

Importancia clínica de la farmacocinética

JOSE ANTONIO PALMA-AGUIRRE*

Se presenta una revisión clara, sencilla y accesible sobre los conceptos más importantes de la farmacocinética y su importancia en el escenario clínico. El objetivo es facilitar la comprensión de esta especialidad, sin recurrir a los complejos modelos matemáticos con que se describen sus fundamentos, toda vez que se encuentran en la gran cantidad de publicaciones que sobre el tema aparecen en las revistas más prestigiadas en el campo de la farmacología clínica.

CLAVES: Farmacocinética clínica, escenario clínico.

SUMMARY

An overall review about the main concepts of pharmacokinetics and its importance in the clinical arena is presented. The goal of this manuscript is the comprehension of this matter, described with a clear language, without mathematical formulas, considering that they are widely explained in the publications of the wellknown journals of clinical pharmacology.

KEY WORDS: Clinical pharmacokinetics, clinical stage.

Introducción

El médico, como protector del paciente y adversario de la enfermedad, enfrenta una vasta serie de obstáculos para alcanzar sus objetivos primordiales que comprenden preservar la salud, curar las enfermedades y aliviar el sufrimiento. Para tales pronósticos, el médico se debe familiarizar con las diversas manifestaciones y disfraces de la enfermedad para establecer un diagnóstico preciso y administrar un tratamiento eficaz. Los medicamentos participan en gran medida en el éxito de esta difícil misión, sobre todo cuando se utilizan racionalmente.

Sin embargo, el médico se encuentra ante muchas incógnitas: ¿quién garantiza que un medicamento alcance realmente la circulación general y actúe en el sitio necesario?, ¿quién asegura que un fármaco administra-

do cada doce horas sea más útil que si se administra cada seis u ocho horas?, ¿a qué dosis será necesario administrarlo en pacientes con insuficiencia renal o hepática?, ¿cuál es la dosis mínima necesaria en una mujer embarazada para controlar eficientemente su enfermedad y evitar el paso de cantidades importantes del antiépiléptico al feto?, ¿con qué periodicidad se requiere muestrear las concentraciones plasmáticas de digoxina en un paciente con insuficiencia cardíaca? Las respuestas se pueden obtener mediante la correcta aplicación de los principios de la farmacocinética. Esta disciplina, relativamente joven y nacida en las escuelas de farmacia, ha incursionado en la medicina y en forma sólida en el área clínica.

Introducirse en los terrenos de la farmacocinética no es tarea fácil para los médicos, debido a la inaccesi-

* Departamento de Estudios Farmacológicos. Jefatura de Control de Calidad. Instituto Mexicano del Seguro Social.

bilidad de conceptos y términos propios de los textos representativos en la materia. El simple hecho de abrir un libro de este tipo desde sus primeras páginas provoca una total sorpresa, ya que lo enfrenta con un mundo desconocido, tapizado de fórmulas y gráficas, pues el tema está inmerso en la atmósfera de las matemáticas.

La mayoría de los teóricos en farmacocinética con reconocimiento en el mundo científico como Malcom Rowland, Milo Gibaldi, John Wagner y Sidney Riegelman, se formaron en las escuelas de farmacia, cuya orientación académica es diferente de la del médico, y el lenguaje utilizado requiere nociones adicionales para satisfacer íntegramente la comprensión del tema.

Hollister¹ destaca el hecho de que las principales revistas relacionadas con la farmacología clínica (*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *Journal of Clinical Pharmacology*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, *European Journal of Clinical Pharmacology* y otras) dedican un alto porcentaje de su contenido (47 %) a temas relacionados con estudios de farmacocinética, tanto en voluntarios sanos como en pacientes, lo cual ha motivado al autor a etiquetar acertadamente este hecho como la «farmacocinización de la farmacología clínica». Greenblatt² señala este hecho en el campo de la psiquiatría.

Gran parte de la responsabilidad de estos sucesos estriba en que los estudios de farmacocinética cuentan con un elemento de precisión (es decir, con base en el desarrollo tecnológico, el equipo de análisis empleado, tiene la capacidad de detectar concentraciones plasmáticas de medicamentos por debajo de cantidades del orden de los pg/ml, así como el manejo de un tratamiento matemático complejo de los datos), del que con frecuencia se carece en otras áreas de la farmacología clínica. Asimismo, los trabajos de este tipo son comparativamente menos complicados que muchos otros estudios clínicos en virtud de que las muestras requeridas son relativamente pequeñas.

Respecto a la metodología, una vez establecida y validada, la misma se puede usar para diversos estudios clínicos. Un ejemplo muy representativo es el método analítico validado para nifedipina de Kleinbloesem y col.³ Con esta técnica realizaron varios estudios de farmacocinética del mismo compuesto en voluntarios sanos,^{4,6} en pacientes con insuficiencia renal,⁷ en pacientes con cirrosis hepática,⁸ y un estudio hemodinámico.⁹ Existen programas computarizados que calculan distintos parámetros farmacocinéticos, y lo único que se necesita hacer es «vaciar» los datos crudos y la computadora «arroja» los resultados.

Un último factor, altamente atractivo para un investigador, es la maravillosa posibilidad de conseguir una impresionante lista de publicaciones en este campo, tal como lo demuestra el ejemplo de Kleinbloesem y col.^{3,9} El propósito de esta contribución es introducir conceptos básicos de farmacocinética con enfoque médico, y facilitar su comprensión para aplicarlos en el escenario clínico.

Definición

La farmacocinética comprende estudios sobre absorción, distribución, biotransformación y eliminación temporal de los fármacos, y su relación con la intensidad y la duración de los efectos tanto terapéuticos como adversos. También se ocupa de la aplicación de técnicas matemáticas y bioquímicas desde un punto de vista fisiológico y farmacológico. La información que brinda la farmacocinética proporciona las bases racionales para diseñar regímenes de dosificación, ajustar dosis y emitir datos preliminares respecto de las interacciones farmacológicas entre las sustancias.¹⁰

Importancia de la vía de administración

Para que el medicamento ingrese a la circulación general es imperativo que el compuesto se presente de manera óptima para ser captado en los sitios de absorción. Excepto la vía intravenosa, todas las demás rutas requieren pasar de un sitio de depósito hasta la circulación sanguínea a través de las barreras biológicas. En el caso de la administración bucal de formas farmacéuticas sólidas, hay dos requisitos para que sean susceptibles de absorberse: la desintegración y la disolución del compuesto.

Absorción

El principal requerimiento de los fármacos es *llegar* a su sitio de acción en el organismo. Para lograrlo se requiere del proceso de absorción, que se define como el paso del fármaco desde su sitio de administración a la circulación general. Con excepción de la vía intravenosa, en los demás casos el fármaco se incorpora gradualmente al torrente circulatorio a partir del tubo digestivo o de los depósitos parenterales. En el proceso participan tanto factores inherentes al fármaco como los propios del sitio en el que se administra.

Para ilustrar este proceso los farmacocineticistas se apoyan en la gráfica de concentración plasmática (Cp)

versus tiempo (t) en la figura 1, donde se muestra la curva después de una administración única por vía oral.

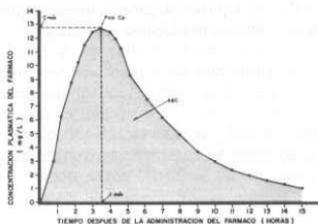


Figura 1. Curva concentración plasmática, tiempo después de la administración oral de una dosis única de un fármaco hipotético. C máx = Concentración plasmática máxima; t máx = Tiempo para alcanzar C máx; ABC = Área bajo la curva concentración plasmática, tiempo (0-15 h); Pico Cp = Pico de la concentración plasmática

En la práctica clínica esta curva se obtiene mediante la determinación plasmática del principio activo.

Luego de la ingestión bucal se obtiene una muestra sanguínea designada tiempo cero; posteriormente se obtienen más muestras a tiempos escalonados. El resultado es una curva semejante a la referida en la figura 1, donde se registran los parámetros farmacocinéticos, como concentración plasmática máxima (Cmáx), tiempo para alcanzar ésta (tmáx), y área bajo la curva (ABC). El conocimiento de estos datos reviste particular importancia para los estudios de biodisponibilidad (entendida como la cantidad de fármaco que está presente en la circulación general, y la velocidad con que se realiza este proceso a partir de una cierta dosis.¹¹

En los estudios de bioequivalencia se comparan niveles plasmáticos, efectos farmacológicos y terapéuticos, biodisponibilidades y características de eliminación de los productos de diferentes fabricantes, lo cual permite valorar su calidad.

Características físico-químicas del fármaco

Para que la molécula del fármaco se absorba mejor es menester que cumpla con los siguientes requisitos: a) ser moléculas no ionizadas; b) tener tamaño molecular pequeño, y c) ofrecer alto grado de liposolubilidad.

a) Moléculas no ionizadas. El término significa que un fármaco con pK ácido se absorbe mejor en un medio

con pH ácido. Por ejemplo, la aspirina tiene un pKa de 3.5 (ácido) y si se ingiere en ayunas (con pH ácido de la mucosa gástrica), resulta que las moléculas del fármaco no estarán ionizadas y su absorción será mejor. En cambio, para un fármaco con pH básico se recomienda administrarlo durante las comidas, cuando el pH del estómago tiene características de alcalinidad para evitar la ionización.

b) Tamaño de partícula. Los fármacos con partículas pequeñas se absorben más fácilmente.

c) Coeficiente de participación lipido agua. Se considera que el grado de liposolubilidad de un fármaco favorece su absorción.

Distribución y eliminación

Por razones prácticas resulta de gran utilidad abordar los temas de distribución y eliminación en forma ligada, en virtud de que ambos procesos se pueden analizar en la parte descendente de la curva de concentración plasmática-tiempo (fig. 1).

Después de la administración intravenosa, el medicamento se mezcla en el plasma; se puede unir parcialmente a las proteínas plasmáticas (albúmina principalmente) y absorberse en los eritrocitos o difundirse en grado variable dentro de las células rojas y hacia los tejidos extravasculares. Estos procesos producen decremento inicialmente rápido de la concentración plasmática del fármaco. El descenso subsiguiente es debido a la eliminación del fármaco del organismo por biotransformación (metabolismo de fármacos) y excreción renal o biliar, entre otros. El descenso de la concentración plasmática del fármaco se acompaña de la caída concomitante de su concentración en aquellos órganos y tejidos que contengan una fracción significativa de la cantidad total del fármaco.

Mientras que los riñones son cuantitativamente los más importantes para la excreción de los fármacos, el hígado es el sitio más importante para la biotransformación de medicamentos.

El término eliminación significa estrictamente la desaparición del fármaco *per se* del cuerpo; los metabolitos resultantes pueden o no acumularse en el organismo.¹⁰

Si la liberación del fármaco de su estado farmacéutico, o si su difusión a través de la mucosa gastrointestinal es demasiado lenta, una parte se perderá en las heces fecales. Otra fuente de pérdida es la posible biotransformación del fármaco en diversos grados a nivel de la mucosa intestinal y en el hígado. Este proceso se conoce como efecto de primer paso.¹⁰

Volumen aparente de distribución (VAD)

Entender el concepto de VAD es siempre un problema,¹² ya que se trata de un parámetro farmacocinético irreal, visto desde una perspectiva biológica; es decir, se refiere a un modelo matemático que permite reconocer la relación entre la cantidad del fármaco en el cuerpo y la concentración plasmática de éste después de su absorción y distribución.¹⁰

VAD se define como el volumen de líquido que ocuparía un fármaco si la cantidad total en el organismo estuviera en solución a igual concentración que en el plasma.¹³

El VAD no representa un espacio corporal real, en virtud de que puede ser tan pequeño como el volumen plasmático (aproximadamente 5 % del peso corporal), o tan grande como varios cientos de litros -dependiendo del grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y a los tejidos corporales-, y de que debe considerarse como la cantidad de líquidos corporales (litros) que se necesitarían si el fármaco se distribuyera de manera uniforme en todas las partes del organismo.¹⁴

Conocer el VAD es extraordinariamente útil en casos de intoxicación pues compuestos con VAD menor que 42 litros la eliminación se facilita modificando el pH urinario. En cambio, cuando el VAD es superior a esta cantidad lo anterior se dificulta, ya que el tóxico se distribuye en sitios de depósito (adipocitos).

Vida media biológica ($t_{1/2}$)

El segmento descendente de la curva concentración plasmática/tiempo usualmente presenta características lineales después de la absorción y la distribución (fig. 1), lo cual es común a la mayoría de los fármacos. La pendiente de esta fase lineal brinda una medida de la vida biológica media ($t_{1/2}$) de un medicamento, que puede ser definida como el tiempo que tarda en disminuir a la mitad la concentración plasmática de un fármaco después de haberse absorbido y distribuido.

La $t_{1/2}$ de un fármaco en un paciente dado es una determinante de importancia para la duración de su efecto farmacológico y su dosis óptima. En la mayoría de los casos, resulta independiente de la dosis, de la concentración o de la ruta de administración.

Depuración

Los principios de depuración de los fármacos son los de la fisiología renal: el riñón excreta sustancias de dese-

cho, fármacos y sus metabolitos, según su capacidad funcional. Ésta se mide al determinar el volumen de plasma depurado por unidad de tiempo. Cada sustancia tiene su valor de depuración propio, que se expresa en unidades de volumen por tiempo (ml/min).

Una sustancia como la insulina que se filtra libremente en el glomérulo, no se reabsorbe, no se secreta y no la sintetizan ni la degradan los túbulos; se considera representativa del valor normal de depuración en el sujeto normal, y su valor es 125-130 ml/min.¹⁵ Sin embargo, no todas las sustancias se comportan como ésta. La mayoría no se filtra libremente; más bien se reabsorbe, secreta, o sufre varios de estos procesos. En la depuración de un fármaco, pueden también contribuir procesos que ocurren en riñones, pulmones, hígado y otros órganos, aunque los principales son los riñones y el hígado.¹⁴

La depuración es una condición específica para cada fármaco, pero puede variar según la vía de administración, procesos de enfermedad concomitante e interacción entre diversos fármacos.¹⁶

Farmacocinética integral

La magnitud del efecto terapéutico y tóxico de la mayoría de los agentes farmacológicos depende de su concentración en los sitios de acción. El curso temporal de esta concentración está determinado por el programa de dosificación del fármaco y por su destino metabólico. La farmacocinética es el estudio cuantitativo de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

El uso de modelos matemáticos para describir estos procesos permite predicciones acerca de la concentración del fármaco en diversas partes del cuerpo en función de dosis, vía de administración y tiempo. En virtud de la complejidad del cuerpo humano y la multiplicidad de sustancias extrañas con las que puede entrar en contacto no es de sorprender que los análisis farmacocinéticos sean complicados,¹⁷ tal como fue señalado al principio de su manuscrito.

Modelos compartimentales

Los modelos farmacocinéticos del cuerpo humano varían grandemente en grado de dificultad. El más simple, el modelo abierto de un compartimiento, asume que los fármacos se distribuyen en forma homogénea e instantánea en todos los líquidos y tejidos del organismo. El abierto indica que el fármaco sigue una sola dirección,

es decir, entra (absorción) y sale (eliminación) del cuerpo. A pesar de su encantadora simplicidad, este modelo no cuenta con la exactitud requerida que explique a satisfacción el curso temporal observado de las concentraciones de la mayoría de los fármacos en diversas partes del cuerpo. A pesar de su encantadora simplicidad, este modelo no cuenta con la exactitud requerida que explique a satisfacción el curso temporal observado de las concentraciones de la mayoría de los fármacos en diversas partes del cuerpo.¹⁸ En contraste, el modelo abierto de dos compartimientos describe adecuadamente el destino de muchos fármacos en el cuerpo humano.^{18,19} Este modelo está basado en suposiciones más sólidas y confiables y sus procedimientos matemáticos son acordes con la conducta del fármaco.

Modelo abierto de dos compartimientos

Este modelo permite explicar la cinética de fármacos que se distribuyen irregularmente. Su fundamento es considerar al cuerpo como dos compartimientos, uno central con un volumen aparente de distribución pequeño y otro periférico, con un gran volumen aparente de distribución (fig. 2). Estos compartimientos no necesariamente corresponden a entidades anatómicas específicas, son espacios teóricos postulados para estimar las observaciones experimentales de la distribución de fármacos en diversos líquidos y tejidos corporales a

diferentes tiempos. A pesar de eso, probablemente el compartimiento central para muchos fármacos corresponda al volumen sanguíneo junto con el líquido extracelular de tejidos altamente perfundidos tales como los del corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y las glándulas endocrinas. Los fármacos se distribuyen en pocos minutos a través de este compartimiento y el equilibrio entre sus concentraciones en el plasma y esos tejidos se establece rápido y se mantiene constante. El compartimiento periférico está formado por los tejidos menos vascularizados tales como músculo, piel y grasa corporal, donde los fármacos penetran más lentamente. El V_{AD} para cada fármaco depende de las características del flujo sanguíneo de cada componente tisular, de la capacidad de la sustancia para ingresar a esos tejidos desde la circulación, y de la afinidad del medicamento por ellos.

Cinética de primer orden

Hablar de farmacocinética clínica es introducirse en los conceptos de cinética de primer orden, de orden cero. La manera clásica para explicarlos recurre a un lenguaje matemático complicado, cuya descripción va más allá de los fines de este manuscrito.

El modelo de dos compartimientos especifica como pasa el fármaco hacia adentro y fuera del sistema, y su transferencia entre los compartimientos dentro del sistema. Los fármacos ingresan al sistema sólo por la vía del compartimiento central y sólo desde él son eliminados. La transferencia reversible se presenta entre los espacios central y periférico, de tal forma que el comportamiento periférico actúa como reservorio conectado exclusivamente con el compartimiento central. (fig. 2).

Las cinéticas de primer orden describen cómo salen los fármacos de ambos compartimientos. Con este supuesto, la velocidad de renoción de un fármaco es proporcional a su concentración. Cuando la concentración del fármaco es alta la mayor parte lo abandona en tiempo determinado y cuando la concentración se vuelve más pequeña la relación de salida disminuye proporcionalmente.

En el modelo abierto de dos compartimientos K_{12} y K_{21} son constantes de primer orden asociadas con la transferencia del fármaco entre los dos compartimientos (fig. 2). La constante de velocidad de eliminación total (K_e) suma todos los procesos de eliminación irreversibles del fármaco del compartimiento central (tales como biotransformación hepática, excreción por los riñones y en las heces, o exhalación pulmonar) con la

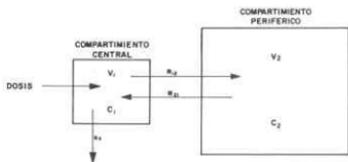


Figura 2. Diagrama esquemático del modelo abierto de dos compartimientos. C_1 y C_2 representan la concentración del fármaco; V_1 y V_2 representan el volumen aparente de distribución del compartimiento central y periférico; K_{12} y K_{21} son las constantes de velocidad de primer orden de la transferencia del fármaco entre los compartimientos central y periférico; K_e es la constante de velocidad de primer orden para la eliminación del fármaco desde el compartimiento central

concentración del fármaco en aquel compartimiento.

Cuando la absorción del fármaco es completa y no ingresa más al compartimiento central desde fuera del sistema, su concentración en el (C_1) depende de diversos procesos simultáneos e independientes. El fármaco puede abandonar el espacio central por distribución al espacio periférico o por eliminación. Como estos son procesos de primer orden, la velocidad con que se presentan es directamente proporcional a C_1 , una constante de proporcionalidad (constante de velocidad) igual a la suma K_{12} y K_{e1} . En contraste, el fármaco puede regresar al compartimiento central por redistribución desde el espacio periférico; este movimiento se presenta a velocidad proporcional con su concentración en el compartimiento periférico (C_2), una constante de velocidad K_{21} . Aunque son simultáneos, ocurren con velocidad diferente. Es por eso que la curva de disminución de la concentración muestra dos componentes: el primero, más rápido, corresponde a la distribución; el segundo, más lento, representa la eliminación. En una gráfica semilogarítmica (fig. 3), los dos compartimientos se distinguen con facilidad. Se supone que en el punto donde termina el descenso de la distribución rápida y se inicia el de la eliminación lenta, la concentración del fármaco es aproximadamente la misma en ambos compartimientos. En tanto que el descenso rápido se debe a la distribución, el descenso lento depende del proceso irreversible de eliminación, aún cuando mientras exista fármaco en el cuerpo se intercambie entre ambos compartimientos. La extrapolación de la pendiente de eliminación hacia el eje de las ordenadas lo cruza en el

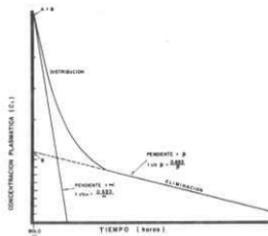


Figura 3. Gráfica de la concentración plasmática de un fármaco en un modelo abierto de dos compartimientos. B = Concentración del tiempo cero obtenida por extrapolación del componente de la eliminación; A+B = el intercepto al tiempo cero de la curva de la concentración plasmática

punto B, que representa la concentración hipotética que tendría el fármaco al tiempo cero sin considerar la fase de distribución; B representa la constante de eliminación del segundo componente. En este caso, el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2} B$) lo expresa la ecuación $t_{1/2} B = 0.693/B$, en donde 0.693 es el logaritmo natural de 2. En este modelo la rapidez de la fase de distribución puede ser tal que las concentraciones del fármaco desciendan a niveles subterapéuticos en un período corto.

Dosificación múltiple

Por lo general los fármacos se administran con el propósito de mantener concentraciones constantes y efectivas durante tiempo prolongado. Esto se logra mediante infusión intravenosa continua o al administrar las dosis repetidamente.

Con la infusión intravenosa continua, a velocidad constante, la concentración del fármaco en el plasma aumenta en forma gradual hasta alcanzar una meseta o estado estacionario (fig. 4). En este momento son iguales la velocidad de infusión y la de eliminación. Al suspender la infusión, la concentración disminuye en forma

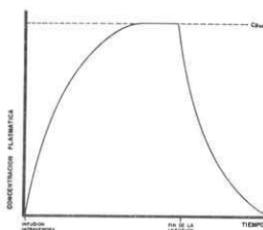


Figura 4. Gráfica de la concentración plasmática de un fármaco administrado por infusión intravenosa continua. C_{pe} = Concentración plasmática en el estado estacionario

exponencial. La mitad de la concentración en el estado estacionario (C_{pe}) se alcanza en un período igual a su vida media, y en un lapso igual la concentración se reduce a la mitad. Esta cinética también se caracteriza por requerir un tiempo igual a cuatro vidas medias para que se alcance más de 90 por ciento de la C_{pe} del fármaco o se reduzca en más del 90 por ciento si la administración se suspende.

En forma parecida, un fármaco se acumula cuando se administra en dosis repetidas y los intervalos permiten que las dosis se sumen. Con cada nueva aplicación se produce un patrón oscilante de picos máximos y mínimos de concentración que aumentan progresivamente hasta que la cantidad del fármaco administrado se equilibra con la del eliminado. Debido a estas fluctuaciones la concentración en estado estacionario ($C_{p_{ss}}$) se considera como el promedio de las oscilaciones (fig. 5).

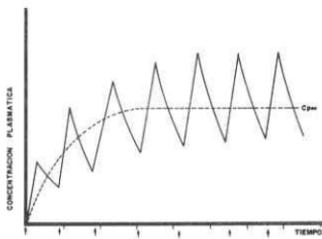


Figura 5. Gráfica de la concentración plasmática de un fármaco después de la administración de dosis repetidas. $C_{p_{ss}}$ = Promedio de la concentración plasmática en el estado estacionario; las flechas señalan las administraciones repetidas del fármaco

La $C_{p_{ss}}$ se puede modificar si cambia la dosis o el intervalo de administración. Los cambios de dosis conllevan cambios paralelos en la $C_{p_{ss}}$, pero los del intervalo de administración modifican la fluctuación de la concentración entre dosis: a) si el intervalo se prolonga, disminuye la $C_{p_{ss}}$ y la fluctuación aumenta. El otro factor que determina la $C_{p_{ss}}$ y la fluctuación se reduce, pero b) si el intervalo se prolonga, disminuye la $C_{p_{ss}}$ y la fluctuación aumenta. El otro factor que determina la $C_{p_{ss}}$ es la depuración, una característica propia del sujeto. Una depuración deficiente (insuficiencia renal) incrementa la $C_{p_{ss}}$, pero un aumento (diuresis inducida) la disminuye. En algunos casos es conveniente administrar una dosis inicial de carga o dosis de impregnación con fármacos que poseen vidas medias largas (digoxina, fenitoína) con el fin de obtener la $C_{p_{ss}}$ con mayor rapidez. De aquí que un esquema de dosificación apropiado debe considerar las fluctuaciones de concentración entre dosis, la comodidad para el paciente y el mantenimiento del efecto farmacológico sin efectos tóxicos.

Farmacocinética no lineal

En las secciones anteriores se aclaró que la mayoría de los fármacos se mueven a velocidades que cambian con el tiempo de manera exponencial, es decir, siguen un proceso de primer orden. Sin embargo, algunos fármacos no siguen esta cinética llamada lineal, en cuyo caso los índices cinéticos como vida media, volumen aparente de distribución y depuración se hacen dependientes de las dosis. Esta cinética se conoce como no lineal y se atribuye a la saturación de los procesos de transporte o de biotransformación. Algunos fármacos que se preparan en formulaciones de liberación lenta o sostenida (procainamida, teofilina, diazepam, anticonceptivos) ofrecen ejemplos de patrones de absorción continua a una misma velocidad por tiempos prolongados a la manera de un proceso de orden cero. Otros, como etanol, ácido acetilsalicílico o fenitoína, tienen procesos de biotransformación que se saturan a dosis altas. En estas condiciones, las concentraciones aumentan en forma considerable en el plasma, pero la velocidad de eliminación permanece constante. Con la fenitoína sucede que la dosis de saturación se encuentra muy cerca de los rangos de dosificación que producen concentraciones terapéuticas y la cinética puede cambiar de una de primer orden a una de orden cero. La importancia clínica de estas consideraciones estriba en que este fenómeno no es predecible en los pacientes y siempre existe la posibilidad de alcanzar concentraciones tóxicas cuando se efectúan ajustes de la dosis. Ciertamente, en estos casos es necesario el seguimiento o monitoreo individual, midiendo la concentración del fármaco en plasma.

Conclusiones

La cuantificación de los procesos dinámicos que rigen la cinética de un medicamento y su respuesta terapéutica representan un gran adelanto respecto al previamente usado empirismo terapéutico. En efecto, teniendo en cuenta estos principios es posible entender calcular y definir las dosis de carga y de mantenimiento en función de cada estado patológico, reajustar una dosis, comprender mejor qué mecanismos conducen a la disminución o al aumento de la respuesta, entender la causa de muchas interacciones medicamentosas y otras situaciones. Es decir, que el estudio de la cinética de un fármaco y de su efecto no sólo constituye una ayuda para el empleo óptimo de los fármacos sino que además es una herramienta muy útil para la investigación en far-

macología experimental y clínica. Con todo, quizás sea prudente suponer que los avances futuros no dependerán tanto del perfeccionamiento analítico ni del nivel de manipulación matemática, sino más bien del sentido clínico de los investigadores, y que la proximidad al paciente, real o conceptual, será la clave del progreso en farmacocinética como lo es en todas las áreas del saber clínico.

El propósito de este manuscrito ha sido explicar de una manera sencilla, evitando fórmulas matemáticas, los conceptos más importantes de la farmacocinética. Como se señaló al principio, es innegable la existencia de tantas publicaciones que abordan temas relacionados con la materia y que hacen muchas veces incomprensible su lectura.

Referencias

1. Hollister I.E. The pharmacokineticization of clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 622.
2. Greenblatt DJ. The Pharmacokineticization of Psychiatry. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 239.
3. Kleinbloesem CK, Van Harten J. Liquid Chromatographic determination of nifedipine in plasma and of its main metabolite in urine. *J Chromatogr* 1984; 308: 209.
4. Kleinbloesem CK, Van Brummelen P, Van de Linde J y cols. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 742.
5. Kleinbloesem CK, Van Brummelen P, Faber H y cols. Variability in nifedipine pharmacokinetics and dynamics; a new oxidation polymorphism in man. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 3721.
6. Kleinbloesem CK, Van Harten J, Van de Linde J y cols.

- Nifedipine kinetics and dynamics during rectal infusion to steady state with an osmotic system. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 396.
7. Kleinbloesem CK, Van Brummelen P, Van Harten J y cols. Nifedipine: Influence of renal function on pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 563.
8. Kleinbloesem CK, Van Harten J, Wilson P y cols. Nifedipine: kinetics and hemodynamic effects in patients with liver cirrhosis after intravenous and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 21.
9. Kleinbloesem CK, Van Brummelen P, Danhof M y cols. Rate of increase in plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 1: 26.
10. Gibaldi M, Levy G. Pharmacokinetics in clinical practice 1. Concepts. *JAMA* 1976; 235: 1864.
11. Koch-Weser J. Bioavailability of drugs (first of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291: 233.
12. Riegelman S, Loo J, Rowland M. Concept of a volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter. *J Pharm Sci* 1968; 57: 128.
13. Bowman WC, Rand MJ. Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a ed. México, D. F.: Nueva Editorial Interamericana, 1984; 40-48.
14. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 3a. ed. México D. F.: El Manual Moderno, 1987; 25.
15. Vidrio H, Rojas-Ramírez JA. Principios de farmacología general. 1a. ed. Consejo Nacional de Fomento Educativo, SEP 1987: 35.
16. Gibaldi M. The basic concept: Clearance *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 330.
17. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Clinical pharmacokinetics (First of two parts). *N Engl J Med* 1975; 293: 702.
18. Riegelman S, Loo JCK, Rowland M. Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment. *J Pharm Sci* 1968; 57: 117.
19. Gillette JR. The importance of tissue distribution in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1973; 1: 497.

