

## Farmacocinética Clínica

José A. Herrera MD\*

### Palabras claves:

Dosificación,  
Farmacocinética  
Concentración,  
Farmacoterapia

Aquellos pacientes que sufren de dolencias crónicas tales como diabetes y epilepsia deben tomar fármacos cada día por el resto de sus vidas. En el otro extremo están aquellos que toman una dosis única de un fármaco para aliviar un ocasional dolor de cabeza. La duración de la farmacoterapia está generalmente entre estos extremos. La manera en la cual se administra una droga es llamado *Régimen de dosificación*, tanto la duración de la farmacoterapia como del régimen de dosificación dependen de los objetivos terapéuticos los que pueden ser ya sea la curación, la mitigación o la prevención de la enfermedad. Debido a que todas las drogas exhiben efectos indeseables, tales como somnolencia, sequedad bucal, irritación gastro-intestinal, náusea e hipotensión, una farmacoterapéutica satisfactoria es alcanzada cuando se balancean óptimamente los efectos deseables y los indeseables. Para alcanzar la terapia óptima se debe seleccionar la "droga de elección" apropiada. Esta decisión implica un diagnóstico exacto de la enfermedad, conocimiento del estado clínico del paciente, y una buena comprensión del manejo farmacoterapéutico de la enfermedad. Entonces deben responderse las preguntas de "cuánto", "cuán frecuentemente" y "cuán largo". La pregunta "cuánto" reconoce que las magnitudes de las respuestas terapéutica y tóxica son funciones de la dosis administrada. La pregunta "cuán frecuentemente" reconoce la importancia del tiempo, en la magnitud del efecto, que eventualmente declina con el tiempo luego de una dosis única de la droga. La pregunta "cuán largo" reconoce que hay un costo (en términos de efectos laterales, toxicidad, económicos) incurridos con la administración continua de drogas. En la práctica estas preguntas no pueden ser divorciadas una de las otra,

por ejemplo, la conveniencia de dar una dosis mayor frecuentemente puede ser más que contrarrestada por un incremento en la incidencia de toxicidad.

En el pasado, las preguntas a muchos importantes interrogantes terapéuticos fueron obtenidas por ensayo y error. El investigador clínico seleccionaba la dosis, el intervalo entre dosis y la vía de administración, y seguía el progreso del paciente. El efecto deseado y cualquier signo de toxicidad eran cuidadosamente anotados, y si era necesario, el régimen de dosificación razonable (Tabla 1), pero no sin que algunos regímenes produjeran excesiva toxicidad o probada ineficacia. Además, la aproximación empírica anterior dejaba muchas preguntas sin responder. ¿Por qué, por ejemplo, la teofilina debe ser administrada cada 6 a 8 horas para ser efectiva mientras que la digoxina puede ser administrada una vez al día? ¿Por qué la oxitocina debe ser infundida intravenosamente? ¿Por qué la morfina es más efectiva administrada intramuscularmente que por vía oral? Además, esta aproximación empírica contribuye poco, si algo, hacia establecer un régimen de dosificación seguro y efectivo de otra droga. Esto es, nuestro conocimiento básico de las drogas no se ha incrementado.

Para vencer algunas de las limitaciones de la aproximación empírica y para responder algunas de las preguntas surgidas, es necesario ahondar adicionalmente en los eventos que siguen a la administración de una droga. Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la magnitud de la respuesta es una función de la concentración de la droga en el líquido que baña el sitio de acción. De esta observación se puede hacer la sugerencia que el objetivo

\*Profesor titular de Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali-Colombia.

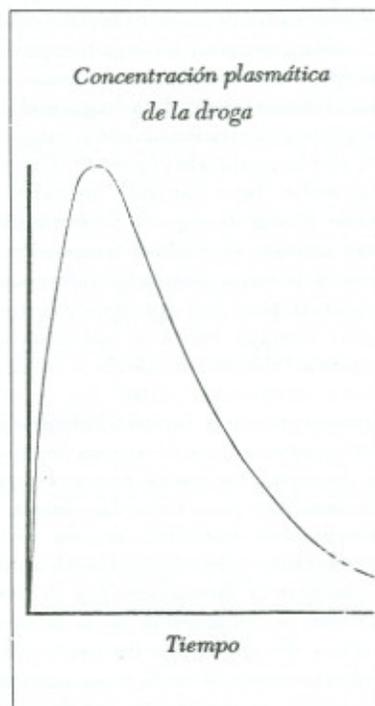
**Tabla 1 - Regímenes de dosificación para adultos derivadas empíricamente de drogas, antes de la introducción de la farmacología clínica.**

DROGA	Uso indicado	Vía	Régimen de dosificación
Teofilina	Alivio del asma	Oral	160 mg c/ 6 hrs.
Digoxina	Mejoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva	Oral	1.5 - 2 mg inicialmente en 24 hrs. Luego 0.25 - 0.5 mg, una vez al día.
Oxitocina	Inducción y mantenimiento de la labor de parto	Intravenosa	0.2-4 milíunidades/ mín en infusión.
Morfina	Alivio de dolor severo	Intramuscular Oral	10 mg cuando se necesite No recomendado por su reducida efectividad.

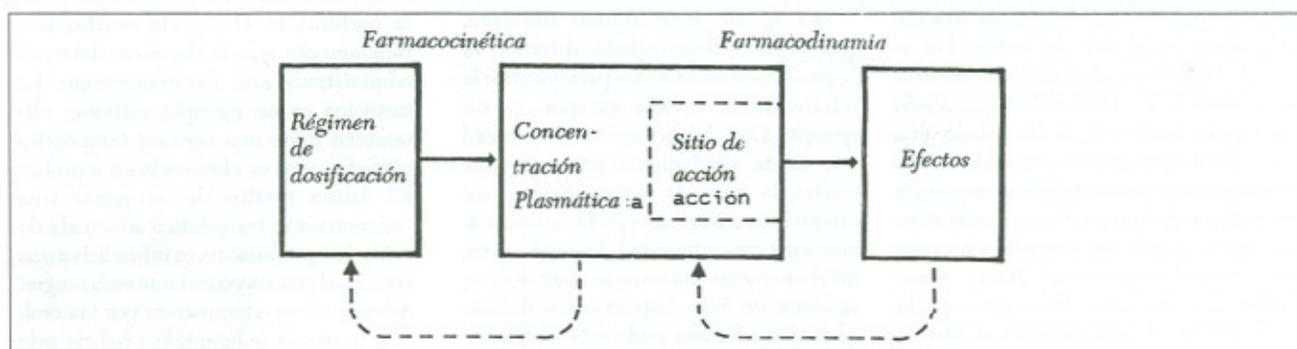
terapéutico puede ser alcanzado manteniendo una adecuada concentración de la droga en el sitio de acción por el tiempo que dure la terapia. Sin embargo, es muy raro que una droga pueda ser colocada en su sitio de acción. Realmente, la mayoría de las drogas son administradas por vía oral, no obstante ellas actúan en el cerebro, en el corazón, en la sinápsis neuromuscular o en cualquier otro sitio. Una droga tiene por lo tanto que moverse desde el sitio de administración al sitio de acción. Simultáneamente, sin embargo, la droga se distribuye a todos los otros tejidos incluyendo aquellos órganos, como el hígado y los riñones, que la eliminan del cuerpo.

La figura 1 ilustra los eventos que ocurren después de una dosis oral de droga administrada. La velocidad a la cual entra inicialmente la droga al cuerpo

excede su velocidad de eliminación; la concentración de la droga en la sangre y en los tejidos aumenta, con frecuencia, suficientemente alto como para producir efectos terapéuticos deseables y a veces, aun para producir toxicidad. Con el tiempo, la velocidad de eliminación de la droga excede la velocidad de su absorción, y por lo tanto, la concentración de la droga, tanto en sangre como en los tejidos, declina y los efectos disminuyen. Para administrar óptimamente las drogas, por lo tanto, se necesita conocer no sólo los mecanismos de absorción, distribución y eliminación de las drogas, sino también de la cinética de estos procesos, esto es, la *farmacocinética*. La aplicación de los principios farmacocinéticos al manejo terapéutico del paciente es la *farmacocinética clínica*.



**Fig 1. Concentración plasmática luego de una dosis oral de una droga. Antes del pico, la velocidad de absorción excede la de eliminación. En el pico, las dos velocidades son iguales y, luego, la velocidad de eliminación excede a la de absorción.**  
(Basado en Rowland y Tozer, L y F, 1989)



**Fig. 2. Una aproximación al diseño del régimen de dosificación.** Primero son definidos la farmacocinética y la farmacodinamia de la droga. Luego, se usan como retroalimentación (líneas discontinuas) ya sean los datos de concentración plasmática de la droga-tiempo o los efectos producidos, vía farmacocinética, para modificar el régimen de dosificación para alcanzar una terapia óptima.  
(Basado en Rowland y Tozer, L y F, 1989)

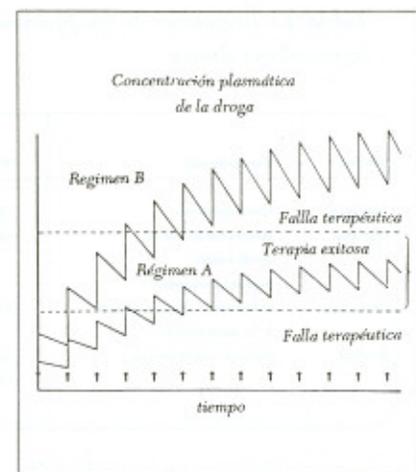
La administración de drogas puede ser dividida en dos fases, una fase *farmacocinética* en la que las dosis, forma de dosificación, frecuencia y vía de administración se encuentran relacionadas a las relaciones nivel de droga-tiempo en el cuerpo, y una fase *farmacodinámica* en la cual la concentración de la droga en el sitio de acción está relacionada con la magnitud del efecto producido (figura 2). Una vez que ambas fases han sido definidas, se puede diseñar un régimen de dosificación para alcanzar el objetivo terapéutico. A pesar de la mayor cantidad de información requerida para esta aproximación, tiene varias ventajas sobre la aproximación empírica. Primero, y la más obvia, se puede hacer distinción entre las causas farmacocinéticas y farmacodinámicas de una respuesta inusual de la droga. Segundo, los conceptos básicos de farmacocinética son comunes para todas las drogas; la información obtenida acerca de la farmacocinética de una droga puede ayudar a anticipar la farmacocinética de otra. Tercero, la comprensión de la farmacocinética de una droga frecuentemente explica la manera de usarla; ocasionalmente tal comprensión ha salvado a una droga que de otra manera pudo haber sido descartada o ha sugerido un régimen de dosificación más apropiado. Por último, el conocimiento de la farmacocinética de una droga ayuda al clínico a anticipar el régimen de dosificación óptimo para un paciente individual y en predecir qué sucederá cuando este régimen sea cambiado.

Un principio básico de la farmacocinética clínica es que la magnitud tanto de la respuesta deseada como de la toxicidad son funciones de la concentración de la droga en el sitio de acción. Por lo tanto, la falla terapéutica resulta cuando la concentración es demasiado baja, dando una terapia inefectiva, o demasiado alta, produciendo toxicidad inaceptable. Entre estos límites de concentración se encuentra una región asociada con el éxito terapéutico; esta región puede ser considerada como una "ventana terapéutica". Raras veces puede ser medida directamente la concentración de una droga en el sitio de acción; más bien la concentración es medida en un sitio alternativo y más accesible, el plasma.

Basado en las consideraciones anteriores, un régimen de dosificación óptimo puede ser definido como uno que

mantiene las concentraciones plasmáticas de una droga en la ventana terapéutica. Para muchas drogas, este objetivo terapéutico es alcanzado administrando una dosis inicial para alcanzar una concentración plasmática en la ventana terapéutica y luego mantener esta concentración reemplazando la cantidad de droga perdida con el tiempo. Un medio popular y conveniente de mantenimiento es administrar una dosis a discretos intervalos de tiempo. La figura 3 ilustra los rasgos básicos asociados con esta aproximación describiendo las concentraciones que siguen a la administración de dos regímenes, A y B; el intervalo de dosificación es el mismo pero la dosis administrada en el régimen B es dos veces mayor que la administrada en el régimen A. Cuando el intervalo de dosificación es menor al tiempo necesario para que toda la droga de la dosis precedente sea eliminado, se produce acumulación hasta que la cantidad perdida iguale la dosis administrada; se obtiene entonces una característica meseta en dientes de sierra. Con el régimen A, se han administrado varias dosis antes que la acumulación de la droga fuera suficiente para producir una concentración terapéutica. Si se hubiese detenido la terapia antes de alcanzar la concentración terapéutica, se pudo pensar que la droga era inefectiva y quizás abandonada prematuramente. Alternativamente, se pueden haber probado dosis grandes, v.g., el régimen B, en cuyo caso, aunque se pudo alcanzar medianamente pronto una respuesta terapéutica, se habría producido toxicidad al continuar la administración.

El agente antimalárico sintético, quinacrina, desarrollado durante la Segunda Guerra Mundial para sustituir la relativamente escasa quinina, es un ejemplo. Con la quinacrina se encontró que usada agudamente era inefectiva contra la malaria o eventualmente producía toxicidad inaceptable cuando se mantenía una intensidad de dosificación suficientemente alta como para ser efectiva agudamente. Sólo después que se definió su farmacocinética pudo esta droga ser usada satisfactoriamente. La quinacrina es eliminada lentamente y se acumula extensamente con la administración diaria repetida. La respuesta fue dar grandes dosis en unos pocos días para alcanzar rápidamente el éxito terapéutico, seguido por pequeñas dosis diarias para mantener



**Fig. 3.** Cuando una droga es administrada en una dosis fija y a intervalos fijos de tiempo (indicados por las flechas), se acumula en el cuerpo hasta que se alcanza una meseta. Con el régimen A, se alcanza el éxito terapéutico aunque no inicialmente. Con el régimen B, el objetivo terapéutico es alcanzado más rápidamente pero la concentración plasmática de la droga es a lo último demasiado alta.

(Basado en Rowland, Tozer. L. y F, 1989)

La situación de meseta en la figura 3 muestra que tanto la anchura de la ventana terapéutica como la velocidad de eliminación de la droga gobiernan el tamaño de la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración. Cuando la ventana es estrecha y la droga es eliminada rápidamente, se deben administrar dosis pequeñas frecuentemente para alcanzar el éxito terapéutico. Tanto la teofilina como la digoxina tienen una ventana terapéutica estrecha, pero debido a que la teofilina es eliminada mucho más rápidamente que la digoxina, debe ser administrada más frecuentemente. La oxitocina es un ejemplo extremo; ella también tiene una ventana terapéutica estrecha pero es eliminada en minutos. El único medio de asegurar una concentración terapéutica adecuada de oxitocina, por lo tanto, es infundirla a una velocidad precisa y constante en la sangre. Además, si se administrara por vía oral, esta hormona polipeptídica habría sido destruida por las enzimas proteolíticas en los líquidos gastro-intestinales. La morfina, administrada oralmente, también es destruida sustancialmente antes de entrar a la circulación general, pero por una razón diferente de la oxitocina. La morfina es rápidamente

metabolizada en el hígado, un órgano ubicado entre el tracto gastro-intestinal y la circulación general.

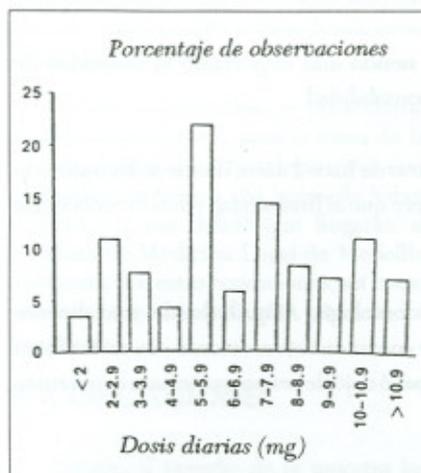


Fig. 4. La dosis diaria de warfarina, requerida para producir tiempos de protrombina similares en 200 pacientes adultos varía ampliamente. (Basado en Weser J., Eur. J. Clin. Pharm. 9:1-8, 1975).

La figura 4 ilustra un importante problema en farmacoterapia, la variabilidad. Hay un amplio rango de requerimiento de dosis diaria del anticoagulante oral, warfarina, necesarios para producir un tiempo de protrombina (índice de coagulabilidad sanguínea) similar. Las fuentes de variabilidad en la respuesta a la droga incluyen la edad del paciente, el peso, grado de obesidad, tipo y grado de severidad de la enfermedad, las características genéticas del paciente, otras drogas administradas concomitantemente y factores ambientales. El resultado es que un régimen de dosificación estándar de una droga puede ser terapéutico en algunos pacientes, inefectivo en otros y aún tóxico en otros. La necesidad de ajustar el régimen de dosificación de una droga para un paciente individual es evidente; esta necesidad es claramente mayor para drogas que tienen una ventana terapéutica estrecha, que exhibe una empinada curva de concentración respuesta y que son críticas a la farmacoterapia. Ejemplos son la digoxina, usada para tratar algunos desórdenes cardíacos; la fenitoína, usada para prevenir convulsiones epilépticas; la teofilina, usada para disminuir la resistencia crónica de las vías aéreas en asmáticos; y la lidocaína, usada para suprimir arritmias ventriculares. Con estas drogas, y con muchas otras, la variabilidad de la

farmacocinética es la mayor fuente del total de la variabilidad de la respuesta a la droga. Cuanto más rápidamente se logre explicar la variabilidad farmacocinética, más rápidamente se permitirá mejorar el ajuste de la dosificación individual.

La coadministración de varias drogas al paciente, prevalente en la práctica clínica, está cargada de problemas. Cada agente puede haber sido elegido racionalmente, pero cuando se coadministran, el resultado puede ser impredecible. La cimetidina, por ejemplo, desprovista de actividad anticoagulante, potencia los efectos hipoprotrombémicos del anticoagulante oral, warfarina. Las posibles causas de este tipo de efectos son muchas. Frecuentemente, tales interacciones de drogas involucran un cambio en la farmacocinética. Algunas drogas estimulan las enzimas metabolizadoras de fármacos y apresuran la pérdida de la droga; otras inhiben estas enzimas y demoran la eliminación. Muchos otros desplazan una droga de sus sitios de unión plasmáticos o tisulares, o interfieren con su absorción. Tales interacciones son graduadas el cambio en la farmacocinética de una droga varía continuamente con la concentración plasmática de la droga interactuante, y por lo tanto, con el tiempo. Es así como, dando una dosis suficientemente alta, cualquier droga probablemente podrá interactuar con cualquier otra. Siempre es una cuestión de grado. Comprendiendo los elementos cuantitativos de las interacciones se asegura un uso más racional de las drogas que pueden haber sido administradas.

La figura 5 ilustra una situación en la que el monitoreo de la concentración de una droga puede ser benéfico. Por encima del estrecho rango de la dosis diaria de la droga antiepiléptica, fenitoína, la concentración meseta plasmática de la droga varía marcadamente en la población paciente. Siendo la ventana terapéutica de la fenitoína muy estrecha, 7 a 20 mg/l: más allá de los 20 mg/l la frecuencia y el grado de toxicidad aumenta progresivamente con la concentración. Aquí nuevamente, la farmacocinética es la mayor fuente de variabilidad. Una aproximación pragmática a este problema sería ajustar la dosificación hasta que se alcanzara el objetivo deseado. El control sólo con base en la dosificación, ha probado, sin embargo, ser difícil. El control es alcanzado más rápidamente y exactamente

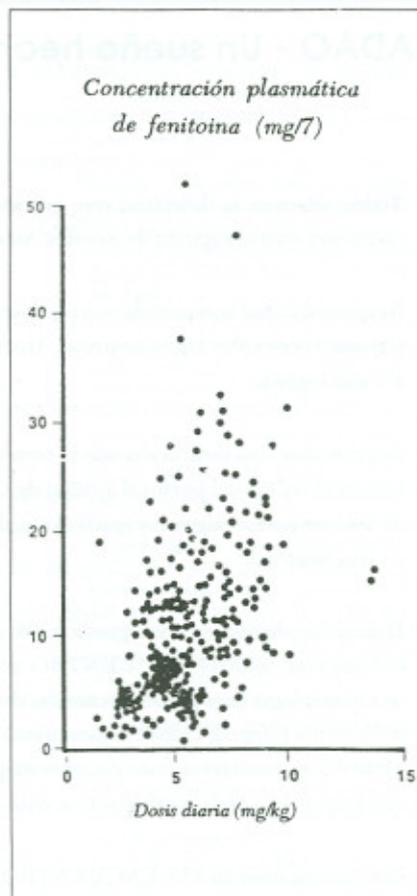


Fig. 5. Aunque la concentración meseta promedio plasmática de fenitoína tiende a aumentar con el incremento de dosificación, hay una considerable variación en los valores individuales. (Basado en Lund L. en Biol. eff. Drugs in relation to their plasma conc. McMillan, 1975).

cuando se conocen los datos de concentración plasmática y farmacocinéticos de la droga.

Estas pocas consideraciones nos permitirán deducir la importancia del uso racional de las drogas con una planificación científica basada en la farmacocinética y farmacodinamia de ellas.

## BIBLIOGRAFIA

1. GOLDSTEIN, Avram; ARONOW, Lewis y Kalman, Sumner. Farmacología. 2 ed. México: Linaus, 1978.
2. LEVINE, Ruth. Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas. Barcelona: Salvat, 1982.3.
3. MOORE, Joanne. Pharmacology. New York: Springer-Verlag, 1987.
4. ROWLAND, Malcolm y TOZER, Thomas. Clinical pharmacology. 2 ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989.