La farmacocinética en las poblaciones humanas

Maribel Salas,* Jaime Caro**

En el pasado, los estudios de farmacocinética se enfocaban en datos individuales, con la finalidad de adquirir la máxima información sobre la disposición de fármacos en personas sanas y en pacientes con enfermedades específicas. Recientemente se incrementó el interés por obtener parámetros farmacocinéticos que pudieran ser aplicados a poblaciones. Esto es, parámetros que definen la conducta cinética típica de un fármaco en un amplio grupo de personas y que sirvan para ajustar dosis del medicamento, o bien, para racionalizar el empleo de éste. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales hasta ahora estudiados, incluyen parámetros de efectos fijos y de efectos variables o aleatorios.

Los parámetros de efectos fijos cuantifican la cinética promedio de la población, incluyendo la relación promedio entre la fisiología y la farmacocinética. Esto es, estiman la relación entre variables como edad, índice de masa corporal, etc. y los parámetros cinéticos individuales.

Los parámetros de efectos aleatorios cuantifican la magnitud de la variación aleatoria cinética interindividuo y la magnitud de la variabilidad residual, ésta última como resultado de la variabilidad dentro del mismo individuo, la medición del nivel sérico del fármaco y la variación en la especificación del modelo. Las estimaciones de estos parámetros son útiles para desarrollar guías de dosificación para determinadas poblaciones de pacientes, para la revisión de los regímenes de dosificación con base en las concentraciones farmacológicas medidas¹ y para la toma de decisiones relacionadas con la dosificación y con la regulación del medicamento.²

En la actualidad, los procedimientos para la estimación de los parámetros cinéticos incluyen la realización de estudios farmacocinéticos tradicionales, con dosis únicas o múltiples, en voluntarios normales o en pacientes con diferentes grados de enfermedad. El mayor problema con este abordaje es que los resultados de los estudios farmacocinéticos con frecuencia no son representativos de la población de pacientes que emplearán el medicamento. Esto se debe a que los protocolos de ensayos clínicos consideran a un grupo homogéneo de individuos, quienes, en general son personas sanas o pacientes muy seleccionados del grupo total de pacientes con la enfermedad. El resultado de esto, es la lentitud para obtener la información farmacocinética relevante que sirva al clínico para la atención de pacientes en estado crítico, pediátricos o personas de edad avanzada; ya que sabemos que aun cuando el fármaco se encuentra en el mercado, el clínico cuenta con guías poco claras sobre el diseño de los regímenes de dosis iniciales, individualizadas y óptimas, así como ajustes subsecuentes, lo que hace difícil la administración individualizada en pacientes. Esto implica que es necesario realizar estudios en poblaciones, sobre parámetros farmacocinéticos, en donde además de conocer la variabilidad intra e interindividuo se pueda mejorar la seguridad y eficacia del medicamento. Por ejemplo, la evaluación más simple de un modelo farmacocinético es el modelo abierto de un compartimiento y la inyección en bolo por vía intravenosa; esto requiere por lo menos de 5 a 6 mediciones de concentraciones séricas en cada persona para obtener la depuración y el volumen de distribución³ y, dichas mediciones se realizan,

* Dartmouth Medical College, NH, EU.

** Department of medicine, Royal Victoria Hospital McGill University and Caro's Research.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jaime Caro, 336 Baker Avenue, Concord MA. Tel: 508-3711660, Fax: 508-3712445.

por lo general, en hombres jóvenes y normales. Esto representa una gran limitación cuando se manejan pacientes, particularmente aquellos con alguna disfunción hepática, renal u otra, en donde la cinética del fármaco está alterada. El principal problema es que los resultados de absorción, distribución, metabolismo y excreción pueden ser comunes en personas sanas pero podría diferir considerablemente entre pacientes. Por ejemplo, la absorción de ácido acetil-salicílico está relacionada con el grado de acidez en el estómago, la cual varía en pacientes con aclorhidria; la distribución de algunos antibióticos como sulfametoxazol-trimetoprim depende del grado de unión a proteínas plasmáticas, las cuales están disminuidas en pacientes desnutridos; la velocidad del metabolismo de estrógenos y progesterona está disminuida en individuos con insuficiencia hepática y la velocidad de excreción de los aminoglucósidos varían en forma importante entre pacientes con insuficiencia renal.

Está bien demostrado que las variaciones interindividuales pueden ser importantes cuando se realizan estudios de cinética farmacológica y la variación interindividuo sugiere que aún con valores de parámetros esperados se puede calcular el valor para un paciente, en forma individual. Esto es, con base en la investigación y experiencia previa, un paciente particular podría tener parámetros que difieran de los esperados. Por otra parte, la variación intraindividuo incluye la medición de la variación que está involucrada en la concentración farmacológica cuantitativa o en la respuesta y en los cambios aleatorios de los valores de los parámetros de pacientes sobre el tiempo. De hecho, la variación en la especificación del modelo podría incrementarse porque los cálculos matemáticos de los valores de parámetros predictores y regímenes de dosificación están sobresimplificados en la variación intrasujeto. La habilidad para diseñar regímenes iniciales apropiados depende de la adecuada estimación de los valores del parámetro promedio de una población particular de pacientes. Sin embargo, se emplea una técnica de retroalimentación mientras se obtienen las mediciones de las concentraciones de un fármaco o la respuesta en el ensayo inicial, entonces esta información específica del paciente puede ser combinada con la información previa de los

valores promedios de las varianzas y de la variación intrasujeto.

La información obtenida en otras poblaciones y los datos específicos de pacientes pueden ser combinados para predecir el valor del parámetro más probable para un paciente individual de las concentraciones observadas, así como de respuestas. La derivación matemática de este último procedimiento está basada en el teorema de Bayes para probabilidades condicionales. La mayor fortaleza en el análisis de poblaciones es la información útil que puede ser extraída de datos dispersos obtenidos de muestras sanguíneas y la monitorización farmacológica durante los estudios de rutina de seguridad y eficacia conducidos durante el desarrollo de un fármaco. Los resultados de estos análisis dan lugar a modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos integrados que ayudan al clínico durante el inicio y durante el ajuste de regímenes terapéuticos. En algunos casos, es posible desarrollar sistemas de control de asa cerrada que monitoricen la concentración de un fármaco o proporcionen una respuesta automática para ajustar la tasa de administración del mismo.⁴

Métodos para estimar los parámetros de poblaciones

Existen diferentes métodos para estimar los parámetros de poblaciones. Dentro de éstos, destacan:

1. El método de datos agrupados naive (Naive Pooled Data Method-NPD).
2. El método de dos estadios estándar (Standard two-stage method-STS).
3. El método de primer orden (NONMEM) para análisis de modelos de efectos mixtos no lineales (*Nonlinear mixed effects model*).

Todos los métodos están basados en la creación de modelos matemáticos en donde se pueden extrapolar los datos obtenidos de pacientes. El método NPD es inferior a los otros métodos para estimar los parámetros del modelo tipo Michaelis-Menten de datos farmacocinéticos clínicos de rutina y para estimar los parámetros de un modelo biexponencial de datos farmacocinéticos experimentales. El méto-

do STS es comparable al NONMEM, pero algunas veces inferior a éste en lo que se refiere a la estimación de los parámetros de efecto mixto y los parámetros de efecto aleatorio intraindividuo.

El método NONMEM comprende un programa de computadora que proporciona estimaciones precisas de los parámetros farmacocinéticos de la población tanto de estudios de simulación como de datos clínicos.^{5,6} Este abordaje para análisis de datos aplica la información obtenida durante las fases III y IV de ensayos clínicos para identificar más rápidamente poblaciones que tienen alto riesgo de toxicidad debido a parámetros farmacocinéticos alterados. Además este método es superior al STS para estimar los parámetros de efecto aleatorio interindividuo.

Recomendaciones para el diseño de estudios que determinan el perfil farmacocinético de una población:

1. Las muestras deben ser obtenidas en puntos de tiempo elegidos de manera aleatoria para cada individuo y no de acuerdo a un esquema de protocolo experimental rígido.
2. Se deben obtener por lo menos 4 muestras en cada persona dependiendo del número de parámetros farmacocinéticos por estimar. Sin embargo, los datos que provienen de una sola muestra por persona, son capaces de proporcionar una información adicional cuando se combinan con más datos.
3. Se deben incluir un mínimo de 50 a 100 personas quienes deben representar a los pacientes que recibirán el fármaco con propósitos terapéuticos. Esto mejora las estimaciones de variación interindividuo.
4. Los sujetos pueden recibir una variedad de fármacos concomitantes y la dieta no debe restringirse, dado que el análisis cuidadoso de estos datos proporcionan información sobre una variedad de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento.⁷

Los estudios pilotos diseñados de modo adecuado, permiten identificar poblaciones con alto riesgo de toxicidad causada por la farmacocinética alterada y proporcionar por lo menos una cuantifi-

cación inicial de la magnitud de dicha alteración, lo cual reduce el riesgo de daño en pacientes expuestos a nuevos fármacos.

Por otra parte, la cinética poblacional en la etapa previa a la salida del fármaco al mercado, implica que se deben tener ensayos específicos y sensibles capaces de medir tanto el fármaco como su metabolito de relevancia clínica. De tal forma, que los estudios preliminares deben demostrar alguna correlación entre el fármaco o su metabolito y efectos clínicamente relevantes como eficacia o toxicidad. Si no existe correlación, la cinética del fármaco es irrelevante. Además se debe establecer la principal vía metabólica del fármaco en el hombre, así como el modelo básico que describe su cinética (lineal frente a no lineal). Los estudios de cinética poblacional de tipo observacional, permiten incrementar el conocimiento del fármaco, pero de ninguna manera pretenden sustituir la evaluación preclínica de la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento en un paciente especial. Por último, se debe recordar que en estudios de poblaciones, el control de las variables de confusión debe ser aún más estricta, ya que las variables como el índice de masa corporal, género, edad, estado fisiopatológico, genética, factores ambientales y tratamiento concomitante con otros fármacos, influyen sobre los parámetros farmacocinéticos.

En conclusión, es indispensable que se realicen estudios farmacocinéticos en poblaciones de pacientes que servirán como blanco de tratamiento, con un amplio espectro de pacientes y diferentes estados de la enfermedad, ya que los resultados servirán como guía para el manejo del medicamento por parte del clínico.

Referencias

1. **Sheiner IB, Beal SL.** Bayesian individualization of pharmacokinetics; simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci* 1982;71:1344-8.
2. **Sheiner LB, Beal SL.** Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Monoexponential model; routine clinical pharmacokinetic data. *J of Pharmacokin and Biophar* 1983;11:303-319.
3. **Vozech S, Katz C, Steiner V, et al.** Population pharmacokinetic parameters in patients with oral mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23: 445-51.

4. **Ludden TM.** Population pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1988;28:1059-1063.
5. **Sheiner LB, Rosertberg B, Marathe W.** Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5:445-49.
6. **Sheiner LB, Rosertberg B, Melmon KL.** Modeling of individual pharmacokinetics for computer aided drug dosage. *Comput Biomed Res* 1972;4:41-459.
7. **Grasela TH, Antal EJ, Townsend RJ, et al.** An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I: Comparison of methodologies. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:605-612.