frac{A_3}{\lambda_3}$

Luego se despeja el CL de la ecuación  $AUC_0^\infty = \text{dosis}/CL$

**2.4** 54,1 L

Se despeja  $V_d(\lambda_z)$  de la siguiente ecuación  $AUC_0^\infty = \text{dosis}/[\lambda_z * V_d(\lambda_z)]$  Siendo  $\lambda_z = 0.00544 \text{ min}^{-1}$

**2.5** 18,2 L

Se evalúa la función 2.1 a tiempo cero y se despeja el volumen de  $C(0) = \frac{\text{dosis}}{V}$

**2.6** 152 min

Se aplica la ecuación  $MRT = \frac{\int_0^{\infty} t * C}{\int_0^{\infty} C}$   $\int_0^{\infty} t * C = \frac{A_1}{\lambda_1^2} + \frac{A_2}{\lambda_2^2} + \frac{A_3}{\lambda_3^2}$

2.7 44,6 L

Se aplica la ecuación  $CL = V_{dss} * \frac{1}{MRT}$

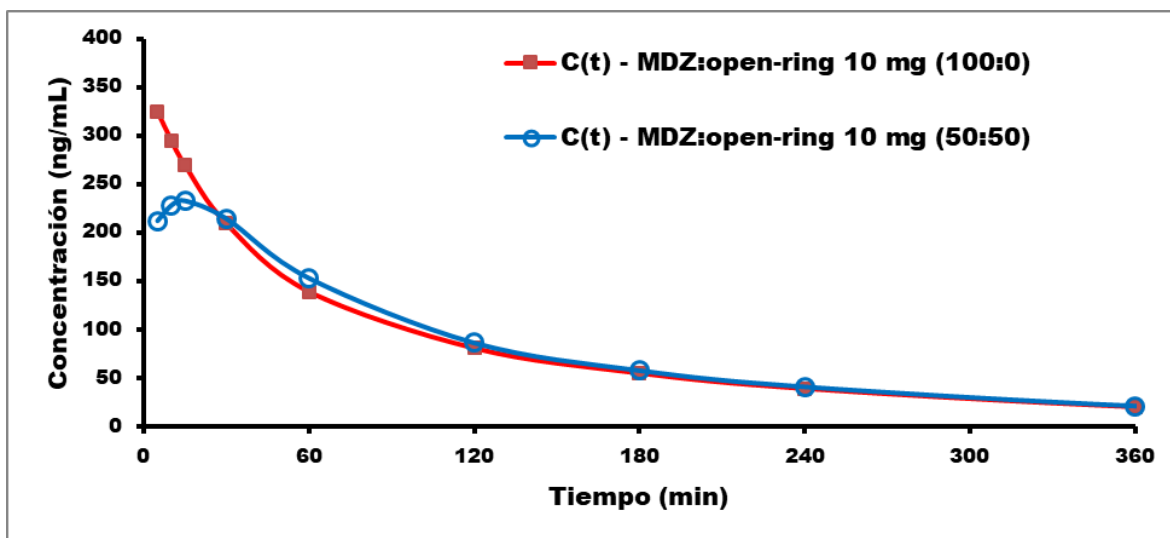
2.8 Pueden advertirse las siguientes relaciones:  $V_1 < V_{dss} < V_{d\lambda z} < V_{dext}$ ; lo cual responde a la evolución temporal de la estricta definición de volumen de distribución:  $X_{total \text{ en el organismo}}(t) / C_{plasmática}(t)$ . El volumen extrapolado es en realidad una forma equivocada de calcular el volumen área (de fase monoexponencial), sobreestimándolo en virtud de no haber considerado la masa de fármaco eliminada durante el tiempo que llevó alcanzar el pseudoequilibrio monoexponencial.

2.9  $C_1(t) = 214 * e^{-0,0301*t} + 144 * e^{-0,00544*t}$

$V_1 = 27,9 L$   $k_{10} = 0,0107 \text{ min}^{-1} = 0,640 \text{ h}^{-1}$

$k_{21} = 0,0154 \text{ min}^{-1} = 0,922 \text{ h}^{-1}$   $k_{12} = 0,00953 \text{ min}^{-1} = 0,572 \text{ h}^{-1}$

2.10



La ecuación 2.9 fue utilizada para simular las concentraciones plasmáticas de una dosis de 10 mg de Midazolam 100% puro, las cuales son válidas a partir de los 15 min, dado que las concentraciones experimentales obtenidas a los 2, 5, y 10 min estarían siendo subestimadas (mejor función de ajuste es la ecuación triexponencial informada en 2.1). Para simular las concentraciones cuando la dosis corresponde a Midazolam 50% puro, se divide por 2 la ecuación 2.9 (5 mg) y se le suma la ecuación generada por el precursor en la dosis de 5 mg. La función  $C_1(t)$  generada por el precursor se deduce a partir del siguiente balance de masas y la correspondiente solución al sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dX_{precursor}}{dt} = -k_{01} * X_{precursor}$$

$$\frac{dX_1}{dt} = k_{01} * X_{precursor} - k_{12} * X_1 - k_{10} * X_1 + k_{21} * X_2$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2$$

$$s * L[X_{precursor}] - X_{precursor}(0) = -k_{01} * L[X_{precursor}]$$

$$s * L[X_1] = k_{01} * L[X_{precursor}] - k_{12} * L[X_1] - k_{10} * L[X_1] + k_{21} * L[X_2]$$

$$s * L[X_2] = k_{12} * L[X_1] - k_{21} * L[X_2]$$

$$L[X_1] = \frac{Dosis * k_{01} * (s + k_{21})}{(s + \beta) * (s + \alpha) * (s + k_{01})}$$

$$C_1(t) = \frac{D * k_{01} (k_{21} - k_{01})}{V_1 * (\alpha - k_{01}) * (\alpha - k_{01})} * e^{-k_{01} * t} + \frac{D * k_{01} (k_{21} - \alpha)}{V_1 * (k_{01} - \alpha) * (\beta - \alpha)} * e^{-\alpha * t} + \frac{D * k_{01} (k_{21} - \beta)}{V_1 * (k_{01} - \beta) * (\alpha - \beta)} * e^{-\beta * t}$$

Sustituyendo las constantes por los respectivos valores que se informan en 2.9 se llega a la función de simulación. Hay que tener presente que  $k_{01} = 0,0693 \text{ min}^{-1}$ , y la dosis es 5.000.000 ng.

La hipótesis de que no se pierde dosis es incierta, dado que el precursor, además de formar Midazolam, podría biotransformarse en otras especies químicas.

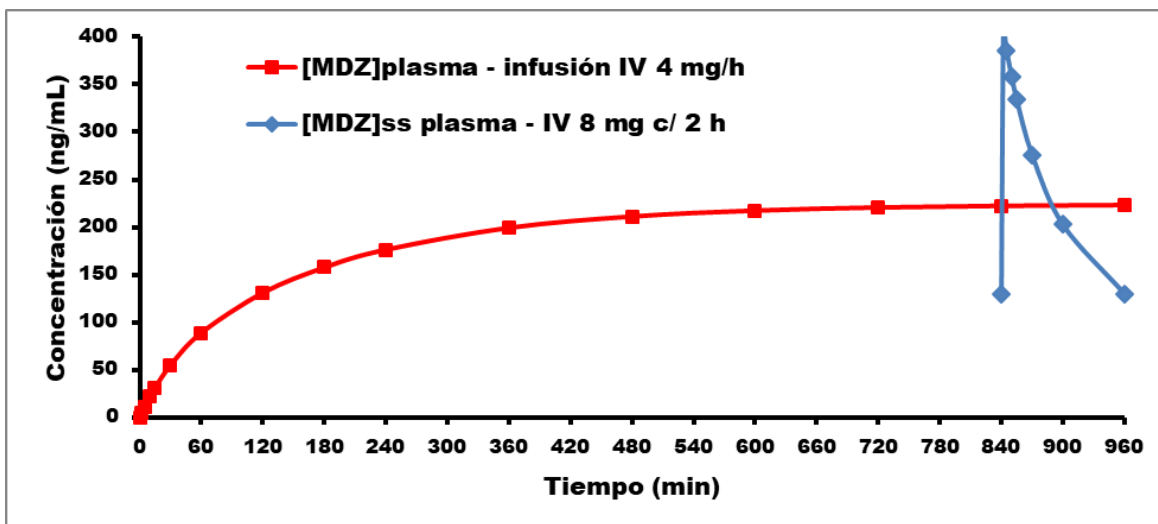
**2.11** El gráfico anterior muestra claramente que se obtiene una menor concentración de fármaco en plasma, y consecuentemente en el sitio de acción, cuando se administra un inyectable que presenta alta tasa de Midazolam con anillo abierto. El efecto sedante, por lo tanto, será menos intenso, con un valor máximo que se obtiene tardíamente. Inyectables con baja tasa de anillo abierto logran antes una determinada intensidad de efecto que aquellos con alta tasa.

Este fenómeno es muy relevante, dado que aun siendo aceptable la producción de inyectables con variable tasa de Midazolam de anillo abierto, su efectividad clínica no resulta constante. Este problema se ha reportado en varias ocasiones cuando se utilizara el Midazolam intravenoso como medicación pre-anestésica, inyectando el contenido de la ampolla directamente en la vena del paciente, llevando a la necesidad de dar sucesivas dosis de una determinada marca comercial para lograr el efecto deseado.

El fenómeno, en cambio, no se reporta cuando la administración procede por infusión intravenosa a velocidad constante. En estos casos, el inyectable se diluye en suero, y por tanto se da tiempo para que la ciclación tenga lugar antes de ingresar al organismo.

**2.12 - 2.13** La figura que sigue muestra las respuestas a las 2 preguntas en un único gráfico. Los dos modos de administración dan lugar a la misma concentración plasmática media de estado estacionario:



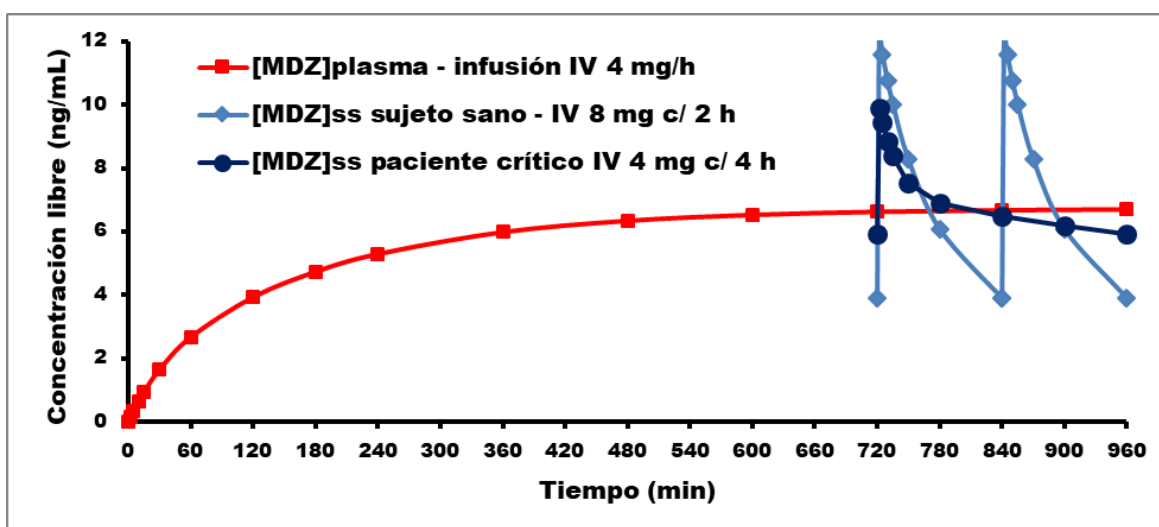


Para obtener el perfil de estado estacionario de la administración IV bolo, los coeficientes de la función  $C(t)$  informada en 2.9 se modifican en proporción a la dosis de 8 mg de Midazolam. Luego cada coeficiente es multiplicado por el respectivo factor de acumulación  $\frac{1}{(1-e^{-\lambda_i \cdot \tau})}$  siendo  $\tau=120$  min.

La curva completa de la administración PIV a velocidad constante se obtiene sustituyendo en la siguiente ecuación por los valores correspondientes.

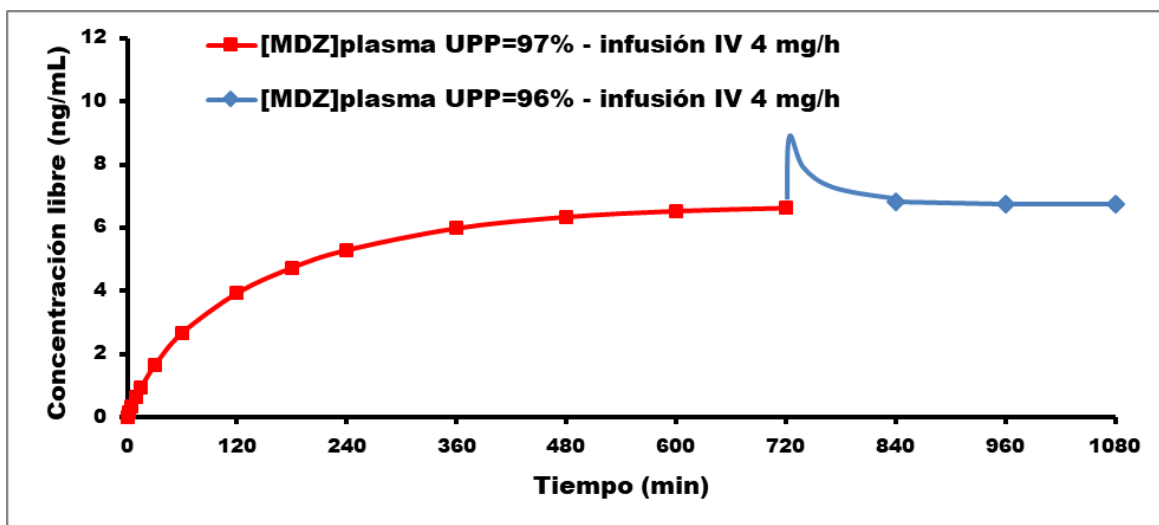
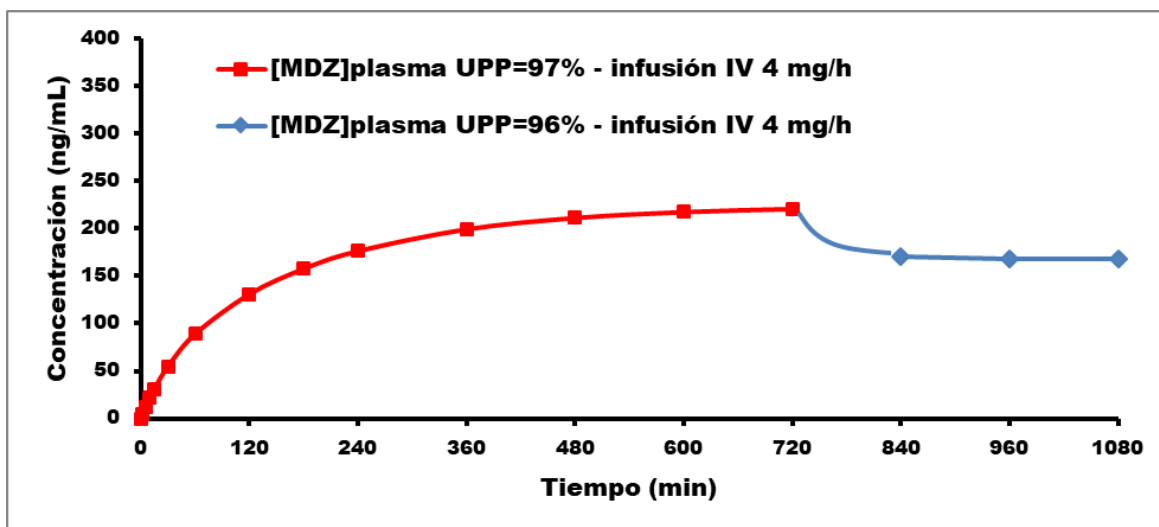
$$C_1(t) = \frac{k_0 \cdot (k_{21} - \alpha) \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot t})}{V_1 \cdot (-\alpha) \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_0 \cdot (k_{21} - \beta) \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t})}{V_1 \cdot (-\beta) \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

El siguiente gráfico muestra los mismos perfiles pero habiendo multiplicado cada valor por la fracción libre en plasma, para así obtener la concentración plasmática libre de Midazolam. Se agrega un nuevo perfil, el cual corresponde a un paciente crítico internado en una Unidad de Cuidados Intensivos.



En virtud de las modificaciones cardiocirculatorias que presentan estos pacientes se administran posologías que atiendan su reducido clearance, como por ejemplo 4 mg cada 4 h, o en la modalidad PIV 1 mg.h<sup>-1</sup>. Asumir que las concentraciones medias de estado estacionario resultan iguales entre IV bolo y PIV, impone aceptar que la administración intermitente en bolo no acarrearía pérdida de biodisponibilidad debido a la presencia de Midazolam con anillo abierto. Si bien se ha realizado una simulación con esta premisa, un resultado experimental informado en la bibliografía ([Beigmohammadi et al., 2013](#)) le estaría dando sustento.

**2.14** Los siguientes gráficos muestran el cambio de UPP desde 97% a 96% ocurrido a los 720 min (12 h) de iniciada la infusión IV 4 mg/h.



Como puede apreciarse, la concentración plasmática total cae al 75% del valor inicial (CL aumenta por 1,33, igual que la fracción libre), en tanto que la concentración plasmática libre, luego de un aumento inicial, vuelve al mismo valor (CL libre no sufre modificación). La velocidad con que se arriba al nuevo estado estacionario depende de las características

cinéticas del sistema, que para el caso de Midazolam no insume mucho tiempo, dadas las semividas relativamente cortas de las disposiciones rápida y lenta.

**2.15** En el sitio de acción los cambios se observarán de igual manera que lo visto para las concentraciones plasmáticas libres. No obstante, tanto el pico de concentración como el tiempo en obtenerlo será más atenuado y retrasado que en plasma. La intensidad de efecto sufrirá una momentánea alteración, tras lo cual se vuelve al valor que tenía antes del cambio.

### Ejercicio N° 3

**3.1** Se plantea la siguiente ecuación diferencial y su transformada de Laplace:

$$\frac{dX_{\text{metabolito}}}{dt} = k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}} * X_{\text{fármaco}} - k_{\text{el. metabolito}} * X_{\text{metabolito}}$$

$$s * L[X_{\text{metabolito}}] + k_{\text{el. metabolito}} * L[X_{\text{metabolito}}] = k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}} * L[X_{\text{fármaco}}]$$

Para el caso de considerar un modelo bicompartimental para el fármaco, se obtendría:

$$L[X_{\text{metabolito}}] = \frac{k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}} * L[X_{\text{fármaco}}]}{(s + k_{\text{el. metabolito}})} = \frac{k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}} * \text{Dosis} * (s + k_{21})}{(s + k_{\text{el. metabolito}}) * (s + \beta) * (s + \alpha)}$$

Con lo cual, la función C(t) del metabolito sería triexponencial. Si el fármaco modelizara como tricompartmental, la función del metabolito sería tetraexponencial.

Si el metabolito y el fármaco se ajustaran a sendos modelos bicompartimentales, la función C(t) del metabolito sería tetraexponencial. Es decir, la función del metabolito tendrá tantos sumandos como número de compartimientos tenga la suma de metabolito y fármaco.

Como veremos en 3.2, la función de mejor ajuste resultó ser biexponencial, por lo tanto fármaco y metabolito responden a sendos modelos monocompartimentales.

En consecuencia, la concentración plasmática del metabolito tendrá la siguiente fórmula:

$$C(t) = \frac{D * k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}}}{V_{\text{metabolito}} * (k_{\text{el. metabolito}} - k_{\text{el. fármaco}})} * e^{-k_{\text{el. fármaco}} * t} + \frac{D * k_{\text{fármaco} \rightarrow \text{metabolito}}}{V_{\text{metabolito}} * (k_{\text{el. fármaco}} - k_{\text{el. metabolito}})} * e^{-k_{\text{el. metabolito}} * t}$$

**3.2**  $C(t) = 26,0 * e^{-0,00590 * t} - 107 * e^{-0,422 * t}$

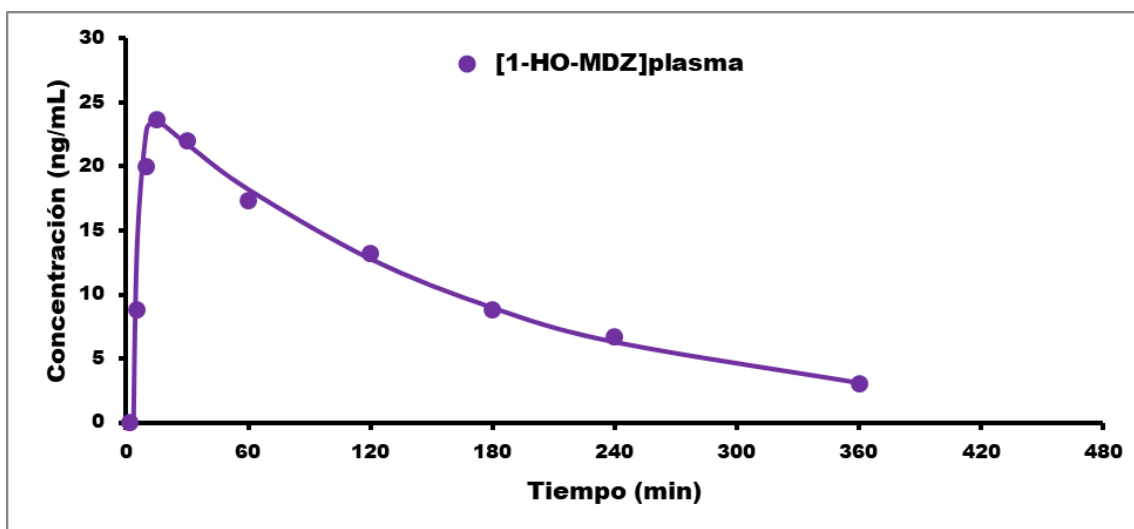
Se asignó un decaimiento monoexponencial desde los 30 min. Luego se procedió a analizar el logaritmo de los residuos  $[C_1 \text{ teórico} - C_1 \text{ experimental}]$  para los tiempo 2 a 15 min, y de un gráfico LN (residuos) vs tiempo se obtuvo el sumando con coeficiente negativo.

**3.3**  $T_{\text{MAX}} = 13,7 \text{ min}$        $C_{\text{MAX}} = 23,6 \text{ ng.mL}^{-1}$

El tiempo de máxima concentración se obtiene igualando a cero la derivada de la función 3.2 y despejando  $t$ . La máxima concentración se calcula sustituyendo  $t$  por  $T_{MAX}$  en la función 3.2.

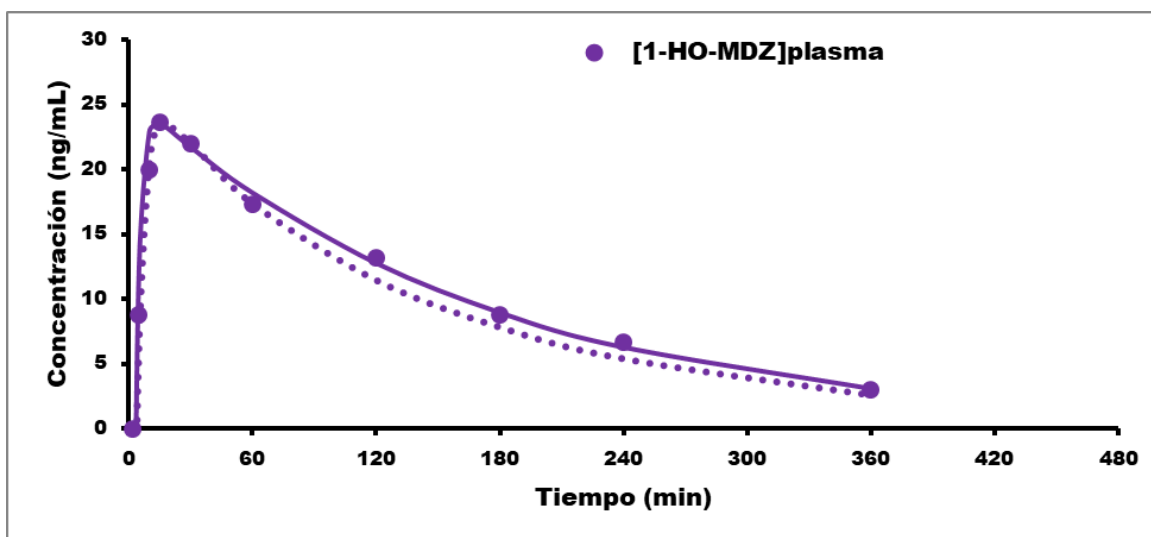
3.4 Semivida de eliminación = 117 min.

Es interesante conocer la verdadera semivida de disposición de 1-HO-MDZ. La función 3.2 muestra un ajuste muy bueno a lo largo de todo el perfil de valores experimentales.



Resultan llamativamente semejantes los exponentes más pequeños de las funciones 3.2 y 2.1 o 2.9. Sin dudas se trata de la constante de disposición lenta del MDZ, o en todo caso MDZ y 1-HO-MDZ tendrían iguales constantes de disposición lenta. No obstante, cálculos iterativos permitieron hallar una función que retoma prácticamente las 2 disposiciones, intermedia y lenta, de MDZ. Es la curva punteada de la figura que sigue, cuya ecuación es:

$$C(t) = 23,2 * e^{-0,00609*t} + 5,77 * e^{-0,0262*t} - 72,0 * e^{-0,256*t}$$



Es sabido que un producto no puede eliminarse más rápidamente que su precursor. Para el caso que nos ocupa, parecería que la disposición del 1-HO-MDZ ni siquiera sería más lenta que la disposición intermedia de MDZ (ver ecuación referida en 2.1). Por consiguiente, la constante  $0,256 \text{ min}^{-1}$  resumiría una mezcla de disposición rápida de MDZ con la disposición de 1-HO-MDZ. Es interesante constatar que existe un tiempo de latencia en la aparición de concentraciones del metabolito (iterando el tiempo en la función punteada hasta anularla, se obtiene 3,7 min), lo cual hace presumir que la disposición rápida de MDZ, cuya semivida es 1,8 min, podría haber perdido presencia en el valor  $0,256 \text{ min}^{-1}$ . Esta latencia es consistente con la rápida llegada de MDZ al sitio de biotransformación, y posterior aparición en sangre del metabolito. En suma, podría asumirse que la semivida de disposición de 1-HO-MDZ tendría un valor aproximado de 2,7 min.

### 3.5 26,1 ng/mL

Así como el área bajo la curva desde cero a infinito podía deducirse hallando el límite de la transformada de Laplace de la función  $C(t)$ , cuando  $s \rightarrow 0$ , la concentración media de estado estacionario se deduce dividiendo dicho límite por el intervalo de administración.

$$C_{ss} = \frac{k_{f\acute{a}rmaco \rightarrow metabolito} * Dosis * (k_{21})}{\tau * (k_{el. metabolito}) * (\beta) * (\alpha) * V_d metabolito} = \frac{k_{f\acute{a}rmaco \rightarrow metabolito} * Dosis}{\tau * (k_{el. metabolito}) * k_{10} * V_d metabolito}$$

$k_{f\acute{a}rmaco \rightarrow metabolito}$ : es un componente de  $k_{10}$

$$F_{sist\acute{e}mica de metabolito} = \frac{k_{f\acute{a}rmaco \rightarrow metabolito}}{k_{10}}$$

$$C_{ss} = \frac{F * Dosis}{\tau * CL_{metabolito}}$$

$$AUC_{0-\infty} = \frac{F * Dosis}{CL}$$

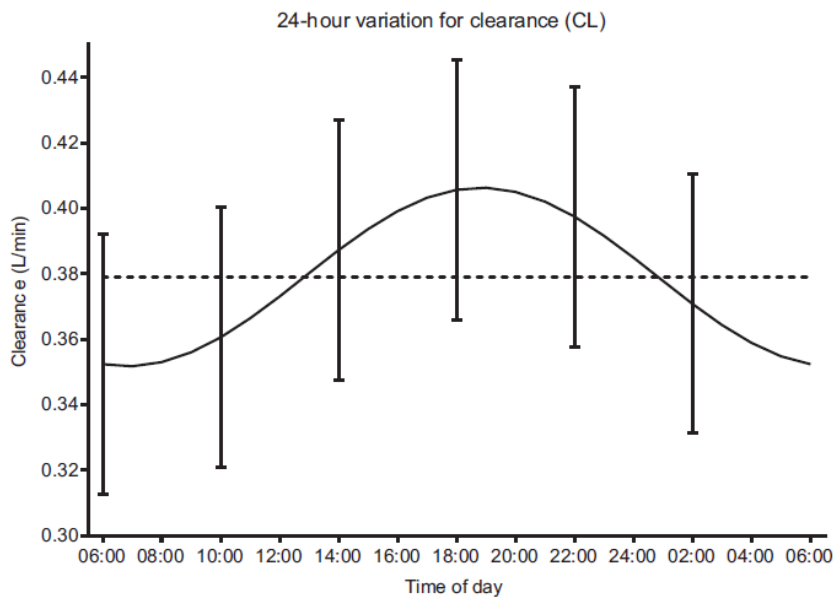
El área bajo la curva de 1-HO-MDZ puede hallarse integrando la función  $C(t)$  desde el tiempo de latencia hasta infinito, o también por el llamado método de los trapecios, el cual consiste en unir cada valor experimental de concentración por segmentos de recta desde el tiempo de latencia hasta el último tiempo experimental, sumar el área de cada trapecio formado entre dos tiempos adyacentes, y agregarle el área desde el último tiempo hasta infinito, la cual equivale a  $C(T)/\lambda_z$ . Operando de este modo, corrigiendo la dosis de MDZ en dosis de 1-HO-MDZ, multiplicándola por  $F=0.6$ , se obtiene un CL de  $1610 \text{ mL.min}^{-1}$ .

La  $C_{ss}$  informada para el metabolito no se afecta por un cambio de unión a las proteínas plasmáticas del fármaco precursor.

**3.6** La basicidad del Midazolam habilita su secreción hacia el jugo gástrico, secreción que se incrementa tras recibir una comida. Considerando un flujo plasmático de  $400 \text{ mL.min}^{-1}$  durante 60 min, una concentración plasmática total de Midazolam de  $142 \text{ ng.mL}^{-1}$  al momento de comer (ver tabla de datos), una fracción libre de 3%, y una tasa de formación de 1-HO-MDZ de 70% cuando se administra en solución oral (Hohmann et al., 2014), se arriba a una cantidad de 75  $\mu\text{g}$  de metabolito. Dicha cantidad constituye el 1,19% de lo que se

supone sería el total producido sistémicamente (60% de la dosis intravenosa de Midazolam). Podría ser incluso mayor si se considerara una fracción libre superior a 0,03, como acontecería en un entorno de pH más alcalino que el pH sanguíneo normal (Curran et al., 2011), situación que ocurre tras el vertimiento de bicarbonato hacia la sangre durante la intensa secreción gástrica de ácido clorhídrico cuando se recibe una comida.

**3.7** La importante tasa de eliminación intestinal que presenta Midazolam, la cual se estima entre 50 y 60% (Hohmann et al., 2014), permite inferir una reducción del CL ante la realización de actividad física. Esto se ha puesto de manifiesto recientemente en un estudio cronofarmacocinético de Midazolam (van Rongen et al., 2015). La imagen que se reproduce seguidamente muestra la evolución del CL a lo largo del día, notándose un menor valor durante las primeras horas de la mañana, cuando el tono simpático es mayor.



#### Ejercicio N° 4

**4.1**  $C_1(t) = 4,22 * e^{-0,598*t} + 0,452 * e^{-0,0185*t}$       Modelo bicompartimental

**4.2** La función responde al siguiente formato:

$$C_1(t) = \frac{k_0 * (k_{21} - \alpha) * (1 - e^{\alpha * T})}{V_1 * (-\alpha) * (\beta - \alpha)} * e^{-\alpha * t} + \frac{k_0 * (k_{21} - \beta) * (1 - e^{\beta * T})}{V_1 * (-\beta) * (\alpha - \beta)} * e^{-\beta * t}$$

A partir de los 2 coeficientes se determinan los valores de las constantes  $k_{21}$  ( $0,0919 \text{ h}^{-1}$ ),  $k_{10}$  ( $0,120 \text{ h}^{-1}$ ),  $k_{12}$  ( $0,404 \text{ h}^{-1}$ ), y  $V_1$  ( $70,7 \text{ L}$ ). De aquí se obtiene la información necesaria para dar como respuestas:

*Semivida de eliminación* =  $37,4 \text{ h}$        $CL = 8,52 \text{ L/h}$        $V_d(\lambda_z) = 460 \text{ L}$

**4.3**      80%

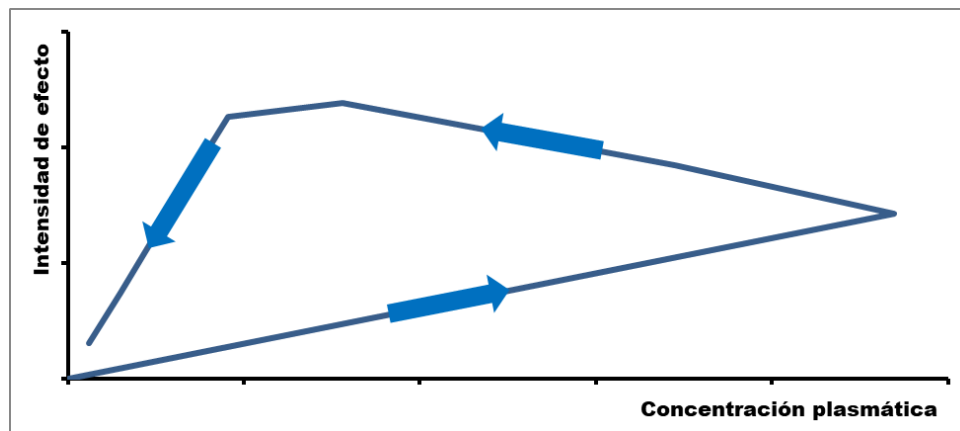
#### 4.4 6,52 h

La concentración en el compartimiento 2 viene dada por la siguiente ecuación:

$$C_2(t) = \frac{k_0 * k_{12} * (1 - e^{-\alpha * T})}{V_2 * (-\alpha) * (\beta - \alpha)} * e^{-\alpha * t} + \frac{k_0 * k_{12} * (1 - e^{-\beta * T})}{V_2 * (-\beta) * (\alpha - \beta)} * e^{-\beta * t}$$

Se despeja t ( $T_{MAX 2}$ ) en la ecuación que iguala a cero la derivada de la función  $C_2(t)$ .

**4.5** Histéresis antihoraria, dado que el sitio de acción se encuentra en el compartimiento periférico.



#### 4.6 Entre 0,484 y 1,13 ng.mL<sup>-1</sup>

Se obtiene calculando las concentraciones plasmáticas mínimas de los respectivos estados estacionarios.

#### 4.7 17,7 µg.h<sup>-1</sup> Lo que equivale a 400 µg / 24 h

$C_{2 MAX ss}$  para la posología de 350 µg diarios administrados en PIV de 1 h de duración sería la máxima concentración en el sitio de acción, la cual produce la máxima intensidad tolerable de efecto cardíaco. Tal concentración se obtiene al tiempo  $T_{MAX ss 2} = 4,75$  h. En dicho instante  $dX_2/dt = 0$ , es decir  $k_{12} * X_1 = k_{21} * X_2$ . Asumiendo que  $C_1(T_{MAX ss 2}) = C_{2 MAX ss}$  se calcula la velocidad de perfusión continua que logra tal concentración plasmática de estado estacionario. Bajo tales condiciones  $V_2 = k_{12} * V_1 / k_{21} = 311$  L y  $C_{2 MAX ss} = 1,96$  ng.mL<sup>-1</sup>.

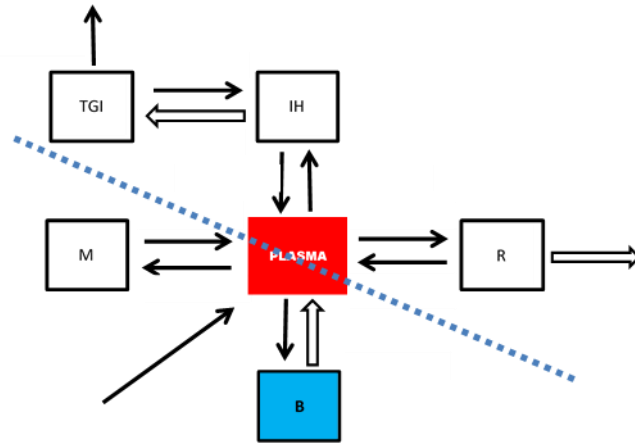
Puede advertirse que la máxima dosis diaria que podría recibir el paciente en PIV continua es mayor que en PIV de 1 h de duración cada 24 h. No obstante, el individuo queda sometido a la máxima concentración tolerable de modo permanente en la PIV continua. En cambio, con la PIV intermitente las concentraciones oscilan dentro de la ventana terapéutica.

**4.8** Con la concentración plasmática mínima eficaz calculada en 4.6,  $V_2$  hallado en 4.7 y  $V_1$  y  $V_{d(\lambda z)}$  hallados en 4.2, es posible conocer la concentración mínima eficaz de DGX en el compartimiento 2:

$$C_{2 min eficaz} = (C_{1 min eficaz} * V_{d(\lambda z)} - C_{1 min eficaz} * V_1) / V_2$$

Sustituyendo respectivamente por: 0,484 ng/mL, 460.000 mL, 70.700 mL, y 311.000 mL, se obtiene como concentración mínima eficaz: 0,606 ng/mL. Ya se dispone, según 4.7, de la concentración máxima tolerable en el compartimiento 2: 1,96 ng/mL, y por lo tanto de ambos límites de la ventana terapéutica en dicho compartimiento.

La nueva situación clínica lleva a que se reajusten las constantes cinéticas involucradas en los dos sectores que se muestran seguidamente:



Aumentando solo la constante  $k_{12}$  por 1,3, y disminuyendo por 0,7 la constante  $k_{10}$ . Se llega así a una función  $C_2$  de estado estacionario, para PIV de 1 h de duración, que posee como concentración media de estado estacionario el punto medio de la ventana terapéutica estimada anteriormente. La dosis diaria a administrar es aproximadamente 140  $\mu\text{g}$ .

$$C_{2ss}(t) = 1,50 * e^{-0,0112*t} - 0,507 * e^{-0,690*t}$$

$$C_{2minss}(t = 24 h) = 1,14 \text{ ng/mL}$$

$$C_{2maxss}(t = T_{MAX} = 2,35 h) = 1,36 \text{ ng/mL}$$

Estando el mínimo y el máximo bastante alejados de las concentraciones mínima eficaz y máxima tolerable en el compartimiento 2, este modo de administración, PIV de 1 h, permitiría dosis diarias que irían desde 75 a 200  $\mu\text{g}$ .

Dado que la redistribución del gasto cardíaco no afectó la relación entre clearance renal y clearance no renal, la fracción de dosis excretada por la orina se mantiene en 80%. Por consiguiente, para 140  $\mu\text{g}$  diarios, se recogería diariamente con la orina 112  $\mu\text{g}$ .

**4.9** La respuesta a esta pregunta es incierta por cuanto se desconoce en qué proporción participa el transporte de eflujo en la eliminación de DGX. Las flechas huecas del modelo solo proporcionan una información cualitativa de que sí participa la Pgp. Por consiguiente, un incremento de su expresión traerá aparejado un aumento del clearance desde plasma, suplementado por un aumento de la salida desde los sitios de acción (miocardio y sistema nervioso central). Lo cual lleva a que la posología se aumente para mantener niveles efectivos.



En estas circunstancias y en las analizadas en 4.8, por cambiar la relación tejido/plasma de concentraciones, la ventana terapéutica en plasma cambia sus límites. No obstante, los márgenes se mantienen incambiados en el sitio de acción.

## Ejercicio N° 5

**5.1** El clearance se mantendría igual al de un individuo sano.

El litro de sangre que deja de ir a los riñones es tomado por todos los demás órganos manteniendo la proporción que tendrían en un individuo sano. Por lo tanto cada órgano recibe un 25% más de caudal (1 sobre 4 litros). Con lo cual el 80% del clearance que permanece operativo se incrementa por 1,25. Esto lleva a que Tacrolimus siga clareándose del organismo con el 100% de efectividad.

**5.2** El clearance pasaría a ser casi 17% más elevado que en un individuo sano.

El clearance renal baja a la mitad por efecto de reducir a la mitad su fracción de gasto cardíaco, en tanto el clearance esplácnico sube 33,3% por igual aumento del gasto regional. En consecuencia el nuevo clearance pasará a ser:

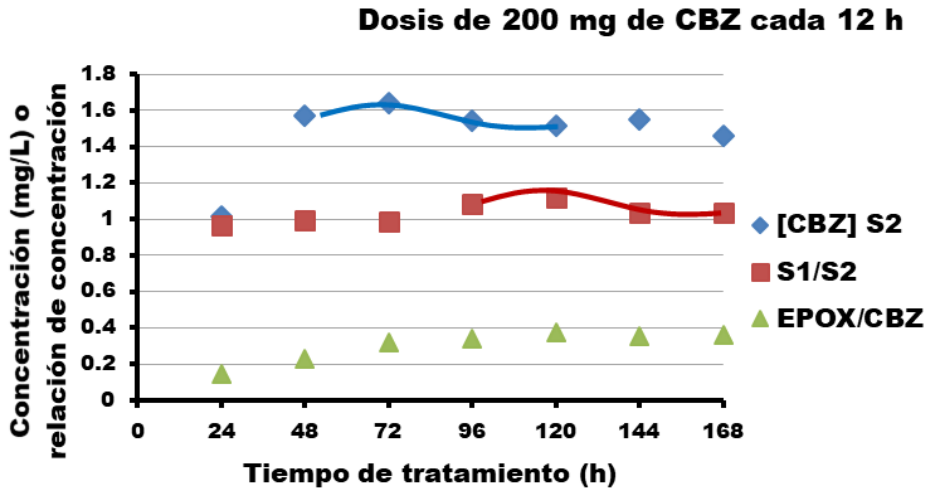
$$CL_{nuevo} = 0,500 * 20\% \text{ de } CL + 1,333 * 80\% \text{ de } CL = 116,7\% \text{ de } CL$$

**5.3** El nuevo clearance sería siempre mayor, dado que el riñón no estaría aportando a la eliminación total del Tacrolimus, y por consiguiente el retiro de sangre no reduciría su clearance. Sin embargo, el suplemento de caudal que recibirá la región esplácnica hará indefectiblemente que aumente la depuración del fármaco. Este fenómeno es el que acontece con Ciclosporina, la cual se elimina totalmente por metabolización esplácnica.

Es interesante tomar nota que cuando la eliminación es exclusivamente hepática, no habría modificación del clearance como efecto del retiro de sangre desde los riñones y su posterior volcado hacia la región esplácnica, tal como ocurre con el clearance de Diazepam libre (Ochs et al., 1981). Esta información estaría reafirmando la preservación del porcentaje de moléculas que arribarían al hígado como consecuencia del reajuste de caudales que el organismo hace entre arteria hepática y vena porta.

## Ejercicio N° 6

**6.1** La figura que sigue resalta la interesante cronología de eventos que se producen desde la primera hasta la séptima dosis de Carbamazepina.



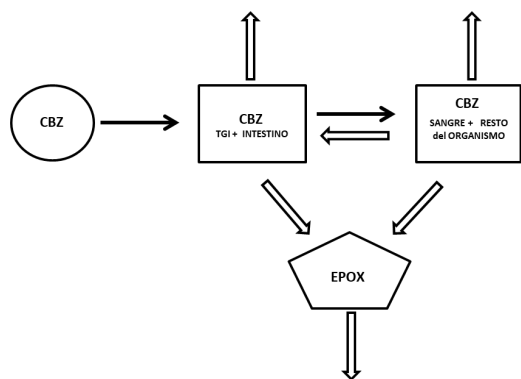
Cuarenta y ocho horas después de mantenerse un nivel suficientemente inductor de CBZ, el cociente vena / arteria (subrogado por S1/S2) de fármaco aumenta. Una vez que la concentración de CBZ cae por causa del aumento del clearance, el efecto inductivo también decae y así lo hace el cociente S1/S2 48 h después. El cociente de concentraciones metabolito / fármaco parece mantener una mayor estabilidad, quizás debido a la inducción que hace CBZ sobre la eliminación del EPOX (ver respuesta 6.3).

**6.2** El cociente vena / arteria de concentraciones de fármaco en un sistema que no modifica su clearance permanece constante, siempre que su registro se haga en la fase de disposición monocompartimental.

En tales momentos se tiene tanto para arteria como para vena, y también para cualquier otro sitio del organismo, un decaimiento monoexponencial. Por consiguiente, el mencionado cociente se mantiene incambiado desde la primera dosis hasta la n-ésima y en el estado estacionario:

$$\frac{C_{vena}(\tau)}{C_{arteria}(\tau)} = \frac{B_{vena} * e^{-\lambda_z * \tau}}{B_{arteria} * e^{-\lambda_z * \tau}} = \frac{B_{vena} * e^{-\lambda_z * \tau} * [1 - e^{-\lambda_z * \tau}]}{B_{arteria} * e^{-\lambda_z * \tau} * [1 - e^{-\lambda_z * \tau}]} = \frac{B_{vena}}{B_{arteria}}$$

**6.3** La biodisponibilidad de CBZ se computa cuando el fármaco arriba al plasma sanguíneo (compartimiento rectangular derecho de la figura). Para el EPOX, dicho arribo se sustancia cuando ingresa al único compartimiento pentagonal del modelo.



En el estado estacionario las concentraciones de fármaco y de metabolitos alcanzan sus valores en función de sus respectivos clearances aparentes (clearance / biodisponibilidad). Para el presente caso y considerando que la velocidad de administración de CBZ es  $k_0$ :

$$C_{CBZ\ ss} = \frac{k_0 * F_{CBZ}}{CL_{CBZ}} \quad C_{EPOX\ ss} = \frac{k_0 * F_{EPOX}}{CL_{EPOX}} \quad \frac{C_{EPOX\ ss}}{C_{CBZ\ ss}} = \frac{F_{EPOX} * CL_{CBZ}}{F_{CBZ} * CL_{EPOX}}$$

Según el modelo, a medida que aumenta la inducción de los procesos señalados por las flechas huecas se produce una disminución de la biodisponibilidad de CBZ. Notar que la fracción de ingreso a sangre se hace cada vez menor fruto de las pérdidas que ocurren a nivel intestinal. Asimismo, el clearance plasmático de CBZ aumenta, ya sea por directa salida al exterior desde el compartimiento derecho o por intermedio del compartimiento de la izquierda.

También para EPOX hay un incremento del clearance, sin embargo, su biodisponibilidad se mantiene incambiada. Esta aseveración surge analizando las flechas que compiten con aquella que conduce a la formación de EPOX desde CBZ. A nivel del compartimiento izquierdo de CBZ, la inducción lleva a ganar biodisponibilidad de EPOX a expensas de la biodisponibilidad disminuida de CBZ, pero lo hace igual que otros metabolitos que se forman a ese nivel. La menor disponibilidad sistémica de CBZ conduce a una menor tasa de formación de EPOX pero en igualdad con otros metabolitos formados desde el compartimiento derecho. La mayor transferencia de CBZ desde el compartimiento derecho hacia el izquierdo, fruto de la inducción del transportador, no afecta la competencia entre EPOX y los otros metabolitos tanto a nivel del compartimiento derecho como del izquierdo. En suma, y según el modelo, la CBZ que ingresa al sistema se elimina por procesos que son todos inducibles. Si se indujera por igual todos los procesos que la quitan del sistema, no habría cambios en la tasa de formación del EPOX, y por ende de su biodisponibilidad.

Al aumentar la velocidad de administración de CBZ, se produce una inducción generalizada, la cual se asume con igual incremento de actividad para cada uno de los procesos inducibles. Es decir, si se induce al doble una enzima, se induce al doble las restantes. El cociente EPOX/CBZ se incrementará por el solo efecto de reducirse  $F_{CBZ}$ , dado que  $CL_{CBZ}$  y  $CL_{EPOX}$  se incrementan en igual magnitud, y  $F_{EPOX}$  no cambia.

### Ejercicio N° 7

<b>7.1</b>	Isómero S:	A – 5%	B – 48%	C – 47%
	Isómero R:	A – 6%	B – 47%	C – 47%
<b>7.2</b>	Isómero S:	A – 64%	B – 21%	C – 15%
	Isómero R:	A – 75%	B – 16%	C – 9%

La biotransformación estereoselectiva parecería estar más asociada con el transporte de los isómeros que con la especificidad metabólica. Las tasas relativas entre isómeros se aproximan a lo observado experimentalmente luego de administración oral ([Walle et al., 1984](#)), no obstante, la cantidad recogida del metabolito A excede sensiblemente a lo reportado. La causa sería la rápida sulfatación a nivel intestinal ([Walle et al., 1993](#)) del hidroxilo fenólico que porta dicho metabolito. *In vivo* se constata una mayor producción del conjugado sulfato del metabolito R respecto al S, simplemente por mayor producción de 4-hidroxi-propranolol a nivel intestinal. En base a esta hipótesis el modelo podría complementarse con la sulfatación del metabolito A en los enterocitos.

## Capítulo 10: ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

De algún modo el concepto de absorción ya fue desarrollado en anteriores capítulos cuando se abordaron aquellos procesos que recuperaban fármaco luego de ser secretados hacia espacios externos al organismo. En particular, cuando la secreción se producía hacia el tracto digestivo. Lo que importa tratar ahora es la primera vez que las moléculas ingresan al organismo. Este nuevo enfoque tiene dos importantes aspectos a considerar. Por un lado, toda la masa de fármaco es la que transita por la ruta de entrada, y por otro, el punto de llegada generalmente es la circulación sistémica (absorción sistémica), aun cuando en otras ocasiones se pretende llegar no muy lejos del punto de aplicación (absorción local).

La administración percutánea, por ejemplo, si bien deposita la dosis de fármaco sobre la piel, pretende que éste ingrese a la circulación sanguínea y actúe en un sitio muy distante del punto de aplicación. En otros casos, la deposición de fármacos sobre la piel o sobre determinadas mucosas, no tiene como objetivo la absorción sistémica, sino tan solo una absorción localizada en las inmediaciones del punto de administración, donde se encuentran los sitios de acción.

Al comparar las administraciones intramuscular, pulmonar, y oral, todas ellas con el objetivo de absorber el fármaco sistémicamente, se advierte que la oral presenta la mayor probabilidad de que las moléculas acaben no ingresando al medio interno. Solo una fracción de moléculas administradas logra alcanzar el medio interno, dado que la permanencia del medicamento en la zona de absorción es insuficiente como para permitir la transferencia del total de moléculas hacia la sangre.

Llegado a este punto hay que interpretar correctamente dos conceptos, muchas veces mal transmitidos en la literatura científica, como son la absorción de una dosis y la biodisponibilidad de un fármaco. Un medicamento contiene una determinada dosis de fármaco, que se administra a un individuo por la vía que mejor convenga, según las necesidades terapéuticas y según las características tecnológicas del medicamento. Cuánto de esta dosis ingresa a la circulación sistémica, es lo que llamamos absorción. Cuánto de fármaco inalterado ingresa a la circulación sistémica, es lo que denominamos biodisponibilidad (además de la cantidad se mide la velocidad a la cual ingresa). La cantidad absorbida será siempre mayor o igual a la biodisponibilidad, dado que la dosis absorbida puede estar entera o parcialmente constituida por el fármaco.

La administración intramuscular no da chances a que la dosis no acabe ingresando al medio interno, ya que fue depositada en un tejido cuya conexión con el exterior es nula. La administración oral tiene muchas más opciones que la vía pulmonar para evitar el ingreso a la circulación sistémica, exceptuando claro, a los fármacos volátiles, los cuales luego de inhalados pueden fácilmente volver al exterior del cuerpo tras cada expiración.

Como veremos en la siguiente sección, aun cuando existan diferentes mecanismos posibles por los cuales el fármaco ingresa al organismo, en general priman aquellos cuyas cinéticas son de primer orden. Imaginando un modelo bicompartimental y asumiendo que el fármaco

ya se encuentra ubicado en el sitio desde donde se absorbe, y en condiciones para proceder (figura 10.1), el siguiente sistema de ecuaciones describe el correspondiente balance de masas:

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a * X_a - k_{ep} * X_a = -k_{epa} * X_a \quad [\text{Ecuación 10.1}]$$

$$\frac{dX_1}{dt} = k_a * X_a - k_{12} * X_1 - k_{10} * X_1 + k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 10.2}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 10.3}]$$

$$s * L[X_a] - X_a(0) = -k_a * L[X_a] \quad [\text{Ecuación 10.4}]$$

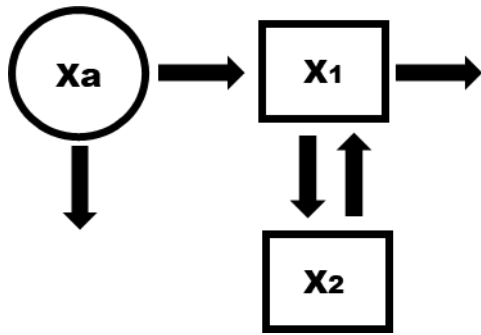
$$s * L[X_1] = k_a * L[X_a] - k_{12} * L[X_1] - k_{10} * L[X_1] + k_{21} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 10.5}]$$

$$s * L[X_2] = k_{12} * L[X_1] - k_{21} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 10.6}]$$

$$L[X_1] = \frac{X_a(0) * k_a * (s + k_{21})}{(s + \beta) * (s + \alpha) * (s + k_{epa})} = \frac{Dosis * k_a * (s + k_{21})}{(s + \beta) * (s + \alpha) * (s + k_{epa})} \quad [\text{Ecuación 10.7}]$$

$$C_1(t) = \frac{D * k_a * (k_{21} - k_{epa})}{V_1 * (\alpha - k_{epa}) * (\alpha - k_{epa})} * e^{-k_{epa} * t} + \frac{D * k_a * (k_{21} - \alpha)}{V_1 * (k_{epa} - \alpha) * (\beta - \alpha)} * e^{-\alpha * t} + \frac{D * k_a * (k_{21} - \beta)}{V_1 * (k_{epa} - \beta) * (\alpha - \beta)} * e^{-\beta * t} \quad [\text{Ecuación 10.8}]$$

$$AUC_1 = \frac{D * k_a}{k_{epa} * k_{10} * V_1} \quad [\text{Ecuación 10.9}]$$



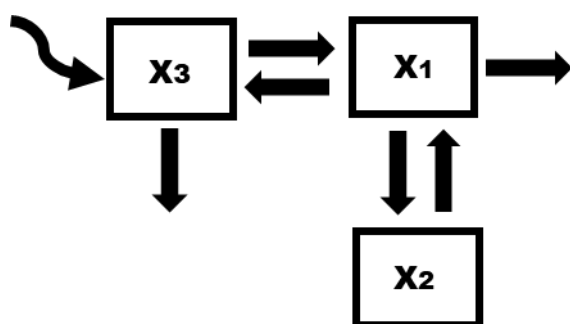
**Figura 10.1** Modelo bicompartimental con absorción y eliminación presistémica, ambos de primer orden.

Las concentraciones en el compartimiento 1 se ajustan a una función multiexponencial con tantos sumandos como compartimentos tiene el sistema, más los compartimentos que le anteceden. En este ejemplo bicompartimental existe un único compartimento presistémico, y por tanto la función es triexponencial. Dado que a tiempo cero la concentración en 1 es cero, algunos coeficientes deben ser negativos (uno o dos coeficientes en este caso). La absorción ( $k_a$ ) y la eliminación presistémica ( $k_{ep}$ ) compiten, y hacen posible una biodisponibilidad de fármaco  $[=k_a / (k_a + k_{ep}) = k_a / k_{epa}]$  menor al 100%. Es posible también

especular acerca de la dosis absorbida, que podría ser 100%, si lo que se elimina presistémicamente llevara a la formación de un metabolito que luego ingresa al medio interno.

Pese a lo práctico que resulta el modelo de la figura 10.1, existen serias inconsistencias con lo estudiado previamente desde el punto de vista cualitativo. Por un lado, las transferencias de moléculas a través de membranas celulares no son unidireccionales, aun cuando existiera una transferencia neta en el sentido que indica la flecha de absorción. Por otro lado, sabemos que muchos procesos de biotransformación ocurren en tejidos constituyentes del medio interno, y por tanto sistémicos. Por consiguiente, eliminación presistémica simplemente refiere a un fenómeno que ocurre en la ruta que lleva al fármaco hacia la circulación sistémica, y acontece antes de llegar a ella. Ese mismo proceso de biotransformación opera cuando la molécula de fármaco vuelve al sitio desde la circulación sistémica. Por tanto, la flecha que elimina desde el compartimiento 1, en la figura 10.1, debería necesariamente contener el evento que fue simbolizado como  $k_{ep}$ .

Dejamos al lector el modelo de la figura 10.2, a los efectos de que obtenga la función de concentraciones plasmáticas y la compare con la ecuación 10.8, y que exprese la ecuación para el área bajo la curva y la compare con 10.9. Tenga presente que el fármaco es puesto en solución en el compartimiento 3 de modo instantáneo.



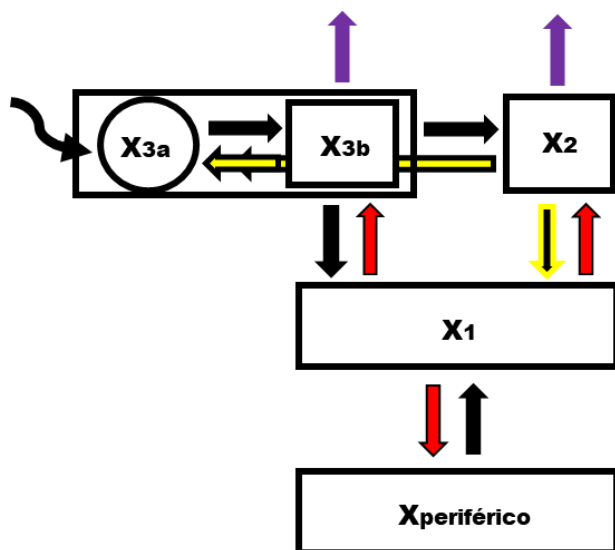
**Figura 10.2** Modelo tricompartmental con ingreso instantáneo de la dosis en un compartimiento periférico, y con eliminación desde el propio compartimiento periférico y desde el compartimiento central.

### Efecto de primer pasaje

Este fenómeno tiene significativo impacto en la farmacocinética de una determinada sustancia, por cuanto todas las moléculas estarán expuestas a un proceso de eliminación antes de sus llegadas a la circulación sistémica. Que acaben siendo eliminadas presistémicamente o no, dependerá de cuán intensa es la eliminación en su competencia con la transferencia hacia las arterias de la gran circulación. Sin ánimo de deducir la función  $C_1(t)$ , resulta necesario expandir el modelo de la figura 10.2 (figura 10.3) para entender lo que acontece

luego de una administración oral, en el trayecto que comunica la luz del intestino con la gran circulación, y concluir sobre algunos aspectos fundamentales.

Los compartimientos 3, 2, 1, refieren a intestino, hígado, y circulación sistémica, respectivamente. Puede apreciarse en 3 un sector reservado para el lumen intestinal, donde se alojan inicialmente las moléculas de fármaco. Las flechas con relleno amarillo indican la participación de transportadores de eflujo, en tanto que las flechas violetas representan biotransformaciones. Ambos procesos son pasibles de inducción o inhibición. La transferencia desde intestino a hígado ( $k_{32}$ ) está competida por el arrastre sanguíneo que lleva a las moléculas directamente al compartimiento sistémico ( $k_{31}$ ), con lo cual debería existir una fuerza muy relevante para que hiciera eficiente la extracción hepática. Dicha extracción se vería favorecida por una alta lipofilia de la sustancia, una baja unión a proteínas plasmáticas, y una alta afinidad por transportadores de influjo que condujeran la molécula al interior del hepatocito.



**Figura 10.3** Modelo multicompartimental que rápidamente converge a un bicompartimental. El compartimiento central se ha subdividido en varios sitios: intestino (3), hígado (2), circulación sanguínea sistémica (1). La dosis es introducida de manera instantánea en el espacio luminal del intestino (3a).

El modelo asume que todo lo que no ingresa como fármaco termina ingresando como metabolito, sea éste formado en el intestino [3] o en el hígado [2]. Por lo tanto, la biodisponibilidad del fármaco es lo que está siendo objeto de estudio, la cual es afectada por biotransformación presistémica. Un modelo similar fue estudiado previamente ([Fagiolino et al., 2011a](#)), deduciéndose un factor de biodisponibilidad dado por la ecuación 10.10.

$$F = \frac{k_{31}*(k_{23}+k_{21}+k_{20})+k_{32}*k_{21}}{(k_{31}+k_{30})*(k_{23}+k_{21}+k_{20})+k_{32}*(k_{21}+k_{20})} \quad [\text{Ecuación 10.10}]$$



Si no existiera eliminación desde el intestino ( $k_{30} = 0$ ) el factor F tendría como contribución relevante el aporte que hace la eliminación hepática ( $k_{20} \neq 0$ ) en el segundo sumando del denominador. Dicho aporte se sustancia en la medida que la eliminación no sea despreciable frente a la transferencia desde hígado hacia la circulación sistémica ( $k_{20} \approx k_{21}$ ).

La experiencia muestra que la transferencia de moléculas lipofílicas a través de una membrana es generalmente más rápida que la biotransformación enzimática. Más aún si se coadyuva con transportadores de eflujo. En el caso de moléculas hidrofílicas, el caso sería diferente, pero ya ni siquiera tendría buen acceso al hepatocito desde la luz capilar, por tanto  $k_{32}$  caería sensiblemente, y así el involucramiento hepático en la biodisponibilidad se reduciría notoriamente. El análisis de la ecuación 10.10 permite inferir una eventual reducción de la biodisponibilidad con el aumento de la transferencia desde el capilar sanguíneo hacia el hepatocito ( $k_{32}$ ), reducción que se acentúa si además aumenta la devolución del hígado hacia el intestino ( $k_{23}$ ), dando lugar a lo que se conoce como circulación entero-hepática. Fármacos con alta fracción libre en plasma, fruto de la baja unión a las proteínas plasmáticas, o de la elevada concentración que se alcanza a nivel de la vena porta durante la absorción, saturando tales uniones, tienen más favorecido el ingreso al hepatocito.

En resumen, la participación intestinal en el efecto de primer paso es sustantiva, con amplia prevalencia frente a la participación hepática. Desde siempre se ha atribuido la pérdida de biodisponibilidad al metabolismo hepático, al punto de haberse llamado tal fenómeno como efecto de primer pasaje hepático.

Sin embargo, la eliminación intestinal es realmente efectiva cuando se reduce la amplia ventaja que tiene la salida desde el enterocito hacia la circulación sanguínea frente al metabolismo ( $k_{31} + k_{32} \gg k_{30}$ ). Esta ventaja se basa en la enorme concentración que logra el fármaco al interior de la célula fruto del masivo ingreso de moléculas proveniente de la dosis depositada en el lumen intestinal. Estas altas concentraciones saturan las enzimas encargadas de la biotransformación, no así la membrana basal, por donde permea el fármaco (en caso de poseer adecuada lipofilia). En la medida que el fármaco sea afín al transporte de eflujo en la membrana apical, se logra una sensible reducción de su concentración intracelular, y con ello una notoria disminución de la velocidad de permeación hacia la sangre, al tiempo que las enzimas comienzan a funcionar en relación directa a la concentración de sustrato. Por este motivo, los fármacos sustratos de transportadores de eflujo son los que realmente poseen pérdidas de biodisponibilidad debido a eliminación presistémica a nivel de los enterocitos.

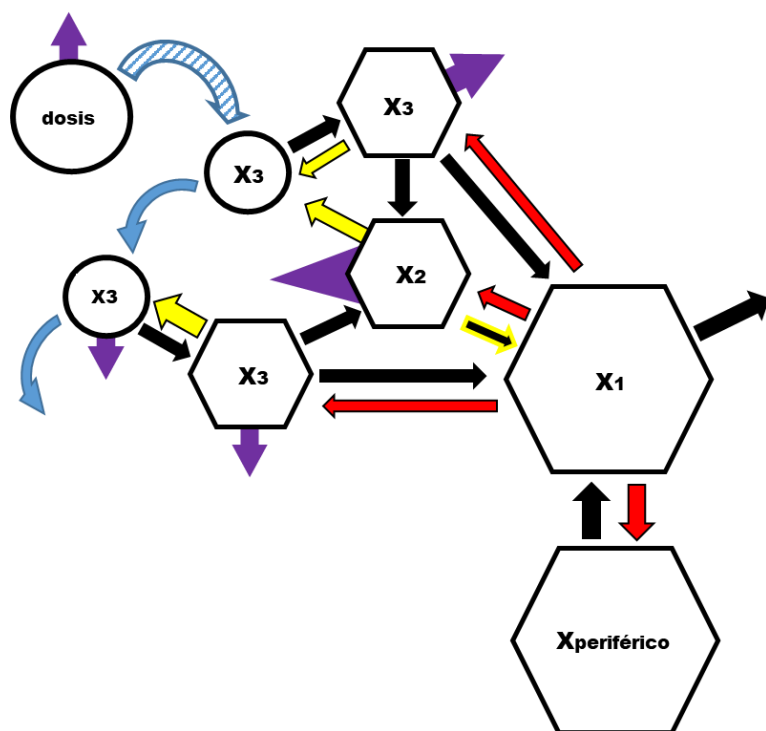
El aumento de flujo sanguíneo por los capilares intestinales produce un drenaje que aumenta no solo la velocidad de absorción, sino también la biodisponibilidad, sea por quitar moléculas de las inmediaciones de los enterocitos o por acelerar el pasaje a través de los capilares hepáticos, y dar así menos tiempo a la posible extracción hepática.

El efecto de primer pasaje no debería circunscribirse al trayecto analizado, sino que debería ampliarse a todo el trayecto que por primera vez siguen las moléculas administradas desde el

punto donde fueron depositadas hasta la arteria aorta. La pequeña circulación involucra una sección donde también podrían biotransformarse algunos fármacos, endotelio pulmonar, en la medida que ingresasen al interior de tales células. Circunscribiéndonos a la administración oral, una solución de fármaco detenida en el estómago puede ya comenzar a sufrir allí una serie de reacciones metabólicas que lo eliminan antes de llegar a la circulación sistémica. Su paso por el intestino también puede afectarse de metabolización en la propia luz del tracto intestinal, y hasta podría no llegar a entrar al enterocito en determinados tramos del intestino si sus propiedades fisicoquímicas le impidieran permear la membrana apical de la mucosa intestinal.

### Absorción variable

Alcanzado el tracto intestinal, el fármaco podría dispersarse a lo largo de un órgano que ofrece una amplia gama de entornos fisicoquímicos, y una disímil resistencia a la permeación de sus moléculas. Por consiguiente, estamos frente a la primera subdivisión del total de moléculas en tanto oportunidades de seguir el mismo trayecto, al menos hasta el hígado. Por lo tanto el modelo de la figura 10.3 resulta insuficiente para mostrar la complejidad del efecto de primer pasaje. La figura 10.4 trata de sintetizar esta complejidad a los efectos de diseñar diferentes estrategias para el mejor aprovechamiento de la dosis contenida en una administración oral de medicamentos.



**Figura 10.4** Modelo multicompartimental con ingreso instantáneo de fármaco a la cavidad gástrica, desde donde progresa a lo largo del lumen intestinal (círculos X3), ingresando a las

células del epitelio intestinal (hexágonos X3), atravesando el hígado (X2), continuando hacia la circulación sistémica (X1), para finalmente disponerse a todo el organismo.

Como puede apreciarse en la figura 10.4, el compartimiento 3 (tracto gastrointestinal) adquiere una complejidad tal que descubre otros aspectos relevantes del efecto de primer pasaje. La llegada de la dosis desde el estómago no es tan previsible, depende de variables fisiológicas, entre las cuales, la presencia de comida pasa a ser un factor determinante. La permanencia en estómago puede afectar a algunos fármacos inestables, los cuales se degradan a causa del fuerte pH ácido (Omeprazol, antibióticos beta-lactámicos, etc.). Las moléculas arribadas al intestino (duodeno) transitan por la luz del tracto siguiendo el peristaltismo del órgano, por lo cual algunos procesos cinéticos se interrumpen, para dar comienzo a otros sobre la porción de dosis aún no absorbida. La mucosa de la primera porción del tracto intestinal generalmente presenta una carga enzimática más abundante que la de las siguientes porciones. En oposición a esto, la expresión de transportadores de eflujo se acrecienta a medida que aumenta la distancia con el duodeno. Debido a esta peculiar distribución de enzimas y transportadores, la primera porción elimina presistémicamente con biotransformación preferente, en tanto las porciones más distantes mediante un proceso de no absorción (excreción). En el lumen intestinal se puede también biotransformar un fármaco a causa de las enzimas contenidas en las bacterias que allí se alojan. A medida que se progresa por el tracto intestinal el pH aumenta, por lo cual la primera porción es más apta para absorber moléculas ionizables ácidas. Para moléculas ionizables básicas ocurriría lo contrario, sin embargo, hay que tener en cuenta la solubilidad del fármaco. Sustancias básicas poco solubles deben aprovechar su estancia en el estómago para lograr la máxima solubilización de la dosis administrada. De lo contrario, su llegada al intestino hará menos probable su absorción debido a la cada vez menor concentración disuelta que puede lograrse. Quizás la absorción pueda igualmente ser buena debido al largo trayecto y a la gran área de superficie de la mucosa intestinal, pero tales bajas concentraciones harán más viable la metabolización presistémica, y debido a ello, estos fármacos básicos reducirían su biodisponibilidad. En cambio, los fármacos ácidos presentan pérdidas de biodisponibilidad fundamentalmente asociada a la pérdida de absorción, en virtud de la fuerte ionización que sufren a medida que progresan por el tracto intestinal.

El traslado de fármaco a lo largo del tracto intestinal hace que determinados procesos modifiquen su intensidad. Por ejemplo, la permeación a través de la membrana apical varía a lo largo del intestino, no solo por la diferente expresión de transportadores de eflujo sino también por la variada fracción de fármaco no ionizado. Una molécula acídica, que además sea sustrato de Pgp, reducirá sensiblemente su constante de transferencia hacia el enterocito a medida que avanza por el intestino. En el modelo de la figura 10.3, sería  $k_{3a \rightarrow 3b}$  la constante que reduciría su valor. Dado que dicha figura no asume eliminación en el compartimiento 3a, no habría modificación de la biodisponibilidad, por lo que en el modelo de la figura 10.1 se traduciría en una paulatina reducción tanto de  $k_a$  como de  $k_{ep}$ . En el modelo de la figura 10.2,  $k_{32}$  y  $k_{30}$  se reducirían. Sin embargo, como advierte la figura 10.4, también en el lumen intestinal podría ocurrir eliminación, y aquí sí habría reducción de biodisponibilidad. De

todos modos, los modelos no describen la verdad, sino tan solo interpretan una posible verdad entre tantas otras.

Lo que interesa transmitir en este momento es que las funciones que hemos deducido hasta ahora se componen de constantes, variable dependiente (C) y variable independiente (t). Por lo tanto, no es posible gestionar el resultado de concentración modificando una constante en el transcurso del tiempo. Para ello se requiere un software que administre el cálculo a través de las ecuaciones diferenciales del modelo sin resolverlas previamente a funciones de concentración. Este procedimiento no está dentro de los objetivos del texto, no obstante lo cual, una segunda parte de este libro desarrollará más estos algoritmos de cálculo. Ya hemos tenido ocasión de teorizar acerca de los sistemas variantes, donde se realizaron proyecciones de la evolución de concentraciones siguiendo una simple lógica, no obstante lo cual la estimación de tales concentraciones solo podría realizarse siguiendo este nuevo instrumento de cálculo.

Hay que tener presente que en esta sección del capítulo no nos estamos refiriendo a un sistema variante, por el simple hecho de tratar una absorción que varía a lo largo del tiempo. Esta variación no se debe a un cambio de las constantes cinéticas del modelo, sino al hecho de transitar por un largo órgano compartimentado. Las entradas al sistema se van modificando paulatinamente en función del compartimiento donde se encuentre la dosis que permanece sin absorber. El sistema en sí mismo es asumido constante, y por consiguiente la disposición se mantiene constante a lo largo del tiempo.

En virtud de esta complejidad es que se ha preferido, para el nivel el conocimiento farmacocinético adquirido, manejar modelos como el de la figura 10.1, y tener presente que tanto  $k_a$  como  $k_{ep}$  no se mantienen constantes durante el proceso de ingreso de fármaco al sistema. Como se comprende, un modelo práctico es más útil que un modelo real, en tanto logre estimar correctamente las concentraciones que realmente se verifican tras la administración de un medicamento. Solo se tendrá una gestión eficiente del modelo en la medida que se conozcan los reales procesos que tienen lugar en los sistemas vivos. Por tanto, el relato efectuado, que es el más fiel que podemos dar de los eventos que ocurren en nuestro tracto digestivo, y en el trayecto de ingreso hasta las arterias de la gran circulación, nos fortalecen para comprender cabalmente la información que nos resume la función  $C(t)$  vista en la ecuación 10.8.

Un análisis de datos concentración-tiempo por el método de las residuales, que ya bien conocemos de los capítulos previos, nos devuelve una función cuyos valores de  $k_a$  y  $k_{epa}$  son el resultado de considerar la absorción en términos medios. La biodisponibilidad que se determine experimentalmente, comparando el AUC de la vía oral con el de la vía intravenosa, nos dará el resultado medio del complejo proceso de absorción sufrido por el fármaco contenido en el medicamento administrado. El próximo capítulo nos mostrará cómo la disolución del fármaco y su llegada al punto donde comienza la absorción introducirán nuevas variantes en la ecuación 10.8.

## Inducción e inhibición en el proceso de absorción

El capítulo 7 trató ya la inducción e inhibición de la eliminación. Dichos análisis mantienen total vigencia para la absorción, dado que la eliminación es independiente de si ocurre durante el ingreso del fármaco o durante su disposición. Sin embargo, la biodisponibilidad sería donde poner el foco de atención. Las elevadas concentraciones en enterocitos y hepatocitos que se obtienen tras la administración oral de fármacos inductores, trae como consecuencia un cambio futuro del sistema, lo cual modificará la absorción de las subsiguientes dosis. El más notorio efecto es la disminución de biodisponibilidad durante el tratamiento crónico con fármacos que poseen la propiedad de inducir enzimas y transportadores.

Como fue mencionado en su momento, aquellos fármacos cuyos clearances sistémicos posean un relevante componente intestinal, podrían aumentar levemente el clearance (lo que reduce del hepático podría aumentar el intestinal), pero el más notorio efecto se verá en una sensible reducción de la biodisponibilidad, dada la sustancial incumbencia del intestino en ella. En cambio, fármacos sustratos de transportadores de eflujo con clearance sistémico esencialmente hepático, si bien aumentarán su clearance presistémico intestinal debido a la inducción, y por consiguiente reducirán su biodisponibilidad oral, disminuirán en tal magnitud el clearance hepático que sus concentraciones aumentarán más de lo previsible linealmente al pasar de la dosis única al estado estacionario de dosis múltiple, o al pasar de una posología a otra de mayor dosis diaria.

La inhibición es un fenómeno de ambigua interpretación. Se entiende por igual reducir tanto la expresión de enzimas y transportadores (Ciclosporina), como antagonizar la acción de tales proteínas. Mayor conocimiento se tiene de estas últimas formas de inhibición. El antagonismo competitivo sobre enzimas y transportadores de eflujo hace que un sustrato más afín reduzca el accionar de éstos sobre un determinado fármaco. En estos casos se producirá un aumento de biodisponibilidad.

Existen otros casos donde el fármaco se absorbe por medio de transportadores de influjo, ubicados en la membrana luminal, o de eflujo, en la membrana basal de los enterocitos. El caso más referenciado lo constituye el fármaco antiparkinsoniano Levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), el cual se absorbe, como los demás aminoácidos esenciales, por medio de un complejo sistema de transportadores dada la baja lipofilia que presentan, lo cual haría difícil sus absorciones por simple reparto hacia la membrana lipídica.

## Cuantificación de la absorción

La absorción de un fármaco puede caracterizarse de diversas maneras. Lo más habitual es medir la cantidad absorbida como fármaco inalterado (biodisponibilidad) a través del  $AUC_{T_0}^{\infty}$ . No corresponde, aunque muchas veces se hace, tomar como primer tiempo de integración el momento en que se administra el medicamento, dado que puede existir un tiempo de latencia ( $T_0$ ) para comenzar la absorción, máxime tras la administración oral, en donde la residencia en estómago pospone la efectiva absorción del fármaco. A los efectos de corregir por el

clearance, se divide dicha área por la que se obtiene administrando el fármaco por vía intravenosa. Normalmente el área se obtiene por integración de la función  $C(t)$ , pero es muy habitual hacerlo por el método de los trapecios, el cual suma los trapecios formados tras unir con segmentos de recta cada punto de concentración-tiempo hasta alcanzar el último tiempo experimental. Luego se adiciona el término  $C(t_n)/\lambda_z$ , como área de extrapolación hasta infinito. El problema no termina por solucionarse cuando resulta imposible administrar el fármaco por vía intravenosa. Por tal motivo se procede habitualmente a comparar dicha área con el área que produce el mismo fármaco cuando se administra por la misma vía de administración, pero suministrándolo a través de un medicamento de referencia. Esto será tratado más profundamente en un próximo capítulo.

La velocidad con la cual accede el fármaco a la circulación sistémica se mide a través del tiempo de máxima concentración ( $T_{MAX}$ ). Como el lector ya lo sabe, este tiempo se obtiene la mayor de las veces por iteración, dado que las funciones  $C(t)$  poseen normalmente más de dos términos exponenciales.

La concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) lleva doble información, cantidad absorbida y velocidad de absorción. Dado que la cantidad absorbida se haya incluida como factor multiplicativo tanto en  $C_{MAX}$  como en  $AUC_{0-\infty}$  se ha sugerido el cálculo del cociente  $C_{MAX} / AUC_{0-\infty}$  para cuantificar la velocidad (Schall et al., 1994, Bois et al., 1994, Tothfalusi & Endrenyi, 1995, Endrenyi & Tothfalusi, 2012).

La forma que toma el perfil de concentraciones plasmáticas luego de una administración oral está muy condicionada por la velocidad de absorción. Por tal motivo, varios parámetros gráficos han sido útiles para cuantificar la velocidad de absorción. Mencionamos algunos como, HVD (*half-value duration*, Steinijans, 1990), donde se mide el intervalo de tiempo que transcurre entre dos instancias donde se registraría una concentración equivalente a la mitad de  $C_{MAX}$ . De este modo, el ancho del pico principal que describe la función  $C(t)$  pondría en evidencia la relación velocidad de absorción-velocidad de disposición. Un mismo fármaco suministrado bajo diferentes medicamentos por la misma vía de administración, o administrado por diferentes vías, estarían revelando una absorción más lenta cuanto mayor fuese el HVD.

Si el perfil de concentraciones corresponde al estado estacionario luego de dosis múltiples, la oscilación pico-valle [*peak-trough fluctuation*,  $PTF = 100 * \frac{(C_{ss MAX} - C_{ss MIN})}{C_{ss MEDIA}}$ ] cuantifica de un modo gráfico la magnitud de la velocidad de absorción (Endrenyi & Tothfalusi, 2012) y hasta el tipo de cinética por la cual el fármaco ingresa al organismo. Cuanto más cercano a 0%, más plano es el perfil de concentraciones, más prolongada es la absorción, y más cercana a una cinética de orden cero.

El tiempo que insume el proceso de absorción de alguna manera también tiene relación con la velocidad, ya que cuanto más perdura el ingreso de una misma dosis, más lenta ésta se absorbe. El tiempo medio de residencia (MRT) estimado luego de una administración extravascular (ver capítulo 4) permite computar la suma de procesos secuenciales. En este caso: absorción y disposición. Si hubiese sido posible administrar el fármaco por vía

intravenosa, la diferencia entre ambos MRT daría cuenta del tiempo que conlleva el proceso de absorción. En el próximo capítulo estudiaremos la disolución, como etapa previa a la absorción, y comprenderemos que si se realizara la resta entre el MRT obtenido luego de administrar un medicamento sólido, y el MRT luego de administrar un medicamento donde el fármaco ya esté disuelto, se arribaría al tiempo medio de disolución, parámetro de gran valor para el desarrollo de medicamentos destinados a la vía oral.

## Capítulo 11: LIBERACIÓN DESDE EL MEDICAMENTO

Los fármacos muy pocas veces son administrados por vía oral en solución, generalmente los medicamentos se suministran como sólidos. Además del estado sólido del fármaco, la estructura física del medicamento hace que su liberación presente características cinéticas más complejas que la simple disolución. Por ejemplo, un comprimido al tomar contacto con el agua se desintegra en gránulos cada vez más pequeños, hasta llegar a las partículas de fármaco en una granulometría propia de la materia prima utilizada en la fabricación, o aún más pequeña si ésta a su vez sufrió molienda durante la manufactura del medicamento. En el transcurso de la desintegración, partículas de fármaco ubicadas en la superficie van disolviéndose a una velocidad que difiere de la velocidad con la cual seguirán haciéndolo las demás partículas mezcladas con los diferentes ingredientes de la formulación. Muchas leyes de la física se entrelazan para dar forma a la definitiva cinética de disolución del fármaco.

Cuanto más subdividido quede el medicamento tras la desintegración, más rápida será la disolución en los fluidos del tracto digestivo. Estas etapas se llevan a cabo en los medicamentos que hoy llamamos de liberación inmediata (LI) o convencional. La cinética de disolución que prima en estos productos simula un orden 1. En ciertos casos se pretende enlentecer la disolución (medicamentos de liberación modificada que prolongan la disolución [LP]), y por tanto la desintegración se enlentece, o aún se detiene, para que la liberación del ingrediente hacia el seno de la solución se conduzca por medio de un proceso de difusión en la matriz intacta del medicamento, o en la matriz de los gránulos ya dispersados. Las cinéticas desplegadas por estos medicamentos LP van desde orden 1 con lenta constante de disolución hasta orden 0 con larga duración de entrega. Para evitar que operen sobre el fármaco los mecanismos de biotransformación que se producen en la luz del tracto digestivo, algunos medicamentos posponen la disolución hasta superar la zona de riesgo (medicamentos de liberación modificada con retardo en la disolución [LR]), luego de lo cual prosiguen con la cinética de disolución deseada.

Esta rápida descripción de los diferentes patrones de liberación que siguen los medicamentos en el tracto digestivo, no debe hacernos perder de vista la lógica que conduce a la mayor absorción de la dosis administrada y a la más conveniente biodisponibilidad del fármaco. Una liberación prolongada tiene como objetivo disminuir la oscilación pico-valle de concentraciones sistémicas de fármaco, pero tal meta debería lograrse con la mayor eficiencia posible. Es decir, no por cumplirse el beneficio terapéutico que implica la liberación prolongada, se justifica malgastar la dosis administrada con una inadecuada cantidad absorbida. Para lograr este doble propósito, el tiempo que dura la disolución del fármaco no debe superar el tiempo que le insume transitar por la zona del tracto con posibilidades de absorberlo. En otras palabras, la disolución tiene que operar dentro de la ventana de absorción del tracto digestivo. El tránsito del medicamento por el tracto gastrointestinal impondrá así los tiempos en que debe cumplimentarse la liberación del fármaco.

Los medicamentos LI dejan librado a la fisiología digestiva el devenir del fármaco por el tracto gastrointestinal. La liberación modificada en cambio, altera de algún modo el tránsito

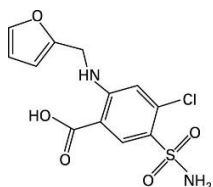


gastrointestinal del medicamento, ya sea por acción física o fisicoquímica, e incluso química, impactando luego en la absorción del fármaco. Un medicamento LR con cubierta resistente a la acción de los jugos gástricos impone una condición del todo o nada al pasaje de fármaco desde el estómago al duodeno, pasaje que a su vez insume un tiempo que puede demandar desde varios minutos a varias horas, dependiendo del tamaño del medicamento. Los medicamentos LP más sofisticados logran por acción fisicoquímica perfiles de disolución de fármaco que simulan entregas continuas de orden 0. Algunos medicamentos de liberación modificada, de aparición más reciente, programan la entrega de fármaco para que opere en el lugar justo, con la cinética adecuada, en el momento apropiado. Dado que algunos fármacos presentan ventanas de absorción muy estrechas, se están poniendo a prueba diferentes tecnología que retienen al medicamento en un punto del tracto digestivo que permita la disolución del fármaco con el mayor rédito de absorción.

### Fármacos con ventana de absorción

De acuerdo a lo discutido en el capítulo 10, las moléculas ácidas eventualmente presentan una incompleta absorción debido a ionización en los pHs progresivamente menos ácidos del tracto intestinal. El pKa del fármaco y su lipofilia juegan un rol importante para predecir la pérdida de absorción.

Furosemide es un fármaco con pKa suficientemente bajo como para estar ionizado ya al pH duodenal ( $pK_a = 3,9$ ). Su incompleta biodisponibilidad ha merecido una amplia cobertura en la literatura científica ([Hammarlund et al., 1984](#), [Magallanes et al., 2015](#)), destacándose una pérdida de absorción de aproximadamente 30% para una dosis oral administrada en solución acuosa ([Waller et al., 1982](#)). Al ser sustrato de Pgp se dificulta aún más la permeación a través de la mucosa intestinal ([Al-Mohizea, 2010](#)). La administración de medicamentos LP ha tenido el previsible desenlace de una pérdida de absorción aún mayor, estimada en un 75% de la dosis ([Fagiolino et al., 1985](#), [Alván et al., 1992](#), [Wakelkamp et al., 1999](#)), lo cual ha llevado a discontinuar la fabricación de este tipo de productos con este fármaco.



Furosemide

Se han llevado a cabo estrategias químicas que buscaron evitar la ionización del grupo carboxilo del Furosemide, esterificándolo con sustituyentes que una vez absorbida la prodroga se escindieran y liberaran al fármaco ([Prandi et al., 1992a y 1992b](#)), tal como se hizo con otros fármacos también ácidos. Al evitarse la ionización, y aumentarse la lipofilia, era de esperar un aumento de la biodisponibilidad oral, pero lamentablemente los profármacos de Furosemide no han tenido el éxito que se esperaba cuando se ensayaron en humanos ([Prandi & Fagiolino, 1993](#)).

La velocidad de disolución de Furosemide en comprimidos orales debería llevarse a cabo en un tiempo sumamente corto, en el estómago o en el duodeno, a los efectos de dar tiempo a la subsecuente permeación a través de la mucosa de los primeros tramos del tracto intestinal. Tan es así, que incluso una pequeña diferencia de pH intestinal como la existente entre hombres y mujeres hizo posible que en éstas la biodisponibilidad fuese menor que en el sexo opuesto. Habría una ventana de absorción más angosta en mujeres debido a la mayor alcalinidad del tracto intestinal (Magallanes et al., 2016a). La administración conjunta con alimentos eleva el pH originalmente más ácido de los hombres, reduciendo así la biodisponibilidad que mostraban cuando ingerían Furosemide en ayunas (Magallanes et al., 2016b). Estos antecedentes han llevado a proponer el desarrollo de formulaciones gastro-retentivas con el ánimo de aumentar la biodisponibilidad oral de Furosemide (Klausner et al., 2003). Ésta sería quizás la manera de volver a considerar la fabricación de medicamentos LP de Furosemide sin el inconveniente de que una alta fracción de la dosis no se absorba.

### **Interrupción de la absorción**

La pérdida de biodisponibilidad de las moléculas ácidas es consecuencia de una repentina disminución de la absorción cuando la sustancia aumenta su fracción ionizada al pasar a secciones menos ácidas del tracto intestinal. Simultáneamente, cada vez más número de transportadores de eflujo cubren la membrana luminal de los enterocitos, bajando así la velocidad de absorción de aquella fracción no ionizada, ya reducida por acción del pH. El perfil  $C(t)$  de fármaco muestra una clara interrupción de la permeación, o una sensible reducción de la velocidad de la absorción (Fagiolino et al., 1985). Este fenómeno podría ser puesto en evidencia por el parámetro  $C_{MAX}/AUC$ , tal como se investigó al analizar la diferente movilidad de Ciclosporina en el tracto intestinal (Fagiolino et al., 2014b), fármaco éste con estrecha ventana de absorción.

Si la interrupción ocurriese luego de haberse alcanzado la  $C_{MAX}$ , no habría dudas en concluir que  $C_{MAX}/AUC$  aumenta respecto al caso de no interrupción, dado que AUC disminuye por no completarse la absorción prevista. Pero para entender porque también sucede tal incremento si la interrupción de la absorción aconteciese antes de alcanzar  $C_{MAX}$ , analicemos el perfil  $C(t)$  de un ingreso de orden 0. La concentración asciende con una curvatura forzada por la creciente velocidad de disposición debido al aumento progresivo de la concentración sistémica. Sin embargo, el AUC de cero a infinito crecerá de manera continua a medida que aumenta el tiempo, ya que responderá a la dosis administrada y biodisponible. Por lo tanto, un gráfico de  $C_T/AUC$  caerá de manera continua hasta 0 en el caso de que el ingreso no cesara nunca, alcanzándose un valor de  $C_{ss}$  con AUC infinita. Interrumpir el ingreso en cualquier momento  $T$  significará que  $C_T$  adquiera el rol de  $C_{MAX}$ , con lo cual  $C_{MAX}/AUC$  es mayor cuanto antes se interrumpa el ingreso. Este mismo razonamiento se aplica a ingresos de primer orden (Fagiolino et al., 2014b), donde la velocidad de absorción es cada vez menor a medida que nos acercamos al final del proceso, ya que se tendrá cada vez menos cantidad de sustancia en el sitio de absorción. Como se definió en el capítulo previo,  $C_{MAX}/AUC$  era función de la velocidad de absorción, y ésta vemos que decrece a medida que pasa el tiempo.

En resumen,  $C_{MAX}/AUC$  no solo mide la velocidad con que se absorbe un fármaco mediante un proceso continuo, sin interrupción, sino que es capaz de advertir con qué velocidad promedio se absorbió la dosis que finalmente acabó ingresando al sistema, sea con interrupción o no del proceso. En la comparación de medicamentos conteniendo el mismo fármaco, y administrados por la misma vía, aquél que produjera un mayor  $C_{MAX}/AUC$  poseyendo ambos la misma AUC sería indicativo de una mayor velocidad de absorción. En cambio, un mayor  $C_{MAX}/AUC$  con menor AUC indicaría que el medicamento interrumpió antes que el otro la absorción. El caso de menores  $C_{MAX}/AUC$  y AUC plasmaría una lenta e incompleta absorción.

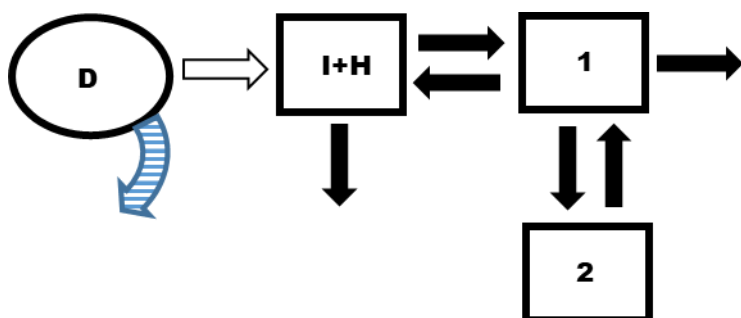
El caso de Furosemide LP, comercializado en su momento a nivel mundial (Fagiolino et al., 1985), presentó un  $C_{MAX}/AUC$  y una AUC corregida por la dosis del 60% respecto al LI, denotando un claro perfil de lenta liberación cuya absorción fue incompleta. Si se hubiese completado la absorción,  $C_{MAX}/AUC$  habría valido 15% respecto al LI. Esta importante diferencia debería tener su explicación en un proceso de liberación 6 a 7 veces más lento en el medicamento LP. Ambas formulaciones presentaron *in vitro*, en medios acuosos con pH 4,5 y a 37°C, velocidades de disolución que guardaron aproximadamente dicha relación. Esta correlación no es casual, sino que forma parte del sólido argumento científico que permite proyectar la disolución *in vitro* de los medicamentos a sus absorciones *in vivo* en seres humanos, y que ha pautado el gran desarrollo tecnológico experimentado por la Industria Farmacéutica desde la segunda mitad del siglo XX.

Este fenómeno ha permitido entender por qué otros fármacos ácidos podrían presentar incompleta absorción cuando se formulan como medicamentos LP, incluso moléculas con ventanas de absorción más amplia que la que presenta Furosemide: Ketoprofeno ( $pK_a = 4,6$ ), Ácido Valproico ( $pK_a = 4,8$ ).

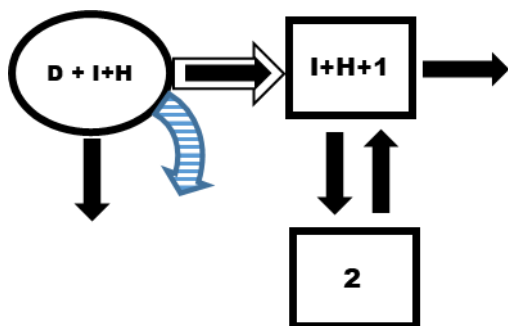
## **Medicamentos de liberación prolongada**

Esta clase de medicamentos han tenido un explosivo desarrollo, en parte como estrategia para usufructuar por más tiempo la protección de patente sobre una molécula, ahora asociada a una tecnología de liberación, y poder seguir liderando el mercado farmacéutico en determinado sector clínico. Pero la más importante razón que promovió este desarrollo fue reducir los eventos adversos y aumentar la eficacia de aquellas moléculas demostradamente efectivas y útiles en terapéutica. El gran objetivo tecnológico de estos productos es controlar la liberación, y llevarla en la medida de lo posible a una cinética de orden 0, emulando lo que es la perfusión a velocidad constante, no ya en el torrente circulatorio, sino en el sitio desde donde se absorbe hacia el medio interno. En virtud de la secuencialidad de procesos, un perfil de orden cero en el tracto digestivo augura al cabo de un tiempo un semejante perfil en todos aquellos tejidos conectados sistémicamente. Por este motivo, el desarrollo de estos productos pasa por una fase de exhaustiva correlación *in vitro* – *in vivo* a los efectos de lograr el producto óptimo.

Sin dejar de tener presente los modelos de las figuras 10.3 y 10.4, la sucesión que muestra las figuras 11.1 y 11.2 ilustran la simplificación que sobre el modelo de la figura 10.2 nos hace converger al más práctico de los modelos vistos en el capítulo anterior (figuras 10.1). Esto permitirá inferir el perfil de concentraciones plasmáticas de un fármaco suministrado como medicamento oral de liberación prolongada con disolución de orden 0.



**Figura 11.1** Modelo tricompartmental de la figura 10.2 con el agregado de un ingreso de primer orden (flecha hueca) al compartimiento esplácnico (intestino + hígado), y una eventual desaparición del remanente de dosis desde el sitio de absorción (flecha curva con trama azul).



**Figura 11.2** Clásico modelo bicompartimental donde se muestra fusionada la liberación y absorción del fármaco, además de una eventual interrupción de tales procesos.

El compartimiento intermediario (I+H) entre el espacio sistémico (1+2) y el medicamento (elipse), al fusionarse con ambos aportará el factor de biodisponibilidad (F) por efecto de la eliminación presistémica, al tiempo que participará también de la eliminación sistémica. El ingreso al sistema estará regido por la disolución del fármaco ( $k_0$ ), la cual se supone actuará como cinética limitante del proceso de absorción. En síntesis, la masa de fármaco que entra al sistema con pretendida velocidad constante estará automáticamente corregida por el factor

F. La flecha curva de color azul señala que en algún momento del tránsito por el tracto digestivo el ingreso al sistema podría interrumpirse.

El sistema de ecuaciones para el modelo de la figura 11.2 y las correspondientes  $C_1(t)$  y  $AUC_1$  se muestran seguidamente:

$$\frac{dX_1}{dt} = F * k_0 - k_{12} * X_1 - k_{10} * X_1 + k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 11.1}]$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12} * X_1 - k_{21} * X_2 \quad [\text{Ecuación 11.2}]$$

$$s * L[X_1] = F * k_0 * \frac{(1-e^{s*t})}{s} - k_{12} * L[X_1] - k_{10} * L[X_1] + k_{21} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 11.3}]$$

$$s * L[X_2] = k_{12} * L[X_1] - k_{21} * L[X_2] \quad [\text{Ecuación 11.4}]$$

$$L[X_1] = \frac{F * k_0 * (1-e^{s*t}) * (s+k_{21})}{(s+\beta) * (s+\alpha) * s} \quad [\text{Ecuación 11.5}]$$

$$C_1(t) = \frac{F * k_0 * (k_{21}-\alpha) * (1-e^{\alpha*t})}{V_1 * (-\alpha) * (\beta-\alpha)} * e^{-\alpha*t} + \frac{F * k_0 * (k_{21}-\beta) * (1-e^{\beta*t})}{V_1 * (-\beta) * (\alpha-\beta)} * e^{-\beta*t} \quad [\text{Ecuación 11.6}]$$

$$AUC_1 = \frac{F * k_0 * T}{k_{10} * V_1} \quad [\text{Ecuación 11.7}]$$

Siendo T, el tiempo durante el cual opera la absorción de fármaco. Si la disolución permitió liberar el total de la dosis durante el intervalo en el cual opera la absorción, la dosis biodisponible será el contenido del medicamento multiplicado por el factor de biodisponibilidad. Para obtener las concentraciones según la ecuación 11.6 se deberá seguir lo indicado en el capítulo 4.

En la práctica, difícilmente se logre mantener el mismo valor de  $k_0$  durante todo el tiempo. En cierto modo conviene que la velocidad de disolución contrarreste las diferentes velocidades de permeación a través de la mucosa intestinal, y así poder mantener un suministro de fármaco constante al plasma de la gran circulación. Está ya comprendido por el lector que los valores que pudieran calcularse para F y para  $k_0$  serán promedios que contemplan el complejo proceso de absorción.

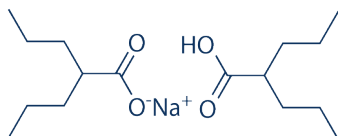
Un medicamento de liberación prolongada no necesariamente libera el fármaco con cinética de orden 0, también puede hacerlo con cinética de orden 1 (ecuación 10.8), pero las constantes  $k_a$  y  $k_{epa}$  deberán ser suficientemente pequeñas como para lograr un perfil de concentraciones con poca oscilación pico-valle. De hecho, los perfiles  $C_1(t)$  que se observan habitualmente no permiten confirmar el tipo de cinética que efectivamente cumplió la entrada del fármaco al sistema, pero los esfuerzos que hace la Industria Farmacéutica cuando desarrolla este tipo de productos tienden a lograr cinéticas de entrega con velocidad constante.

El tratamiento crónico con estos medicamentos puede ser simulado con las funciones expresadas por las ecuaciones 10.8 u 11.6, según cual sea la cinética prevista para la absorción, debiéndose ajustar los coeficientes de los términos exponenciales por los

respectivos factores de acumulación. En el caso de la función dada por la ecuación 11.6 hay que tener presente lo indicado en el capítulo 4 bajo el subtítulo “dosis múltiple”. En relación con este punto, es muy interesante considerar el intervalo de administración ( $\tau$ ) conjuntamente con el intervalo durante el cual se supone vigente la absorción (T). Es muy común oír que los medicamentos orales de liberación prolongada se administran a intervalos grandes, en la medida de lo posible cada 24 h, a los efectos de mejorar el confort de los pacientes y así mejorar la adherencia al tratamiento, minimizando la posibilidad de olvidar tomar alguna dosis. Si bien el objetivo es muy atinente, para alcanzarlo deben tomarse los recaudos necesarios para que el tiempo de disolución de la dosis y el intervalo T se compatibilicen.

Un ideal podría ser que el medicamento disolviese enteramente la dosis a velocidad constante durante el intervalo T, y que a su vez coincidiera con el intervalo posológico  $\tau$ . De este modo, cada nueva dosis que reciba el paciente se sustituiría la cesión de fármaco realizada por la anterior dosis, permitiendo así que la entrega al medio interno no sufriera discontinuidad. El perfil de concentraciones en el estado estacionario sería entonces una meseta perfecta.

Un caso paradigmático de lo que no debiera haber ocurrido, aconteció con un medicamento de liberación prolongada de Divalproato de Sodio (forma sólida de una variante salina del Ácido Valproico). Una importante empresa farmacéutica desarrolló un producto cuya disolución debía cubrir el mayor tiempo posible dentro de las 24 h, para así poderlo indicar una vez al día. Debido a la no tan extensa ventana de absorción del Ácido Valproico se constató una pérdida de biodisponibilidad de casi 25% ([Fagiolino et al., 2007b](#)), con lo cual se tuvo que sugerir un cambio posológico que corrigiera esa pérdida cuando los pacientes pasaran desde un tratamiento recibiendo Divalproato de Sodio de liberación convencional al tratamiento con el medicamento de liberación prolongada.

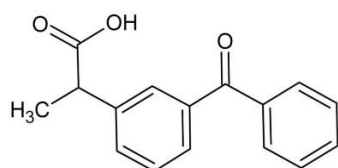


Divalproato de Sodio

La Facultad de Química, en asociación con una Empresa Farmacéutica de Producción Nacional, llevó adelante un proyecto que tuvo como objetivo liberar Divalproato de Sodio en el lapso de 12 h, con el claro objetivo de no perder biodisponibilidad ([Martín, 2012](#)). No lograr el confort que implicaría administrar cada 24 h se entendió menos importante que el enorme beneficio de reducir sensiblemente los efectos adversos asociados al pico de concentración de los medicamentos convencionales a base de Ácido Valproico ([Vázquez et al., 2014](#)), además de evitar la ineficacia asociada a los pronunciados valles de los productos convencionales. Los pacientes no requerían mayor confort, sino mayor seguridad y eficacia del tratamiento.

Como ya fue mencionado, se están poniendo en práctica diferentes mecanismos para retener a los medicamentos a los efectos de permitirles alcanzar la mayor biodisponibilidad. Para el caso de Ácido Valproico ya aparecieron nuevas formulaciones en el mercado internacional donde administraciones cada 24 h no traen aparejado pérdidas de biodisponibilidad. Algunas estrategias están relacionadas a aumentar la densidad de los comprimidos, y así oponerse a un desplazamiento rápido por el tracto intestinal. Otras, subdividen la dosis en gránulos con densidades apropiadas, de tal forma de prolongar el tiempo de vaciado gástrico, y así distribuir el pasaje de los gránulos hacia el intestino de modo que pueda reponerse de manera fisiológica la llegada al sitio de absorción.

Ketoprofeno es un fármaco sobre el que últimamente se han ensayado diferentes presentaciones comerciales. Un medicamento de plaza lo suministra según dos disímiles patrones de liberación, LI + LP, desde sendas capas adosadas en un mismo comprimido. En tanto una capa, LI, busca actuar sobre el paciente de forma inmediata, la otra, LP, pretende sostener la presencia del fármaco en sangre por encima de la concentración mínima eficaz durante cierto tiempo. Como se mencionó en anteriores capítulos, este fármaco se comercializa como mezcla racémica, siendo el isómero S el activo.



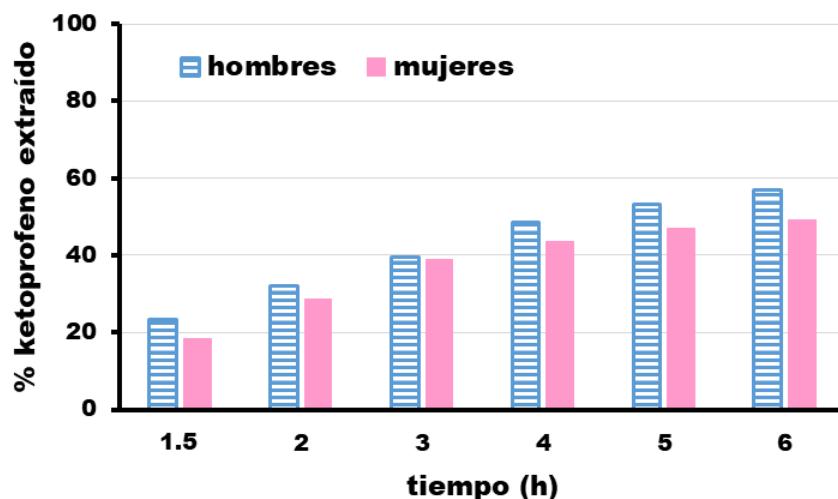
Ketoprofeno

Un ensayo de biodisponibilidad practicado en hombres y mujeres evidenció cantidades absorbidas diferentes según el sexo (Lorier et al., 2016a). Ensayos de disolución *in vitro* llevados a cabo con el aparato IV de la USP (celda de flujo continuo), bajo distintas condiciones operativas que tuvieron en cuenta las diferencias gastrointestinales relacionadas con el sexo de los individuos, no manifestaron rendimientos *in vitro* que hicieran anticipar la diferente absorción *in vivo*. Como dato de interés, cabe mencionar que la mayor fuerza contráctil del estómago, la mayor acidez, y el más rápido vaciado gástrico que poseen los hombres se simuló mediante flujo de fluido gástrico (pH = 1,2) de 8 mL/min durante 60 min (mujeres: 6 mL/min [pH = 2,2] durante 90 min). Dado que el tránsito intestinal de hombres y mujeres parece no acusar diferencias (Magallanes et al., 2016c) se asignó solo diferentes pHs para dos grandes secciones del tracto intestinal (parte alta: 5,0 y 4,5; parte baja: 7,4 y 6,8; para mujeres y hombres respectivamente) con igual flujo de medios de disolución, 4 mL/min durante 120 min (parte alta) y durante 180 min (parte baja).

Estos ensayos *in vitro* fueron complementados transformando las cantidades disueltas de fármaco en cantidades extraídas por una supuesta capa de n-octanol depositada sobre el medio de disolución acuoso, capa que sería removida continuamente simulando el efecto del reparto a la membrana lipídica del epitelio intestinal y posterior dilución del fármaco en el inmenso compartimiento sistémico. El pH del lumen intestinal estaría condicionando no solo la disolución desde la matriz del comprimido, sino además la permeación al medio interno. La cantidad extraída por la capa de n-octanol sí logró una buena correlación con la absorción *in vivo* a lo largo del tiempo (Lorier et al., 2016b).

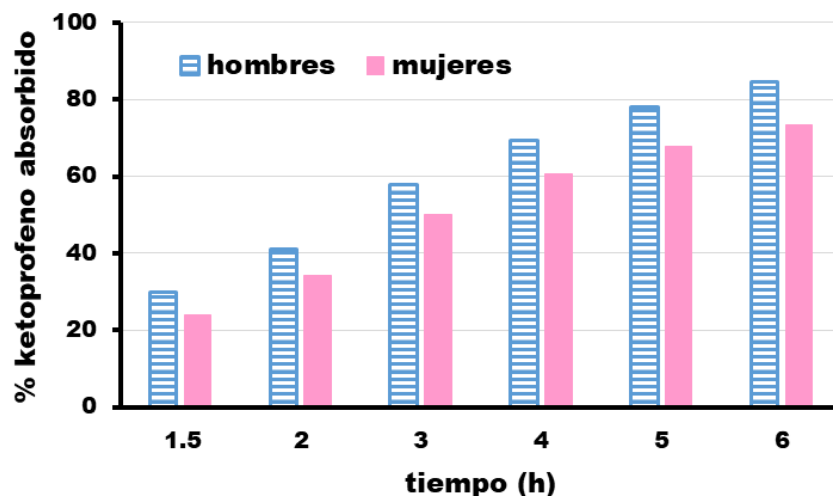
Se pone así de manifiesto la importancia del diseño experimental *in vitro* a los efectos de lograr la mejor correlación con los resultados *in vivo*. El procedimiento llevado a cabo constituye un paso teórico importante para el entendimiento del proceso de absorción. Tras cada miligramo de Ketoprofeno disuelto se calculó la cantidad que pasaría a una capa de n-octanol de igual volumen que el fluido acuoso. La cantidad remanente de fármaco en el medio de disolución se añadió a la nueva porción liberada desde el comprimido en el siguiente intervalo de tiempo, total que se sometió al mismo cálculo de reparto, y así sucesivamente hasta llegar al final de la experiencia *in vitro*. Las extracciones hacia n-octanol solo operaron sobre aquellas cantidades de fármaco que alcanzaron el intestino. Es decir, la cantidad disuelta en el fluido gástrico simulado pasó a ser el primer acúmulo de fármaco que se sometió a extracción en las condiciones intestinales de la parte alta del tracto. La capa de n-octanol se asumió siempre libre de fármaco en cada nueva extracción, como forma de emular el nuevo tramo de la mucosa intestinal durante el recorrido que hace el medicamento en el transcurso del tiempo, e ignorar la mínima cantidad que podría estar recibiendo por vía sistémica fruto de lo ya absorbido a través de los tramos previos del tracto intestinal. Un gráfico de lo extraído acumulativamente a lo largo del tiempo en la experiencia *in vitro* se muestra en la figura 11.3.

La cantidad absorbida de Ketoprofeno desde el medicamento LI+LP fue calculada para hombres y mujeres en relación a la cantidad total absorbida desde un medicamento tomado como referencia, el cual libera rápidamente al fármaco una vez alcanzado el intestino, para luego absorberse completamente. El gráfico de la figura 11.4 ilustra lo obtenido *in vivo*.



**Figura 11.3** Cálculo del ketoprofeno extraído por una supuesta capa de n-octanol luego de haberse disuelto *in vitro* desde una formulación de liberación modificada en el aparato de celda de flujo continuo, según condiciones establecidas para simular el tracto digestivo de hombres y mujeres.





**Figura 11.4** Ketoprofeno absorbido *in vivo* desde la formulación de liberación modificada cuyos resultados *in vitro* se muestran en la figura 11.3, en relación al ketoprofeno absorbido en los mismos sujetos desde una formulación de liberación convencional.

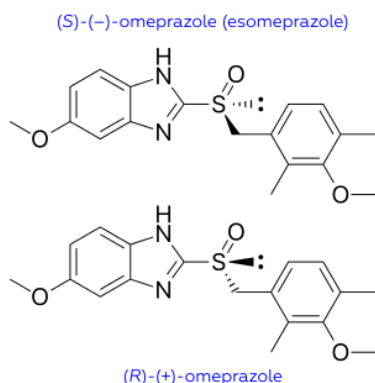
El lector podrá advertir un perfecto paralelismo entre un ensayo y otro, arribándose por tanto a una correlación *in vitro* – *in vivo* a tiempo real. El no haber alcanzado los mismos porcentajes de extracción *in vitro* y de absorción *in vivo* podría estar delatando un proceso más intenso de disolución y/o de permeación *in vivo* que no puede reproducir las condiciones de ensayo *in vitro*. Sin embargo, hay que tener presente que el medicamento de liberación convencional usado como referencia ya posee intrínsecamente una biodisponibilidad incompleta, por lo cual se estaría sobrevalorando la cantidad absorbida de la formulación de liberación modificada. En consecuencia, el método de disolución *in vitro* usando el aparato IV de la farmacopea norteamericana se consolida así como una poderosa herramienta para predecir la absorción *in vivo*.

### Medicamentos de liberación retardada

Estos medicamentos produjeron las primeras modificaciones al patrón convencional de liberación de fármacos. Principalmente surgieron como avances tecnológicos para proteger al fármaco de una biotransformación a nivel gástrico (medicamentos gastrorresistentes). Posteriormente se les concibió para evitar la absorción sistémica que se daría a nivel del intestino delgado, haciendo que su liberación ocurra por ejemplo en el intestino grueso, y así actuar localmente en enfermedades propias del órgano en las concentraciones más apropiadas, sin poner en riesgo al resto de los órganos debido a altas concentraciones sistémicas. Finalmente, se ha trabajado en los últimos tiempos en liberaciones guiadas por el apropiado momento del día en que deben activarse los procesos de entrega de fármaco al medio interno.

El control de calidad de estos medicamentos con liberación modificada, sea retardada, prolongada, retardada y prolongada, o programada, es un aspecto muy importante, dado que no cumplir con la función para la cual fue diseñado el producto hace perder totalmente su beneficio terapéutico, y por lo tanto su razón de existir en el mercado.

Un ejemplo interesante lo constituye Omeprazol, el cual luego de absorbido produce la inhibición de la bomba de protones a nivel de las células parietales de la mucosa gástrica, corrigiendo así la acidez estomacal y sus consecuencias negativas sobre la mucosa digestiva. No solo se utiliza la mezcla racémica, sino también el isómero (Esomeprazol) que se transforma en el verdadero principio activo.



Controlar la correcta resistencia de la cubierta usada para evitar su liberación en el estómago es clave, dado que algunos polímeros con espesores inadecuados, pueden ya comenzar a permear agua a pHs levemente superiores a 4, lo que llevaría a disolver el fármaco en un lugar cuya absorción es sumamente lenta, favoreciendo su biotransformación y reduciendo por lo tanto su biodisponibilidad. El control de la resistencia de dicha cubierta a pH 1,2 es totalmente inadecuado debido a que el pH gástrico precisamente aumenta a valores superiores a 4 dependiendo de la intensidad de la acción farmacológica. En consecuencia, se ha sugerido que la resistencia de la cubierta gastrorresistente debiera evaluarse a un pH superior a 4 (Elkoshi et al., 2002, Buck et al., 2008).

### Medicamentos de liberación acelerada

No siempre se pretende postergar o enlentecer la cesión de fármaco desde el medicamento. Precisamente ambos fenómenos fueron la causa de la baja biodisponibilidad en algunos medicamentos convencionales. Fármacos con baja solubilidad acuosa, y administrados en altas dosis, presentan problemas de incompleta absorción debido a que no pueden en el lapso que transitan por el intestino disolverse totalmente desde el medicamento. Si a esto sumamos que la baja concentración que pueden alcanzar en los fluidos digestivos favorece el ataque enzimático a nivel de la mucosa, estaríamos sumando dos problemas a la biodisponibilidad: incompleta absorción y alto metabolismo presistémico. Estos inconvenientes estuvieron presentes en los primeros medicamentos orales de Ciclosporina. Hace unos años el problema se resolvió tras la aparición de formulaciones que contienen Ciclosporina bajo forma de

microemulsión, las cuales elevaron sensiblemente su biodisponibilidad y redujeron la variabilidad de la absorción. En esta misma línea, se han desarrollado medicamentos para aumentar la solubilidad de Fenitoína y así su biodisponibilidad oral ([Savio et al., 1991, 1992, 1994a, 1994b](#)).

La estrategia de acelerar la liberación fue muy utilizada en el terreno de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, procurando alcanzar una rápida acción. Aparecieron medicamentos con explosiva desintegración, lograda mediante la utilización de mezclas sólidas de ácidos orgánicos con bicarbonato, las cuales al entrar en contacto con el agua producen efervescencia y alcalinizan el jugo gástrico, lo que permite la rápida disolución de Ácido Acetil Salicílico (Aspirina), entre otras moléculas. También, las conocidas cápsulas de gelatina blanda conteniendo microemulsiones de Ibuprofeno entregan ya disuelto al fármaco una vez que la cápsula se abre en tracto digestivo.

## **Capítulo 12: BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**

Este capítulo se centrará en un aspecto sustancial de la terapéutica farmacológica. Por un lado, recogerá lo ya visto respecto a las bases farmacocinéticas que dan soporte a la acción de los fármacos, y por otro, introducirá aquellos aspectos que instrumentan la puesta en práctica de tales conceptos básicos a los efectos de maximizar la eficacia y seguridad de los tratamientos.

Cuando un medicamento es introducido en el mercado, fruto de una autorización de comercialización librada por la Autoridad Sanitaria de un país, se transforma en una herramienta terapéutica que lejos de haber agotado el estudio de sus bondades e inconvenientes, ingresa en una nueva etapa de su vida, llamada fase IV, donde la investigación continúa su marcha luego de haber transitado ya por un razonable período de evaluación clínica (fases I, II, y III). Durante esta etapa se implementa la denominada farmacovigilancia, donde se registran conocidos y nuevos eventos adversos, relacionados tanto con la toxicidad como con la efectividad. Al tiempo que se van ajustando las pautas posológicas y precisando mejor las indicaciones de uso, tanto la empresa propietaria del medicamento como la población compartirán nuevos riesgos y beneficios, tanto económicos como sanitarios, de imagen y sustento en el mercado, por un lado, y de costos, por el otro. Esta dinámica la abordaremos con más profundidad más adelante, luego de analizar algunos aspectos científicos y técnicos involucrados en la terapéutica, los que darán el adecuado eje sobre el cual discurrir la discusión social centrada en el medicamento.

### **Bioequivalencia**

Biodisponibilidad es lo que cuenta a la hora de predecir un efecto, no importa si una dosis de moléculas se absorbió en tal o cual cantidad y velocidad, sino en qué cantidad y a qué velocidad se absorbió una determinada entidad química. Entender este punto significa tomar la llave que abrirá las puertas del cabal entendimiento del tema. Muchos años han pasado para que el mundo definiera el problema, y en consecuencia encontrara la mejor solución. Aún hoy existen resabios del halo de indefinición que rodeó al asunto, pero el lector deberá confiar que el camino que se le ofrece seguidamente le dará elementos de juicio para entender el pasado, actuar sobre el presente, y proyectar el futuro del tema medicamento, que por cierto no es exactamente igual al tema fármaco o principio activo.

Los eventos presistémicos son la base del análisis. Todo lo que ocurra después de que las moléculas se hicieron disponibles sistémicamente pasa a ser un asunto del individuo exclusivamente, el medicamento dejó su huella pero ya no está presente. Tales eventos presistémicos tienen al medicamento como sustrato, y al sujeto como actor. Cualquier diferencia en el medicamento podría, o no, ser apreciada por el individuo, dependiendo del grado de sensibilidad que éste presente para detectar tales diferencias.

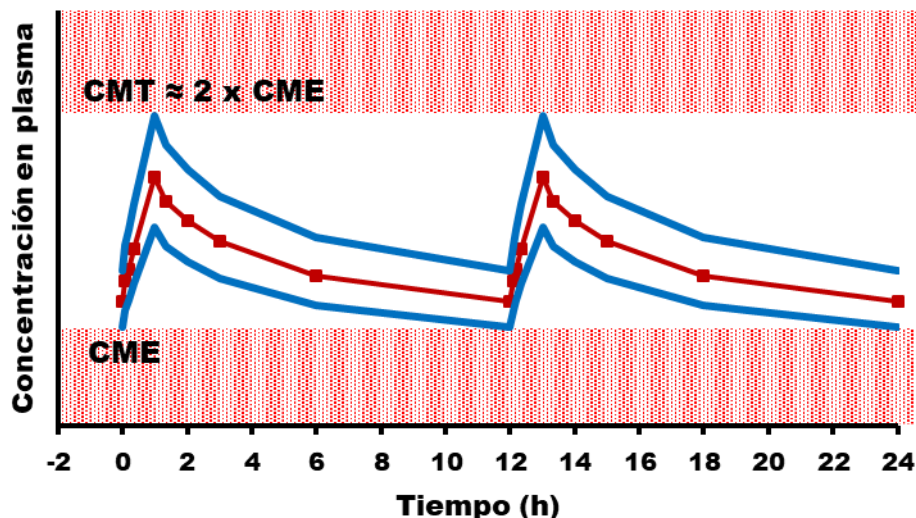
Vale recordar que un medicamento está compuesto por diversos ingredientes, entre los cuales se encuentra aquel que recibe el nombre de ingrediente activo (fármaco), aun cuando no fuese el responsable directo de la actividad, sino un metabolito formado a partir de él. A los demás ingredientes se los denomina genéricamente como excipientes, a sabiendas de que cada uno de ellos juega roles específicos, y por tanto pueden tomar nombres más específicos. Si ellos no actúan sobre el individuo se les llama inactivos. No obstante, algunos de estos excipientes pueden tener acciones sobre la fisiología del sujeto, especialmente sobre los procesos presistémicos, y por lo tanto ser capaces de modular la biodisponibilidad del ingrediente activo. En esencia dejarían de ser inactivos, sin embargo, cuando se les denomina inactivo se está queriendo decir que no actúan sistémicamente.

Medicamento normalmente se asocia a una marca comercial, y es correcto que así sea dado que solo puede circular en el mercado si tiene autorización de comercialización y cuenta con un responsable legal. La biodisponibilidad está presente en cada una de las unidades posológicas que se fabrican del tal medicamento. Un determinado comprimido puede diferir de otro comprimido perteneciente al mismo lote de fabricación. Puede diferir en cantidad de ingrediente activo, en cantidad de excipiente, en fuerza de cohesión entre las distintas partículas que forman el comprimido, en velocidad de disolución, e incluso en biodisponibilidad de fármaco. Por tales motivos, el medicamento antes de liberarse al mercado debe cumplir determinados estándares fisicoquímicos que garanticen una debida biodisponibilidad del conjunto de unidades posológicas que componen el lote fabricado, que será similar a lotes anteriores, y a futuros lotes. Para establecer tales estándares de calidad, el Laboratorio fabricante realizó estudios de biodisponibilidad en seres humanos, donde se tomó como medicamento de referencia al que se fabricó como prototipo y líder del que luego transcurriría su vida por la fase IV. Estos estudios de biodisponibilidad miden en realidad la biodisponibilidad relativa entre dos medicamentos, el líder y el que finalmente sale al mercado de manera definitiva. Tales estudios se denominan ensayos de bioequivalencia.

El término bioequivalencia encierra el concepto de equivalente biodisponibilidad entre dos productos. No significa idéntica biodisponibilidad, sino de biodisponibilidades similares, con un grado aceptable de disimilitud. Esto es así por varios motivos, primero, porque es imposible resolver en un único número lo que la realidad demuestra ser el resultado promedio de varios valores que identifican a cada una de las unidades posológicas que componen un lote. Segundo, porque el método de medida haría imposible arrojar un resultado inequívoco, si fuera que existiesen idénticos valores de biodisponibilidad en cada uno de los componentes del lote, siempre habrá un margen de incertidumbre. Varios argumentos más se podrían agregar para explicar por qué es inadmisibles exigir igual biodisponibilidad entre dos productos.

Pero lo trascendente de la bioequivalencia es definir cuán disímiles podrían ser las biodisponibilidades, y qué impacto tendría esta diferencia en la terapéutica. La definición del apartamiento aceptable de biodisponibilidades se basó en los perfiles de concentraciones de estado estacionario de fármacos con estrecho margen terapéutico. En el capítulo 6 se ilustraba la ventana terapéutica como aquella franja dentro de la cual las concentraciones de fármaco resultaban eficaces y seguras. El concepto de margen terapéutico estrecho nació de la

experiencia recogida con fármacos cuyos perfiles de concentraciones apenas admitían apartamientos mayores al  $\pm 20\%$  (figura 12.1). Esta fue la distancia máxima aceptable para que dos perfiles pudiesen considerarse equivalentes, y por ende, considerarse bioequivalentes a los medicamentos que originasen tales perfiles.



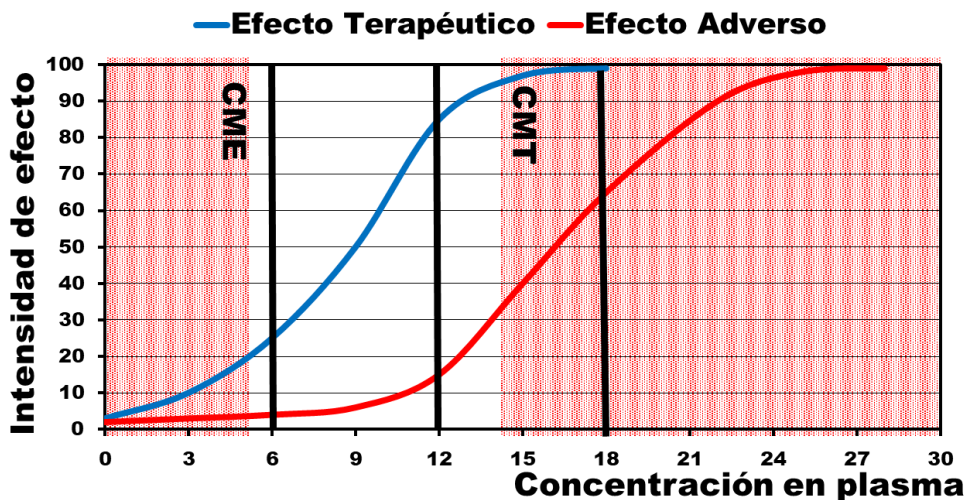
**Figura 12.1** Apartamiento permitido de biodisponibilidad entre formulaciones conteniendo fármacos considerados de estrecho margen terapéutico.

¿Una alteración de la biodisponibilidad del medicamento que no infringiera estos márgenes de calidad significaría que un paciente no sufrirá consecuencias clínicas? ¿Una distancia de 20% en concentraciones significa que la intensidad de efectos también se distancie en 20%? La respuesta a ambas preguntas posiciona claramente el concepto de bioequivalencia.

Una posología que se instaure en un conjunto de pacientes no va a originar perfiles de estado estacionario iguales, dado que los individuos presentan diferentes clearances y diferentes biodisponibilidades frente al mismo medicamento. La distribución de perfiles se hará a lo ancho de la ventana terapéutica, y más allá también. Estos que desbordan la ventana lógicamente deberán cambiar la posología hasta ubicar los niveles de fármaco dentro de ella. Fácilmente el lector concluirá que en aquellos pacientes cuyos perfiles de fármaco se encontraran cerca de los límites de la ventana, una diferencia de  $\pm 20\%$  sería inadecuada terapéuticamente. Por lo tanto, dos medicamentos bioequivalentes no aseguran iguales respuestas clínicas en cada uno de los individuos. En efecto, bioequivalencia no es lo mismo que equivalencia terapéutica.

La figura 12.2 no deja ninguna duda respecto a la segunda pregunta. Si se duplicara la concentración efectiva pasando de 6 a 12, la intensidad del efecto terapéutico se multiplicaría por 4 (de 20 a 80 aproximadamente). Si se aumentara un 50% la concentración, pasando de 12 (concentración efectiva) a 18 (concentración tóxica), la intensidad de efecto adverso se

multiplicaría por más de 5, en tanto que la intensidad de efecto terapéutico apenas se modificará en algo más de 10%. La relación no lineal entre concentración e intensidad de efecto claramente niega toda posibilidad de modificaciones proporcionales en uno y otro eje.



**Figura 12.2** Relación no lineal que existe entre la concentración de fármaco en plasma y la intensidad de sus efectos, tanto terapéuticos como adversos.

¿La biodisponibilidad, entonces, no tiene ninguna relación con la respuesta clínica? Claramente sí la tiene. Si no fueran biodisponibles los fármacos administrados a través de medicamentos no habría tratamiento farmacológico posible. Si dos unidades posológicas de un medicamento tuvieran exactamente la misma biodisponibilidad, en cantidad y velocidad, desplegarían exactamente la misma respuesta clínica en un determinado individuo, con idénticas intensidades de efectos terapéuticos y de efectos no deseados. La idéntica biodisponibilidad de fármaco, así no fuera el verdadero activo, da lugar a la misma biodisponibilidad de principio activo sea fruto del metabolismo presistémico o del metabolismo sistémico. Esto sólo puede ser posible si las dos unidades posológicas tienen la misma cantidad de ingredientes activos, llegan al sitio de absorción en el mismo tiempo, y presentan la misma velocidad de disolución de sus ingredientes. Esto es absolutamente incuestionable, y formó parte de todos los contenidos explicados en los capítulos previos.

La desviación entre biodisponibilidad y respuesta clínica es necesaria contemplarla porque ni siquiera un mismo medicamento tiene cada una de sus unidades posológicas con idéntica biodisponibilidad, y por lo tanto pequeños apartamientos de biodisponibilidad pueden dar lugar a insospechados apartamientos de respuesta clínica. Algunos individuos dispersan más que otros el abanico de biodisponibilidades que potencialmente presentan las diferentes unidades posológicas de un mismo lote de medicamento, y por consiguiente despliegan respuestas clínicas en relación no lineal a las respectivas biodisponibilidades. Imagínese las innumerables combinaciones de biodisponibilidades y respuestas clínicas que se pueden

obtener cuando un lote de medicamento se administra en iguales dosis a los diferentes individuos de una población. Pese al amplio abanico de perfiles de concentraciones posibles, si se administra a cada paciente su apropiada posología se lograría incluir todos los perfiles dentro de la ventana terapéutica. En virtud de ello, el beneficio que produce un medicamento en la población de pacientes explica buena parte del aumento en las expectativas de vida que ha tenido la población desde que se industrializó la producción de medicamentos.

El secreto para lograr la mayor inclusión posible de pacientes a los beneficios de un medicamento está en su adecuabilidad posológica. Esto significa que cada paciente pueda ser tratado con el medicamento en su dosis justa. Cuando hablamos de adecuabilidad posológica nos estamos refiriendo a que el medicamento pueda ser fraccionado correctamente, sin que las fracciones pierdan las propiedades de biodisponibilidad que tenía la parte entera. Algunas veces esto no puede cumplirse al grado de bioequivalencia. Por ello, la Industria Farmacéutica lanza no sólo una presentación de dosis, sino varias, de tal forma de permitir el mejor acomodo del medicamento a las necesidades de los diferentes pacientes.

Hoy día existe una importante carencia en el mercado de presentaciones adecuables a cada necesidad para algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico. Subsana este problema es un imperativo que debería alentar a la Industria Farmacéutica Nacional a contribuir en contener el gasto en salud, en el sentido de no requerir nuevas moléculas para corregir viejos males, continuando así el trayecto por la fase IV con fármacos longevos, baratos, y ya suficientemente probados como efectivos.

### **Medicamentos similares**

La producción de nuevos medicamentos basados en nuevas moléculas es una tarea que requiere un potencial económico que desborda la capacidad económica de muchos países. Son tantos los años que lleva el desarrollo, tantas las moléculas que debieron sintetizarse para luego quedarse con una, y tanto el dinero que se requiere invertir, que quien asume este enorme desafío debió pactar con la sociedad una cobertura que le animara a correr el riesgo. Ese pacto se traduce en las Patentes de Invención, las cuales protegen al propietario del medicamento innovador durante un tiempo razonable, impidiendo que otro fabricante le compita en la comercialización del medicamento. La sociedad necesita medicamentos, y por ende, necesita de Laboratorios Farmacéuticos que lo desarrollen y produzcan. Los laboratorios que continúan hoy día desarrollando nuevos medicamentos han sufrido transformaciones tendientes a la acumulación de capitales que permita afrontar este desafío, que por cierto no está cargado únicamente de riesgos, sino también de atractivos beneficios. Por sus dimensiones y volúmenes de negocio estas empresas se dispersan a lo largo y ancho del mundo, recibiendo la denominación de Multinacionales Farmacéuticas.

Este necesario pacto tiene su consecuencia en el precio de los medicamentos, que a su vez impacta en la accesibilidad a los mismos. Este serio problema ha sido mal definido con el rótulo de medicamentos de alto costo, cuando el correcto término sería medicamentos de alto precio, porque lo que tienen en realidad es un valor en el mercado.



Siguiendo con el relato, se llega al momento en que la patente caduca. No solo el propietario del medicamento original seguirá comercializándolo, sino que otros fabricantes estarían habilitados también para hacerlo. Las sociedades reclaman medicamentos, que algunos llaman copias, otros llaman similares (medicamentos de múltiples orígenes [genéricos] según la Organización Mundial de la Salud [OMS], [WHO Technical Report Series, 2015](#)), con el objetivo de ampliar la cobertura asistencial al total de la población, dado que el aumento de la oferta lleva a la reducción de precios. Pero también los requiere de calidad, ya que los costos que le significa a la sociedad atender inefectivos tratamientos, o tratamientos que causen serios daños por toxicidad, no solo elevarían los reales costos económicos pese a los menores precios de los medicamentos similares, sino que les acarrearía nuevos costos éticos. Por estos motivos la sociedad y la Industria Farmacéutica acordaron un nuevo pacto, que es la de realizar estudios de bioequivalencia para autorizar la comercialización de medicamentos similares.

Los objetivos que persiguen los estudios de bioequivalencia han sido tema de debate científico durante décadas, y aún hoy persiste ([Endrenyi et al., 2017](#)). Si bien los procedimientos técnicos a los cuales se convergió ([WHO Technical Report Series, 2015](#)) marcan el sensato rumbo por el cual hay que seguir transitando. La biodisponibilidad de los medicamentos similares no puede apartarse más de lo aceptable respecto a la del medicamento original (medicamento Referencia).

Esta lógica tiene un claro fundamento. No se puede disminuir la calidad de un medicamento ya existente. El medicamento no es una mercadería más, es un instrumento sanitario de alto valor para el paciente que lo recibe, pero también para el conjunto de la sociedad, en tanto confluyen en él las altas capacidades que la propia sociedad contribuyó a financiar, a través del estudio y de la formación de recursos humanos calificados. La calidad de estos medicamentos solo se puede igualar o incrementar, haciendo productos más aptos para resolver los problemas terapéuticos aún insatisfechos. Y vaya que quedan problemas por resolver. El lector ya comprendió la importancia de las modificaciones tecnológicas en la liberación de fármacos. Existe también la posibilidad de realizar mejoras físicas (tamaños de partículas), fisicoquímicas (formas polimórficas), y químicas (diferentes sales, prodrogas), sobre aquellos fármacos librados al dominio público una vez vencida la patente.

Identificar la calidad con la biodisponibilidad es un paso que se puede hacer con alto grado de certeza, antes de que el medicamento similar reciba autorización de comercialización. El medicamento similar vendría a jugar el rol de aquel medicamento que pudiera caer en la franja de respuestas farmacocinéticas aceptables en un control de biodisponibilidad para diferentes lotes del medicamento original. Sin embargo, tiene muchas más chances de no cumplir la bioequivalencia, ya que se trata de otro producto, fabricado en otra planta industrial, con otros procesos, y con otros materiales, pero si la cumpliera, habría dado un paso trascendente en procura de mantener el similar estándar de eficacia y seguridad exigido al medicamento original. Cómo implementar el más adecuado ensayo de bioequivalencia debería ser el motivo de los desvelos científicos.

Identificar la calidad con la respuesta clínica nos conduciría al último eslabón de la cadena en un momento inoportuno, si se pretende verificarlo antes de entrar al mercado. Lamentablemente la respuesta clínica no se puede medir con el rigor exigible, a menos que se determine en pacientes, donde el medicamento similar sustituya al medicamento original en un ensayo clínico cuyo resultado además de ser incierto, podría tener consecuencias negativas para la salud del paciente, lo cual roza aspectos éticos, hoy ya resueltos como invalidantes para poner en práctica el procedimiento. No se trata de ensayar algo que pretende mejorar lo ya existente, sino algo que se pretende no sea peor a lo existente.

¿No queda de alguna manera la bioequivalencia atada a la equivalencia terapéutica, aun cuando sean dos conceptos diferentes, y requieran dos metodologías de evaluación también diferentes? Sin dudas que sí, cuanto más cercanas sean las biodisponibilidades de similar y original, más seguridades se tendrán respecto a las equivalentes respuestas clínicas. Partiendo de un punto inicial de certezas, medicamentos bioequivalentes, se puede evaluar luego en pacientes nuevamente la bioequivalencia, pero también al mismo tiempo la equivalencia terapéutica. Así como al medicamento original se le abrió una fase IV de su vida durante la comercialización, al medicamento similar también se le tiene que ofrecer la fase IV con farmacovigilancia de su intercambiabilidad con el medicamento original.

¿Cuáles son las ventajas de este proceso? Rápidamente se incrementa la oferta de medicamentos, con lo cual se reducen los precios, y se aumenta la cobertura al conjunto de la población. Hay que tener presente que la oferta de medicamentos similares no abre el abanico de respuestas farmacocinéticas (biodisponibilidades), ni de respuestas farmacodinámicas o clínicas, más allá de las previsibles para los diferentes lotes del medicamento original. Un aspecto metodológico sustancial es que todos los ensayos de bioequivalencia son realizados contra la misma referencia. No se hacen ensayos donde se compare la biodisponibilidad de un similar con relación al similar que entró al mercado previamente. Si así se procediera se estaría abriendo el abanico de respuestas a límites insospechables.

¿Cómo deben realizarse los ensayos de bioequivalencia? Con seres humanos. Ninguna otra especie animal sustituye la fisiología del hombre, especialmente aquella parte involucrada en el recorrido presistémico que realiza el fármaco. Con individuos que representen al conjunto de la población destino, pero sanos y no necesitados de recibir la medicación, y por lo tanto no enfrentados al dilema ético de un fracaso terapéutico. Las condiciones del ensayo deben no obstante ofrecerles las mayores garantías de seguridad. Los aspectos éticos a tener en cuenta han tomado suficiente cuerpo doctrinal como para entender que el roce ético que pudiera sospecharse al utilizar individuos sanos en un ensayo de bioequivalencia es menor a que si se administrara a pacientes que ya están controlados clínicamente con el medicamento original, y es sustancialmente menor que la falta ética de poner en el mercado un medicamento similar no evaluando previamente su biodisponibilidad.

## Bioequivalencia promedio

El ensayo que se pone en práctica en todo el mundo técnicamente se denomina de bioequivalencia promedio. Es un ensayo donde se evalúa el cociente de valores medios de parámetros de biodisponibilidad obtenidos en sujetos que reciben tanto el medicamento que aspira a ser similar (Test) como el medicamento comparador (Referencia, normalmente el original). Dado que no toda la población participa del ensayo, se realiza una inferencia de cuánto valdría dicho cociente en la población de individuos a partir de la información aportada por la muestra de sujetos.

Como se vio en el capítulo 10, la biodisponibilidad refiere a velocidad y cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica, por consiguiente,  $T_{MAX}$ ,  $C_{MAX}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{MAX}/AUC_{0-\infty}$ , luego de dosis únicas, o  $C_{MAXss}$ ,  $C_{MINss}$ ,  $C_{ss}$ ,  $T_{MAXss}$ , PTF, luego de dosis múltiple, serían los parámetros farmacocinéticos más relevantes a comparar entre Test (T) y Referencia (R). Las regulaciones establecen que tales parámetros deben estimarse a partir de datos experimentales sin cálculos que impliquen el uso de funciones  $C(t)$ .

Debido a que el  $T_{MAX}$  no puede tomar cualquier valor, sino sólo aquellos que estableció el protocolo experimental de muestreo sanguíneo, se entiende que su distribución estadística es no normal. Para este parámetro solo alcanza con usar un test no paramétrico de comparación de medianas. En cambio, los demás parámetros si son pasibles de seguir una distribución normal, y por lo tanto más aptos para ser comparados mediante el uso de funciones estadísticas continuas. La forma más extendida de cumplimentar la normalidad en la distribución del parámetro ha sido mediante la transformación logarítmica de sus valores. Bajo estas circunstancias, comparar medias aritméticas de logaritmos de valores se convierte en comparar los logaritmos de las respectivas medias geométricas, tal como se muestra en las siguientes ecuaciones para el caso de  $C_{MAX}$ .

$$\frac{1}{n} * \sum \ln[C_{MAX i}] = \ln \left[ (\prod C_{MAX i})^{\frac{1}{n}} \right] = \ln[\mathcal{C}_{MAX}] \quad [\text{Ecuación 12.1}]$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{n_T} * \sum \ln[C_{MAX,T i}] - \frac{1}{n_R} * \sum \ln[C_{MAX,R i}] = \\ \ln[\mathcal{C}_{MAX,T}] - \ln[\mathcal{C}_{MAX,R}] = \ln\left[\frac{\mathcal{C}_{MAX,T}}{\mathcal{C}_{MAX,R}}\right] \end{aligned} \quad [\text{Ecuación 12.2}]$$

Aplicando el antilogaritmo a la ecuación 12.2 se obtiene el cociente T/R de medias geométricas para las concentraciones máximas ( $\mathcal{C}_{MAX}$ ). A los efectos de que sea indistinto poner T o R en numerador y denominador, se convino enmarcar el cociente de medias poblacionales entre 0,80 y 1,25 para que los medicamentos T y R puedan ser considerados bioequivalentes. Adviértase que el inverso de 0,80 es 1,25.

Dado que el ensayo se practica con una muestra de sujetos es necesario establecer una determinada probabilidad de encontrar el cociente T/R de medias en dicho intervalo de bioequivalencia en la población de sujetos. Se establece que una probabilidad de 90% sería

suficiente para informar como bioequivalentes a T y R. Por esta razón, el juicio de bioequivalencia requerirá incluir el intervalo de confianza 90% (IC90%) para el cociente T/R de medias geométricas, tanto de C<sub>MAX</sub> como de AUC<sub>0-∞</sub>, entre 0,80 y 1,25, cuando el ensayo se realiza en dosis única. Además, los T<sub>MAX</sub> no deben diferir estadísticamente.

Teoremas estadísticos establecen que el cociente mostrado en la ecuación 12.3 posee distribución t-Student con los correspondientes grados de libertad.

$$t = \frac{\text{Ln}[\bar{X}_T] - \text{Ln}[\bar{X}_R]}{\text{Error Estándar de diferencia de medias aritméticas: } \frac{1}{n_T} \sum \text{Ln}[X_{Ti}] - \frac{1}{n_R} \sum \text{Ln}[X_{Ri}]} \quad [\text{Ecuación 12.3}]$$

$$\text{Error Estándar de la diferencia} = \sqrt{\frac{(n_T-1)s_T^2 + (n_R-1)s_R^2}{(n_T+n_R-2)}} * \sqrt{\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R}} \quad [\text{Ecuación 12.4}]$$

Donde  $s_T^2$  y  $s_R^2$  son las varianzas del parámetro X en la muestra de datos aportados por el Test y por la Referencia respectivamente, y  $(n_T + n_R - 2)$  son los grados de libertad asociados a la varianza conjunta  $s^2 = \frac{(n_T-1)s_T^2 + (n_R-1)s_R^2}{(n_T+n_R-2)}$  [Ecuación 12.5]

$$\text{IC90\% de } \text{Ln} \left[ \frac{\mu_T}{\mu_R} \right] = \text{Ln} \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] \pm t_{(10\%, n_T+n_R-2)} * \sqrt{\frac{s^2}{n_T} + \frac{s^2}{n_R}} \quad [\text{Ecuación 12.6}]$$

$$\text{IC90\% de } \frac{\mu_T}{\mu_R} = \left[ e^{\text{Ln} \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] - t_{(10\%, n_T+n_R-2)} * \sqrt{\frac{s^2}{n_T} + \frac{s^2}{n_R}}}; e^{\text{Ln} \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] + t_{(10\%, n_T+n_R-2)} * \sqrt{\frac{s^2}{n_T} + \frac{s^2}{n_R}}} \right] \quad [\text{Ecuación 12.7}]$$

Siendo  $\mu_T$  y  $\mu_R$  las medias geométricas poblacionales. El subíndice 10% en t denota la probabilidad sumada de las dos colas en la función de distribución de la variable de Student.

El diseño experimental más idóneo para determinar la bioequivalencia entre Test y Referencia es el que se conoce como aleatorio, cruzado, compensado, con 2 períodos (I y II), y 2 secuencias (TR y RT). Según este diseño los sujetos reciben ambos tratamientos (T y R), uno por período, donde la mitad de los voluntarios siguen la secuencia TR y la otra mitad la secuencia RT en la sucesión de períodos I-II. Entre ambos períodos se deja un tiempo prudencial para depurar de fármaco a los individuos (7 semividas de eliminación) y volver así a las condiciones iniciales para recibir el siguiente tratamiento. De esta forma cada sujeto se transforma en parte componente del instrumental que mide la biodisponibilidad de fármaco a partir de los dos medicamentos.

Procediendo con este diseño se obtienen n datos Ln[Xi] para el Test, y otros tantos para la Referencia. Aplicando sobre ellos un análisis de la varianza (ANOVA) se puede descomponer la variabilidad total de los 2n datos en sus respectivos componentes: variabilidad debida a los n diferentes individuos, variabilidad debida a los 2 diferentes períodos del ensayo, variabilidad debida a los 2 disímiles tratamientos, y una variabilidad residual que no puede asignarse específicamente a otra fuente de variación. Dicha variabilidad podría constituir el error del ensayo, el cual no significa una negligencia técnica, sino que tiene su razón en la imprecisión inherente del método analítico utilizado para medir

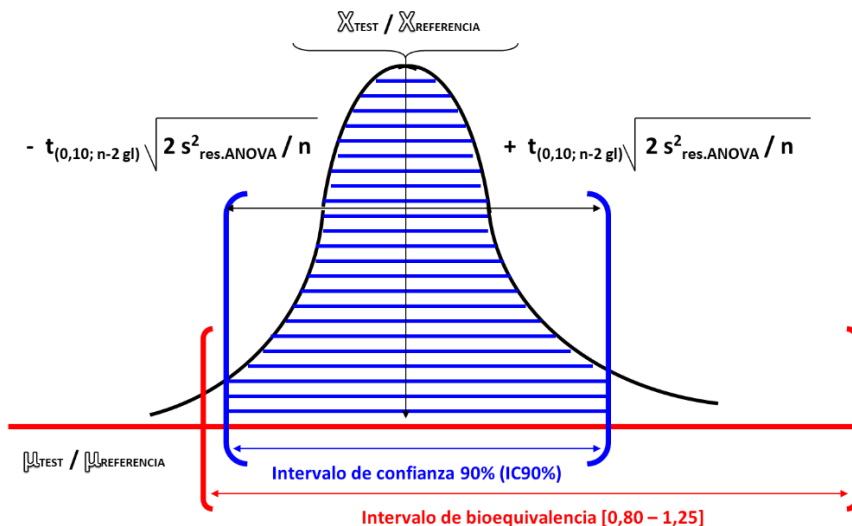
la concentración de fármaco en plasma, la insuficiente precisión que otorga el protocolo de muestreo sanguíneo para identificar puntualmente la verdadera concentración máxima, la insuficiente cantidad de muestras para delinear el correcto trazado de los trapecios que darán lugar al área bajo la curva, el conjunto de lo anteriormente expuesto incidiendo sobre los últimos datos de concentración, los cuales son utilizados para determinar la constante de velocidad de eliminación, y así extrapolar el área hasta infinito, la variabilidad aleatoria intraindividual, la variabilidad aleatoria al interior de cada medicamento (contenido de activo, disolución de la unidad posológica, etc.), la variabilidad interindividual respecto a cómo los sujetos discriminan la diferencia de biodisponibilidad entre Test y Referencia, entre las más relevantes razones.

El lector podrá consultar en textos de estadística, o de farmacocinética avanzada ([Wagner, 1983](#)), la serie de cálculos que comporta el ANOVA, pero lo importante a resaltar aquí es que la variabilidad residual es una fracción de la variabilidad total, y por lo tanto permitirá obtener IC90% más estrechos, con lo cual se facilita una tarea que sería demasiado ardua al intentar incluir dicho intervalo dentro del intervalo de bioequivalencia [0,80; 1,25] usando la varianza estimada por la ecuación 12.5. Tal variabilidad es cuantificada como varianza residual  $s_{res}^2$ , asociada a n-2 grados de libertad (resultado de restar a los grados de libertad total [2n-1], los grados de libertad de cada fuente de variación). Dicho valor  $s_{res}^2$  se considera aportado por igual por ambos tratamientos, lo cual no necesariamente es así, al punto que otras estrategias de evaluación de bioequivalencia apuntan no solo a determinar el grado de apartamiento de los valores medios, sino también al apartamiento de varianzas que aporta cada medicamento (bioequivalencia poblacional, y bioequivalencia individual, que no serán tratadas en este texto dada su escasa participación en la evaluación de bioequivalencia a nivel mundial). En virtud de este análisis las ecuaciones 12.6 y 12.7 adquieren las siguientes formas.

$$IC90\% \text{ de } Ln \left[ \frac{\mu_T}{\mu_R} \right] = Ln \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] \pm t_{(10\%, n-2)} * \sqrt{\frac{s_{res}^2}{n} + \frac{s_{res}^2}{n}} \quad [\text{Ecuación 12.8}]$$

$$IC90\% \text{ de } \frac{\mu_T}{\mu_R} = \left[ e^{Ln \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] - t_{(10\%, n-2)} * \sqrt{\frac{2 * s_{res}^2}{n}}} ; e^{Ln \left[ \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right] + t_{(10\%, n-2)} * \sqrt{\frac{2 * s_{res}^2}{n}}} \right] \quad [\text{Ecuación 12.9}]$$

Si  $0,80 \leq IC90\% \text{ de } \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 1,25$  para  $C_{MAX}$  y  $AUC_{0-\infty}$ , además de que  $T_{MAX}$  no difiere entre ambos tratamientos, se habrá cumplimentado la demostración de que Test y Referencia son bioequivalentes promedios luego de haber sido administrados en dosis únicas. La figura 12.3 ilustra el concepto de bioequivalencia.



**Figura 12.3** Representación gráfica de la probabilidad (área debajo de la función densidad de probabilidad) de encontrar el cociente de biodisponibilidades medias entre 2 formulaciones en los individuos de una población, inferido a partir de las respectivas medias y de la varianza del ensayo de bioequivalencia practicado en una muestra de individuos.

En caso de que la evaluación fuese llevada a cabo en dosis múltiple, se pondría en juego un razonamiento análogo, pero con los parámetros propios del estado estacionario.

Existe conciencia de la mayor variabilidad que se asocia al parámetro  $C_{MAX}$ . Entre las razones está el hecho de la mayor incidencia que el error analítico tiene sobre un único dato de concentración (a diferencia de  $AUC_{0-\infty}$  donde el error se aleatoriza y diluye en la construcción de los trapecios, algunos mayores y otros menores que los reales). En este sentido se han propuesto formas de estimar la máxima exposición del fármaco utilizando la información que aportan los puntos de concentración que rodean al valor máximo, de manera tal que el error analítico se diluya en varios datos de concentración, al igual que sucede en AUC (Fagiolino & Vázquez, 1998, Fagiolino et al., 1998).

Otra importante razón que incrementa la variabilidad de  $C_{MAX}$  radica en que dicho parámetro responde a velocidad y a cantidad absorbida, por lo cual impactan en él las variabilidades intra-sujeto e intra-producto sobre las dos propiedades. Se explicó en el capítulo 10 que  $C_{MAX} / AUC_{0-\infty}$  desliga la contribución de la cantidad, resultando un parámetro exclusivo de velocidad, y por consiguiente tiende a sensibles reducciones de la variabilidad residual. Esto lleva a una mejor y más certera definición de similares velocidades de absorción entre Test y Referencia. No obstante las ventajas que este parámetro ofrece, las regulaciones siguen dándole crédito a  $C_{MAX}$  y le otorgan excepciones tales como ampliar el intervalo de bioequivalencia según la variabilidad experimentalmente obtenida (WHO Technical Report Series, 2015), llegando incluso a intervalos de [0,70; 1,43].

La administración de los medicamentos en ayunas o con comida ha suscitado controversias, prefiriéndose suministrar en ayunas para evaluar la bioequivalencia entre las formulaciones. No obstante, cuando la indicación posológica se hace con comida, o se deja librado a una u otra forma de administración, parecería sensato evaluar la bioequivalencia en ambos contextos (Ibarra et al., 2012). Lo mismo se plantea cuando una medicación es prescrita habitualmente antes de acostarse, no parece lógico evaluar la bioequivalencia administrando los medicamentos Test y Referencia en la mañana, y con tantas horas de ayuno previo como normalmente se exige para estos ensayos (Ibarra et al., 2016).

Finalmente, y a cuenta de una mayor ampliación en una segunda parte del libro, es importante tomar conciencia que la variabilidad residual influenciada por la diferente capacidad de discriminación que tienen los diferentes individuos podría conducirnos a escenarios donde la bioequivalencia podría ser diferente según cómo sean sus características genéticas, tal como ocurre cuando se analizan los resultados subdividiendo la población en hombres y mujeres (Fagiolino et al., 2007c, González et al., 2009, Ibarra et al., 2017).

Más allá de que la bioequivalencia es un control de calidad a todas luces razonable, y exigible, su puesta en práctica no tiene el exclusivo mérito de autorizar la comercialización de medicamentos similares, sino que trasciende al nacimiento de un medicamento genérico, ya que la profundización sobre sus implicancias nos transporta a la propia manera en que este medicamento debe utilizarse en la clínica (si la administración debe ser coprandial o no, a qué hora del día hay menos riesgo para su intercambio, en cual sexo habría más riesgo de intercambio, etc.).

### **Farmacovigilancia de la intercambiabilidad**

La farmacovigilancia en general ha tenido el propósito de realizar un seguimiento de la farmacoterapia en diferentes grupos de pacientes, en los cuales existe la sospecha de algún riesgo frente al consumo de medicamentos (Caligaris et al., 2009, Maldonado et al., 2014, 2015b). Pero en el caso de los medicamentos similares lo que se propone es vigilar el intercambio de marcas comerciales conteniendo un mismo ingrediente activo (Mastroianni et al., 2014), y evaluar cualquier afectación del status que venía gozando el paciente debido al intercambio de marcas.

En estos casos no sería aconsejable implementar un estudio cruzado (*crossover*) como se mencionó en el apartado previo. La estrategia más frecuente cuando corresponde cambiar de marca comercial, ya sea porque se entiende que la nueva marca es más apropiada para continuar con la terapéutica dado que ofrece posibilidades de fraccionar la dosis, o porque la institución adquirió un similar en virtud de su menor precio, es vigilar luego del intercambio cómo evoluciona clínicamente el paciente y medir las concentraciones de fármaco antes del cambio de marca y luego de él. Este proceso ha llevado a detectar que algunos pacientes (en porcentaje reducido) modificaron en más del 20% los niveles sanguíneos de fármaco cuando se pasó a un medicamento bioequivalente (Qazi et al., 2006). En otros casos el intercambio de marcas, aun cuando los niveles sanguíneos de fármaco arrojaron diferencias

estadísticamente significativas, el IC90% para el cociente similar/original se incluyó totalmente en el intervalo de bioequivalencia ([Hibberd et al., 2006](#)).

Para comparar la biodisponibilidad de medicamentos similares, un ensayo con diseño en paralelo es más aconsejable. Este diseño también es recomendado cuando se comparan medicamentos con fármacos de semivida muy larga en voluntarios sanos ([Chen, 2014](#)). Un ensayo en paralelo conforma dos grupos de pacientes con similares características fisiopatológicas, edades, sexos, razas, y otras condiciones que eviten valores medios con algún posible sesgo. Un grupo recibe el medicamento similar, y otro grupo, el original.

Este tipo de ensayo es también muy útil para conocer la performance de dos medicamentos similares diferentes, luego que ambos recibieran autorización de comercialización. De este modo es posible conocer en qué grado se encuentra el abanico de respuestas farmacocinéticas y clínicas de un mismo fármaco suministrado a través de diferentes formulaciones comerciales. En Uruguay, la entrada en vigencia de las patentes de invención para medicamentos fue muy reciente (2001). Con anterioridad coexistieron en el mercado, y aún hoy coexisten, varios medicamentos similares conteniendo el mismo fármaco junto al respectivo medicamento original. Este fenómeno no es exclusivo de Uruguay, muchos países del mundo recién están convergiendo a las directivas globales de comercialización de medicamentos, directivas enmarcadas en patentes de invención y en demostraciones de bioequivalencia antes de registrarse como especialidades farmacéuticas. Es de imaginar el amplio e incierto abanico de respuestas farmacocinéticas y clínicas al cual se expone la población uruguaya, con el consiguiente impacto económico y sanitario, aún sin cuantificar y valorar en sus justas dimensiones. La Universidad de la República viene haciendo un importante esfuerzo, aportando capacidades y tomando acciones tendientes a racionalizar el uso de medicamentos similares, empezando por conocer sus biodisponibilidades ([CEBIOBE, 2007](#)). Una de las iniciativas a implementar es precisamente evaluar en pacientes, mediante ensayos en paralelo, la bioequivalencia de los medicamentos similares.

A los efectos de poder concluir bioequivalencia en un ensayo en paralelo se requiere un alto número de pacientes, dado que la variabilidad es mayor que en voluntarios sanos. Una causa importante de la mayor variabilidad está dada por las condiciones fisiológicas de los pacientes, las cuales son más cambiantes que en los sujetos sanos. Aunque los pacientes deben estar estabilizados en sus respuestas clínicas para ser incluidos en el ensayo, las posologías que logran dicha estabilidad no necesariamente es la misma en cada uno de ellos. Por consiguiente, las biodisponibilidades podrían estar condicionadas por la dosis que cada uno recibe. Emerge así una controversia sobre si solo entran al ensayo aquellos pacientes que reciben la misma posología, con lo cual la posibilidad de completar un número suficiente de individuos que satisfagan la adecuada potencia del ensayo se torna problemática. Se entiende que la dosis que recibe un paciente dividida por su peso (o mejor aún, su talla corporal) corrige de algún modo este inconveniente. Cercanas dosis normalizadas por peso entre los dos grupos es una solución satisfactoria que minimiza una eventual farmacocinética concentración-dependiente. Hay que recordar que el mismo paciente no recibe los dos medicamentos, por lo cual el clearance podría jugar un rol distorsivo muy importante a la hora de comparar concentraciones plasmáticas producidas por ambos productos.



Minimizados estos riesgos, la varianza igualmente es elevada. Solo un alto número de individuos permitiría incluir el IC90% del cociente de medias dentro del intervalo de bioequivalencia. Sin embargo, dado que el paciente va a continuar por un tiempo suficientemente prolongado con la posología que le ha dado resultado clínico, es posible analizarle las concentraciones de fármaco en más de una ocasión. Con llevarlo a cabo dos veces se estaría en una situación donde cada sujeto emularía recibir dos tratamientos distintos, cuando en realidad recibe solo uno. De este modo, la variabilidad total de un determinado parámetro farmacocinético obtenido tras las dos observaciones realizadas en cada uno de los pacientes de un grupo permite ser desglosada en sus componentes, y así calcular una varianza residual como se hace en los ensayos con diseño cruzado. Para ello también se pone en práctica un ANOVA, que en lugar de ser llamado de 2 vías (dos tratamientos, dos secuencias), sería de 1 vía (un tratamiento), calculándose la contribución de los diferentes sujetos y de las dos instancias en que son evaluados. La varianza residual  $s_{res}^2$  que se obtiene podría ser diferente para cada grupo, pero sin duda menor que la varianza que resultaría de una única evaluación. La ecuación 12.5 permite calcular la varianza residual conjunta, y la ecuación 12.7 el intervalo de confianza 90% para el cociente de medias: similar A / similar B (o similar / original).

Las eventuales diferencias estadísticas que pudieran observarse entre  $s_{res}^2$  de cada grupo no habilita a concluir que un medicamento sea más variable que el otro, dado que no fueron los mismos sujetos quienes recibieron ambos productos. Sin embargo, si se extremaran los criterios de similitud entre los dos grupos se tendría una herramienta muy fuerte para llegar a evaluar a los medicamentos similares no sólo por sus valores medios, sino además por sus varianzas. Este es el objetivo perseguido con los estudios de bioequivalencia individual (un mismo sujeto recibe los 2 medicamentos, 2 veces cada uno).

Los ensayos con diseño en paralelo son muy utilizados en veterinaria a los efectos de testar la actividad parasitocida de diferentes formulaciones conteniendo el mismo ingrediente activo, dado que se pretende que el animal reciba los medicamentos con el mismo grado de infección de su tracto gastrointestinal (Suárez et al., 2011, 2013). Un diseño cruzado tomaría al animal en la segunda instancia de administración en un estado sanitario distinto, lo que invalidaría no solo el procedimiento de evaluación farmacodinámica sino posiblemente también la capacidad que el animal presente para absorber el fármaco, dado que el ambiente digestivo cambia como consecuencia de la acción terapéutica lograda en la primera instancia.

### **Equivalencia terapéutica**

Los medicamentos similares plantean distintos niveles de equivalencia. La equivalencia farmacéutica implica que la misma molécula de fármaco se vehiculiza en la misma forma farmacéutica, con la misma dosis, y para las mismas indicaciones de uso, que el medicamento original cuando salió al mercado. Una vez que otros similares son autorizados comercialmente, la equivalencia farmacéutica se da entre todos ellos si cumplen los requisitos mencionados anteriormente.

Hoy en día aparecen otras variantes que rinden en el organismo el mismo agente terapéutico (principio activo). Por ejemplo, el mismo fármaco en diferentes formas farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, etc.). Diferentes sales, ésteres, u otros derivados del fármaco como ingredientes de la formulación, pero que rinden igual dosis molar del mismo principio activo. Estas variantes se las conoce como alternativas farmacéuticas ([WHO Technical Report Series, 2015](#)).

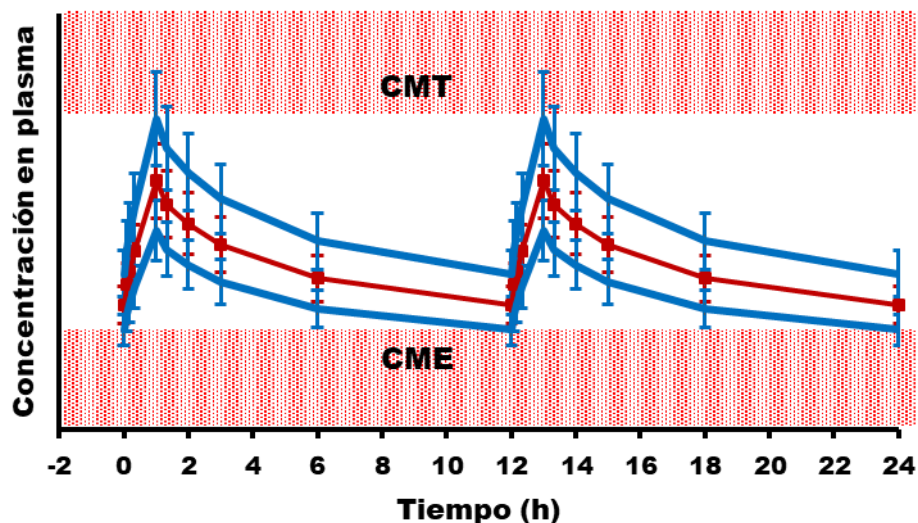
Tanto los equivalentes farmacéuticos como las alternativas farmacéuticas podrían ser bioequivalentes promedio de un medicamento de referencia (el original, u otro que designe la Autoridad Sanitaria en ausencia del original). En estos casos la OMS les llama equivalentes terapéuticos. Sin embargo, como ya sabemos, la bioequivalencia promedio no ha demostrado similitud de efectos (respuestas clínicas) y por lo tanto la equivalencia terapéutica no es más que una aspiración no demostrada antes de su entrada en el mercado. En Uruguay se ha tenido el exclusivo y apropiado tino de llamarles a estos productos bioequivalentes como equivalentes biofarmacéuticos, precisamente porque lo demostrado fue una similar farmacocinética, fruto de un desempeño biofarmacéutico similar al medicamento Referencia.

Un exhaustivo proceso de farmacovigilancia de la intercambiabilidad, proceso aún no regulado internacionalmente, podría conducir a que los medicamentos bioequivalentes promedios pudieran merecer el título de equivalentes terapéuticos una vez que demuestren en pacientes la bioequivalencia y similares respuestas clínicas con la Referencia.

Existen, no obstante, determinados procedimientos de evaluación de bioequivalencia en voluntarios sanos que tienden al objetivo de asegurar equivalencia biofarmacéutica en cada uno de los individuos. En particular, la bioequivalencia individual es el más idóneo procedimiento que se ha desarrollado.

Como se mencionó al finalizar la sección previa, un ensayo con diseño cruzado donde los voluntarios repitiesen la dosis del medicamento Test y del medicamento Referencia, podrían comparar sus respectivos valores medios y varianzas residuales. Es importante señalar que la varianza residual en estos casos ya no respondería al disímil cociente de biodisponibilidad que los diferentes individuos podrían tener, ya que esta incertidumbre queda despejada al repetir la exposición a los mismos productos en más de una ocasión. La varianza residual mostraría cómo un individuo puede hacer biodisponible el fármaco contenido en un mismo medicamento como consecuencia de su propia variabilidad fisiológica y de la propia variabilidad del producto, además, claro está, del intrínseco error del método de medida.

La fortaleza de este procedimiento está en que si Test y Referencia mostrasen similares varianzas residuales, se estaría diciendo que las concentraciones de uno y otro variarían de manera similar. La figura 12.4 ayuda entender este concepto.



**Figura 12.4** Impacto de la variabilidad en el desempeño clínico de dos medicamentos bioequivalentes (Test: línea azul – Referencia: línea roja). En el caso de que un paciente tuviese la curva de Referencia cercana a uno de los bordes de la ventana terapéutica no solo la variabilidad sino también el apartamiento de valores medios podría anticipar ineffectividad o toxicidad.

Puede inferirse que si un paciente ajustase su perfil de concentraciones de fármaco con la Referencia en los bordes de la ventana terapéutica tendría serios inconvenientes para sostener la posología responsable de tales niveles, dado que padecería ineficiencias frecuentes o toxicidades frecuentes, dependiendo de si ajusta en el borde inferior o en el borde superior. Por tales motivos la posología correcta de la Referencia debe mover hacia el centro de la ventana terapéutica el perfil de concentraciones. Sin embargo, un medicamento bioequivalente individual no aseguraría una equivalencia terapéutica en cada uno de los pacientes con solo poseer similar varianza residual respecto a la Referencia, sino que debería además poseer un apartamiento de valores medios bastante inferior al permitido  $\pm 20\%$ . La figura 12.4 delata una inequivalencia entre cada medicamento similar y la Referencia, pese a ser ambos bioequivalentes individuales.

Si siguiéramos estas pautas para autorizar la comercialización de medicamentos genéricos nos estaríamos encerrando en un escenario donde la única posibilidad sería presentar un producto similar cuando en realidad es la propia Referencia pero con diferente nombre comercial. Esta lógica perversa no es ajena en cierto modo a lo que muchas veces sucede en la realidad. Una empresa farmacéutica compra a otra, y esta produce genéricos con el *know-how* de la empresa compradora. Se establece así una suerte de manipulación del precio que no se corresponde con la transparente competencia entre empresas. La sociedad no pretende esto, desea que sigan existiendo los grandes Laboratorio Farmacéuticos productores de innovaciones, que se desarrollen Laboratorios capaces de producir de manera independiente

medicamentos genéricos aprendiendo a copiar bien, desarrollando alternativas farmacéuticas bioequivalentes, y que también sean capaces de innovar en las dimensiones que su infraestructura les permita. La sociedad necesita todo este parque productivo, pero también necesita aumentar el acceso a los medicamentos por reducción de precios, garantizando la calidad de los mismos, y la competitividad y transparencia del proceso. Lo necesita la sociedad global, pero también la sociedad de cada territorio soberano que integra dicha globalidad.

Lo que el lector debe comprender definitivamente es que la mejor forma de garantizar el proceso se conduce midiendo lo que debe medirse en etapas sucesivas, favoreciendo la rápida entrada de similares al mercado y su correcto uso en la clínica. La manera correcta es verificando la similar biodisponibilidad antes de ser utilizado por los pacientes, luego vigilar que se sostenga dicha biodisponibilidad en los pacientes durante su utilización clínica. En esta etapa se estará en las apropiadas condiciones para certificar la equivalencia terapéutica al medirse además las respuestas clínicas. Este proceso en la vida de los medicamentos genéricos, ya sean equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, le da garantías a todos, pacientes, empresas, y estado.

La bioequivalencia promedio ya constituye un ensayo suficiente apto para autorizar la comercialización de medicamentos similares. Imaginemos que se realizara un ensayo donde toda la población fuese la muestra, no habría entonces necesidad de inferir el cociente de medias. Si tal cociente rindiera cualquier valor entre 0,80 y 1,25 estaría probado el requisito de similar biodisponibilidad promedio, pero se estaría en una situación de alto riesgo para la intercambiabilidad dado que un cociente en el límite anticipa que varios individuos manifestaron cocientes por fuera del intervalo de bioequivalencia. Si fuéramos estrictos, más de la mitad de la población, ya que la mitad estaría por fuera de un límite, con algunos individuos más posiblemente por fuera del límite opuesto. La bioequivalencia promedio es una herramienta que ya nos permite dirimir en base a mayorías.

En la práctica, un ensayo de bioequivalencia promedio, exigiendo que el IC90% del cociente de medias se halle entre 0,80 y 1,25, obliga a obtener un cociente en la muestra de sujetos suficientemente centrado en 1. Aun cuando el IC90% se recostara sobre uno de los límites del intervalo de bioequivalencia, la amplia zona donde prever el cociente de medias poblacionales hace presumir que una importante mayoría de individuos tendrán sus respectivos cocientes entre 0,80 y 1,25 (ver figura 12.3). Si por alguna razón de alta variabilidad se admitiese una ampliación del intervalo de bioequivalencia, las disposiciones han establecido que el cociente de medias en la muestra de sujetos debe comprenderse entre 0,90 y 1,11, poniendo así a resguardo de que la mayoría de los individuos tendrán cocientes entre 0,80 y 1,25. Todas estas precauciones son insuficientes para evitar que algunos pacientes pudieran tener luego cocientes efectivamente fuera del intervalo de bioequivalencia. No obstante, se entiende que una minoría no puede impedir la entrada al mercado de un medicamento similar. El problema de esos pocos se resuelve en la práctica clínica ajustando conveniente la dosis del similar una vez que se cambie de marca comercial.

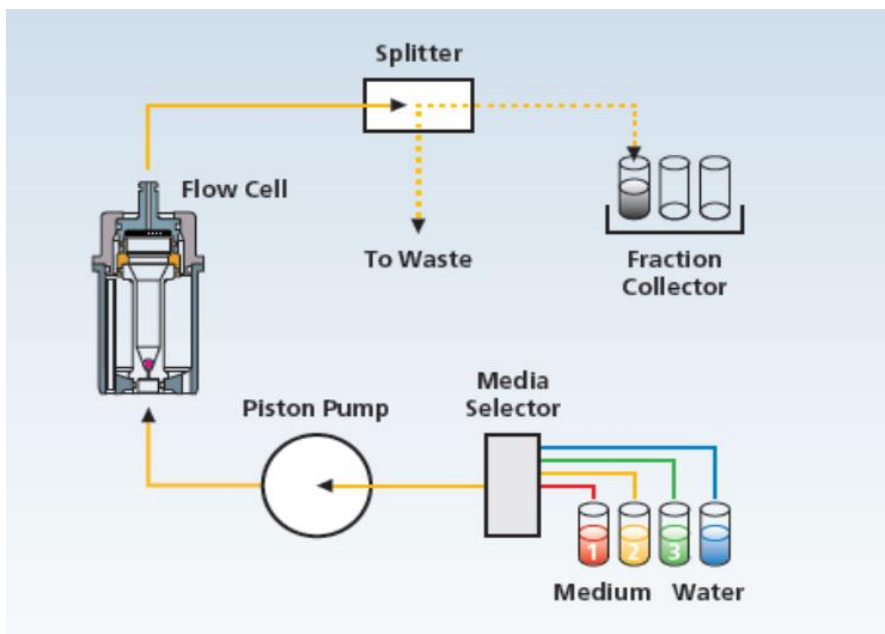
## Bioexención

El gran desarrollo de los métodos predictivos de biodisponibilidad, como son los estudios de disolución *in vitro*, han dado suficientes argumentos para que algunas solicitudes de registro sanitario no deban pasar por un ensayo de bioequivalencia. Es así que dependiendo del fármaco, de la forma farmacéutica, y del patrón de liberación del ingrediente activo, se podría autorizar la comercialización de medicamentos similares comparando los perfiles de disolución *in vitro* que muestran Test y Referencia. Por más detalles de este procedimiento se sugiere leer las disposiciones técnicas correspondientes ([WHO Technical Report Series, 2015](#)).

Un aspecto que nos interesa brevemente señalar respecto de las correlaciones *in vitro* – *in vivo* es que puede ser una herramienta muy potente para identificar escenarios de bioinequivalencia en medicamentos similares que actualmente se encuentran en el mercado, como resultado de haberse registrado antes de la entrada en vigencia en el territorio de las patentes y del exigible ensayo de bioequivalencia. Identificada una probable situación de inequivalencia biofarmacéutica se podría poner en práctica un ensayo de bioequivalencia formal, o un estudio de farmacovigilancia en pacientes que arroje evidencias firmes del eventual problema, y obrar luego en consecuencia.

Un aparato de disolución que viene detectando con alta precisión eventuales situaciones conflictivas de bioinequivalencias es el de celdas de flujo continuo (aparato IV de la farmacopea norteamericana), en el cual se simulan las condiciones fisiológicas de pH, tiempo de estadía, y agitación hidrodinámica a las cuales podrían estar sometidos los medicamentos Test y Referencia en el tracto digestivo.

La figura 12.5 ilustra un esquema donde se muestra la posibilidad de bombear hacia las celdas, que contienen las unidades posológicas de cada medicamento, el medio de disolución que simularía las condiciones en cada sección del tracto gastrointestinal. Las fracciones colectadas en el tiempo son luego analizadas químicamente a los efectos de estimar la cantidad disuelta a lo largo del tracto digestivo.



**Figura 12.5** Esquema de funcionamiento de un aparato de celda de flujo continuo. La importancia de esta técnica radica en que el medicamento alojado en la celda puede tomar contacto de manera continua con diferentes medios de disolución.

### Políticas para el desarrollo del sector farmacéutico

No hay dudas de que las leyes de patente son parte sustantiva de la promoción de invenciones. Asimismo, los estudios de bioequivalencia para el registro de medicamentos similares contribuyen a generar capacidades en la industria farmacéutica para el correcto desarrollo de productos. Producir medicamentos genéricos no es tarea fácil. Lo natural es la diversidad. Por consiguiente, es más difícil producir un igual que un distinto, solo basta advertir que el intervalo de bioequivalencia es apenas una estrecha ventana en el enorme espacio de posibles cocientes Test / Referencia.

La industria farmacéutica innovadora es un experimentado ejecutor de ensayos de bioequivalencia, además de haber sido impulsor de las leyes de patentes. Nuestras empresas farmacéuticas con producción nacional no tienen el hábito de innovar, muy consecuente con la inexistente ley de patentes y ausencia de regulación en bioequivalencia durante la mayor parte de su historia como sector industrial.

El mencionado rezago, sin embargo, le ha significado una importante presencia en el parque industrial uruguayo, siendo a su vez uno de los sectores que incorporan mayor valor agregado a sus productos y contratan mayor número de empleados con alta calificación. Por lo tanto resulta un sector estratégico que debe ser actualizado. Asimismo, dicha coyuntura ha permitido que el país cuente con medicamentos de más bajo precio en la región, tomado en cuenta aquellos medicamentos que se registraron sin regulación alguna. Esto ya está cambiando con la entrada en vigencia de la ley de patentes.

Haber tenido medicamentos con bajo precio ha facilitado sin dudas el acceso a ellos, sin embargo, no significa que la sociedad gaste menos que otros países en salud cuando se vincula al medicamento dentro sus costos. Este punto no es fácil de demostrar, pero parece razonable inferir que tratamientos que no resulten efectivos, generen mayores tiempos de internación, mayores ingresos a los centros de salud, en definitiva mayor morbilidad, con las consecuencias económicas que esto trae aparejado. Todas las pautas médicas sobre tratamientos farmacológicos vienen dadas por informaciones generadas en el extranjero en base a los productos originales, directamente proporcionados por los Laboratorios Multinacionales, o por la propia información adosada en los dossier de registro de los medicamentos similares, los cuales fueron nutridos por la misma información internacional, que por cierto no fue generada con tales medicamentos. En Uruguay no existió investigación clínica previa al registro de los medicamentos. Esto trae como consecuencia que aquellos medicamentos no bioequivalentes tengan el incorrecto desempeño antes mencionado. Lo mismo que se dice de ineficacia podría decirse de toxicidad, porque no siempre son los bioinequivalentes menos biodisponibles, pueden ser más biodisponibles.

Se abre en el futuro un desafiante capítulo en el campo de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, para los cuales comenzarán en breve a caducar las patentes actualmente vigentes. Pero no por ser un capítulo viejo está cerrada la innovación en el enorme terreno de los medicamentos conteniendo fármacos de síntesis. Muy por el contrario, seguirán siendo los fármacos de consumo masivo por muchos años más.

En el terreno de los fármacos de síntesis hay muchas innovaciones posibles, medicamentos de liberación modificada que aporten soluciones terapéuticas aún no resueltas, medicamentos con presentaciones de dosis inexistentes pero necesarias, diferentes sales o profármacos que modulen la absorción de viejos y efectivos fármacos, medicamentos de liberación convencional con menor variabilidad y por lo tanto con más predecibles biodisponibilidades, medicamentos que atiendan a sectores de la población hoy no percibidos como desatendidos pero que sufren más que otros cuando cambian de marca comercial (intercambiabilidad según el sexo, edad, genotipo, etc.). En el campo de la medicina veterinaria hay mucho interés en desarrollar formulaciones que permitan un mejor control de las enfermedades parasitarias, abriéndose un área de atractivos emprendimientos innovadores (Suárez et al., 2014).

Cada vez más se cierran puertas a la exportación de medicamentos, dado que los diferentes mercados están siendo consecuentes con las directivas globales de comercialización. El medicamento es un reglón muy sensible al intercambio mundial de mercaderías. Solo será posible exportar medicamentos similares bioequivalentes, o definitivamente innovaciones.

Es hora de pensar en políticas de incentivos para la producción de medicamentos innovadores o similares de calidad comprobada. Mayor acceso al financiamiento de líneas de investigación en este sector, sea para la innovación o para la producción de genéricos. Hay plantas industriales, existen técnicos capacitados, está la Universidad como aliado estratégico, solo faltan directivas firmes y horizontes claros.



## Capítulo 13: EJERCICIOS PARA LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

**Nordiazepam** es un metabolito de Diazepam que contribuye significativamente a sus acciones depresoras del sistema nervioso central, y particularmente a su efecto ansiolítico. La unión a proteínas plasmáticas de ambas moléculas es muy alta y variable a lo largo del día, siendo el porcentaje libre de Nordiazepam (3% como media) el doble del porcentaje libre de Diazepam [1,5% como media] (Allen & Greenblatt, 1981). La farmacocinética de Nordiazepam ha sido bien establecida como bicompartimental. Las constantes cinéticas del modelo fueron estimadas en plasma luego de medir sus concentraciones totales (Jack & Colburn, 1983). La siguiente tabla los resume.

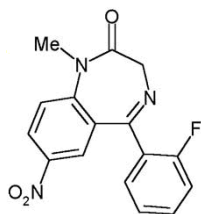
Constante (unidad)	Valor	Las concentraciones libres en plasma se correlacionan muy bien con las concentraciones en el cerebro debido al rápido pseudoequilibrio que se establece con estas moléculas lipofílicas.
$k_{12}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,622	
$k_{21}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,376	
$k_{10}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,041	
$V_1$ (L)	45,6	

A los efectos de evitar sedación, cuando se pretende un objetivo ansiolítico, se desarrolló en el pasado un medicamento de liberación prolongada de Diazepam [Valium CR (controlled-release)] cuya meta era no desplegar elevados niveles sanguíneos del principio activo poco después de su administración como medicamento de liberación inmediata. Sin embargo, la diferencia interindividual respecto a la tasa de conversión de Diazepam en Nordiazepam hizo que su uso no fuese tan extendido, debido a la dificultad para llegar a una posología estándar que atendiese al mayor número de pacientes, dado que ambas moléculas participan significativamente en la acción. Para subsanar este inconveniente se propone desarrollar un medicamento de liberación prolongada con Nordiazepam como ingrediente activo, siendo prácticamente el único responsable de la acción terapéutica dado que su metabolito Oxazepam alcanza niveles de estado estacionario muy inferiores.

### Ejercicio N° 1

Considerando una ventana terapéutica de 10 a 16  $\mu\text{g/L}$  de Nordiazepam libre, establezca la dosis más conveniente que incluiría en un medicamento de liberación prolongada y su correspondiente velocidad de disolución, de modo tal que pueda administrarse cada 24 horas.

**Flunitrazepam** es un potente agente sedante e hipnótico. Diferentes presentaciones comerciales están disponibles en el mercado, algunas de las cuales han mostrado falta de eficacia.



Flunitrazepam



## Ejercicio N° 2

Un estudio de bioequivalencia entre uno de los similares del mercado (Test-2) y la Referencia, tras administración en dosis única de 1 mg, dio como resultado los siguientes perfiles medios de concentración plasmática de Flunitrazepam

t (h)	Referencia (ng/mL)	Test-2 (ng/mL)
0	0	0.0
0.33	2.4	2.0
0.67	7.1	3.5
1	8.5	4.5
1.5	9.1	5.5
2	8.7	6.0
3	8	6.2
4	7.1	5.9
6	5.3	4.8
8	4.2	4.0
10	3.5	3.5
24	2	2.0
48	0.95	0.90

En dicho estudio se midieron, al mismo tiempo que las concentraciones, las intensidades del efecto sedante [E], las cuales establecieron una relación con las concentraciones de fármaco en plasma [X] según la siguiente ecuación de Hill:

$$[E] = \frac{[E]_{MAX} * [X]^S}{[X]_{50} + [X]^S}$$

Donde  $[E]_{MAX} = 4$   $S = 11$   $[X]_{50} = 6,8$   
(Grahnén et al., 1991).

- 2.1 Considere que la información que proporcionan las curvas medias de Flunitrazepam coinciden con las medias geométricas que se obtendrían al procesar los valores individuales de cada parámetro farmacocinético en la muestra de sujetos. ¿Podría decir que Test-2 y Referencia son bioequivalentes?
- 2.2 Aplique a los perfiles de [E] versus tiempo el mismo análisis que hizo en la pregunta 2.1. ¿Podría considerar que Test-2 y Referencia son equivalentes terapéuticos?
- 2.3 ¿Cuál hubiese sido el resultado de equivalencia biofarmacéutica y de equivalencia terapéutica, si el ensayo se hubiese practicado con una dosis de 2 mg de Flunitrazepam?

**Omeprazol** (OMP) es un fármaco muy utilizado en diversos trastornos de la secreción gástrica, su mayor indicación está dirigida al tratamiento del reflujo gastroesofágico y a la prevención de la úlcera péptica. Es una mezcla racémica de isómeros R y S (ROMP y SOMP [Esomeprazol]) debido al azufre quiral que contiene la molécula. En el pH ácido de los canalículos secretores de las células parietales del estómago, ambas especies químicas se transforman a sus estructuras activas, las cuales inhiben covalentemente a las bombas de protones localizadas en la membrana celular. De este modo el pH estomacal se incrementa tras la administración crónica del medicamento.

SOMP se elimina más lentamente que su isómero ROMP, pero ambos a través del metabolismo que principalmente ejercen las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, localizadas en intestino e hígado (Äbëlo et al., 2000). SOMP y ROMP son estereoselectivamente distinguidos por ambas enzimas, siendo importante mencionar que la metabolización vía CYP3A4 es mucho más importante para el isómero S. Coadyuva en el proceso metabólico la

actividad transportadora que realiza la Pgp (Blume et al., 2006), quitando sustrato del interior celular para que la enzima no pueda verse saturada por exceso de la droga. La excreción de moléculas inalteradas es despreciable. Debido a la inestabilidad que presentan ambos isómeros en medio ácido se formulan en formas farmacéuticas de liberación retardada (cápsulas conteniendo gránulos con recubrimiento entérico o comprimidos con cubierta gastrorresistente).

Las muy cortas semividas de eliminación que poseen ambos isómeros (1-2 h) descartarían una acumulación en el organismo cuando se administra OMP cada 24 horas, aun cuando se sabe que ellos inhiben competitivamente las enzimas involucradas en sus propios metabolismos (Li et al., 2004) y el transporte de eflujo que realiza la Pgp (Blume et al., 2006). Algunos resultados *in vitro* sustentarían la hipótesis de que el metabolito omeprazol sulfona (OMPSO<sub>2</sub>), producido vía CYP3A4, sería el responsable de la inhibición enzimática sobre CYP2C19 (Zomorodi & Houston, 1996). No solo su capacidad inhibidora explicaría la menor metabolización presistémica y sistémica de OMP, sino que su mayor semivida de eliminación (4-8 h) haría posible una acumulación de concentraciones en el transcurso del tratamiento crónico. Los otros metabolitos relevantes, 5-hidroxi-omeprazol (OMPOH) y O-desmetil-omeprazol (DMOMP) producidos mayoritariamente vía CYP2C19, presentan al igual que la droga madre semividas muy cortas. Los 3 metabolitos de primera generación anteriormente mencionados son subsecuentemente eliminados vía CYP3A4 (OMPOH y DMOMP) y vía CYP2C19 (OMPSO<sub>2</sub>) (Furuta et al., 2005). Esta secuencia de pasos metabólicos refuerza la hipótesis de la fuerte implicancia que tiene OMPSO<sub>2</sub> en la farmacocinética no lineal de OMP, en virtud de la hetero y autoinhibición metabólica ejercida sobre la enzima CYP2C19.

La biodisponibilidad oral varía dependiendo del genotipo de los pacientes respecto a la enzima CYP2C19 (Uno et al., 2007). El incremento del pH gástrico guarda relación con la concentración plasmática de OMP, observándose que en individuos con genotipo de alta expresión de CYP2C19 (metabolizadores rápidos) el pH asciende a 3-4, en tanto que en sujetos de expresión intermedia el pH sube hasta ubicarse entre 4 y 5. En metabolizadores lentos (pacientes que no expresan CYP2C19) el pH estomacal puede trepar hasta 6 (Klotz, 2006).

### Ejercicio N° 3

Tres marcas comerciales de omeprazol 20 mg fueron comparadas según el diseño que se muestra en la siguiente tabla:

Tanto los productos “Test” (A y B) como el medicamento de referencia (R), son cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos con recubrimiento entérico. Cada una de las secuencias fue asignada aleatoriamente a 4 individuos. Cada período significó la administración en ayunas (08:00) de una cápsula diaria durante 5 días. En el primer y el quinto día se monitoreó la concentración plasmática a los siguientes tiempos: 15, 30, 45 minutos, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas

Secuencia	Período 1	Período 2	Período 3
ABR	A	B	R
RAB	R	A	B
BRA	B	R	A
ARB	A	R	B
BAR	B	A	R
RBA	R	B	A

post-dosis. El lapso entre periodos fue de 9 días, durante el cual no hubo administración de fármacos.

La semivida de eliminación de omeprazol tendió a incrementarse al 5° día de tratamiento, pero la diferencia entre los días 1 y 5 no resultaron estadísticamente significativas, pudiéndose informar un valor de 50 minutos. Los parámetros comparados fueron: 1) áreas bajo la curva (AUC: 0-infinito para dosis única [DU], 0-24 h para dosis múltiple [DM]); 2) concentración máxima ( $C_{MAX}$ ); 3) tiempo de máxima concentración ( $T_{MAX}$ ). Los datos fueron procesados mediante ANOVA realizando el logaritmo natural de cada parámetro. Las medias geométricas y varianzas residuales (Test vs. Referencia) están resumidas en la siguiente tabla. Asimismo, se señalan con asterisco los  $T_{MAX}$  que muestran diferencias significativas respecto al valor de la Referencia.

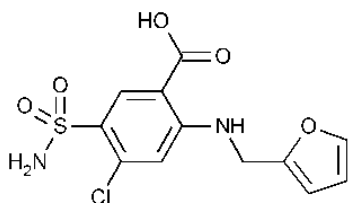
	DU			DM		
	A	B	R	A	B	R
<b>Parámetro</b>						
AUC (ng.h/mL)	414	434	425	576	705	667
$C_{MAX}$ (ng/mL)	257	267	265	410	488	468
$T_{MAX}$ (h)	1.5	1.75	1.5	0.75*	1.75*	1.25
$S^2_{AUC}$	0.049	0.043		0.080	0.044	
$S^2_{C_{MAX}}$	0.082	0.049		0.140	0.053	

Las concentraciones estables de omeprazol se alcanzan luego de 5 días de administración crónica. La población blanca presenta un genotipo respecto a CYP2C19 cuya distribución es: 72% (metabolizador rápido [MR]), 25% (metabolizador intermedio [MI]), y 3% (metabolizador lento [ML]). Los sujetos ML deben su lenta eliminación a que no expresan la enzima CYP2C19, pasando a ser la enzima CYP3A4 la responsable de

metabolizar la droga. El estudio no incluyó a ningún sujeto ML.

- 3.1 ¿Son los medicamentos A y R bioequivalentes?
- 3.2 ¿Son los medicamentos B y R bioequivalentes?
- 3.3 ¿Cómo explicaría la diferente observación entre DU y DM?
- 3.4 ¿Qué razón encuentra para que las varianzas residuales sean mayores en  $C_{MAX}$  que en AUC?
- 3.5 ¿Cómo podría influir la inclusión de metabolizadores lentos?

**Furosemide** es un potente diurético con estrecha ventana de absorción oral.



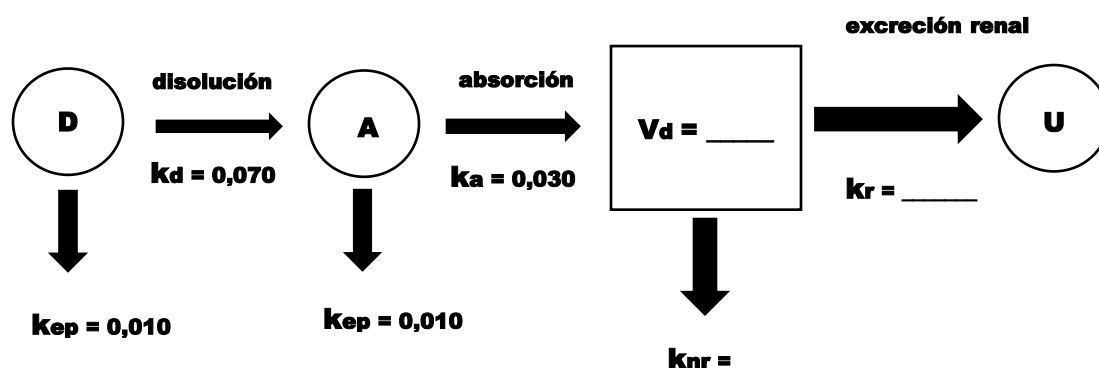
El siguiente modelo explica adecuadamente el perfil de concentración plasmática *versus* tiempo luego de la administración oral de 40 mg de furosemide, en comprimido de liberación inmediata (LI), a un individuo de 70 kg. Las constantes de velocidad son de primer orden y tienen como unidad el inverso de minutos. Los siguientes datos complementan la información farmacocinética:

Semivida de eliminación = 69,3 min

Volumen de distribución = 230 mL / kg

Porcentaje de excreción renal = 75%

Unión a proteínas plasmáticas = 99%



#### Ejercicio N° 4

4.1 Complete con valores las constantes señaladas.

<b>Vd =</b>		<b>mL</b>
<b>kr =</b>		<b>min-1</b>
<b>knr =</b>		<b>min-1</b>

4.2 ¿Cuánto vale el clearance de eliminación plasmática?

4.3 ¿Cuánto vale la biodisponibilidad oral del comprimido LI?

4.4 ¿Cuánto de droga incambiada se recoge con la orina luego de administrar 1 comprimido?

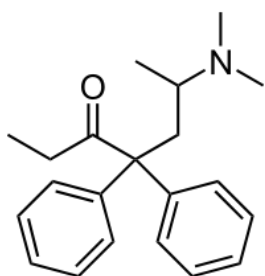
4.5 ¿Cuánto valdría el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco desde cero hasta infinito, para la dosis de 1 comprimido?

4.6 ¿Cuánto se eliminaría diariamente por vía no renal si se administrara 1 comprimido diario?

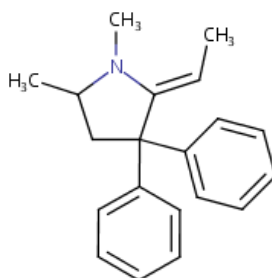
4.7 Si la droga modificara su unión a proteínas plasmáticas a un valor de 98%, ¿se modificaría el resultado informado en 4.6? En caso afirmativo, ¿a cuánto?

- 4.8 ¿Entre qué valores debería comprenderse la constante de velocidad de disolución para que un medicamento similar se mantenga bioequivalente con el de la situación actual?
- 4.9 ¿Que biodisponibilidad presentaría una solución oral?
- 4.10 ¿Que formulación oral desarrollaría para prolongar la acción diurética de furosemide? Representelo en el modelo de la figura.

**Metadona** es un agente opioide muy efectivo para el tratamiento del dolor intenso y crónico, además de poseer un extendido uso en el tratamiento de individuos adictos a la heroína. Los medicamentos la contienen como mezcla racémica. R-Metadona (R-MTD) posee una unión a la proteína plasmática alfa-1-glicoproteína ácida significativamente menor que el isómero S (S-MTD) [fracción libre 0,213 versus 0,139] (Boulton et al., 2001). Ambos son sustrato de Pgp habiendo una muy leve preferencia sobre el isómero S (Mercer & Coop, 2011). El clearance de S-MTD libre es mayor que el de R-MTD libre, debido exclusivamente a una más intensa metabolización del fármaco (Foster et al., 2000). Entre sus metabolitos más estudiados se encuentran los respectivos isómeros de 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (R-EDDP y S-EDDP) fruto de la acción de diversas enzimas, entre las cuales, CYP2B6 es la más relevante. En función de esta combinación, Pgp y CYP2B6 (también se expresa en intestino), se prevé una biodisponibilidad incompleta. Tanto la biodisponibilidad como el clearance se modifican por causa de un fenómeno de autoinducción sobre tales proteínas, llevando a una reducción de la fracción absorbida y a un aumento de la depuración a lo largo del tratamiento crónico, en relación con las dosis diarias recibidas (Ferrari et al., 2004).



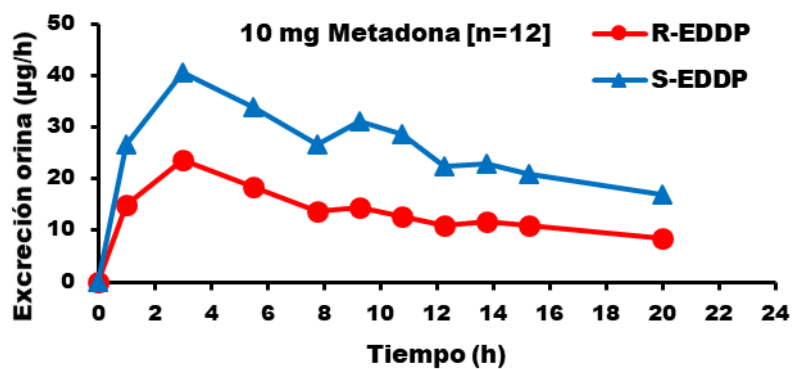
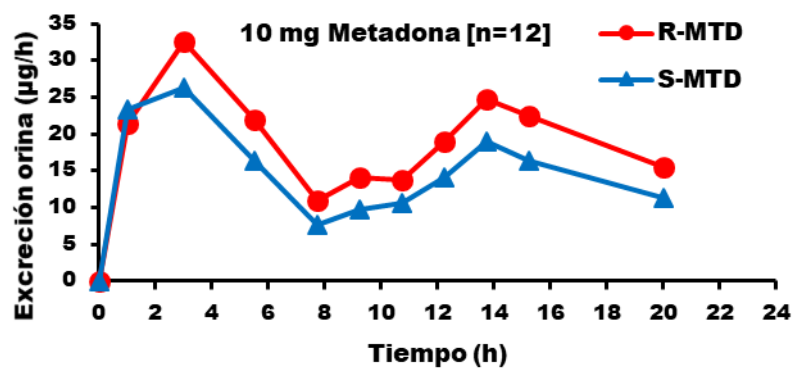
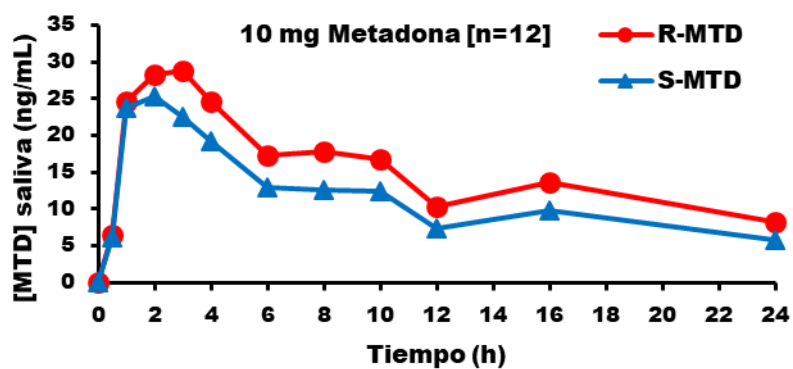
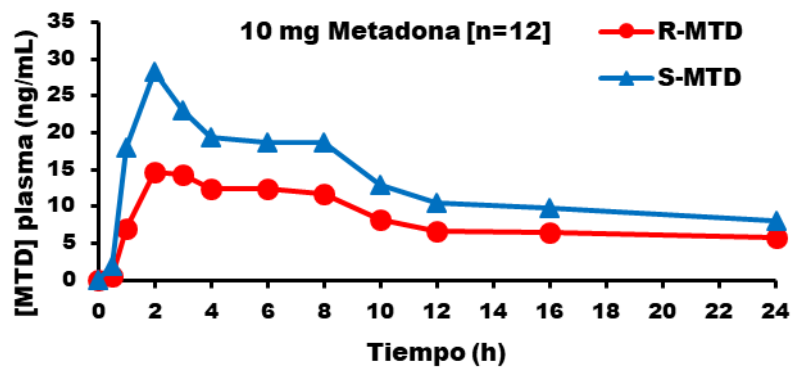
R/S-MTD



R/S-EDDP

### Ejercicio N° 5

Un estudio en dosis única administrando por vía oral un comprimido conteniendo 10 mg de Metadona en ayunas, a 12 sujetos sanos, produjo los perfiles medios de concentración plasmática total, concentración salival, y velocidad de excreción urinaria que se muestran en las siguientes figuras. Almuerzo (4 h post-dosis) y cena (12 h post-dosis) fueron las comidas recibidas. La alcalinización urinaria post-ingesta de comida afecta esencialmente a MTD debido a su mayor basicidad respecto a EDDP, provocando una importante reabsorción tubular de MTD desde la orina y no así de EDDP.



- 5.1** Explique porqué las concentraciones salivales de R-MTD y S-MTD no guardan similitud con sus respectivas concentraciones libres en plasma.
- 5.2** Considerando que la estereoisomería no afecta la distribución de MTD hacia saliva (en virtud de la despreciable diferencia de afinidad por Pgp entre los dos isómeros), ¿cuál de los isómeros presentaría mayor clearance? ¿Esta diferencia de clearance sería en base al clearance renal o metabólico?
- 5.3** ¿A qué podría deberse los picos secundarios que se observan en plasma, saliva, y orina?
- 5.4** ¿Por qué la relación R-MTD/S-MTD de los perfiles de velocidad de excreción urinaria es muy similar a la que se observa en saliva?
- 5.5** Considerando los perfiles urinarios de EDDP, ¿podría inferir cuál de los isómeros de MTD se metaboliza en mayor extensión?

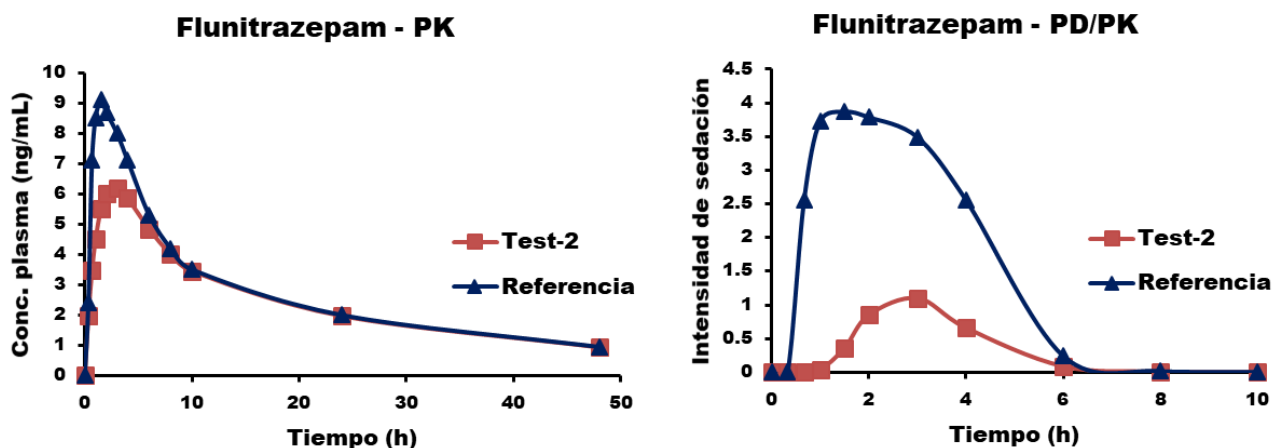
## RESPUESTAS

### Ejercicio N° 1

20 mg diarios, con velocidad de disolución de orden cero de 1 mg/h aproximadamente.

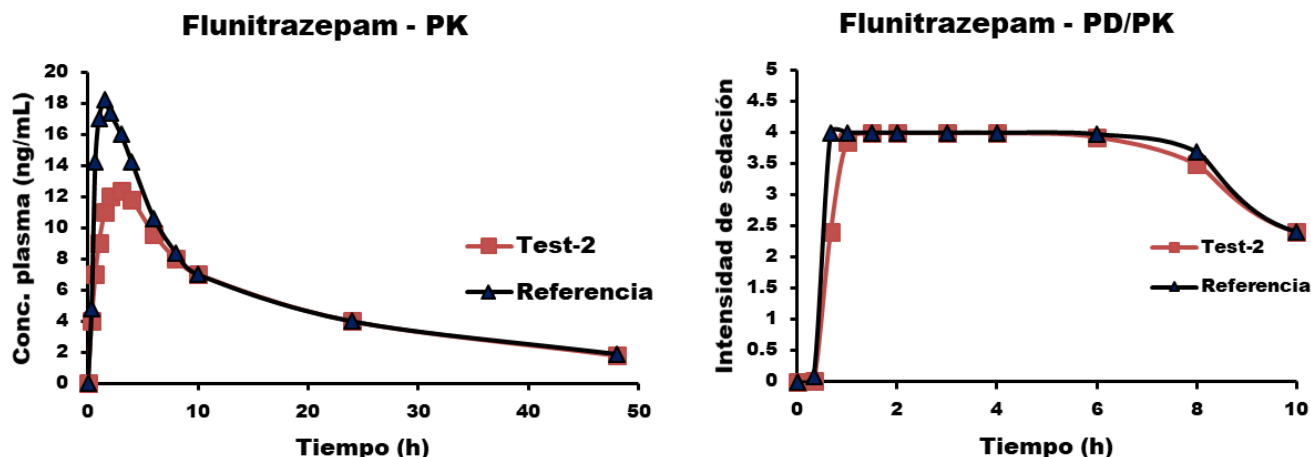
### Ejercicio N° 2

- 2.1 Considerando exclusivamente  $C_{MAX}$  no permite informarlos como bioequivalentes, dado que el cociente Test-2/Referencia (= 0,68) en la muestra de sujetos ya se encuentra por fuera del intervalo de bioequivalencia. Además,  $T_{MAX}$  difieren apreciablemente, y seguramente de manera significativa.
- 2.2 Aplicando la función de Hill a cada valor de concentración se obtiene un gráfico que a todas luces muestra diferencias farmacodinámicas muy significativas. Por lo que ambas formulaciones no pueden considerarse ni bioequivalentes, ni equivalentes terapéuticos ([Magallanes et al., 2014](#)).



- 2.3 Como puede observarse en la siguiente figura, la diferencia de perfiles de concentración entre los medicamentos Test-2 y Referencia se mantendría sin cambio (asumiendo una respuesta farmacocinética lineal), pero dada la relación no lineal PK-PD, la respuesta farmacodinámica resultaría prácticamente igual. Este ejemplo pone en evidencia que la comparación farmacodinámica, si bien es la meta que normalmente un paciente espera, no es justa en cuanto a la calidad biofarmacéutica de los productos. Es muy importante ver la bioequivalencia como la justa apreciación del medicamento por cuánto se absorbe de lo que se administra.





### Ejercicio N° 3

- 3.1** Considerando 24 sujetos, y por tanto 22 grados de libertad para la fuente de variación residual, se tiene un valor  $t = 1.717$ . Aplicando la ecuación 12.9 se calcula el intervalo de confianza 90% para el cociente de medias geométricas del parámetro considerado, según valores de la tabla de datos.

Dosis única (1er. Día) IC90% de Test/Referencia para AUC: [0,873 – 1,09]

IC90% de Test/Referencia para  $C_{MAX}$ : [0,841 – 1,12]

Dosis múltiple (5to. Día) IC90% de Test/Referencia para AUC: [0,751 – 0,994]

IC90% de Test/Referencia para  $C_{MAX}$ : [0,728 – 1,05]

$T_{MAX}$  difiere significativamente entre Test y Referencia

No puede afirmarse que los medicamentos A y R sean bioequivalentes, especialmente por los resultados que se obtienen al 5to día de tratamiento.

- 3.2** Con las mismas consideraciones de la pregunta previa se arriba a lo siguiente:

Dosis única (1er. Día) IC90% de Test/Referencia para AUC: [0,921 – 1,13]

IC90% de Test/Referencia para  $C_{MAX}$ : [0,903 – 1,12]

Dosis múltiple (5to. Día) IC90% de Test/Referencia para AUC: [0,953 – 1,17]

IC90% de Test/Referencia para  $C_{MAX}$ : [0,930 – 1,17]

$T_{MAX}$  difiere significativamente entre Test y Referencia

Los resultados obtenidos permiten afirmar que B y R son bioequivalentes promedios, aun cuando exista una diferencia en  $T_{MAX}$ . Se observa un leve corrimiento del IC90% para el cociente Test/Referencia hacia la derecha, cuando se analizan los resultados del 5to día de tratamiento.

- 3.3** El tratamiento crónico eleva el pH estomacal, por efecto de inhibir la bomba de protones, y posiblemente la cubierta gastrorresistente deje escapar al jugo gástrico una fracción de ingrediente activo que pasaría a eliminarse presistémicamente.
- 3.4** La mayor varianza residual en  $C_{MAX}$  se explica por el inherente error que porta un valor puntual de concentración, además de la variable contribución que cada factor (tecnológico y fisiológico) pudiera hacer sobre la velocidad de absorción y la cantidad absorbida de fármaco.

Esta mayor variabilidad en  $C_{MAX}$  respecto a AUC se explicita a través de lo que se conoce como coeficiente de variación (CV) del ensayo de bioequivalencia, el cual se calcula según la siguiente fórmula:

$CV = 100 * \sqrt{(e^{s^2} - 1)}$  Para el caso A versus R,  $C_{MAX}$  muestra un CV al día 5 de 38,8%, cuando al día 1 valía 29,2%. En tanto AUC presenta un CV= 28,8% (día 5) y CV= 22,4% (día 1).

- 3.5** Los voluntarios metabolizadores lentos carecen de enzima CYP2C19, por lo tanto las concentraciones plasmáticas serían superiores a las registradas en este estudio, dado la mayor biodisponibilidad (menor eliminación presistémica) y la menor depuración (menor eliminación sistémica). Pero salvo que dicho genotipo no esté asociado con otra mutación que afectase la fisiología gastrointestinal, no habría que esperar una alteración de la conclusión de bioequivalencia en DU.

Las mayores concentraciones de omeprazol que se alcanzarían podría incrementar más el pH gástrico durante el tratamiento, y con ello las formulaciones cuyo recubrimiento entérico resistían en el presente estudio podrían dejar de hacerlo. El impacto que esto tendría en la biodisponibilidad es controversial dado que la inestabilidad de omeprazol es inversamente proporcional al valor del pH. Cuanto más bajo es el pH más velozmente se degrada la molécula. Por lo tanto, habría que evaluar más detenidamente el compromiso existente entre pH gástrico, resistencia del recubrimiento entérico, velocidad de degradación de la droga, y tiempo de vaciamiento gástrico.

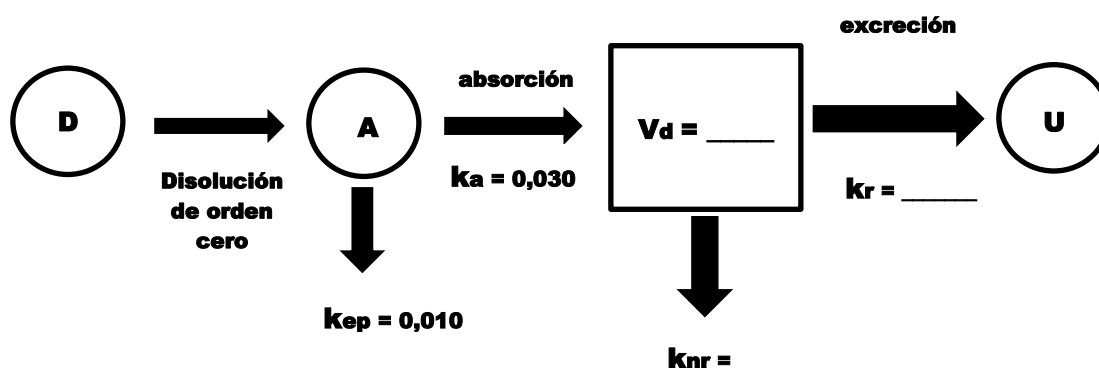
## Ejercicio N° 4

### 4.1

Vd =	16100	mL
kr =	0,0075	min <sup>-1</sup>
knr =	0,0025	min <sup>-1</sup>

### 4.2 161 mL.min<sup>-1</sup>

- 4.3  $F = 0,656$
- 4.4 19,7 mg
- 4.5  $163 \text{ min} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
- 4.6 6,56 mg
- 4.7 El AUC pasaría a valer  $81,5 \text{ min} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  pero el CL aumentaría al doble y por tanto la cantidad excretada sería la misma.
- 4.8  $k_d = 0,07 \text{ min}^{-1}$        $T_{\max} = 60 \text{ min}$        $C_{\max} = 984,4 \mu\text{g/L}$   
 $k_d = 10 \text{ min}^{-1}$  (solución)  $T_{\max} = 46 \text{ min}$        $C_{\max} = 1173 \mu\text{g/L}$       T/R  $C_{\max} = 1,191$   
 $k_d = 0,032 \text{ min}^{-1}$        $T_{\max} = 76 \text{ min}$        $C_{\max} = 791,7 \mu\text{g/L}$       T/R  $C_{\max} = 0,804$   
 $k_d = 0,023 \text{ min}^{-1}$        $1/k_d = 43,5 \text{ min}$        $F = 0,523$       T/R AUC = 0,797
- 4.9 75%, siendo la más alta biodisponibilidad oral según el modelo. El comprimido de referencia tiene una biodisponibilidad de 65,6% (ver 4.3), por lo cual la solución produce un T/R de 1,14.
- 4.10 Una formulación de liberación prolongada gastro-retentiva.



## Ejercicio N° 5

- 5.1 Las concentraciones libres de R-MTD y S-MTD en plasma serían 21% y 13% de las informadas en el gráfico de concentraciones plasmáticas totales. Esto hace que se invierta el orden de los perfiles para los isómeros, respecto a los perfiles de concentración total, resultando más elevado el perfil libre de R-MTD respecto al de S-MTD. Por consiguiente, el clearance aparente (CL/F) del isómero S resulta ser mayor que el del isómero R.

Como puede observarse, las concentraciones de ambos isómeros en saliva son muy superiores a los libres en plasma. Esto se debe a que el pH en los conductos salivales

es más bajo que en plasma, con lo cual MTD se transfiere con preferencia hacia la saliva.

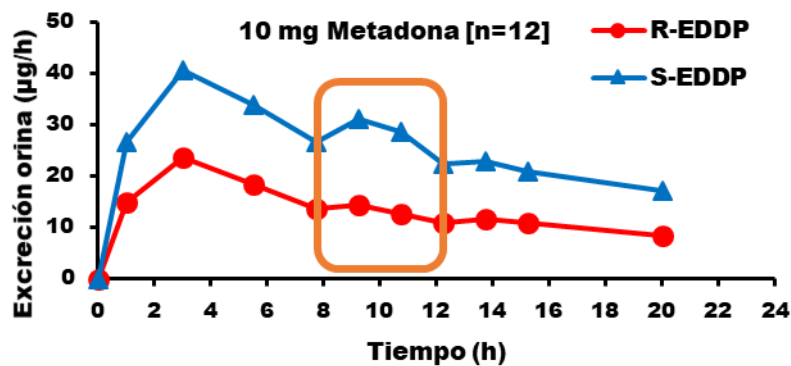
- 5.2** En parte ya fue respondido en la pregunta previa. El mayor clearance de S-MTD, y/o su menor biodisponibilidad, estaría dado por una mayor tasa de biotransformación, ya que la filtración glomerular y la reabsorción tubular pH-dependiente son insensibles a la configuración espacial de la molécula (no se describe transporte de influjo para MTD), y la secreción tubular mediada por Pgp se supuso indiferenciada entre ambos isómeros.
- 5.3** En saliva se aprecia mucho mejor la aparición de picos secundarios, los cuales se dan con posterioridad a la ingesta de comida, revelando recirculaciones sangre-jugo gástrico-intestino-sangre. Las magnitudes de tales picos son proporcionales a la concentración sanguínea que existe momentos antes de cada comida. La alcalinización post-prandial de la orina no permite apreciar adecuadamente los picos secundarios en el gráfico de velocidad de excreción urinaria de MTD. Sin embargo, siendo EDDP menos sensible a los cambios del pH urinario, la velocidad de excreción del metabolito revela apropiadamente tales reabsorciones de MTD.
- 5.4** La velocidad de excreción urinaria es directamente proporcional a la concentración plasmática libre del analito. De las respuestas dadas en 5.1 y 5.2 se infiere la relación existente entre los perfiles urinarios de ambos metabolitos.
- 5.5** Los resultados urinarios de EDDP permiten concluir que S-EDDP libre presenta menor CL/F que R-EDDP. Podría ser debido a menor CL sistémico o mayor biodisponibilidad. Veremos a continuación cómo la mayor biodisponibilidad podría ser causa de tal observación.

Dado que la biotransformación sistémica de MTD es un proceso lento, la formación de metabolito también debería ser lenta. La inmediata aparición de EDDP, ni bien se va absorbiendo MTD, hace pensar una contribución relevante del efecto presistémico en su formación.

Las primeras apariciones de EDDP en grado disímil entre los isómeros, que no se ve para los isómeros de MTD, estaría a su vez indicando una mayor biotransformación presistémica de S-MTD, que podría no ser relevante para determinar una menor biodisponibilidad frente a R-MTD, debido quizás al ingreso masivo de moléculas que se produce durante el primer ingreso, saturando enzima y transportador (notar que las concentraciones plasmáticas totales, salivales, y velocidades de excreción urinaria no marcan diferencias entre isómeros de MTD a la primera hora post-dosis). Los picos secundarios ya toman a los perfiles de ambos isómeros suficientemente afectados por la diferente disposición entre S y R-MTD. La menor masa de MTD que pasa a través de los enterocitos tras cada reabsorción podría revelar la posible diferencia de metabolización presistémica entre S y R, pero ni a simple vista, ni mediante cálculos apropiados se logra detectar diferencias significativas de biodisponibilidad (lo cual no significa que no existan). No hay que olvidar que la gran masa de MTD a nivel

sistémico puede muy fácilmente compensar una diferente tasa de absorción de cada isómero, sobre todo cuando se mide en plasma venoso, o en orina, donde ya se dio tiempo suficiente para amortiguar la diferencia. Solamente en el plasma arterial podría detectarse con algún éxito la posible diferencia de absorción entre los isómeros (en saliva completa, sin subdividir en fracciones, no se logra la aproximación deseada al plasma arterial).

La velocidad de excreción urinaria de EDDP muestra valores insospechadamente altos, a la par de MTD. Dos razones podrían explicarlo, una más alta fracción libre en plasma del metabolito, y/o un más elevado CL de excreción renal. En cualquier caso, es absolutamente cierto que la masa sistémica de metabolito presente durante las primeras 24 horas es mucho menor que la masa de MTD debido a la lenta velocidad de eliminación del precursor. Por lo tanto, EDDP tiene menos poder amortiguador frente a espontáneas formaciones, con lo cual sería posible observar en sus perfiles diferentes tasas de formación de S-EDDP y R-EDDP. El gráfico donde se muestra la velocidad de excreción urinaria de EDDP permite observar tras la reabsorción de MTD un más intenso pico de S-EDDP que de R-EDDP, por lo que la mayor biotransformación intestinal de S-MTD sería responsable de su mayor CL respecto a R-MTD.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achour B., Russell M.R., Barber J., Rostami-Hodjegan A., 2014. Simultaneous quantification of the abundance of several cytochrome P450 and uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase enzymes in human liver microsomes using multiplexed targeted proteomics. *Drug Metabolism and Disposition* 42: 500-510.

Al-Mohizea A.M., 2010. Influence of intestinal efflux pumps on the absorption and transport of furosemide. *Saudi Pharmaceutical Journal* 18: 97-101.

Albani F., Riva R., Contin M., Baruzzi A., 1984. Stereoselective binding of propranolol enantiomers to human  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and human plasma. *British Journal of Clinical Pharmacology* 18: 244-246.

Äbelö A., Andersson T.B., Antonsson M., Naudot A.K., Skanberg I., Weidolf L., 2000. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabolism and Disposition* 28: 966-972.

Alván G., Paintaud G., Eckernäs S.A., Grahnén A., 1992. Discrepancy between bioavailability as estimated from urinary recovery of frusemide and total diuretic effect. *British Journal of Clinical Pharmacology* 34: 47-52.

Alvariza S., Orozco-Suárez S., Feria-Romero I., Vázquez M., Fagiolino P., 2014a. Chronic administration of phenytoin induces efflux transporter overexpression in rats. *Pharmacological Reports* 66: 946-951.

Alvariza S., Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., 2014b. Different oral phenytoin administration regimens could modify its chronic exposure and its saliva/plasma concentration ratio. *Journal of Medical and Pharmaceutical Innovation* 1: 35-43.

Alvariza S., Fagiolino P., Vázquez M., Rosillo de La Torre A., Orozco-Suárez S., Rocha L., 2013. Verapamil effect on phenytoin pharmacokinetics in rats. *Epilepsy Research* 107: 51-55.

Allen M.D. & D.J. Greenblatt, 1981. Comparative protein binding of diazepam and desmethyldiazepam. *Journal of Clinical Pharmacology* 21: 219-223.

Bai S., Stepkowski S.M., Kahan B.D., Brunner L.J., 2004. Metabolic interaction between Cyclosporine and Sirolimus. *Transplantation* 77: 1507-1512.

Ball E.G., 1930. The composition of pancreatic juice and blood serum as influenced by the injection of acid and base. *Journal of Biological Chemistry* 86: 433-448. .

Beckett A.H. & M. Rowland, 1965. Urinary excretion kinetics of amphetamine in man. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 17: 628-639.

Beckett A.H. & M. Rowland, 1964. Rhythmic urinary excretion of amphetamine in man. *Nature* 204: 1203-1204.

Beigmohammadi M.T., Hanifeh M., Rouini M.R., Sheikholeslami B., Mojtahedzadeh M., 2013. Pharmacokinetics alterations of Midazolam infusion versus bolus administration in mechanically ventilated critically ill patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 12: 483-488.

Benet L.Z. 2010. Clearance (née Rowland) concepts: a downdate and an update. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 37: 529-539.

Benet L.Z. & R.L. Galeazzi, 1979. Noncompartmental determination of the volume of distribution steady state. *Journal Pharmaceutical Sciences* 68: 1071-1074.

Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S., 2006. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety* 29: 769-784.

Bois F.Y., Tozer T.N., Hauck W.W., Chen M.L., Patnaik R., Williams R.L., 1994. Bioequivalence: Performance of several measures of rate of absorption. *Pharmaceutical Research* 11: 966-974.

Boronat A., Vázquez M., Olano I., Costa G., Negrotto A., Fagiolino P., Wilson E., 2005. Monitoring of intraventricularly administered vancomycin in infants in the treatment of ventriculitis. *ARS Pharmaceutica* 46: 233-242.

Boulton D.W., Arnaud P., MD, Lindsay DeVane C., 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after a single oral dose of racemate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 70: 48-57.

Brizzolara A.L. & G. Burnstock, 1991. Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the hepatic artery of the rabbit. *British Journal of Pharmacology* 103: 1206-1212.

Brynne L., Karlsson M.O., Paalzow L.K., 1998. Concentration-effect relationship of *l*-propranolol and metoprolol in spontaneous hypertensive rats after exercise-induced tachycardia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 286: 1152-1158.

Buck M., Fagiolino P., Vázquez M., Martín O., Sela F., Fagiolino A., Hiriart M., 2008. Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 18: 43-50.

Caligaris L., Vázquez M., Fagiolino P., Hernández N., Fagiolino A., Duré C., Cohen H., 2009. Evaluación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con patologías hepáticas. *Latin American Journal of Pharmacy* 28: 653-660.

CEBIOBE, 2007. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos de la Universidad de la República (Uruguay) <http://www.cebiobe.edu.uy>. Ordenanza de creación aprobada por el Consejo Directivo Central de la Universidad en sesión de fecha 18 de diciembre de 2007 (expediente 101160-003734-07). Acuerdo interinstitucional firmado el 20 de marzo de 2008 entre la Universidad de la República y la

Administración de los Servicios de Salud del Estado, para instalar el Centro en el Hospital Español “Dr. Juan José Crottogini”. Inauguración oficial el 23 de octubre de 2009.

Chen M.-L., 2014. Fundamentals of bioequivalence. In: L.X. Yu and B.V. Li (eds.), FDA Bioequivalence Standards, Chapter 2: pages 29-53. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 13*, DOI 10.1007/978-1-4939-1252-0\_2, © The United States Government.

Chiou L.C. & C.C Chang, 1994. Pharmacological relevance of peripheral type benzodiazepine receptors on motor nerve and skeletal muscle. *British Journal of Pharmacology* 112: 257-261.

Crevoisier C., Ziegler W.H., Eckert M., Heizmann P., 1983. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16: 51S-61S.

Curran R.E., Claxton C.R.J., Hutchison L., Harradine P.J., Martin I.J., Littlewood P., 2011. *Drug Metabolism and Disposition* 39: 551-557.

Cusack B.J., Tesnohldek D.A., Loseke V.L., Eggerth B.J., Olson B.J., 1987. Phenytoin pharmacokinetics in the rabbit: Evidence of rapid Autoinduction. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 58: 269-272.

Dai Y., Hebert M.F., Isoherranen N., Davis C.L., Marsh C., Shen D.D., Thummel K.E., 2006. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metabolism and Disposition* 34: 836-847.

Desgupta A., 2008. Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John's wort. *Therapeutic Drug Monitoring* 30: 212-217.

Dickinson R.G., Hooper W.D., Patterson M., Eadie M.J., Maguire B., 1985. Extent of urinary excretion of p-hydroxyphenytoin in healthy subjects given phenytoin. *Therapeutic Drug Monitoring* 7: 283-289.

Ding G., Liu Y., Sun J., Takeuchi Y., Toda T., Hayakawa T., Fukushima S., Kishimoto S., Lin W., Inotsume N., 2007. Effect of absorption rate on pharmacokinetics of ibuprofen in relation to chiral inversion in humans. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59: 1509-1513.

Divoll M., Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Shader R.I., 1981. Effect of age and gender on disposition of temazepam. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70: 1104-1107.

Duchateau G.S., Zuidema J., Merkus F.W., 1986. Bioavailability of propranolol after oral, sublingual, and intranasal administration. *Pharmaceutical Research* 3: 108-111.

Eadie M.J., Tyrer J.H., Bochner F., Hooper W.D., 1976. The elimination of phenytoin in man. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 3: 217-224.

Eichler H.G. & M. Müller, 1998. Drug distribution. The forgotten relative in clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 34: 95-99.



Eiraldi R., Vázquez M., Fagiolino P., Fernández Lastra C., Mariño E.L., 2008. Blood flow redistribution during renal post-transplant period and its impact on cyclosporine concentration. *Latin American Journal of Pharmacy* 27: 354-359.

Eiraldi R., Sánchez S., Olano I., Vázquez M., Fagiolino P., 2004. Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en dos pacientes trasplantados renales. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 14: 13-23.

Elkoshi Z., Behr D., Mirimsky A., Tsvetkov I., Danon A., 2002. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies. The case with omeprazole. *Clinical Drug Investigation* 22: 585-592.

Endrenyi L., Blume H.H., Tothfalusi L., 2017. The two main goals of bioequivalence studies. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* DOI: [10.1208/s12248-017-0048-x](https://doi.org/10.1208/s12248-017-0048-x).

Endrenyi L. & L. Tothfalusi, 2012. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* 14: 813-819.

Ezzat W.R. & W.W. Lutt, 1987. Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. *American Journal of Physiology* 252: H836-H845.

Fagiolino P., Fotaki N., Vázquez M., 2017a. Influence of sex and food on the bioavailability and the R-to-S conversion of ketoprofen stereoisomers in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 42:167-169.

Fagiolino P., Vázquez M., Ibarra M., Alvariza S., Maldonado C. 2017b. The actual mechanism by which phenytoin displays Michaelis-Menten kinetics. *Best abstract contribution to the 32<sup>nd</sup> International Epilepsy Congress, Barcelona (Spain)*.

Fagiolino P., Vázquez M., Alvariza S., Maldonado C., Ibarra M., Olano I., 2014a. Antiepileptic drugs: Energy-consuming processes governing drug disposition. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)* E6: 387-396.

Fagiolino P., Vázquez M., Ibarra M., Magallanes L., Guevara N., Fotaki N., 2014b. Sex- and smoke-related difference in gastrointestinal transit of cyclosporin A microemulsion capsules. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 63: 140-146.

Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., 2013a. Clearance and bioavailability study through arterio-venous drug concentrations relationship. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 48: 825-829.

Fagiolino P., Vázquez M., Maldonado C., Ruiz M.E., Volonté M.G., Orozco-Suárez S., Lazarowski A., 2013b. Usefulness of salivary drug monitoring for detecting efflux transporter overexpression. *Current Pharmaceutical Design* 19: 6767-6774.

Fagiolino P., Vázquez M., Orozco-Suárez S., Maldonado C., Alvariza S., Feria I., Ibarra M., Rocha L., 2013c. Contribution of the antiepileptic drug administration regime in the

development and / or establishment of pharmacoresistant epilepsy. In: Pharmacoresistance in Epilepsy: From Genes and Molecules to Promising Therapies. L. Rocha & E.A. Cavaleheiro editors. *Springer Science + Business Media, LLC* 2013. New York, Heidelberg, Dordrecht, London. Chapter 11: 169-184.

Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., Maldonado C., Scaramelli A., 2011a. Efflux transporter influence on drug metabolism: Theoretical approach for bioavailability and clearance prediction. *Clinical Pharmacokinetics* 50: 75-80.

Fagiolino P. et al., 2011b. Fenotipificación de transportadores de membrana como contribución al control de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos. *Proyecto I+D de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República, llamado* 2008.

Fagiolino P., 2007a. Therapeutic drug monitoring of anticonvulsants in saliva. *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Newsletter (IATDMCT COMPASS)* 6: 8-10.

Fagiolino P., Martín O., González N., Malanga A., 2007b. Actual bioavailability of divalproex sodium extended-release tablets and its clinical implications. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 13: 75-78.

Fagiolino P., González N., Vázquez M., Eiraldi R., 2007c. Itraconazole bioequivalence revisited: Influence of gender on highly variable drugs. *Open Drug Metabolism Journal* 1: 7-13.

Fagiolino P., Eiraldi R., Vázquez M., 2006a. The influence of cardiovascular physiology on dose/pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships. *Clinical Pharmacokinetics* 45: 433-448.

Fagiolino P., Vázquez M., Olano I., Delfino A., 2006b. Systemic and presystemic conversion of carbamazepine to carbamazepine-10,11-epoxide during long-term treatment. *Journal of Epilepsy Clinical Neurophysiology* 12: 13-16.

Fagiolino P., 2004. Multiplicative dependence of the first order rate constant and its impact on clinical pharmacokinetics and bioequivalence. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 29: 43-49.

Fagiolino P., Wilson F., Samaniego E., Vázquez M., 2003. In vitro approach to study the influence of the cardiac output distribution on drug concentration. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 28: 147-153.

Fagiolino P., 2002. The influence of cardiac output distribution on the tissue / plasma drug concentration ratio. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 27: 79-81.

Fagiolino P., Duré C., Vázquez M., 2000. Evaluación del tono simpático en pacientes tratados con fenitoína y carbamacepina. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 19: 119-124.

Fagiolino P., 1999. Monitorización de Fármacos en Saliva: aplicaciones biofarmacéuticas, farmacocinéticas y terapéuticas, Edición financiada por la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República, 122 páginas, ISBN: 9974-39-187-3; Montevideo.

Fagiolino P. & M. Vázquez, 1998. Average parameters as a trend to reduce the residual variability in bioequivalence trials. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 23: 153-159.

Fagiolino P., Vázquez M., Savio E., Domínguez L., Aiache J.M., Beyssac E., 1998. Average parameters in bioavailability studies: an application to slow-release Amitriptyline formulation. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 23: 160-165.

Fagiolino P., Turlier M., Payssé H., Aïache J.M., 1994. Estudio de bioequivalencia de Teofilina considerando cinética de Michaelis-Menten. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 13: 181-192.

Fagiolino P. & M. Vázquez, 1993. Bioequivalence study of paracetamol in saliva. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Special Issue: 164-168 [Proceedings of the Fifth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Brussel (Belgium), 1993]*.

Fagiolino P., Savio E., Stareczek S., 1991. Linear relationships in systems with nonlinear kinetics. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Special Issue: 485-496. [Proceedings of the Fourth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Geneva (Switzerland), 1990.]*

Fagiolino P., 1990a. Estimating pharmacokinetic values. *Annals of Pharmacotherapy* 24:208.

Fagiolino P. & S. Stareczek, 1990b. Alternative approach for relative bioavailability and bioequivalence evaluation, with drugs that follow Michaelis-Menten elimination kinetics. *II Farmaco* 45: 1027-1036.

Fagiolino P., 1990c. Monitorización de fármacos en saliva: ventajas e inconvenientes. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 9: 3-13.

Fagiolino P., Galante G., Cousillas A., Vila P., Stareczek S., Vivero E., Lois G., Prandi C., 1988. Niveles salivales de Teofilina en la administración de formas farmacéuticas de acción prolongada. Relación de concentraciones saliva/plasma como testigo del perfil de liberación in vivo. *Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos Hospitalarios* 12: 51-57.

Fagiolino P., Aïache J.M., Camacho R., Aïache S., Renoux R., 1985. Estudio de biodisponibilidad de la Furosemida (correlación in vitro / in vivo). *Ciencia e Industria Farmacéutica* 4(2a. época): 311-319.

FDA 2010/November 15<sup>th</sup> Propranolol injection official information, side effects and uses. <http://www.drugs.com/pro/propranolol-injection.html>

Ferrari A., Coccia C.P.R., Bertolini A., Sternieri E., 2004. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research* 50: 551-559.

Foster D.J.R., Somogyi A.A., Dyer K.R., White J.M., Bochner F., 2000. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 50: 427-440.

Furuta T., Shirai N., Sugimoto M., Nakamura A., Hishida A., Ishizaki T., 2005. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 20: 153-167.

Gerecke M., 1983. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16: 11S-16S.

Gerlowski L.E. & R.K. Jain, 1983. Physiologically based pharmacokinetic modeling: Principles and applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72: 1103-1127.

Gibaldi M. & D. Perrier, 2007. Pharmacokinetics. 2<sup>nd</sup> Edition revised and expanded. Informa Healthcare USA Inc. New York, London.

González N., Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., 2009. Bioequivalencia promedio teniendo en cuenta el género de los sujetos. *Latin American Journal of Pharmacy* 28: 843-851.

Grahnén A., Wennerlund P., Dahlstrom B., Eckernas S-A., 1991. Inter- and intraindividual variability in the concentration-effect (sedation) relationship of Flunitrazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 31: 89-92.

Guevara N. et al., 2017. Manuscrito en preparación. Datos obtenidos en el marco del Proyecto “Estudio farmacocinético y farmacogenético de metadona en humanos”. *Proyecto de Iniciación a la Investigación de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República, llamado 2015*.

Gupta S.K., Ellinwood E.H., Nikaido A.M., Heatherly D.G., 1990. Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of benzodiazepines I: Lorazepam. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 18: 89-102.

Gutiérrez S., Vázquez M., Amodia A., Giachetto G., Moller D., Queirolo M., Taboas S., Ferrari A.M., Fagiolino P., 1994. Phenobarbital pharmacokinetics in infants using saliva as a biologic fluid. *Journal of Pharmacy Technology* 10: 250-254.

Guyton A.C. & J.E. Hall, 1997. Tratado de Fisiología Médica. 9na. Edición, McGraw – Hill Interamericana editores S.A.

Hammarlund M.M., Paalzow L.K., Odland B., 1984. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 26: 197-207.

Hammarlund-Udenaes M. & L. Benet, 1989. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease – an update. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 17: 1-46.

Heizmann P., Eckert M., Ziegler W.H., 1983. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16: 43S-49S.

Hibberd A.D., Trevillian P.R., Roger S.D., Wlodarczyk J.H., Stein A.M., Bohringer E.G., Milson-Hawke S.M., 2006. Assessment of the bioequivalence of generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients. *Transplantation* 81: 711-717.

Hohmann N., Kocheise F., Carls A., Burhenne J., Haefeli W.E., Mikus G., 2014. Midazolam microdose to determine systemic and pre-systemic metabolic CYP3A activity in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 79: 278-285.

Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., 2017. Sex effect on average bioequivalence. *Clinical Therapeutics* 39:23-33.

Ibarra M., Magallanes L., Lorier M., Vázquez M., Fagiolino P., 2016. Sex-by-formulation interaction assessed through a bioequivalence study of efavirenz tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 85: 106-111.

Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., 2014. Population pharmacokinetic model to analyze nevirapine multiple-peaks after a single oral dose. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 41: 363-373.

Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., Derendorf H., 2013. Sex related differences on valproic acid pharmacokinetics after oral single dose. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 40: 479-486.

Ibarra M., Fagiolino P., Vázquez M., Ruiz S., Vega M., Bellocq B., Pérez M., González B., Goyret, A., 2012. Impact of food administration on Lopinavir-Ritonavir bioequivalence studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 46: 516-521.

Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., Mutilva F., Canale A., 2010. Total, unbound plasma and salivary phenytoin levels in critically ill patients. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 16: 69-73.

Jack M.L. & W.A. Colburn, 1983. Pharmacokinetic model for diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam following diazepam administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72: 1318-1323.

Jacobson E.D., 1963. Gastric blood flow. *American Journal of Digestive Diseases* 8: 577-586.

Jacobson E.D., Linford R.H., Grossman M.I., 1966. Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic. *Journal of Clinical Investigation* 45: 1-13.

Jamali F., Singh N.N., Pasutto F.M., Russell A.S., Coutts R.T., 1988. Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in humans following oral administration of tablets with different absorption rates. *Pharmaceutical Research* 5: 40-43.

Johnson C.D., Harris P.A., Wastell C., 1990. Quantitative relation between gastric acid secretion and changes in urinary acid excretion. *Gut* 31: 862-866.

Jusko W.J., Koup J.R., Alván G., 1976. Nonlinear assessment of phenytoin bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 4: 327-336.

Kaplan S.A., Jack M.L., Alexander K., Weinfeld R.E., 1973. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral, and chronic oral administrations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 62: 1789-1796.

Kearney M.T., Cowley A.J., Macdonald I.A., 1995. The cardiovascular responses to feeding in man. *Experimental Physiology* 80: 683-700.

Klausner E.A., Lavy E., Stepensky D., Cserepes E., Barta M., Friedman M., Hoffman A., 2003. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics following gastroretentive dosage form administration to healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 43: 711-720.

Klotz U., 2006. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44: 297-302.

Klotz U., Avant G.R., Hoyumpa A., Schenker S., Wilkinson G.R., 1975. The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of Diazepam in adult man. *Journal of Clinical Investigation* 55: 347-359.

Lalande L., Charpiat B., Leboucher G., Tod M., 2014. Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 53: 521-532.

Launay-Vacher V., Izzedine H., Mercadal L., Deray G., 2002. Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care* 6: 313-316.

Lesko L.J., 1979. Dose-dependent Elimination Kinetics of Theophylline. *Clinical Pharmacokinetics* 4: 449-459.

Li X-Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L., 2004. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metabolism and Disposition* 32: 821-827.

Lin J.H., 1994. Dose-dependent pharmacokinetics: Experimental observations and theoretical considerations. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 15: 1-31.

Lindhardt K., Gizurarson S., Stefánsson S.B., Olafsson D.R., Bechgaard E., 2001. Electroencephalographic effects and serum concentrations after intranasal and intravenous

administration of diazepam to healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 52: 521-527.

Lorier M., Magallanes L., Ibarra M., Guevara N., Vázquez M., Fagiolino P., 2016a. Stereoselective pharmacokinetic of ketoprofen after oral administration of modified-release formulations in Caucasian healthy subjects. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 41: 787-793.

Lorier M., Fotaki N., Vázquez M., Fagiolino P., 2016b. Biorelevant in vitro dissolution coupled with n-octanol partition assay to predict in vivo absorption of ketoprofen after oral administration. In: *Annual meeting and exposition of the American Association of Pharmacist Scientists (AAPS), Denver, 13–17 November*.

Louizos C., Yáñez J.A., Forrest M.L., Neal M. Davies N.M., 2014. Understanding the hysteresis loop conundrum in pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 17: 34-91.

Luk S., Atayee R.S., Ma J.D., Best B.M., 2014. Urinary diazepam metabolite distribution in a chronic pain population. *Journal of Analytical Toxicology* 38: 135-142.

Lynn R.K., Olsen G.D., Leger R.M., Gordon W.P., Smith R.G., Gerber N., 1976. The secretion of methadone and its major metabolite in the gastric juice of humans. Comparison with blood and salivary concentrations. *Drug Metabolism and Disposition* 4: 504-509.

Magallanes L., Fagiolino P., Vázquez M., Fotaki N., Ibarra M., Lorier M., Bértola V., Barindelli A., 2016a. Sex-related in vitro/in vivo and PK/PD correlations after oral single dose furosemide administration. *Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research* ISSN 2050-120X / Volume 5 / Article 2. <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2050-120X-5-2.pdf>

Magallanes L., Fagiolino P., Vázquez M., Fotaki N., Ibarra M., Lorier M., Bértola V., Barindelli A., 2016b. Influence of food and sex on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide. *Current Topics in Pharmacology* 20:45-56.

Magallanes L., Lorier M., Ibarra M., Guevara N., Vázquez M., Fagiolino P., 2016c. Sex and food influence on the intestinal absorption of ketoprofen gastroresistant formulation. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 5: 196-200.

Magallanes L., Lorier M., Ibarra M., Vázquez M., Fotaki N., Fagiolino P., 2015. A simple pharmacokinetic model based on mean residence times to predict furosemide exposure after oral doses. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research* 3: 54-65.

Magallanes L., Olmos I., Ibarra M., Maldonado C., Vázquez M., Fagiolino P., 2014. Simulated study of therapeutic equivalence for Flunitrazepam tablets: In vitro – in vivo correlation from bibliographic-experimental data. *Latin American Journal of Pharmacy* 33: 166-170.

Maldonado C., Guevara N., Silveira A., Fagiolino P., Vázquez M., 2017. L-Carnitine supplementation to reverse hyperammonemia in a patient undergoing chronic valproic acid treatment: A case report. *Journal of International Medical Research* pages 1-5. DOI: [10.1177/0300060517703278](https://doi.org/10.1177/0300060517703278)

Maldonado C., Guevara N., Queijo C., González R., Fagiolino P., Vázquez M., 2016a. Carnitine and/or acetylcarnitine deficiency as a cause of higher levels of ammonia. *BioMed Research International*, article ID 2920108, 8 page <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2920108>

Maldonado C., Lorier M., Olmos I., Mato M., Capurro G., Díaz G., Larralde F., Fagiolino P., Vázquez M., 2016b. Consumption of medicinal plants by the psychiatric population in Uruguay and their possible interactions with the most frequently prescribed medication. *Current Topics in Pharmacology* 20:17-24.

Maldonado C., de Mello N., Fagiolino P., Vázquez M., 2015a. Safe use of a daily 20-mg dose of omeprazole in order to avoid hypomagnesemia. *International Journal of Pharmacy* 5: 315-321.

Maldonado C., Figliolo R., Mouta A., Duré C., Fagiolino P., Vázquez M., 2015b. Implementing pharmacovigilance through pharmaceutical care: A three-month pilot study with patients with systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4: 213-219.

Maldonado C., Vázquez M., Guevara N., Fagiolino P., 2014. Use of STOPP/ START criteria to perform active pharmacovigilance in the elderly. *Journal of Pharmacovigilance* 2: pages 1-4. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6887.1000146>

Maldonado C., Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., Alvariza S., Bentancur C., Álvarez P., 2011. Time-dependent and concentration-dependent upregulation of carbamazepine efflux transporter. A preliminary assessment from salivary drug monitoring. *Latin American Journal of Pharmacy* 30: 908-912.

Maldonado C., Fagiolino P., Vázquez M., Rey A., Olano I., Eiraldi R., Scavone C., 2008. Therapeutic carbamazepine (CBZ) and valproic acid (VPA) monitoring in children using saliva as a biologic fluid. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* 14: 55-58.

Martín O., 2012. *Tesis de Doctorado en Química (Dirección de Tesis: P. Fagiolino)* Desarrollo de medicamentos de liberación prolongada: agente activo Ácido Valproico. *Convenio Específico Fundaquim – Laboratorio Athena, medicamento DiDPA-LP® (actualmente propiedad del Laboratorio Roemmers).*

Mastroianni P., Rossi Varallo F., Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Vega M.E., Vera Galván Z., Maidana M., Acosta P., Rivero R., Barros C., Fontana D., 2014. Regulatory issues on pharmacovigilance in Latin American countries. *Pharmaceuticals Policy and Law* 16: 289-312.



Mercer S.L. & A. Coop, 2011. Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: A potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 11: 1157-1164.

Miguez-Díez E., Modamio P., Vázquez M., Fernández Lastra C., Montes M.J., Retamoso I., Papa P., Fagiolino P., Mariño E.L., 2015. Correlation of methadone concentrations in plasma and saliva collected with and without stimulation in pain management patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 53: 109-112.

Milne M.D., Scribner B.H., Crawford M.A., 1958. Non-ionic diffusion and the excretion of weak acids and bases. *American Journal of Medicine* 24: 709-729.

Muller A.F., Fullwood L., Hawkins M., Cowley A.J., 1992. The integrated response of the cardiovascular system to food. *Digestion* 52:184-193.

Nakano S., Watanabe H., Nagai K., Ogawa N., 1984. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 36: 271-277.

Naranjo C.A., Sellers E.M., Giles H.G., Abel J.G., 1980. Diurnal variations in plasma diazepam concentrations associated with reciprocal changes in free fraction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 9: 265-272.

Ochs H.R., Greenblatt D.J., Kaschell H.J., Klehr U., Divoll M., Abernethy D.R., 1981. Diazepam kinetics in patients with renal insufficiency or hyperthyroidism. *British Journal of Clinical Pharmacology* 12: 829-832.

Olano I., Vázquez M., Fagiolino P., (1998). Chronopharmacokinetics of carbamazepine and its metabolite 10,11-epoxide. *Journal de Pharmacie Clinique* 17: 153-156.

Orosa E., Payssé H., Mérola J., Fagiolino P., Piñeyro L., 1993. Incidencia de cinética de eliminación no lineal en el ajuste posológico con Teofilina. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 3: 18-21.

Paine M.F., Hart H.L., Ludington S.S., Haining R.L., Rettie A.E., Zeldin D.C., 2006. The human intestinal cytochrome p450 “pie”. *Drug Metabolism and Disposition* 34: 880–886.

Paterson J.W., Conolly M.E., Dollery C.T., 1970. The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. *Pharmacologia Clinica* 2: 127-133.

Payssé H., Fagiolino P., Vázquez M., Beyssac E., Cardot J.M., Aiache J.M., 1997a. Etude préliminaire de la chronopharmacocinétique de la theophylline à partir de prélèvements salivaires. *Journal de Pharmacie Clinique* 16: 60-64.

Payssé H., Vázquez M., Fagiolino P., 1997b. Bioequivalence study between two slow-release formulations of Theophylline using saliva. *Journal of Pharmacy Technology* 13: 177-180.

Posti J., 1982. Saliva-plasma drug concentration ratios during absorption: theoretical considerations and pharmacokinetic implications. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 57: 83-92.

Prandi C., Fagiolino P., 1993. Estudio de biodisponibilidad de una prodroga de Furosemida en humanos. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 12: 131-136.

Prandi C., Fagiolino P., Manta E., Llera L.D., Aiache J.M., Couquelet J., 1992a. Development of absorption Furosemide prodrugs: synthesis, in vitro and in vivo evaluation. *Il Farmaco* 47: 249-263.

Prandi C., Fagiolino P., Manta E., Llera L.D., 1992b. Bioavailability study of Furosemide prodrugs in rats. *Il Farmaco* 47: 1225-1230.

Qazi Y.A., Forrest A., Tornatore K., Venuto R.C., 2006. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clinical Transplantation* 20: 313-317.

Riva E., Gerna M., Latini R., Giani P., Volpi A., Maggioni A., 1982. Pharmacokinetics of amiodarone in man. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 4: 264-269.

Rodvold K.A., Blum R.A., Fischer J.H. Zokufa H.Z., Rotschafer J.C., Crossley K.B., Riff L.J., 1988. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32: 848-852.

Routledge P.A., 1986. The plasma protein binding of basic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 22: 499-506.

Ruiz M.E., Fagiolino P., Buschiazzo P.M., Volonté M.G., 2011. Is saliva suitable as a biological fluid in relative bioavailability studies? Analysis of its performance in a 4x2 replicate crossover design. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 36: 229-236.

Ruiz M.E., Conforti P., Fagiolino P., Volonté M.G., 2010. The use of saliva as a biological fluid in relative bioavailability studies: Comparison and correlation with plasma results. *Biopharmaceutics and Drug Dispositions* 31: 476-485.

Rutherford J.D., Vatner S.F., Braunwald E., 1981. Effects and mechanism of action of aminophylline on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Circulation* 63: 378-387.

Savio E., Fagiolino P., Jelen M., León A., 1994a. Influence of the emulsion sign in Phenytoin bioavailability. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 133: 239-245.

Savio E., Fagiolino P., Parrillo S., Aiache J.M., 1994b. Biodisponibilidad de una microemulsión de Fenitoína en voluntarios sanos. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 13: 79-83.

Savio E., Fagiolino P., Vázquez M., León A., 1992. Bioavailability of a Phenytoin W/O emulsion in humans. *STP Pharma Sciences* 2: 415-419.

Savio E., Fagiolino P., Solana G., Parente E., León A., 1991. Development of Phenytoin Emulsions W/O. Bioavailability in rats. *STP Pharma Sciences* 1: 379-385 (1991).

Schall R., Luus H.G., Steinijans V.W., Hauschke D., 1994. Choice of characteristics and their bioequivalence ranges for the comparison of absorption rates of immediate-release drug formulations. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 32: 323-328.

Shore P.A., Brodie B.B., Hogben C.A., 1957. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 119: 361-369.

Simpson G.E., 1926. The effect of sleep on urinary chlorides and pH. *Journal of Biological Chemistry* 67: 505-516.

Soldin O.P., Chung S.H., Mattison D.R., 2011. Sex difference in drug disposition. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* article ID 187103, 14 pages, [DOI:10.1155/2011/187103](https://doi.org/10.1155/2011/187103)

Steinijans V.W., 1990. Pharmacokinetic characterization of controlled-release formulations. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 15:173–181.

Storm G., Oosterhuis B., Sollie F.A.E., Visscher H.W., Sommer W., Beitinger H., Jonkman J.H.G., 1994. Lack of pharmacokinetic interaction between vinpocetine and oxazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 38: 143-146.

Suárez G., Álvarez L., Castells D., Moreno L., Fagiolino P., Lanusse C., 2014. Evaluation of pharmacological interactions after administration of a levamisole, albendazole and ivermectin triple combination in lambs. *Veterinary Parasitology* 201: 110-119.

Suárez G., Álvarez L., Castells D., Correa O., Fagiolino P., Lanusse C., 2013. Relative bioavailability and comparative clinical efficacy of different ivermectin oral formulations in lambs. *BMC Veterinary Research* 9: 27. [http:// www.biomedcentral.com/1746-61489/27](http://www.biomedcentral.com/1746-61489/27) [DOI: 10.1186/1746-6148-9-27]

Suárez G., Álvarez L., Castells D., Correa O., Fagiolino P., Lanusse C., 2011. Comparative drug systemic exposure and clinical efficacy against resistant nematodes in lambs treated with different albendazole formulations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34: 557-564.

Taddei S., Pedrinelli R., Salvetti A., 1990. Sympathetic nervous system-dependent vasoconstriction in humans. Evidence for mechanistic role of endogenous purine compounds. *Circulation* 82: 2061-2067.

Takeshima T., Adler M., Nacchiero M., Rudick J., Dreiling D.A., 1977. Effects of duodenal alkalization on pancreatic secretion. *American Journal of Gastroenterology* 67: 54-62.

Thompson J.E. & J.R. Vane, 1953. Gastric secretion induced by histamine and its relationship to the rate of blood flow. *Journal of Physiology* 121: 433-443.

Thorn C.F., Whirl-Carrillo M., Steven Leeder J., Kleina T.E., Altman R.B., 2012. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenetics and Genomics* 22: 466–470.

Tolle-Sander S., Rautio J., Wring S., Polli J.W., Polli J.E., 2003. Midazolam exhibits characteristics of a highly permeable P-glycoprotein substrate. *Pharmaceutical Research* 20: 757-764.

Tothfalusi L. & L. Endrenyi, 1995. Without extrapolation, C<sub>max</sub>/AUC is an effective metric in investigations of bioequivalence. *Pharmaceutical Research* 12: 937-942.

Tuo B., Wen G., Wei J., Liu X., Wang X., Zhang Y., Wu H., Dong X., Chow JYC., Vallon V., Dong H., 2011. Estrogen Regulation of Duodenal Bicarbonate Secretion and Sex-Specific Protection of Human Duodenum. *Gastroenterology* 141: 854-863.

Turnheim K., 2003. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology* 38: 843-853.

Uno T., Niioka T., Hayakari M., Yasui-Furukori N., Sugawara K., Tateishi T., 2007. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. *European Journal of Clinical Pharmacology* 63: 143-149.

van Rongen A., Kervezee L., Brilll M.J.E., van Meir H., den Hartigh J., Guchelaar H.L., Meijer J.H., Burggraaf J., van Oosterhout F., 2015. Population pharmacokinetic model characterizing 24-hour variation in the pharmacokinetics of oral and intravenous Midazolam in healthy volunteers. *CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 4: 454-464.

Vázquez M. & P. Fagiolino, 2017. Pharmacotherapy of Chronic Pain, Pain Relief - From Analgesics to Alternative Therapies, C. Maldonado editor. InTech, DOI: [10.5772/66444](https://doi.org/10.5772/66444). Available from: <https://www.intechopen.com/books/pain-relief-from-analgesics-to-alternative-therapies/pharmacotherapy-of-chronic-pain>

Vázquez M. & P. Fagiolino, 2016. Therapeutic monitoring of anticonvulsants. Use of saliva as biologic fluid. In: Epileptology – The Modern State of Science. V. Kalinin editor. Chapter 12: 237-248. InTech Print ISBN: 978-953-51-2698-0. Rijeka (Croatia), 277 pages.

Vázquez M., Fagiolino P., Ibarra M., Magallanes M., 2015a. Safety assessment of efavirenz after a single-dose bioequivalence study: A trend to correlate central nervous system effect and plasma concentration. *International Journal of Pharmacy* 5: 46-52.

Vázquez M., Fagiolino P., Lorier M., Guevara N., Maldonado C., Ibarra M., Montes M.J., Retamoso I., 2015b. Secondary-peak profile of methadone in saliva after administration of multiple doses in patients with chronic pain. *Current Topics in Pharmacology* 19: 21-26.

Vázquez M., Fagiolino P., Alvariza S., Ibarra M., Maldonado C., González R., Laborde A., Uria M., Carozzi A., Azambuja C., 2014. Skin reactions associated to phenytoin administration: multifactorial cause. *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics* 3(2): 125. DOI: [10.4172/2167-065X.1000125](https://doi.org/10.4172/2167-065X.1000125).

Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Olmos I., Ibarra M., Alvariza S., Guevara N., Magallanes L., Olano I., 2014. Hyperammonemia associated with valproic acid

concentrations. *BioMed Research International*, article ID 217269, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/217269>

Vázquez M., Fagiolino P., Mariño E., 2013. Concentration-dependent mechanisms of adverse drug reactions in epilepsy. *Current Pharmaceutical Design* 19: 6802-6808.

Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., 2013. Relationship between serum creatinine and tacrolimus clearance in renal transplant patients. *Latin American Journal of Pharmacy* 32: 1422-1425.

Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Ibarra M., Boronat A., 2011. Impact of severe sepsis or septic shock on drug response. In: *Severe Sepsis and Septic Shock. Understanding a Serious Killer*. Editor: Ricardo Fernández. Pages 187-200. ISBN: 978-953-307-950-9. InTech Publisher, Croatia, 2011.

Vázquez M., Fagiolino P., Boronat A., Buroni M., Maldonado C., 2008. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in severe sepsis and septic shock. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 46: 140-145.

Vázquez M., Boronat A., Olano I., Sánchez S., Mujica P., Fagiolino P., 2002. Seguimiento de las concentraciones de ciclosporina en dos pacientes trasplantados renales. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 12: 12-19.

Vázquez M., Fagiolino P., de Nucci G., Parrillo S., Piñeyro A., 1993a. Post-prandial reabsorption of paracetamol. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Special Issue: 177-183 [Proceedings of the Fifth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Brussel (Belgium) 1993]*.

Vázquez M., Fagiolino P., Rubio M., Maletta-Fraile L., 1993b. Bioequivalence study between two conventional tablets of carbamazepine using saliva as biological fluid. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Special Issue: 169-173 [Proceedings of the Fifth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Brussel (Belgium), 1993]*.

Vázquez M., Fagiolino P., Savio E., 1992. Uso de niveles salivales en estudios de biodisponibilidad. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* 2: 10-14.

Waller B.A., Eriksen M., Janbu T., 1990. The effect of a meal on cardiac output in man at rest and during moderate exercise. *Acta Physiologica Scandinavica* 140:167-173.

Wagner J.G., 1983. Estadística. En: *Farmacocinética Clínica*. Capítulo 8: páginas 291-313. Editorial Reverté, Barcelona.

Wakelkamp M., Blechert A., Eriksson M., Gjellan K., Graffner C., 1999. The influence of frusemide formulation on diuretic effect and efficiency. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 361-366.

Walle T., Walle U.K., Olanoff L.S., 1985. Quantitative account of propranolol metabolism in urine of normal man. *Drug Metabolism and Disposition* 13: 204-209.

Walle T., Walle U.K., Wilson M.J., Fagan T.C. Gaffney T.E., 1984. Stereoselective ring oxidation of propranolol in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 18: 741-748.

Walle U.K., Pesola G.R., Walle T., 1993. Stereoselective sulphate conjugation of salbutamol in humans: Comparison of hepatic, intestinal and platelet activity. *British Journal of Clinical Pharmacology* 35: 413-418.

Waller E.S., Hamilton S.F., Massarella J.W., Sharanevych M.A., Smith R.V., Yakatan G.J., Doluisio J.T., 1982. Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71: 1105-1108.

Wang Y., Cao J., Wang X., Zeng S., 2009. Stereoselective transport and uptake of propranolol across human intestinal Caco-2 cell monolayers. *Chirality* 22: 361-368.

Weinberger M. & E. Ginchansky, 1977. Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. *Journal of Pediatrics* 91: 820-824.

WHO technical report series 992, 2015. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Forty-ninth report, Annex 7, page 131-184.*

Wilkinson G.R. & A.H. Beckett, 1968. Absorption, metabolism, and excretion of the ephedrine in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 162: 139-147.

Zielinski J.J. & D. Haidukewych, 1987. Dual effects of carbamazepine-phenytoin interaction. *Therapeutic Drug Monitoring* 9: 21-23.

Zielinski J.J., D. Haidukewych D., B.J. Lehta B.J., 1985. Carbamazepine-phenytoin interaction: Elevation of plasma phenytoin concentrations due to carbamazepine comedication. *Therapeutic Drug Monitoring* 7: 51-53.

Zomorodi K. & J.B. Houston, 1996. Diazepam-omeprazole inhibition interaction: an in vitro investigation using human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42: 157-162.