

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO Y ADMINISTRACIÓN EXTRAVASCULAR; ERRORES COMUNES EN EL CÁLCULO Y LA INTERPRETACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

REUTEMANN, S. H.¹ & FORMENTINI, E. A.²

RESUMEN

Un estudio farmacocinético tiene por objeto conocer el comportamiento de una molécula una vez que esta ha sido introducida en un organismo. Por definición, la farmacocinética estudia la velocidad a la que se producen los procesos de absorción, distribución y eliminación y que son expresados matemáticamente en términos de constantes de velocidad. Los estudios farmacocinéticos conducidos por las vías intravascular y extravascular son complementarios. El estudio de la distribución y la eliminación de un medicamento se realiza a partir de los perfiles obtenidos tras su administración intravascular, mientras que la administración extravascular permite estimar el orden y la velocidad del proceso de absorción y la fracción de la dosis administrada que ha ingresado al organismo. En este artículo se presentan los errores que corrientemente se cometen al calcular e interpretar los parámetros farmacocinéticos obtenidos en un estudio extravascular sin considerar la información generada por un estudio intravascular. Por otra parte, la importancia de los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de un estudio intravascular en el diseño de los regímenes terapéuticos es discutida.

Palabras clave: farmacocinética, terapéutica, intravascular, extravascular, regímenes terapéuticos.

SUMMARY

Pharmacokinetic analysis and extravascular drug administration; common errors in the calculation and interpretation of the kinetic parameters

A pharmacokinetic study aims at the knowledge of the behaviour of a molecule once it has been introduced in the organism. By definition, pharmacokinetics investigates the rate at which the processes of absorption, distribution and elimination take place, and how these processes are expressed mathematically in terms of rate constants. The pharmacokinetic trials performed by intravascular and extravascular administration of any drug are complementary, since the study of the distribution

1.- Alumna de la carrera de Medicina Veterinaria. Pasante de la Cátedra Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias, UNL. Kreder 2805. (3080) Esperanza, provincia de Santa Fe. Tel: (03496) 420639.

2.- Doctor en Ciencias Veterinarias. Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNL.

Manuscrito recibido el 7 de abril de 2004 y aceptado para su publicación el 4 de agosto de 2004.

and the elimination of the drug is carried out from the plasma concentration profiles obtained after intravascular administration, while the extravascular administration of a drug allows to estimate the order and the rate of the absorption process and the fraction of the administered dose that reaches the systemic circulation. In this article are presented the common errors that currently occur when the pharmacokinetic parameters obtained from an extravascular study are calculated and interpreted without consideration of the information generated by the intravascular study. Moreover, the importance of the pharmacokinetic parameters obtained from an intravascular study in the development of therapeutic dosage regimens will be discussed.

Key words: pharmacokinetics, therapeutics, intravascular, extravascular, dosage regimens

INTRODUCCIÓN

El objetivo de un estudio farmacocinético es llegar a conocer el comportamiento de una molécula con actividad farmacológica una vez que esta es introducida en el organismo.

Por definición, la farmacocinética tiene como objeto el estudio de las velocidades con que se producen los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco, por lo que necesariamente estos deben ser expresados en términos matemáticos (Gibaldi & Perrier, 1975).

En resumen, un estudio farmacocinético es la explicación de un fenómeno biológico complejo, como lo es la interacción entre una molécula y un organismo viviente mediante una expresión matemática. Esta aproximación se realiza en forma determinista de dos maneras:

a- De una manera meramente descriptiva; realizando el ajuste de los datos experimentales mediante el empleo de modelos exponenciales.

b- De una manera mecanicista; analizando los datos experimentales mediante el empleo de modelos compartimentales.

Los primeros priorizan la descripción y la simulación de los datos experimentales, mientras que los segundos, generan además información acerca de la mecánica de

los procesos de absorción, distribución y eliminación; es decir explican el comportamiento de la molécula en el organismo. Por esta razón los parámetros estimados deben necesariamente poseer una interpretación fisiológica, de lo contrario no generan ningún tipo de conocimiento (Rescigno, 2001).

No obstante lo anterior, al momento de realizar un estudio farmacocinético se comete el error de sobreestimar la información generada por un estudio de administración extravascular (EV) con respecto a un estudio intravascular (IV). Estos últimos son difíciles de hallar en la literatura y la mayoría de las veces solo son utilizados para generar escasa e incompleta información acerca del comportamiento farmacocinético de una molécula. En este artículo se discutirán los errores y las trampas en las que se cae cuando se reportan e interpretan los resultados de un estudio farmacocinético EV sin considerar el comportamiento farmacocinético de la molécula tras su administración IV.

INFORMACIÓN GENERADA POR UN ESTUDIO EXTRAVASCULAR

Área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo

El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo o *ABC*,

es quizás la información más robusta que podemos obtener a partir de un estudio conducido por vía EV.

El valor de la misma puede ser calculado a partir de los datos experimentales por medio del método trapezoidal (Baggot, 1977) o por ajuste de los datos mediante modelos exponenciales. El valor del ABC es determinado por el aclaramiento corporal o clearance total (Cl_T), la dosis administrada (D) y la fracción de la dosis que ingresó a la circulación sistémica o biodisponibilidad (F), tal como se presenta en la siguiente expresión:

$$ABC = \frac{F \times D_{ev}}{Cl_T}$$

donde D_{ev} es la dosis administrada por vía EV. Si el sistema se comporta en forma lineal, el valor del ABC se incrementará en forma proporcional a la cantidad de medicamento ingresada al organismo. Este principio da lugar al método de cálculo de F , tal como se lo presenta a continuación:

$$F = \frac{D_{iv} \times ABC_{ev}}{D_{ev} \times ABC_{iv}}$$

donde ABC_{ev} y ABC_{iv} son los valores de las ABC s obtenidas tras las administraciones EV e IV respectivamente y D_{ev} y D_{iv} son las dosis administradas por las vías EV e IV respectivamente. Cuando las dosis EV e IV son idénticas, estas pueden ser suprimidas de la ecuación.

Muchas veces se reporta el cálculo del valor de F utilizando el valor de la semivida de la fase terminal ($T_{1/2}$) como factor de corrección tal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$F = \frac{D_{iv} \times ABC_{ev} \times T_{1/2iv}}{D_{ev} \times ABC_{iv} \times T_{1/2ev}}$$

donde $T_{1/2ev}$ y $T_{1/2iv}$ son las semividas de la fase terminal observadas tras las adminis-

traciones EV e IV respectivamente. Este método de cálculo debe utilizarse únicamente cuando los valores de $T_{1/2}$ son diferentes debido a una modificación del valor del Cl_T ya sea por patología hepática o renal o saturación de los sistemas de metabolización/eliminación (Riviere, 1988).

El valor del ABC_{ev} permite estimar la biodisponibilidad relativa de un fármaco que es administrado en una misma especie por vía EV como dos formulaciones farmacéuticas diferentes. Sin embargo en ausencia del valor del ABC_{iv} el ABC_{ev} no permite estimar el valor de F luego de la administración EV del fármaco.

Constante de absorción de primer orden

Asumiendo que la absorción se produce mediante una cinética de primer orden, la constante que rige este proceso o k_a puede ser estimada por medio del método de las residuales (Gibaldi & Perrier, 1975) o bien por regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados. Sin embargo k_a es solamente una constante de primer orden de absorción aparente y representa la constante de velocidad que rige el proceso de desaparición del medicamento desde el sitio de administración/absorción (Notari, 1987).

Cada vez que un fármaco es administrado por vía EV debe considerarse la existencia de un proceso competitivo de pérdida de medicamento en el sitio de absorción (Wagner, 1983). De acuerdo al sitio desde donde se produce la absorción, una fracción de la dosis puede ser eliminada, biotransformada (administración digestiva o parenteral) o simplemente puede permanecer depositada en el sitio de inyección. De acuerdo a lo anterior, k_a es la resultante de la siguiente expresión:

$$k_a = k_{00} + k_{01}$$

donde k_{00} es la constante de primer orden de pérdida de medicamento desde el sitio de absorción y k_{01} es la constante de primer orden de ingreso a la circulación sistémica o la verdadera constante de absorción. El modelo de desaparición de medicamento desde el sitio de absorción con presencia de una reacción competitiva de eliminación/degradación en un modelo bicompartimental abierto se presenta en la figura 1.

El conocimiento de los valores de k_{00} y k_{01} permite calcular el valor de F según la siguiente expresión:

$$F = \frac{k_{01}}{k_a} = \frac{k_{01}}{k_{00} + k_{01}}$$

A partir de ésta, se deduce que si el valor de F es cercano a la unidad, entonces el valor de k_{00} tenderá a cero y el valor de k_a se corresponderá con el valor de k_{01} . De allí que el valor de k_a calculado a mediante el método de las residuales solamente expresa la siguiente información:

$$k_a = \frac{k_{01}}{F}$$

por lo tanto el valor de k_{01} a partir de un

estudio EV debe estimarse con la siguiente relación:

$$k_{01} = F \cdot k_a$$

para lo cual debemos disponer del valor de F , el que solo puede ser estimado a partir del conocimiento del *ABC* obtenida tras la administración IV del fármaco.

Constante de eliminación de la fase terminal o de disposición

Cuando un fármaco es administrado por vía oral o por otra vía EV, la constante de primer orden aparente de la fase terminal o de disposición (k_d) es la constante real de eliminación del organismo cuando esta presenta un valor idéntico al que se observa tras una administración IV o (λ_z) (figura 2 A). Siendo este valor el resultado de la interacción de los procesos de distribución, redistribución y eliminación (Baggot, 1977). La naturaleza híbrida de este parámetro es mostrada en la siguiente ecuación para un modelo bicompartimental abierto:

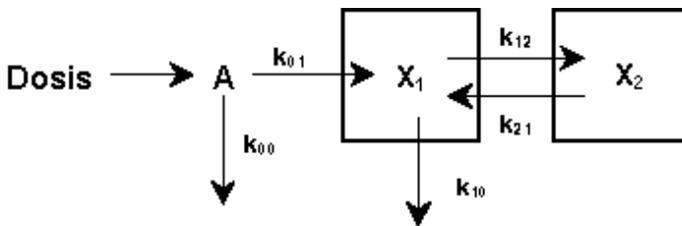


Fig. 1. Representación de un modelo de dos compartimientos con administración extravascular y existencia de un proceso competitivo de pérdida de fármaco desde el sitio de administración/absorción, en donde A es la cantidad de fármaco presente en el sitio de administración/absorción; k_{00} y k_{01} son las constantes de primer orden aparente de pérdida y de ingreso a la circulación general respectivamente; X_1 y X_2 son las cantidades de fármaco presentes en los compartimientos central y periférico respectivamente y k_{12} , k_{21} y k_{10} son las constantes de primer orden aparente de distribución, redistribución y de eliminación respectivamente.

$$k_D = 0.5 \cdot \left[(k_2 + k_3 + k_0) - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_0)^2 - 4 \cdot k_2 \cdot k_0} \right]$$

donde k_{12} , k_{21} y k_{10} son las constantes de primer orden de distribución, redistribución y eliminación respectivamente.

Sin embargo, cuando se administran formulaciones de lenta liberación/disolución, la constante de velocidad de primer orden que rige el ingreso del medicamento a la circulación general (k_{01}) es menor a k_D y por lo tanto k_{01} pasa a ser la velocidad limitante del sistema dando lugar al fenómeno de *flip-flop*.

Este fenómeno se distingue porque siendo el valor de k_D menor al valor de (λz) la semi-vida calculada a partir de k_D es mayor a la estimada a partir de (λz) . En este caso el valor estimado de k_D constituye el verdadero valor k_{01} tal como se presenta en la figura 2 B.

No obstante lo anterior, la semivida calculada a partir de k_D es siempre una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) en tanto que permite estimar el tiempo en el que la mayoría del

medicamento ha sido eliminado el organismo, la que a los fines prácticos se considera como $4 \times T_{1/2}$. Su utilidad reside en el cálculo de los intervalos de dosificación y en la estimación de los tiempos de retirada de los medicamentos en los animales destinados a consumo.

Sin embargo, el conocimiento de la presencia de un fenómeno de *flip-flop* permite distinguir entre la lenta eliminación de una molécula desde el organismo y el efecto de una formulación. Esto último es de utilidad en la evaluación de formulaciones de larga acción en la etapa de desarrollo farmacéutico.

Concentración plasmática máxima y tiempo al que esta se alcanza

El tiempo al que la concentración máxima de medicamento en plasma (C_{\max}) es alcanzada o T_{\max} , es considerado muchas veces como un parámetro de referencia para estimar en forma relativa la velocidad de

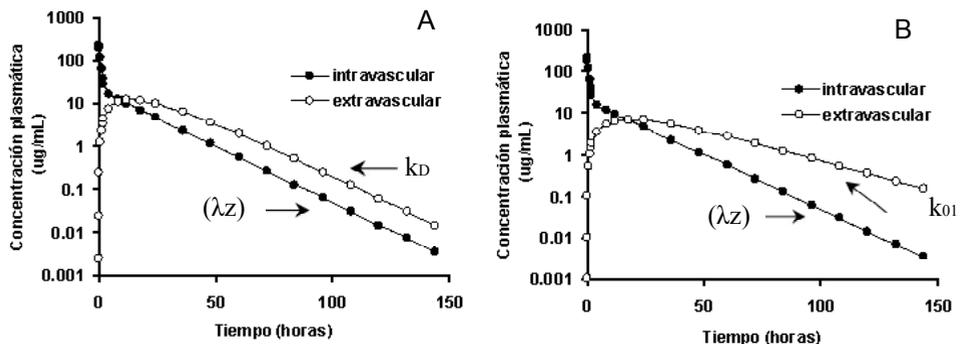


Fig. 2. Interpretación de la constante de primer orden aparente de disposición (k_D) calculada luego de la administración extravascular de un fármaco basada en el valor del mismo parámetro (λ) estimado tras la administración intravascular del mismo fármaco. En A, λ and k_D presentan el mismo valor, mientras que en B el valor de k_D es menor respecto de λ , por lo que la fase terminal del perfil de concentración plasmática es determinado por la constante de primer orden de absorción real o k_{01} .

absorción del mismo. De la misma manera, el valor de C_{\max} es asociado con la magnitud de la cantidad de medicamento que ha ingresado al organismo. Se acepta comúnmente que una rápida absorción de medicamento determina una temprana aparición de T_{\max} y que un elevado valor de C_{\max} implica una gran cantidad de medicamento ingresado al organismo. Pero muchas veces estos conceptos son erróneos.

Para ayudar a la interpretación de estos parámetros se simularon curvas de concentración plasmática mediante un modelo de un compartimiento abierto con presencia de un fenómeno competitivo de pérdida de

medicamento en el sitio de administración/absorción con el programa ADAPT II (D'Argenio Schumitzky, 1997).

El valor de T_{\max} está determinado por el valor de k_a ($k_{00} + k_{01}$) y k_D para un modelo monocompartimental, tal como se presenta en la siguiente relación:

$$T_{\max} = \frac{\ln k_a - \ln k_D}{k_a - k_D}$$

donde ln es logaritmo natural. La única información que puede proporcionarnos este parámetro híbrido es el tiempo en el cual alrededor del 90% de la dosis administrada ha desaparecido desde el sitio de absorción,

Cuadro 1: *Parámetros farmacocinéticos estimados por un estudio de simulación con un modelo de un compartimiento abierto con administración extravascular. Las simulaciones solamente difieren en el valor de la constante de primer orden aparente de absorción.*

Simulación	A	B	C
D_{ev} (mg.kg ⁻¹)	100	100	100
F	1	1	1
V_d (mL.kg ⁻¹)	10	10	10
k_D (h ⁻¹)	0.02	0.02	0.02
k_a (h ⁻¹)	0.1	0.05	0.025
k_{01} (h ⁻¹)	0.1	0.05	0.025
$T_{1/2\ 01}$ (h)	6.93	13.86	27.72
Cl_T (mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	0.2	0.2	0.2
ABC (mg.h.mL ⁻¹)	500	500	500
T_{\max} (h)	20.12	30.54	44.63
C_{\max} (mg.mL ⁻¹)	6.69	5.43	4.10

D_{ev} es la dosis extravascular; F es la fracción de la dosis administrada que ingresa a la circulación sistémica sin modificar; V_d es el volumen de distribución aparente; k_D es la constante de primer orden aparente de la fase terminal o de disposición; k_a es la constante de primer orden aparente de desaparición del fármaco desde el sitio de administración/absorción; k_{01} es la constante de primer orden aparente de ingreso a la circulación general o absorción real; $T_{1/2\ 01}$ es su vida media, Cl_T es el aclaramiento corporal o clearance total; ABC es el área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo; T_{\max} es el tiempo al que se produce la máxima concentración plasmática y C_{\max} es la máxima concentración plasmática.

lo cual incluye tanto el medicamento que ha ingresado al organismo como el que se ha perdido desde el sitio de absorción.

Si el sistema se comporta en forma lineal, los valores de Cl_T y de volumen de distribución (V_d) permanecen invariables y no son modificados por la vía de administración

empleada. Por otra parte, en ausencia de un efecto de *flip-flop*, k_D presenta el mismo valor que k_a y si el valor de F también permanece constante entonces solamente el valor de T_{max} se incrementa cuando el valor de k_a disminuye, mientras que el valor de C_{max} deja de mantener una relación lineal

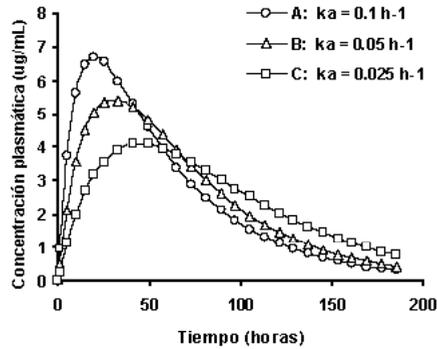


Fig. 3. Perfiles de concentración plasmática de un fármaco obtenidos tras su administración extravascular. Los perfiles fueron simulados usando un modelo de un compartimento en el cual D_{ev} , F , Cl_T , V_d y k_D permanecieron invariables y solo difirieron en los valores de k_a .

Cuadro 2: Parámetros farmacocinéticos estimados por un estudio simulación con un modelo de un compartimento abierto luego de una administración extravascular. Las simulaciones solamente difieren en el valor de la biodisponibilidad sistémica.

Simulación	A	B	C
D_{ev} (mg.kg ⁻¹)	100	100	100
F	1	0.5	0.25
V_d (mL.kg ⁻¹)	10	10	10
k_D (h ⁻¹)	0.02	0.02	0.02
k_a (h ⁻¹)	0.05	0.05	0.05
k_{01} (h ⁻¹)	0.05	0.025	0.0125
$T_{1/2\ 01}$ (h)	13.86	27.72	55.44
Cl_T (mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	0.2	0.2	0.2
ABC (mg.h.mL ⁻¹)	500	250	125
T_{max} (h)	30.54	30.54	30.54
C_{max} (mg.mL ⁻¹)	5.43	2.71	1.36

Todos los símbolos fueron explicados al pie del Cuadro 1.

con la cantidad de medicamento ingresado al organismo. Esto se demuestra porque los valores de las *ABCs* permanecen invariables tal como se presenta en el Cuadro 1. Lo explicado anteriormente está representado gráficamente en la figura 3.

En consecuencia, siendo el valor de k_{01} dependiente del valor de F , si el valor de F disminuye, entonces el valor del *ABC*

también disminuye, pero los valores de k_a y T_{max} permanecerán invariables. En este caso el valor de C_{max} guardará relación lineal con los valores de las *ABCs*, las cuales reflejarán la cantidad de medicamento ingresado al organismo tal como se presenta en el Cuadro 2. Lo explicado anteriormente es presentado en forma gráfica en la figura 4.

En presencia de un fenómeno de *flip-flop*

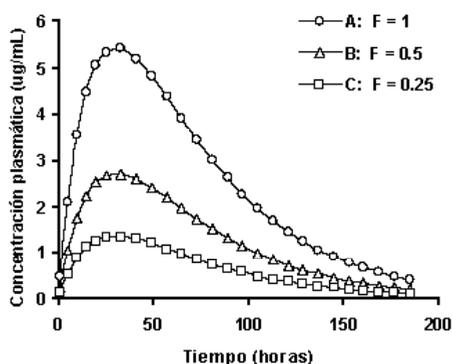


Fig. 4. Perfiles de concentración plasmática de un fármaco obtenidos tras su administración extravascular. Los perfiles fueron simulados usando un modelo de un compartimiento en el cual D_{ev} , Cl_T , V_d , k_a y k_D permanecieron invariables y solo difirieron en los valores de F .

Cuadro 3: Parámetros farmacocinéticos estimados por un estudio simulación con un modelo de un compartimiento abierto luego de una administración extravascular. Las simulaciones solamente difieren en la presencia o la ausencia de un fenómeno de *flip-flop*.

Simulación	A	B
D_{ev} (mg.kg ⁻¹)	100	100
F	1	1
V_d (mL.kg ⁻¹)	10	10
k_D (h ⁻¹)	0.02	0.02
k_a (h ⁻¹)	0.05	0.01
k_{01} (h ⁻¹)	0.05	0.01
$T_{1/2 01}$ (h)	13.86	69.3
Cl_T (mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	0.2	0.2
<i>ABC</i> (mg.h mL ⁻¹)	500	500
T_{max} (h)	30.54	69.31
C_{max} (mg.mL ⁻¹)	5.43	2.50

Todos los símbolos fueron explicados al pie del Cuadro 1.

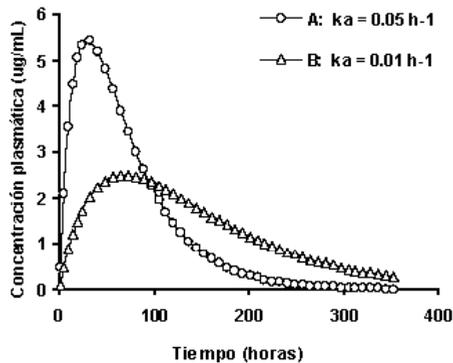


Fig. 5. Perfiles de concentración plasmática de un fármaco obtenidos tras su administración extravascular. Los perfiles fueron simulados usando un modelo de un compartimiento en el cual D_{ev} , Cl_T , V_d y k_D permanecieron invariables y solo difirieron en los valores de k_a . El perfil B es el resultado de un fenómeno de flip-flop.

y siendo el valor de F constante, tanto el valor de T_{max} como el de C_{max} no guardan ninguna relación ni con la velocidad de absorción ni con la cantidad de medicamento ingresado al organismo. Esto es así porque la fase terminal es determinada por la lenta liberación/disolución del medicamento desde el sitio de administración/absorción. Por lo tanto el proceso de absorción es operativo durante todo el tiempo en el que el medicamento es detectado en plasma (Gibaldi, 1991) tal como se presenta en el Cuadro 3. Lo mencionado anteriormente es representado gráficamente en la figura 5.

Todo lo explicado con anterioridad indica que tanto el valor de T_{max} y de C_{max} proveen una información relativa acerca de la velocidad del proceso de absorción y de la cantidad de medicamento ingresado al organismo solamente si el valor de F permanece invariable y si el valor de k_D es idéntico al valor de k_a , con lo cual se concluye que k_a y los valores de T_{max} y C_{max} solo pueden ser interpretados de manera objetiva en conocimiento del valor de F .

Discriminación de compartimientos

Una vez ingresadas a la circulación

sistémica, las moléculas de medicamento presentan cierto grado de difusión desde el compartimiento central hacia ciertos tejidos y órganos. El comportamiento farmacocinético de la Gentamicina constituye un interesante ejemplo porque debido a sus características físico químicas (base fuerte) esta se encontraría en plasma solamente en su forma ionizada lo que en teoría determinaría su pobre difusión a través de las membranas biológicas.

No obstante, tras su administración IV, esta presenta una disposición plasmática que puede ser descrita por un modelo de ajuste biexponencial, el que es asociado con la existencia de un proceso de distribución y un proceso de eliminación (Baggot, 1977). Esto es explicado entre otras cosas porque la Gentamicina exhibe una afinidad selectiva por el tejido renal (Prescott & Baggot, 1988).

En concordancia con lo mencionado anteriormente, la mayoría de los fármacos que son administrados por la vía IV presentan la existencia de al menos dos compartimientos: central y periférico (figura 6 A). Sin embargo cuando las mismas moléculas son adminis-

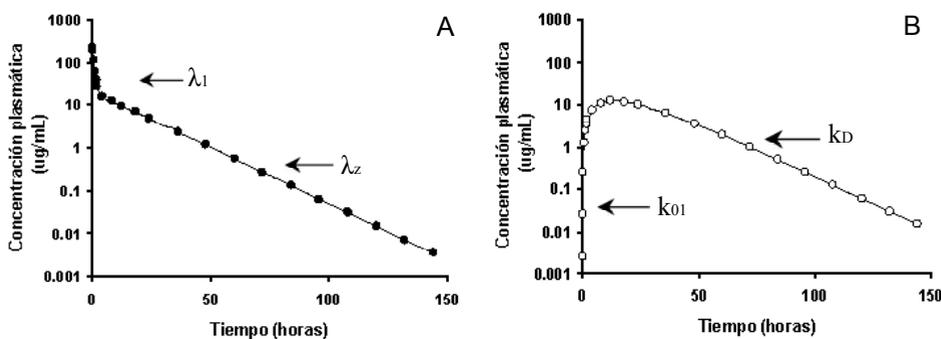


Fig 6. Fenómeno de “desvanecimiento de un término exponencial” observado luego de la administración extravascular de un fármaco. En A se muestra una gráfica semilogarítmica de un perfil de concentración plasmática de un fármaco administrado por vía intravascular. Este perfil necesita ser ajustado con dos ecuaciones exponenciales, una que describa las fases de distribución (λ_1) y otra que describa la fase de eliminación (λ_2). Sin embargo en B, la gráfica semilogarítmica de un perfil de concentración plasmática del mismo fármaco administrado por vía extravascular nos muestra que el término exponencial que describe la fase de distribución se ha “desvanecido” y solamente pueden ser distinguidas las fases de absorción (k_a) y de disposición (k_p).

tradas por la vía EV, a menudo no es posible distinguir la fase de distribución mediante inspección visual del perfil de concentración plasmática (figura 6 B).

Como consecuencia de lo anterior, el perfil plasmático EV puede ser descrito con el siguiente modelo biexponencial:

$$C_p = C_1 \cdot e^{-k_D \cdot t} - C_2 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

donde C_p es la concentración plasmática a un tiempo determinado, C_1 y C_2 son los coeficientes asociados al modelo, e es la base de los logaritmos naturales y t es el tiempo.

Este fenómeno que se denomina desvanecimiento del término exponencial asociado a la fase de distribución (Notari, 1987), y se debe a que la velocidad del proceso de distribución es mayor que la velocidad de absorción del medicamento.

El modelo biexponencial descrito an-

teriormente muchas veces es erróneamente interpretado como que el organismo tras una administración EV se comporta como un único compartimento en donde el fármaco se encuentra distribuido en forma uniforme y homogénea, cuando en realidad el proceso de distribución está siendo operativo pero se encuentra solapado por el proceso de absorción. Esto fue demostrado por Loo & Riegelman (1968) cuando aplicaron el concepto de modelo bicompartimental para discriminar el orden del proceso de absorción a partir de perfiles EV que podían ser descritos por un modelo biexponencial, pero que tras una administración IV exhiben una fase de distribución y una fase de eliminación.

Debe tenerse en cuenta que la discriminación del mínimo número de compartimentos necesario para explicar el comportamiento farmacocinético de una molécula solo puede realizarse a partir del análisis de un perfil plasmático obtenido tras una administra-

ción IV.

Aclaramiento corporal

El aclaramiento corporal o clearance total (Cl_T) debe interpretarse como la fracción del volumen sanguíneo que es depurado de medicamento a través de su pasaje por los tejidos por unidad de tiempo. El volumen sanguíneo está representado por el débito cardíaco y la fracción depurada es definida como coeficiente de extracción (E) (Labaune, 1987) según el siguiente modelo:

$$Cl_T = E \times Q$$

donde Q es el débito cardíaco expresado como volumen sanguíneo/peso corporal/tiempo calculado por alometría como $180 \times \text{peso corporal (kg)}^{-0.19}$. Para calcular el Cl_T basta establecer la relación entre la cantidad de medicamento eliminado y el ABC obtenida tras su administración IV. Cuando el tiempo posadministración tiende a infinito, entonces la cantidad de medicamento eliminada es igual a la cantidad de medicamento ingresada al organismo. Por lo anterior, para calcular el Cl_T debe establecerse la razón entre la D_{iv} y el ABC_{iv} obtenida según la siguiente relación:

$$Cl_T = \frac{D_{iv}}{ABC_{iv}}$$

El Cl_T puede estimarse a partir de un estudio EV solo y solo conociendo previamente el valor de F o si se tiene la certeza de que F es igual a la unidad tal como lo expresa la siguiente relación:

$$Cl_T = \frac{F \times D_{ev}}{ABC_{ev}}$$

donde $F = 1$. En base a lo expuesto si el valor de F es menor a la unidad el valor calculado corresponderá a la siguiente expresión:

donde el valor calculado estará sobredimensionado con respecto al verdadero valor del Cl_T y no constituye ninguna información acerca de la capacidad depuradora del organismo.

$$\frac{Cl_T}{F} = \frac{D_{ev}}{ABC_{ev}}$$

Volumen de distribución

El volumen de distribución puede ser definido como el factor de proporcionalidad que multiplicado por la concentración de medicamento medida en plasma a un tiempo determinado permite calcular la cantidad de medicamento presente en el organismo a ese tiempo (Notari, 1987). Como acabamos de mencionar, la mayoría de los medicamentos tras su administración EV presentan un perfil plasmático en donde la fase de distribución no puede ser distinguida y solo se distinguen una fase de absorción y una de eliminación. Este tipo de perfil puede ser ajustado con la ecuación de Batteman:

$$C_p = \frac{F \cdot D_{ev} \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_D)} \cdot e^{-k_D \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}$$

donde V_d es el volumen de distribución que actúa como factor de proporcionalidad para convertir la cantidad de medicamento administrado en una concentración plasmática. Nótese que en la ecuación de Batteman está implícito el concepto de pérdida de medicamento desde el sitio de administración ya que el valor de F multiplicado por la D_{ev} estima la cantidad de medicamento que ingresó a la circulación general, por lo tanto el valor estimado de k_a es en realidad k_{01} .

Cuando se conoce el verdadero valor de F , el V_d estimado por este modelo es idéntico al volumen de distribución de la fase terminal o volumen de área ($V_{d(\text{area})}$) obtenido tras la administración IV. Esto demuestra que el proceso de distribución está siendo operati-

vo aunque no pueda ser discriminado por inspección visual del perfil EV. El error que comúnmente se comete es calcular el valor del $V_{d(\text{area})}$ a partir de un perfil extravascular usando el siguiente método de cálculo:

$$V_{d(\text{area})} = \frac{Cl_T}{k_D}$$

Pero esta ecuación sólo es aplicable cuando se emplean los valores de k_D (λ) y Cl_T estimados tras el análisis de un perfil IV.

Como mencionamos, el Cl_T calculado a partir de un perfil extravascular o $Cl_{T(\text{ev})}$ es en realidad Cl_T/F , y cuando el valor de F es menor a la unidad el valor del Cl_T está sobredimensionado. En ese caso, el valor de $V_{d(\text{area})}$ estimado es realidad un valor sobredimensionado que corresponde a la siguiente expresión:

$$\frac{Cl_{T(\text{ev})}}{k_D} = \frac{Cl_T}{F \cdot k_D} = \frac{V_{d(\text{area})}}{F}$$

Por otra parte este método de cálculo da lugar a un falso valor de $V_{d(\text{area})}$ cuando un fenómeno de *flip-flop* está siendo operativo y el valor de k_D es en realidad k_{01} .

En base a lo expuesto podemos afirmar que a partir de un estudio farmacocinético EV la única información que podemos llegar a generar con cierto grado de exactitud en presencia de la información obtenida en un estudio IV es la que se refiere al único proceso que está ausente en una administración IV, es decir la absorción, ya que el orden y la velocidad de este proceso no es modificado por los fenómenos de distribución, redistribución y eliminación.

INFORMACIÓN GENERADA POR UN ESTUDIO INTRAVENOSO

Consideraremos aquí la información que puede generarse a partir del perfil plasmático obtenido tras su administración IV y su aná-

lisis farmacocinético mediante un análisis compartimental.

a- El valor del *ABC* correspondiente al 100% de biodisponibilidad biológica ($F = 1$).

b- Los valores de las constantes de primer orden de distribución (k_{12}), redistribución (k_{21}) y eliminación (k_{10}), y que permiten el cálculo del resto de los parámetros farmacocinéticos.

c- El valor del aclaramiento corporal o clearance total (Cl_T).

d- La verdadera constante de primer orden de eliminación del organismo o λ_z .

e- El valor del volumen aparente de distribución al estado de equilibrio estacionario ($V_{d(\text{ss})}$) y al estado de pseudoequilibrio estacionario o $V_{d(\text{area})}$.

Esta información es importante no sólo para conocer el comportamiento de un medicamento en el organismo y la correcta interpretación de los resultados obtenidos tras la administración EV de un fármaco sino que es indispensable para el diseño de los esquemas terapéuticos.

Estudio farmacocinético y terapéutica

Los estudios intra y extravasculares son complementarios y la información generada a partir de ellos tiene su razón de ser cuando es aplicada al diseño de los esquemas terapéuticos. Para explicar lo anterior presentaremos algunos ejemplos muy conocidos.

Asumiendo que los procesos de absorción y eliminación son de primer orden, el cálculo de la concentración plasmática promedio de un fármaco al estado de equilibrio durante una administración intermitente se estima mediante la siguiente ecuación:

$$\bar{C}_p^\infty = \frac{F \cdot D_{\text{ev}}}{Cl_T \cdot \tau}$$

donde \bar{C}_p^∞ es la concentración plasmática promedio cuando se alcanza el estado de equilibrio durante una administración intermitente luego de un período de administraciones equivalente al de 4 semividas de eliminación (figura 7 A) y τ es el intervalo entre administraciones. Basándonos en la ecuación 18 la dosis necesaria para obtener puede ser calculada mediante la siguiente relación:

$$D_{ev} = \frac{\bar{C}_p^\infty \cdot Cl_T \cdot \tau}{F}$$

En caso de necesitar concentraciones estables a partir de la primera administración (figura 7 B), la dosis de carga o de saturación necesaria para obtener se estima con la siguiente relación:

$$D_{(s)} = D_{(m)} \cdot \frac{1}{f_e}$$

donde $D_{(s)}$ es la dosis de carga o de saturación, $D_{(m)}$ es la dosis de mantenimiento y f_e es la fracción del medicamento eliminada durante el intervalo de dosificación.

Estos ejemplos muestran que para diseñar

un esquema terapéutico es indispensable el conocimiento de ciertos parámetros farmacocinéticos que solo pueden estimarse a partir de un estudio farmacocinético conducido por vía IV.

CONCLUSIÓN

En conclusión, resulta por demás evidente la importancia de un estudio farmacocinético IV, ya que la información obtenida a partir del mismo es la que permite interpretar correctamente el comportamiento de una molécula tras su administración EV. En este sentido, un estudio farmacocinético EV sin la información generada por un estudio IV solo aporta datos que no pueden llegar a ser correctamente interpretados.

Por otra parte, los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de un estudio IV son indispensables para el desarrollo de los esquemas de dosificación, ya que sin conocimiento de los valores de Cl_T y V_d ($V_{d(\text{área})}$)

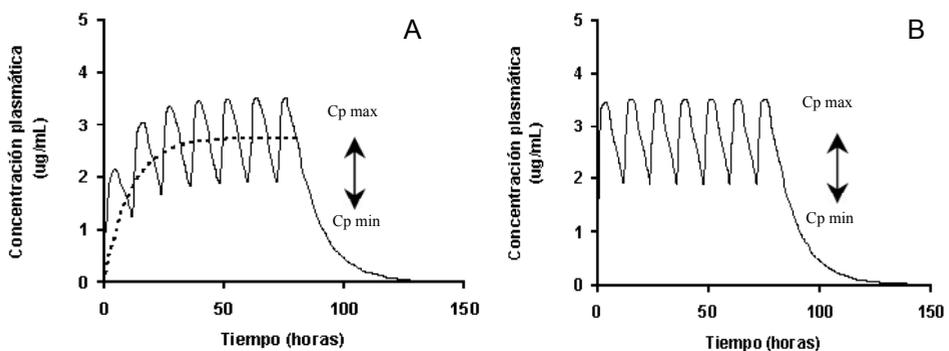


Fig. 7. Perfil de concentración plasmática promedio (línea de puntos) de un fármaco administrado por vía extravascular en forma de dosis múltiples a intervalos regulares. En A, el promedio de concentración plasmática al estado de equilibrio es alcanzado luego de transcurridas cuatro vidas medias. En B, el promedio de concentración plasmática al estado de equilibrio es alcanzado luego de la primera administración de una dosis de carga de saturación.

es imposible realizar una terapéutica eficaz, especialmente cuando se deben obtener concentraciones plasmáticas efectivas ya preestablecidas y evitar los efectos indeseables originados por elevadas concentraciones o la falta de eficacia asociada a la subdosificación.

Resumiendo; un estudio farmacocinético EV sin un estudio IV no puede generar ningún tipo de información objetiva acerca del comportamiento farmacocinético de una molécula.

En segundo lugar los parámetros farmacocinéticos tales como Cl_T , F y k_D deberían ser usados para el diseño de los regímenes terapéuticos. En ese sentido cabe tener siempre presente que un estudio farmacocinético no tiene una razón de ser en si mismo sino que su objetivo final es la terapéutica.

cipes Fondamentaux. Ed. Masson, Paris.

- LOO, J.C.K. & RIEGELMAN, S.** 1968. New method for calculating the intrinsic absorption rate of the drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 57, 918-928.
- NOTARI, R.** 1987. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. Ed. Marcel Dekker Inc., New York.
- PRESCOTT, J. F. & BAGGOT, J. D.** 1988. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Ed. Blakwell Scientific Publications Limited, Oxford.
- RIVIERE, E. J.** 1998. *Veterinary Clinical Pharmacokinetics*. Part II. Modeling. *Compendium Small Animal*. 10, 314-325.
- RESCIGNO, A.** 2001. The rise and fall of compartmental analysis. *Pharmacological Research*. 44, 337-343.
- WAGNER, J.** 1983. *Fundamental of Clinical Pharmacokinetics*. Ed. Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois.

BIBLIOGRAFIA

- BAGGOT, J. D.** 1977. *Principles of Drug Disposition in Domestic Animals: The Basis of Veterinary Clinical Pharmacology*. Ed. Saunders Company, Philadelphia.
- D'ARGENIO, D.Z. & SCHUMITZKY, A.** 1997. *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic System Analysis Software ADAPT II, Biomedical Simulations Resource (BMSR)*. University of Southern California.
- GIBALDI, M. & PERRIER, D.** 1975. *Pharmacokinetics*. Ed. Marcel Dekker Inc., New York.
- GIBALDI, M.** 1991. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. Ed. Lea & Febiger, Pennsylvania.
- GIBBONS G., POKRAS, M. & SEDWICK, C.** 1998 Allometric scaling in veterinary medicine. *Australian Veterinary Practitioner*. 18, 160-164.
- LABAUNE, J. P.** 1987. *Pharmacocinétique; Prin-*