



# Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases

[Concepts and applications of pharmacokinetic parameters: A guide for the classroom]

Jorge Duconge-Soler<sup>1\*</sup>, Víctor Mangas Sanjuan<sup>2</sup>, Gledys Reynaldo Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Escuela de Farmacia, Universidad de Puerto Rico, PO Box 365067, 00936-5067, San Juan, Puerto Rico.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot, Valencia, España.

<sup>3</sup>Departamento de Farmacia, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Calle 222 y 23 Ave. La Coronela, La Lisa, 13600, Habana, Cuba.

\*E-mail: [jorge.duconge@upr.edu](mailto:jorge.duconge@upr.edu)

## Abstract

**Context:** Pharmacokinetic studies play a fundamental role in making informed decisions during the drug development stage and fulfilling regulatory agencies' requirements for drug approval. Disposition profiles of plasma drug concentrations over time can be characterized by using non-compartmental analysis, compartmental and physiological-based modeling. These models allow us to determine the pharmacokinetic parameters that best describe the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) processes.

**Aims:** To develop a conceptual and practical guide for the classroom on the most relevant pharmacokinetic parameters and their applications.

**Results:** The apparent volume of distribution (Vd), systemic drug clearance (CL), bioavailability (F) and elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) are among the most relevant pharmacokinetic parameters discussed in this article. The Vd describes the relationship at equilibrium between the amount of drug in the body and its plasma concentrations after distribution, used to calculate the initial dose to reach the target drug concentration. The CL describes the relationship between plasma drug concentrations and the rate of elimination from the body, allowing calculation of a maintenance dosing rate to maintain an average target concentration at steady-state. The  $t_{1/2}$  is the time required to halve the plasma drug concentration, whereas F is critical to understand the biological performance of the drug formulation.

**Conclusions:** In this teacher's topic text, we emphasize the importance of these parameters for optimizing strategies of model-informed dose individualization. Indeed, they are crucial for predicting systemic drug exposures and how long the drug will last in the body, as well as time to steady state after multiple-dosing regimens.

**Keywords:** bioavailability; clearance; elimination half-life; pharmacokinetic parameters; volume of distribution.

## Resumen

**Contexto:** Los estudios farmacocinéticos juegan un papel fundamental en la toma de decisiones informadas durante la etapa de desarrollo de fármacos y para su aprobación final por las agencias reguladoras. Los perfiles de disposición sistémica del fármaco se caracterizan mediante análisis no-compartmental, modelos compartimental y de base fisiológica, permitiendo determinar los parámetros farmacocinéticos que describen la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

**Objetivos:** Desarrollar una guía conceptual y práctica para el salón de clases sobre los parámetros farmacocinéticos más relevantes y sus aplicaciones.

**Resultados:** El volumen aparente de distribución (Vd), el aclaramiento sistémico (CL), la biodisponibilidad (F) y el tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) están entre los parámetros farmacocinéticos más relevantes discutidos en este artículo. El Vd describe la relación entre la cantidad de fármaco en el cuerpo y sus concentraciones plasmáticas post-equilibrio distributivo y se utiliza para calcular la dosis inicial. El CL describe la relación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y su velocidad de eliminación, lo que permite calcular la dosis para mantener la concentración deseada. El  $t_{1/2}$  es el tiempo necesario para reducir a la mitad su concentración plasmática, mientras que F es fundamental para comprender el rendimiento biológico de la formulación.

**Conclusiones:** En este texto educativo, enfatizamos la importancia de estos parámetros para optimizar las estrategias de individualización de dosis asistida por modelación. Estos parámetros son fundamentales para predecir la exposición sistémica al fármaco y cuánto este durará en el cuerpo, así como el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario después de múltiples dosis.

**Palabras Clave:** aclaramiento; biodisponibilidad; parámetros farmacocinéticos; tiempo de vida media de eliminación; volumen de distribución.

### ARTICLE INFO

Received: July 30, 2022.

Accepted: December 16, 2022.

Available Online: January 30, 2023.

### AUTHOR INFO

ORCID: [0000-0002-5955-3449](https://orcid.org/0000-0002-5955-3449) (JDS)

[0000-0002-2503-3373](https://orcid.org/0000-0002-2503-3373) (VMS)

[0000-0002-1108-3679](https://orcid.org/0000-0002-1108-3679) (GRF)

## INTRODUCCIÓN

Los **parámetros farmacocinéticos** permiten analizar el comportamiento de un fármaco y/o sus metabolitos dentro del organismo y su valor depende de las propiedades físico-químicas del fármaco y de los procesos fisiopatológicos involucrados. Los parámetros farmacocinéticos se pueden clasificar en tres grupos (Rowland y Tozer, 2011):

1. Parámetros de base fisiológica. Están estrechamente relacionados con la anatomía-fisiología corporal y con los mecanismos bioquímicos y fisiológicos de pérdida del fármaco (volumen aparente de distribución y aclaramiento).
2. Parámetros de velocidad. Están vinculados al orden de la reacción (constantes de velocidad).
3. Parámetros derivados al planteamiento cinético (área bajo la curva, tiempo medio de permanencia, tiempo de vida media de eliminación).

## DESARROLLO

### Volumen aparente de distribución

El **volumen aparente de distribución (Vd)** es una medida del volumen de líquido disponible hipotético, necesario para contener toda la cantidad del fármaco, en el caso de que éste estuviese **homogéneamente distribuido** y en la misma concentración que en el torrente sanguíneo (**Fig. 1**).

El **Vd** calculado no tiene un equivalente físico directo, por lo que no puede considerarse un volumen anatómico real. Generalmente se define como un **volumen aparente**, ya que se calcula a partir de la concentración de fármaco en la sangre, una vez alcanzado el equilibrio de distribución. En realidad, la concentración del fármaco varía significativamente entre los distintos tejidos y espacios corporales. No obstante, una vez alcanzado el equilibrio, los cambios temporales de concentración en los distintos tejidos son proporcionales a los cambios observados en la concentración plasmática. El **Vd** se expresa en L o ajustado a los kg de peso corporal (Vd/kg).

El valor del **Vd** se mueve entre márgenes muy amplios, dependiendo de las características de su distribución (Shargel et al, 2005b). Los fármacos que quedan confinados en el compartimento vascular tienen **Vd** similar o ligeramente mayor al volumen

plasmático, que supone alrededor del 4% del peso corporal (**Fig. 2**), mientras que aquellos fármacos que se unen fuertemente a los tejidos periféricos pueden alcanzar **Vd** de hasta 50.000, como es el caso de la quinacrina (**Tablas 1-2**).

### Cálculo del volumen de distribución

El **Vd** de un fármaco se puede calcular utilizando la siguiente ecuación [1]:

$$Vd (L) = \frac{\text{Cantidad de fármaco absorbida (mg)}}{\text{Concentración plasmática del fármaco en equilibrio (mg/L)}} \quad [1]$$

En el caso de que el fármaco se administre por vía intravenosa, la cantidad de fármaco absorbida será igual a la dosis; en el caso de utilizar otra vía de administración la cantidad estará determinada por la biodisponibilidad.

Por ejemplo: Un fármaco se administra por vía intravenosa (*bolus*) a la dosis de 100 mg. Inmediatamente tras la administración se toma una muestra de sangre y se cuantifica la concentración plasmática inicial del fármaco ( $C_p^0$ ), que resulta ser  $C_p^0 = 10 \text{ mg/L}$ . Con estos valores, el **Vd** sería:

$$Vd (L) = 100 \text{ mg} / 10 \text{ mg/L} = 10 \text{ L}$$

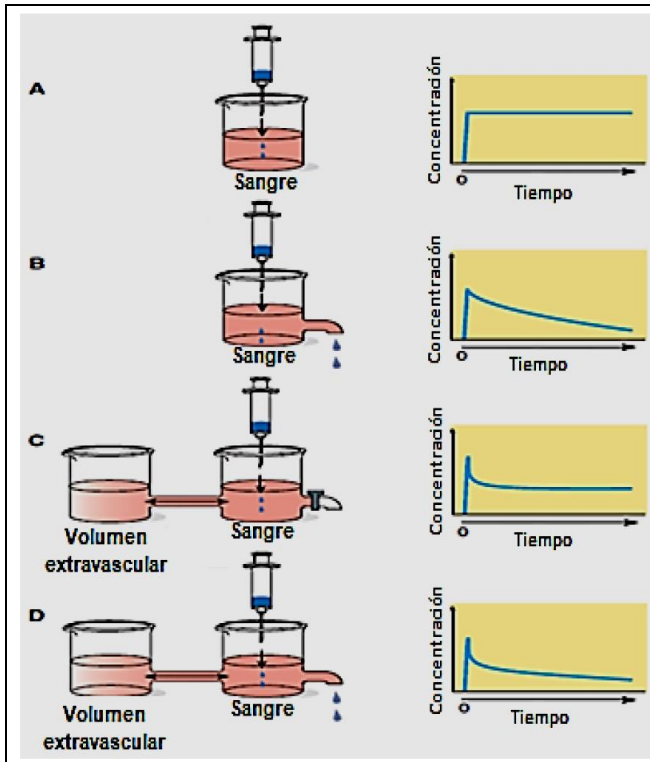
Este cálculo sería válido en el caso más sencillo, para un fármaco administrado en *bolus*, que se distribuyera de forma inmediata en un sólo compartimento cinético.

La **Fig. 3** ilustra una situación más compleja, utilizando el ejemplo de la digoxina. La estimación del **Vd** aparente debe hacerse a partir de la concentración plasmática estimada tras alcanzar el equilibrio de distribución para no subestimar su valor. La  $C_p^0$  utilizado en el cálculo del **Vd** es  $1,4 \mu\text{g/L}$ , que es un valor extrapolado al origen. Este **Vd** se denomina **Vd extrapolado**. De haberse usado el valor real de  $7 \mu\text{g/L}$  a tiempo 0 en la curva, el **Vd** hubiese sido significativamente subestimado.

### Utilidad clínica del Vd

El **Vd** relaciona las cantidades de fármaco en el organismo con las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ). Esta relación puede utilizarse para estimar la **dosis inicial del fármaco** en un tratamiento de múltiples dosis (dosis de choque o de carga), de acuerdo con la ecuación [2].

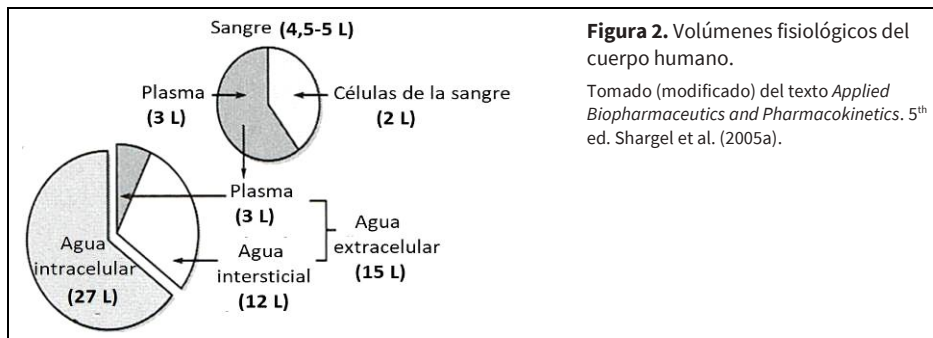
$$\text{Dosis} = Vd \cdot C_p \quad [2]$$



**Figura 1.** Modelos de distribución y eliminación de fármacos.

El efecto de administrar un fármaco a un paciente mediante una inyección intravenosa rápida se puede simular añadiendo una cantidad conocida del fármaco a un recipiente de cristal. En (A) no hay movimiento de fármaco fuera del recipiente, por lo que el gráfico muestra solo una subida pronunciada hasta un máximo seguido de una meseta. En (B), el volumen de líquido se mantiene constante, pero se está renovando constantemente y la gráfica muestra una disminución exponencial tras el aumento brusco de la concentración tras la adición del fármaco al recipiente. Esta situación simularía un modelo de **distribución monocompartimental**. (C) ilustra una situación más compleja en la que el recipiente al que se añade el fármaco está conectado con otro recipiente. El fármaco añadido al compartimento central se equilibra rápidamente con el compartimento periférico y la cantidad de fármaco disminuye exponencialmente a un nuevo estado estable. (D) esquematiza una combinación más realista del mecanismo de salida y equilibrio extravascular. El gráfico resultante muestra una fase de distribución temprana seguida de una fase de eliminación más lenta que simularía un modelo de distribución bicompartmental. El recipiente al que se añade el fármaco (compartimento central) está conectado con otro recipiente (compartimento periférico).

Tomado (modificado) del texto *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. Katzung BG. LANGE™ medical books/ McGraw-Hill Education Co. Inc. Medical Publishing Division (2018).



**Figura 2.** Volúmenes fisiológicos del cuerpo humano.

Tomado (modificado) del texto *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 5<sup>th</sup> ed. Shargel et al. (2005a).

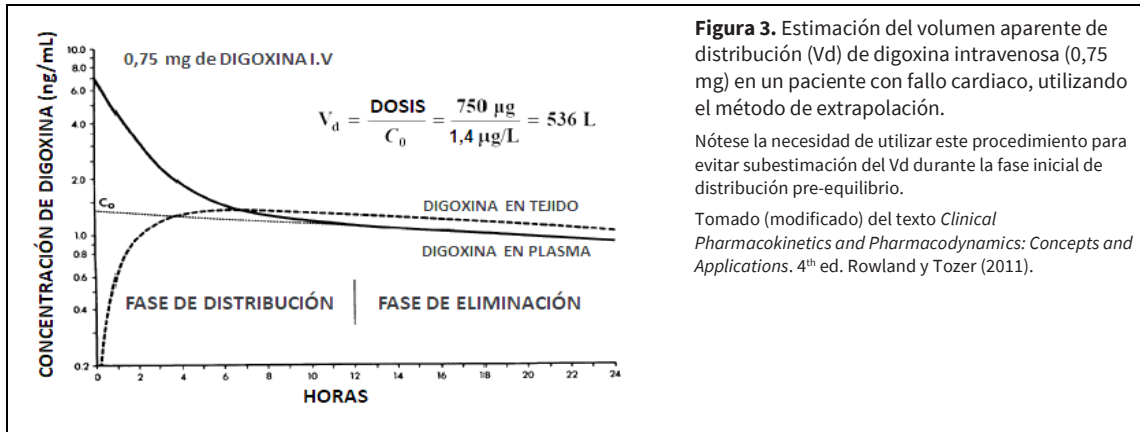
**Tabla 1.** Volúmenes físicos (en L/kg de peso corporal) de algunos compartimentos corporales en los que se pueden distribuir los fármacos.

Volumen (compartimentos)	Ejemplos
<b>Acuoso (Central)</b>	
Volumen líquido total del cuerpo (0,6 L/kg)	Pequeñas moléculas solubles en agua (alcohol, salicilatos)
Líquido del espacio extracelular (0,2 L/kg)	Moléculas solubles en agua de mayor tamaño (gentamicina, warfarina)
Plasma (0,04 L/kg)	Moléculas proteicas grandes (anticuerpos, péptidos)
<b>Periférico</b>	
Grasas, tejido adiposo (0,2 – 0,35 L/kg)	Moléculas altamente liposolubles (alprazolam, antidepresivos tricíclicos)
Huesos (0,07 L/kg)	Algunos iones y metales (plomo, flúor)

El volumen líquido total del cuerpo puede fluctuar entre 0,5 L/kg en personas obesas hasta 0,7 L/kg en jóvenes delgados.

**Tabla 2.** Volúmenes de distribución de algunos fármacos y su relación con la unión a proteínas.

<b>Vd</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Unión a proteínas</b>
<10 L (0.5 L/kg)	Ácido acetilsalicílico	50-70
	Carbenoxolona	98
	Clofibrato	97
	Naproxeno	97
	Probenecida	90
	Tolbutamida	95
	Warfarina	97
Entre 10 – 50 L (0.15 – 0.75 L/kg)	Ácido nalidixico	90
	Ácido valproico	85
	Amoxicilina	20
	Clordiazepóxido	90
	Eritromicina	80-90
	Furosemida	95
	Gentamicina	20-30
	Hidralazina	87
	Indometacina	95
	Penicilina G	40-60
	Teofilina	20-50
Entre 50 – 200 L (0.75 – 3 L/kg)	Acebutolol	30-40
	Diazepam	95
	Fenitoína	90
	Fenobarbital	40-60
	Lidocaína	60-65
	Litio	0
	Morfina	20-35
	Oxazepam	87
	Paracetamol	20-40
	Pindolol	40-55
	Procainamida	15
Quinidina	90	
Entre 200 – 1000 L (3–15 L/kg)	Alprenolol	85
	Pentazocina	55-75
	Petidina	45-65
	Propranolol	93
Entre 1000 – 5000 L (15 – 75 L/kg)	Clorpromazina	95
	Desipramina	75-90
	Haloperidol	92
	Imipramina	85-90
	Nortriptilina	90-95
Ouabaina	10-20	
> 5000 L (75 L/kg)	Cloroquina	
	Quinacrina	



**Problema práctico**

Si se administran 500 mg de un fármaco por vía intravenosa y la concentración plasmática inicial del fármaco es de 50 mg/L

A.- ¿Cuál es el valor del volumen de distribución aparente de este fármaco, Vd?

Utilizando la **ecuación anterior**, se puede determinar de la siguiente manera:

$$Vd (L) = \frac{\text{cantidad de fármaco en el organismo (mg)}}{\text{concentración plasmática del fármaco en equilibrio (mg/L)}} = \frac{500 \text{ mg}}{50 \frac{\text{mg}}{\text{L}}} = 10 \text{ L}$$

B.-Utilizando el Vd calculado anteriormente, ¿Cuál sería la dosis de choque a administrar a un paciente si se quiere alcanzar una concentración plasmática de 15 mg/L?

$$\text{Dosis} = Vd (L) \cdot C_p (\frac{\text{mg}}{\text{L}}) = 10 \text{ L} \cdot 15 \frac{\text{mg}}{\text{L}} = 150 \text{ mg}$$

El Vd también es útil para:

- Entender la causa del retraso de la aparición del efecto terapéutico de un fármaco (ej., insulina, digoxina), debido a la demora en alcanzar el equilibrio de distribución.
- Interpretar adecuadamente los datos de toxicidad tras la administración intravenosa de un fármaco (ej., teofilina, lidocaína).
- Explicar la terminación de la acción de ciertos fármacos por vía intravenosa (ej., tiopental y lidocaína).

**Aclaramiento**

El **aclaramiento** (CL) se define como el volumen de sangre (plasma o suero) u otros fluidos biológicos de los cuales el fármaco es total e irreversiblemente eliminado por unidad de tiempo. Es decir, en lugar de describir la eliminación del fármaco en términos de cantidad eliminada por unidad de tiempo, lo describe en términos de volumen depurado por unidad de tiempo (mL/min, L/h). Por ejemplo, si el CL de un

fármaco es 150 mL/min y ese fármaco tiene un Vd de 10 L, entonces 150 mL de esos 10 L serán depurados del fármaco por cada minuto. Por tanto, cuanto más elevado sea el valor del CL, mayor será la **eficiencia** para eliminar el fármaco del organismo. El CL posee la propiedad aditiva ya que el **CL total sistémico** corresponde a la suma de los CL parciales a través de los distintos órganos capaces de eliminar el fármaco, particularmente el riñón y el hígado (Duconge, 2008).

Existen también **mecanismos extracorpóreos** de depuración (hemodiálisis y hemocorperfusión, diálisis peritoneal, entre otros) que pueden contribuir al valor global del **CL total sistémico** en un paciente, y en consecuencia deben ser también tomados en consideración para el análisis farmacocinético. Conocer el CL de un fármaco es importante para poder individualizar la posología en situaciones fisiológicas y fisiopatológicas (Wilkinson y Shand, 1975).

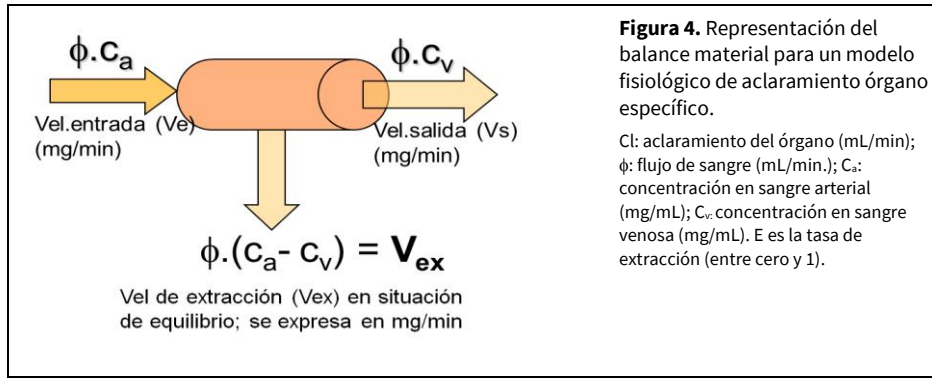
**Cálculo del aclaramiento**

En aquellos órganos capaces de eliminar el fármaco (total o parcialmente), la concentración (mg/L) venosa del fármaco (C<sub>v</sub>) será inferior a la concentración arterial (C<sub>a</sub>) (**Fig. 4**). Si φ representa el flujo de sangre (L/h) hacia el órgano, entonces φ C<sub>a</sub> representa la velocidad con la que el fármaco entra al órgano y φ C<sub>v</sub> representa la velocidad con la que el fármaco sale del órgano, de forma que la **velocidad de extracción** (mg/h) en ese órgano viene representada por la ecuación [3].

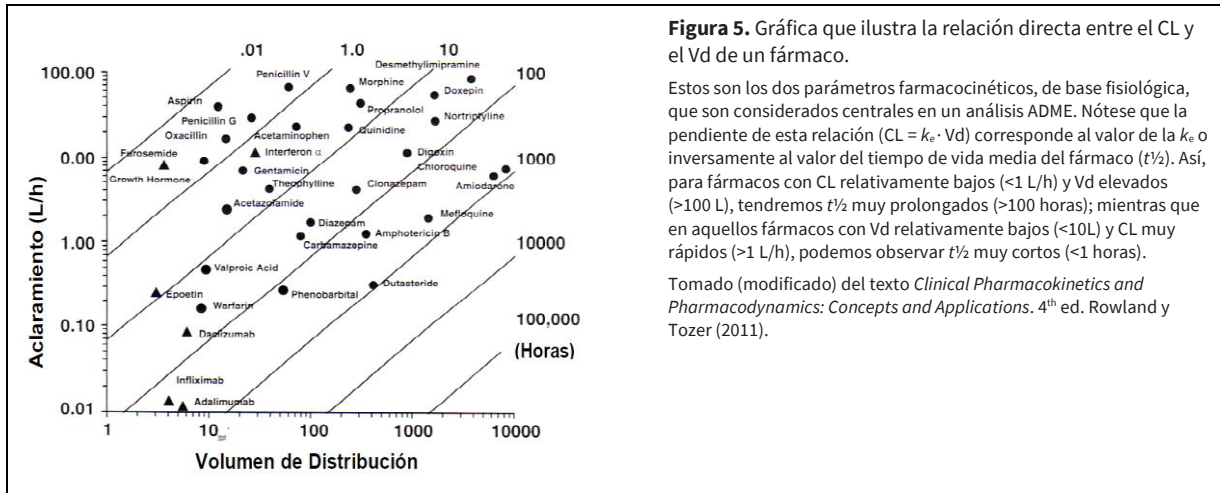
$$\phi (C_a - C_v) \tag{3}$$

La **tasa o coeficiente de extracción** (E, no tiene unidades) se define como la proporción de fármaco que se elimina de la sangre a su paso por un órgano determinado, y se calcula mediante la ecuación [4].

$$E = (C_a - C_v) / C_a \tag{4}$$



**Figura 4.** Representación del balance material para un modelo fisiológico de aclaramiento órgano específico.  
 Cl: aclaramiento del órgano (mL/min);  
 phi: flujo de sangre (mL/min.); Ca: concentración en sangre arterial (mg/mL); Cv: concentración en sangre venosa (mg/mL). E es la tasa de extracción (entre cero y 1).



**Figura 5.** Gráfica que ilustra la relación directa entre el CL y el Vd de un fármaco.

Estos son los dos parámetros farmacocinéticos, de base fisiológica, que son considerados centrales en un análisis ADME. Nótese que la pendiente de esta relación ( $CL = k_e \cdot V_d$ ) corresponde al valor de la  $k_e$  o inversamente al valor del tiempo de vida media del fármaco ( $t_{1/2}$ ). Así, para fármacos con CL relativamente bajos (<1 L/h) y Vd elevados (>100 L), tendremos  $t_{1/2}$  muy prolongados (>100 horas); mientras que en aquellos fármacos con Vd relativamente bajos (<10L) y CL muy rápidos (>1 L/h), podemos observar  $t_{1/2}$  muy cortos (<1 horas).

Tomado (modificado) del texto *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 4th ed. Rowland y Tozer (2011).

El **aclaramiento** (CL; L/h) es el resultado de multiplicar  $\phi$  por E, según la ecuación [5].

$$CL = \phi \cdot E = \frac{\phi \cdot (C_a - C_v)}{C_a} \quad [5]$$

E cuantifica la eficiencia del órgano para eliminar el fármaco. Si el órgano es incapaz de eliminar el fármaco, entonces  $C_a$  será igual a  $C_v$ , y E será cero. Si por el contrario el órgano es capaz de eliminar parcial o totalmente el fármaco,  $C_v$  será menor que  $C_a$  y entonces E tendrá valores entre 0 y 1.

*Métodos de estimación del CL. Utilidad clínica*

El **CL total** ( $CL_T$ ) se define como la velocidad de eliminación dividida por la concentración promedio del fármaco en plasma en estado estacionario ( $C_{p^{ss}}$ ), de acuerdo con la ecuación [6].

$$CL_T = \frac{\text{velocidad de eliminación} \left(\frac{mg}{h}\right)}{C_{p^{ss}} \left(\frac{mg}{L}\right)} = \frac{dQ_E/dt}{C_{p^{ss}}} \quad [6]$$

Donde,  $Q_E$  es la cantidad de fármaco eliminado y  $dQ_E/dt$  es la velocidad de eliminación, independientemente del mecanismo por el cual se lleva a cabo.

De forma más sencilla el  $CL_T$  se puede calcular en función del volumen de distribución del fármaco y de la constante de  $CL_T = k_e V_d$  (Fig. 5). Como se discuti-

rá más adelante,  $k_e$  es la constante de velocidad de primer orden cinético para la eliminación del fármaco.

El  $CL_T$  también se puede calcular a partir de la dosis de fármaco administrada (o de la fracción de dosis absorbida, en el caso de una administración extravascular del fármaco) y del área bajo la curva de concentraciones de fármaco en plasma (AUC). Esta ecuación [7] no asume un modelo farmacocinético en particular para la eliminación del fármaco (método modelo independiente).

$$CL_T = \frac{F \cdot Dosis}{AUC_0^\infty} \quad [7]$$

Una versión gráfica de esta relación puede ser utilizada para estimar el CL renal, en aquellos casos donde esta fuese la ruta primaria de eliminación y podemos asumir que, a un tiempo razonablemente grande, toda la cantidad biodisponible del fármaco en el cuerpo ( $F \cdot Dosis$ ) debe haberse eliminado por la orina. Entonces, es posible recuperar esa cantidad total acumulada en orina ( $Q_u^t$ ) mediante recolección en periodos de 24 horas.

Como  $Q_u^\infty \approx F \cdot Dosis$ , sustituyendo tenemos:

$$Q_u^t = CL_{renal} \cdot AUC_0^t \quad [8]$$

Al graficar  $Q_u^t$  versus  $AUC_0^t$  se observará una línea recta de pendiente igual a  $CL_{renal}$ . La desventaja de



este método es que requiere tanto colectas de orina del paciente como sus muestras de sangre para determinar el AUC mediante las  $C_p$ .

El CL renal podemos determinarlo a partir de la fracción de fármaco excretada de manera inalterada por la orina del paciente ( $f_e$ ) y su  $CL_T$ . La siguiente ecuación es utilizada, tomando en cuenta la naturaleza aditiva del CL:

$$CL_{renal} = \frac{Q_u^\infty}{F \cdot Dosis} \cdot CL_T = f_e \cdot CL_T \quad [9]$$

Donde,  $Q_u^\infty$  corresponde a la cantidad total de fármaco acumulada y recolectada en la orina del paciente (por tanto, solo es válido para fármacos que se eliminan primariamente por vía renal). Sin embargo, en la práctica, el valor real de CL renal del fármaco no es directamente medido, sino que se estima o infiere a partir de un estándar de referencia o marcador sustituto como es la inulina o la creatinina. La creatinina es un producto final del catabolismo en el músculo del paciente, la cual es removida del plasma principalmente por filtrado glomerular en un solo paso. Aunque existen varias relaciones y nomogramas descritos para este propósito, la ecuación más utilizada es la de **Cockcroft-Gault** para estimar el **CL de creatinina** (Cockcroft y Gault, 1976):

$$CrCL \left( \frac{mL}{min} \right) = \frac{(140 - edad) \cdot Peso (kg)}{72 \cdot SrCr (\%)} \cdot sexo (M = 1; F = 0,85) \quad [10]$$

Donde, SrCr es el valor promedio de creatinina en la sangre del paciente (mg/dL). Este valor puede entonces considerarse como un estimado razonable del CL renal del fármaco, y utilizarse en varios cálculos de individualización de la dosis, siempre que el fármaco en cuestión sea removido principalmente por la misma vía renal que la creatinina. Además, se puede comparar el  $CL_T$  del fármaco con el CrCL para tener una idea sobre el probable mecanismo de eliminación. Así, si el valor de  $CL_T/CrCL \approx 1$  entonces el fármaco se elimina mayormente por filtrado glomerular. Si ese cociente es  $<1$  entonces el fármaco podría estar siendo reabsorbido parcialmente; y si es  $>1$  estar siendo activamente secretado por túbulos renales.

La principal **utilidad del parámetro CL** es que permite relacionar las concentraciones plasmáticas del fármaco con su velocidad de eliminación desde la sangre, a través de los órganos depuradores, lo cual es muy importante en farmacocinética. En particular, su **utilidad clínica** está en poder usar esta relación para estimar la **dosis de mantenimiento del fármaco** en un tratamiento a múltiples dosis, también denominada dosis de estabilización en el estado estacionario (MD). Así, el CL es de gran utilidad para responder la pregunta:

¿Cómo podemos mantener una concentración plasmática deseada de 10 mg/L del fármaco X, durante el tiempo de duración del tratamiento? O sea, ¿qué dosis de mantenimiento debo administrar en mi paciente para mantener la  $C_p$  objetivo por el tiempo requerido?

Si conocemos el valor del parámetro CL del fármaco X en mi paciente (por ejemplo, 1 L/h), entonces podemos contestar esta pregunta utilizando la ecuación correspondiente a dicha relación farmacocinética:

$$MD = CL \left( \frac{L}{h} \right) \cdot C_p (mg/L) = 1 \frac{L}{h} \cdot 10 \frac{mg}{L} = 10 \frac{mg}{h} \quad [11]$$

Si es una administración extravascular (ej., oral) y se desea administrar diariamente (o sea, con intervalo de dosificación  $\tau$  de 24 h), entonces se podría calcular la dosis diaria a administrar en este paciente:  $CL \left( \frac{L}{h} \right) \cdot C_p (mg/L) = \frac{F \cdot Dosis}{\tau}$ , sustituyendo y asumiendo que F = 1 (100%):

$$Dosis\ diaria = \frac{CL \left( \frac{L}{h} \right) \cdot C_p (mg/L) \cdot \tau}{F} = \frac{10 \frac{mg}{h} \cdot 24 h}{1} = 240 \text{ mg} \quad [12]$$

Dada su naturaleza aditiva, el CL estimado resume todos los procesos de eliminación que tienen lugar en diferentes órganos en el cuerpo. Por tanto, aunque no informa directamente sobre el mecanismo específico de eliminación, se puede comparar el valor calculado de CL con ciertos valores de referencia para procesos fisiológicos (ej., aclaramiento de creatinina,  $CL_{CR}$  que es un indicador del proceso de eliminación por excreción renal, primariamente mediante filtrado glomerular, y usualmente oscila entre 90-120 mL/min en la población en general; o el valor de 90 L/h que corresponde al flujo sanguíneo hepático y se utiliza como límite superior del metabolismo en ese órgano). Así, si el CL estimado del fármaco es aproximadamente 100 mL/min uno puede asumir que su eliminación es principalmente mediante filtrado glomerular, excepto que existan evidencias de que sus rutas de eliminación son otras. De cualquier forma, es solo una suposición ya que el valor de CL por sí solo no informa sobre el mecanismo exacto de eliminación. Sin embargo, existen métodos para determinar valores de CL específicos para ciertos órganos eliminadores como el hígado y los riñones que primariamente usan modelos de base fisiológica como se describió antes.

### Constante de velocidad de absorción

**Definición.** La **constante de velocidad de absorción** de primer orden cinético ( $k_a$ ) es la constante que rige el ritmo fraccional de transferencia del fármaco desde su ventana de absorción (ej., mucosa intestinal) hacia el torrente sanguíneo. Este parámetro es muy útil en la derivación de modelos farmacocinéticos para una administración extravascular (absorción), basados en ecuaciones diferenciales que toman en

consideración el orden cinético de los procesos concurrentes de disposición sistémica del fármaco, como es el caso de los análisis compartimentales. Aunque una absorción de orden cero puede ocurrir, usualmente se asume que es un proceso lineal de primer orden cinético. En este tipo de procesos el ritmo del proceso de entrada del fármaco será directamente proporcional a sus cantidades en la vecindad contigua a la ventana de absorción o región anatómica desde donde es transferido el fármaco a favor de un gradiente de concentraciones. La rapidez de ese proceso estará determinada por una constante de velocidad cuyo valor numérico nos informa sobre que fracción de las cantidades disponibles a ser transferidas será finalmente movida desde un compartimento al otro por unidad de tiempo. Por ejemplo, si el valor de la  $k_a$  del fármaco X es  $0,30 \text{ h}^{-1}$ , entonces podemos esperar que un 30% de su cantidad en el sitio o ventana de absorción es transferido hacia la sangre que irriga esa área por cada hora transcurrida. Dada su naturaleza fraccional y su primer orden cinético, el porcentaje arriba indicado se refiere a la cantidad remanente en el sitio de absorción en cada momento. Así, el 30% transferido al inicio ( $t = 0$ ) será diferente (mayor) al 30% luego de transcurrido un tiempo (ej.,  $t = 2 \text{ h}$ ) posterior a la administración del fármaco X. En ese sentido, la velocidad del proceso cinético de absorción del fármaco declinará exponencialmente a medida que pasa el tiempo, pero a un ritmo constante regido por el valor de su  $k_a$ . Es decir, siempre serán transferidos 30% del total remanente en la ventana de absorción por cada hora, pero esa fracción porcentual representará una cantidad del fármaco cada vez menor en el tiempo ya que esa cantidad van disminuyendo con el tiempo. Esto explica su transcurso exponencial y la validez de utilizar ecuaciones diferenciales para cuantitativamente caracterizar estos procesos farmacocinéticos mediante modelos, los cuales se convertirán en una función exponencial luego de aplicar la integral para alcanzar una solución como se muestra más adelante:

$$\frac{dQ_{abs}}{dt} = -k_a \cdot Q_{TGI} \quad \text{(ej. absorción desde el tracto gastrointestinal, TGI)} \quad [13]$$

$$\int_0^t \frac{dQ_{abs}}{Q_{TGI}} = -k_a \cdot \int_0^t dt \quad [14]$$

$$Q_{abs} = Q_{TGI}^0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad [15]$$

Donde,  $Q_{TGI}^0$  corresponde a la cantidad inicial a absorberse desde el sitio de absorción la cual, por razones prácticas, usualmente se asume es igual a la fracción biodisponible de la dosis administrada ( $F \cdot \text{Dosis}$ ). Aunque la cantidad inicial a absorberse en el sitio de absorción no es exactamente igual a  $F \cdot \text{Dosis}$ , esto debido a que pueden ocurrir otros eventos posteriores a la permeación transmembrana que

impacten en última instancia su biodisponibilidad, se acepta esta aproximación para evitar una sobre estimación de las concentraciones en plasma mediante el modelo derivado.

Un parámetro farmacocinético relacionado a la  $k_a$  es el **tiempo de vida media de absorción** ( $t^{1/2}_{abs}$ ), el cual es determinado mediante la siguiente relación:

$$t^{1/2}_{abs} = \frac{0,693}{k_a} \quad [16]$$

Este parámetro derivado de la  $k_a$  nos informa sobre cuánto tiempo debe transcurrir (como promedio) para que se absorba el 50% de la cantidad del fármaco disponible en el sitio de absorción. Junto a la  $k_a$  se utiliza para poder entender la rapidez del proceso de absorción.

Hay diferentes factores fisiológicos, fisicoquímicos y de formulación que se han descrito pueden afectar la velocidad de absorción del fármaco y por ende su valor de  $k_a$ . Aunque la relevancia relativa de estos factores varía caso a caso, algunos de estos determinantes frecuentemente mencionados son los siguientes: permeabilidad de la membrana, coeficiente de reparto ( $\log P$ ) o lipofilia, tamaño de molécula, cinética de liberación y tipo de formulación, ruta de administración, motilidad gastrointestinal y tiempo de tránsito en el sitio de absorción, enlaces/adsorción, área superficial del sitio de absorción, presencia de alimentos, presencia de transportadores de retorno (P-gp/MDR1) en la mucosa GI, grado de irrigación y flujo sanguíneo, entre otros. Los estudios biofarmacéuticos de las formulaciones en evaluación ayudan en parte a esclarecer la importancia de estos factores en cada caso. La permeabilidad efectiva ( $P_{ef}$ ) del fármaco a través de la membrana o mucosa de absorción es tal vez el más significativo de estos parámetros, mostrando generalmente un alto grado de correlación con el valor de  $k_a$ . Por ejemplo, en el intestino delgado, el valor de  $k_a = P_{ef} \cdot \frac{A}{V}$  (**Ecuación [17]**), y como en esa región anatómica el área superficial (A) y el volumen (V) del intestino se pueden determinar como  $\frac{A}{V} = \frac{2\pi Rl}{\pi R^2 l} = \frac{2}{R} \cong 1$  (**Ecuación [18]**), debido a que el radio del intestino humano es aproximadamente 2 cm, entonces:  $k_a \cong P_{ef}$

Obviando las unidades, se puede concluir que si un fármaco tiene una  $P_{ef} = 1 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$  ( $0,36 \text{ cm/h}$ ), entonces su  $k_a \approx 0,36 \text{ h}^{-1}$ , lo que supone un  $t^{1/2}_{abs}$  de alrededor de 2 horas que es aceptable para completar la absorción del fármaco en el TGI dado el tiempo promedio de tránsito en esa zona. Esta es, en parte, la razón por la cual se utiliza la permeabilidad como uno de los dos parámetros principales del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y el Sistema Biofarmacos



céutico de Clasificación de la Disposición del Fármaco (Amidon et al., 1995; Benet, 2013).

#### Métodos de estimación

Existen diferentes métodos para determinar el valor de la  $k_a$  de un fármaco, entre ellos se encuentra el método de Wagner-Nelson (Wagner y Nelson, 1963; Wagner, 1974), Loo-Riegelman para múltiples compartimentos (Loo y Riegelman, 1968; Wagner, 1975) y el de los residuales (Macheras, 1987; Shargel y Yu, 2015a). La  $k_a$  también puede estimarse mediante datos de fármaco excretado en orina, para determinar la fracción absorbida, siempre que esta sea la ruta primaria de eliminación del fármaco. El método de Wagner-Nelson parte de un balance material del sistema (asumiendo 100% absorción) y se basa en representar la fracción no absorbida del fármaco (transformada logarítmicamente) frente al tiempo, según la relación de la ecuación [19] y obtener el valor de  $k_a$  de la pendiente.

$$1 - f_{abs} = e^{-k_a \cdot t} \quad [19]$$

El de Loo-Riegelman es una variación del método anterior, utilizado en fármacos que muestran una farmacocinética bi-compartimental. No existen limitaciones para utilizar este método respecto al orden cinético, no obstante, se requieren datos para tanto la vía oral como intravenosa. Finalmente, el más comúnmente utilizado es el llamado **método de los residuales**, que se basa en la ecuación residual resultante de la resta entre la ecuación general del modelo de absorción y la correspondiente a la fase terminal de eliminación. Para esto se debe asumir que  $k_a \gg k_e$ , lo cual generalmente es válido y permite anular el vector de absorción ( $e^{-k_a \cdot t} \approx 0$ ) en la ecuación para la fase terminal (cuando la absorción ha sido virtualmente completada). Una vez obtenemos la ecuación para la fase terminal (**ver ecuación [20]**), se extrapola al inicio para generar los valores teóricos de  $C_p$  a los tiempos iniciales mientras la absorción tuvo lugar. Estos valores teóricos se restan a los valores experimentales de  $C_p$ , en los mismos tiempos de medición durante la fase de absorción. La diferencia ( $\Delta C_p$ ) se utiliza para generar una nueva ecuación llamada residual, cuya pendiente será  $-k_{abs}$  en una gráfica semilogarítmica.

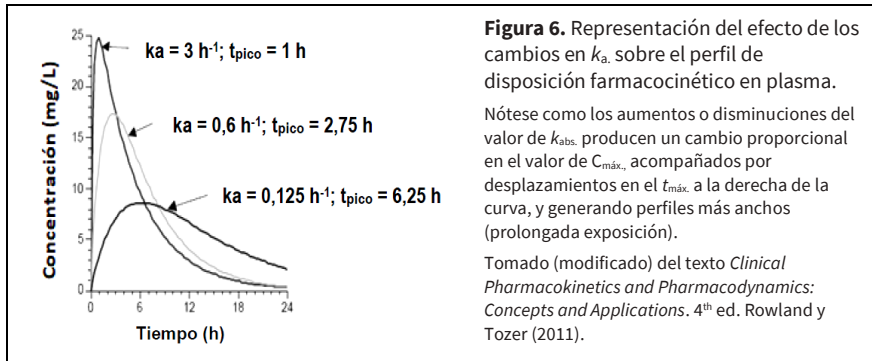
$$(C_p = \frac{F \cdot Dosis \cdot k_a}{Vd \cdot (k_a - k_e)} \cdot e^{-k_e t}) \quad [20]$$

#### Impacto de los cambios en $k_a$ . Aplicaciones

El cambio en el parámetro  $k_a$  se asocia principalmente con las variaciones de la pendiente para la fase inicial de absorción en la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco *versus* tiempo (perfil farmacocinético). Como muestra la **Fig. 6**, en la medida que el valor de  $k_a$  se hace mayor, la absorción ocurrirá más

**rápido** y en consecuencia la fase inicial ascendente se completará más pronto generando un valor de **concentración máxima del fármaco** en sangre o valor pico ( $C_{m\acute{a}x}$ ) mayor y un menor **tiempo** ( $t_{m\acute{a}x}$ ) para alcanzar ese  $C_{m\acute{a}x}$ . (curva más angosta). El AUC total también se puede alterar por estos cambios, aunque resulta más difícil predecirlo debido a su mayor dependencia de otros parámetros. Por el contrario, si el  $k_a$  disminuye, se hace más **lento** el proceso de absorción del fármaco y las concentraciones plasmáticas se incrementan durante dicha fase inicial con un ritmo más lento en comparación al caso anterior, produciendo un  $C_{m\acute{a}x}$  menor y un  $t_{m\acute{a}x}$  más tardío (pico desplazado a la derecha de la curva y curva más ancha). Este tipo de alteraciones en el perfil farmacocinético, a consecuencia de los cambios en  $k_a$ , pueden utilizarse convenientemente para **reducir riesgos** de valores de iniciales de  $C_p$  demasiado altos en fármacos con **rango terapéutico estrechos**, y también para **prolongar la exposición** al fármaco, y **la duración del efecto**, al enlentecer el ritmo de eliminación. Esto último ocurre porque la velocidad de eliminación del fármaco es de primer orden y dependerá de las  $C_p$ ; por tanto, si estas  $C_p$  no son tan elevadas al inicio, entonces se ralentiza también su ritmo de eliminación en comparación a cuando tales  $C_p$  son muy altas debido a una rápida absorción ( $k_a$  elevada). Por otra parte, si el propósito es lograr una pronta irrupción del efecto (ej., analgésicos para el dolor), una mayor  $k_a$  logrará que las  $C_p$  crezcan de forma más acelerada durante la fase inicial hasta alcanzar el  $C_{m\acute{a}x}$  en un tiempo  $t_{m\acute{a}x}$  relativamente corto. En la práctica, para lograr estos cambios en  $k_a$ , se recurre a cambios en la cinética de liberación del fármaco desde su forma farmacéutica de dosificación (formulación). Es decir, mediante alteraciones en la composición, recubrimientos o tecnología de fabricación de la formulación, se puede modular a conveniencia el ritmo de liberación del fármaco que se reflejará en un cambio correspondiente en su  $k_a$ . Así, formulaciones con liberación sostenida o lenta producirán curvas más anchas, con pico desplazado a la derecha, que por lo general favorecen una mejor adherencia al tratamiento al reducir riesgos de picos altos (toxicidad) y disminuir la frecuencia de dosificación (Nemeroff, 2003; Shargel et al., 2005a).

Una de las aplicaciones más directas de este parámetro es su uso en la derivación del modelo farmacocinético compartimental para describir los cambios de las concentraciones plasmáticas de un fármaco en el tiempo, tras una administración extravascular (ej., vía oral). En tal caso, la absorción del fármaco es cuantificada mediante el uso del vector exponencial para la fase de absorción ( $k_a \cdot F \cdot Dosis \cdot e^{-k_a t}$ ) el cual se incluye en el análisis del balance material del sistema para derivar la ecuación del modelo.



**Figura 6.** Representación del efecto de los cambios en  $k_a$  sobre el perfil de disposición farmacocinético en plasma.

Nótese como los aumentos o disminuciones del valor de  $k_{abs}$  producen un cambio proporcional en el valor de  $C_{m\acute{a}x}$ , acompañados por desplazamientos en el  $t_{m\acute{a}x}$  a la derecha de la curva, y generando perfiles más anchos (prolongada exposición).

Tomado (modificado) del texto *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 4<sup>th</sup> ed. Rowland y Tozer (2011).

$$C_p = \frac{F \cdot Dosis \cdot k_a}{Vd \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad [21]$$

Otra aplicación de este parámetro es en la estimación del  $t_{m\acute{a}x}$ , el cual es independiente de la dosis en un sistema lineal, pero dependerá de las respectivas constantes de velocidad de absorción ( $k_{abs}$ ) y eliminación ( $k_e$ ) del fármaco en el paciente. En este sentido, se puede estimar utilizando la ecuación [22].

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{2,3 \cdot \log\left(\frac{k_a}{k_e}\right)}{(k_a - k_e)} \quad [22]$$

Este  $t_{m\acute{a}x}$  también puede inferirse utilizando el  $t^{1/2}_{abs}$ , como  $t_{m\acute{a}x} \approx 4 \cdot t^{1/2}_{abs}$

Aunque no siempre es el caso, por lo general se puede asumir que el  $t_{m\acute{a}x}$  es un buen indicador de la rapidez con la cual aparecerá el efecto clínico deseado en el paciente. Por otra parte, el  $k_a$  junto al valor de  $k_e$  son tomados en consideración para el diseño y posterior ajuste del régimen de dosificación en el paciente, al ayudarnos a predecir el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  y también las  $C_{min}$ . Finalmente, la  $k_a$  también es útil para determinar si resulta justificable desarrollar cambios en la formulación del fármaco con el fin de alterar convenientemente su liberación o para la selección de una ruta de administración adecuada. La mayoría de estos análisis se hacen en conjunto al valor de la biodisponibilidad del fármaco. Un ejemplo claro de su uso en este tipo de estudios de biodisponibilidad es su aplicación en ensayos de bioequivalencia (Chen et al., 2001; FDA, 1977).

### Fracción biodisponible

*Definición. Factores que la afectan*

La **fracción biodisponible** (F) es el parámetro o métrica que se usa para describir la magnitud de la biodisponibilidad del fármaco. Se expresa como una fracción o por ciento de la dosis administrada, y su valor fluctúa entre 0-1 (0-100%). Es adimensional, y por tanto no se usan unidades para reportarlo. El valor de F dependerá significativamente de la **ruta de administración** seleccionada. Por ejemplo, un fárma-

co (como la gentamicina (antibiótico aminoglucósidos) presenta un  $F < 5\%$  por vía oral, pero de 100% por vía intravenosa. Esto permite identificar la ruta más adecuada para administrar el fármaco (en el caso de la gentamicina, mayormente por una infusión continua intravenosa), con el propósito de aumentar las oportunidades de un éxito terapéutico. La **biodisponibilidad** se define como la velocidad y cantidad con la que un fármaco o componente activo es absorbido a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y está disponible en el lugar de acción (Chen et al., 2001; Rowland y Tozer, 2011). Por lo tanto, tiene una naturaleza dual. Sin embargo, esta definición plantea la dificultad de cuantificar el fármaco en el lugar de acción, dado que, en la mayoría de los estudios farmacocinéticos, esa información no está disponible. Por ello, actualmente, se considera que la biodisponibilidad es la velocidad y magnitud a la cual un fármaco o componente activo de la formulación, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza inalterado la sangre (APhA).

Al igual que sucede con la  $k_a$ , son diversos los factores fisiológicos, bioquímicos, físico-químicos y de formulación los que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco y particularmente su valor de F. Su importancia relativa igualmente varía caso a caso, y la mayoría de estos coinciden con los antes mencionados para la  $k_a$ , entre los que están: permeabilidad de la membrana, coeficiente de reparto ( $\log P$ ) o lipofiliidad, tamaño de molécula, cinética de liberación, tipo y componentes de formulación, ruta de administración, motilidad y tiempo de tránsito en el sitio de absorción, presencia de alimentos, presencia de transportadores de retorno (P-gp/MDR1) en la mucosa GI, grado de irrigación y flujo sanguíneo, entre otros. Adicional, se debe incluir el **metabolismo pre-sistémico** determinado por los efectos de primer paso intestinal y hepático, o los procesos de inactivación y degradación química, bacteriana o enzimática en el sitio de administración, que constituye uno de los determinantes principales de F. Como se había indicado, los estudios biofarmacéuticos ayudan a determinar la relevancia de estos factores en cada caso.

Por definición, para una administración extravascular (ej., vía oral), se puede determinar cuantitativamente el valor de F mediante la siguiente ecuación [23].

$$F(\%) = f_{abs} \cdot (1 - E) \quad [23]$$

Donde,  $f_{abs}$  es la fracción absorbida del fármaco ( $\frac{Q_{abs}}{Q_{TGI}^0}$ ) y E corresponde al coeficiente de extracción antes descrito para el CL. Por tanto, la F variará en dependencia del efecto relativo de cada una de estas métricas. Por ejemplo, el valor estimado de F para el propranolol es 35% aun cuando su  $f_{abs} = 1$ , esto debido a que su E hepática es del 65% y, por tanto, una fracción considerable de este fármaco es removida luego de su absorción, dado el elevado aclaramiento pre-sistémico en el parénquima hepático. Algo similar sucede con morfina que tiene un F = 40% debido a su E = 60%. Hay fármacos con baja (E<30%) y otros con alta extracción hepática (E>70%), lo cual condiciona su CL y su valor de F a comportarse o bien como dependientes de la actividad enzimática intrínseca (CL<sub>int</sub>) y el enlace a proteínas (o sea; muestran un CL restringido, de capacidad limitada) o como dependientes del flujo sanguíneo hepático (no restringidos). Este comportamiento diferenciado permite explicar muchas observaciones clínicas sobre la importancia relativa de las interacciones entre medicamentos, los desplazamientos de uniones a proteínas en plasma (albúmina), hábitos (fumar), alimentos (ciertos jugos como el de toronja y naranja sevillana), estados de enfermedad (insuficiencia cardiaca), entre otras, en relación con sus consecuencias para las concentraciones en plasma y el efecto terapéutico buscado (Duconge, 2008; Wilkinson y Shand, 1975).

#### Métodos de determinación

La **biodisponibilidad absoluta, F**, se calcula a partir de la administración de la misma dosis de fármaco tanto por vía intravenosa como por vía extravascular. Para ello, se comparan los valores de AUC<sub>0-t</sub> y/o las cantidades acumuladas de fármaco excretado en orina ( $X_u$ ) para cada vía de administración. Si las dosis disponibles por ambas vías de administración (intravenosa y extravascular) no son iguales, deberán ser ajustadas matemáticamente. El cálculo de la biodisponibilidad absoluta (F) a partir de los datos de concentración *versus* tiempo y orina se presentan a través de las ecuaciones [24] y [25].

$$F = \frac{(AUC_0^\infty)_{oral} \cdot Dosis_{iv}}{(AUC_0^\infty)_{iv} \cdot Dosis_{oral}} \quad [24]$$

$$F = \frac{(X_u)_{t=7\frac{t_1}{2}^{oral}}^0 \cdot Dosis_{iv}}{(X_u)_{t=7\frac{t_1}{2}^{IV}}^0 \cdot Dosis_{oral}} \quad [25]$$

Es importante destacar que la biodisponibilidad absoluta puede ser igual o inferior a 1, pero nunca superior a 1, ya que, dado que la biodisponibilidad representa la velocidad y cantidad de fármaco que es absorbido de forma inalterada a la circulación sistémica, se asume que la biodisponibilidad de las administraciones intravenosas representa el 100%.

La **biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>)** se define como el cociente existente entre la biodisponibilidad de un mismo fármaco administrado por la misma vía extravascular mediante diferentes formas farmacéuticas o bien la comparación entre la misma forma farmacéutica administrada por diferentes vías de administración (Shargel y Yu, 2015a; 2015b). La biodisponibilidad relativa puede calcularse a partir de los datos disponibles de concentración *versus* tiempo y/o a partir de las curvas de excreción urinarias (ver ecuaciones [26] y [27]).

$$F_{rel} = \frac{(AUC_0^\infty)_{comprimido}}{(AUC_0^\infty)_{solución}} \cdot \frac{Dosis_{solución}}{Dosis_{comprimido}} \quad [26]$$

$$F_{rel} = \frac{(X_u)_{t=7\frac{t_1}{2}^{comprimido}}^0 \cdot Dosis_{solución}}{(X_u)_{t=7\frac{t_1}{2}^{solución}}^0 \cdot Dosis_{comprimido}} \quad [27]$$

En este sentido, es importante establecer cuál es la formulación o vía de administración de referencia con el fin de conocer el aumento o disminución que se produce, en términos relativos, tras la administración de la formulación o vía de administración de interés. Consecuentemente, la relación puede determinar resultados inferiores, iguales o superiores a 1, siempre que la formulación o vía de administración produzca menor, igual o mayor biodisponibilidad relativa frente a la formulación o vía de administración de referencia.

#### Área bajo la curva (AUC)

Una de las métricas de interés obtenidas directamente del perfil de disposición sistémica del fármaco es el **área bajo la curva (AUC)**. En farmacocinética, el AUC es la integral definida de una curva que describe la variación de la concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo en función del tiempo. En la práctica, se utiliza la regla trapezoidal para estimar el AUC, aunque existen otros métodos más sofisticados (Bayesiano, entre otros). Este método de cálculo se aplica tanto para concentraciones en rango lineal como logarítmicamente transformadas, o una combinación de ambas. El AUC estimado desde un tiempo cero hasta el infinito representa la **exposición total al fármaco** a lo largo del tiempo. Una importante aplicación de esta métrica es en la determinación de la **biodisponibilidad** del fármaco, tanto absoluta como relativa (Shargel y Yu, 2015a; 2015b). Por tanto, el AUC es una métrica muy útil cuando se pretende determinar si dos



formulaciones del mismo fármaco, pero de diferentes fabricantes o elaboradas posterior a algún cambio en las condiciones o variables críticas de fabricación, resultan en cantidades equivalentes de exposición al fármaco en tejido o plasma, luego de ser administradas a la misma dosis y usualmente por la misma vía. Lo anterior es la base para llevar a cabo varios protocolos de biodisponibilidad comparada, incluyendo los estudios de **bioequivalencia** o equivalencia terapéutica que permiten la intercambiabilidad terapéutica entre productos farmacéuticos de diferentes fabricantes o genéricos (Chen et al., 2011; FDA, 1977). Otro de sus usos es en la **monitorización** de niveles de fármacos con un índice terapéutico estrecho y, por tanto, cuando se requieren ajustes de la dosis individual del fármaco. Un ejemplo es el cálculo del AUC en 24 horas que se utiliza para guiar la dosificación individual del antibiótico vancomicina (Brown et al., 2012; Rybak et al. 2020a; 2020b). Igualmente, el AUC guarda una relación con el proceso de eliminación ya que la cantidad de fármaco eliminada por el cuerpo es directamente proporcional al producto de la depuración del fármaco y su AUC.

#### Otros métodos

Existen muchos otros métodos que se han descritos para estimar o predecir la biodisponibilidad, o fracción biodisponible del fármaco administrado (F), entre las cuales podemos mencionar las siguientes: convoluciones, uso de compuestos marcados con isótopos, métodos virtuales asistidos por computadora o métodos *in silico* (ej., regla Lipinski), entre otros. Estos métodos son mucho más sofisticados y complejos desde el punto de vista teórico y requieren de programas o aplicaciones específicas para su uso.

#### Aplicaciones

Entre las aplicaciones de este parámetro se puede mencionar su uso para convertir una dosis oral a una intravenosa y viceversa (**ver ecuación [28]**); así como su utilidad para determinar el nivel de exposición del paciente al fármaco, resultando en algunos casos una métrica que correlaciona bien con el efecto observado. Una de sus aplicaciones más recurridas es en los estudios de biodisponibilidad comparada y bioequivalencia (ej., sustitución de genéricos) como un método alternativo para probar la intercambiabilidad terapéutica de las diferentes formulaciones (Chen et al., 2011; FDA, 1977). F es un parámetro muy útil en los estudios de desarrollo de nuevos medicamentos, principalmente para la toma de decisión sobre qué formulación final se continuará desarrollando y probando en humanos, y su cálculo forma parte de la documentación requerida por las agencias reguladoras en el cumplimiento de los protocolos de aprobación de

tales productos farmacéuticos (Chen et al., 2011; FDA, 1977).

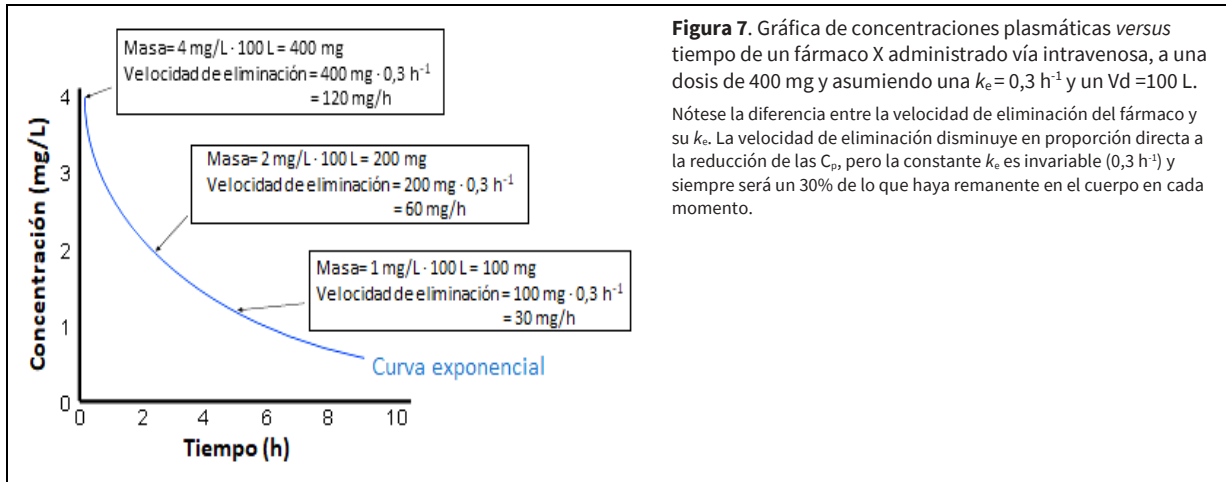
$$Dosis_{intravenosa} = F \cdot Dosis_{oral} \quad [28]$$

#### Otros parámetros farmacocinéticos

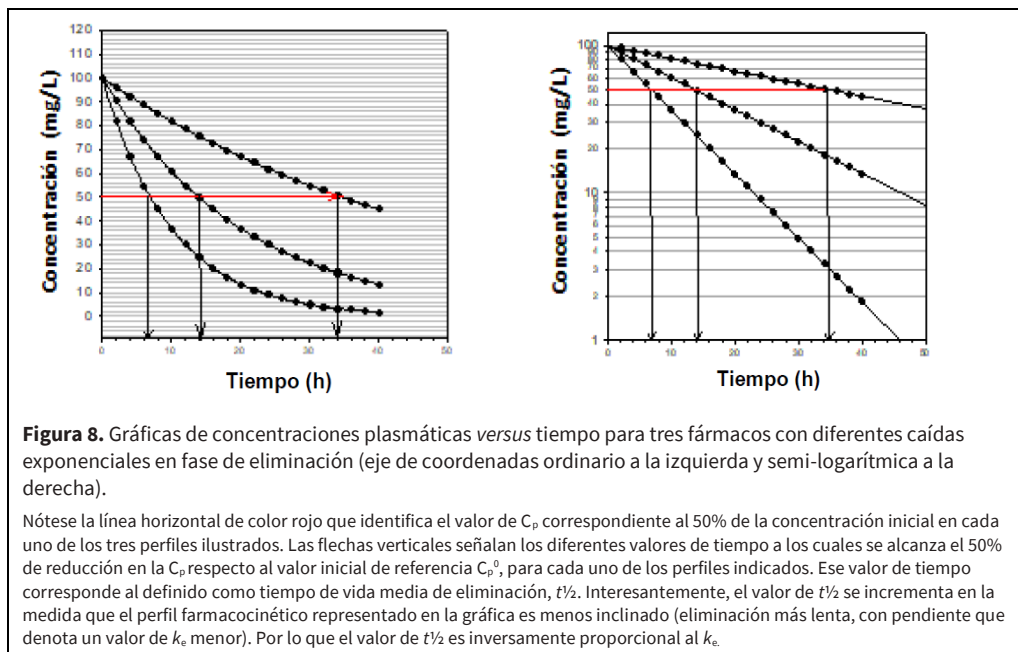
##### Constante de velocidad de eliminación

La **constante de velocidad de eliminación** ( $k_e$ ) se define como la constante **fraccional de primer orden** cinético que rige el ritmo de declinación exponencial de las concentraciones del fármaco en plasma a través del tiempo. En consecuencia, es la constante de velocidad para el proceso de **eliminación del fármaco** desde la sangre. Este parámetro es muy útil en la derivación de modelos farmacocinéticos (ej., compartimentales), en particular los utilizados para caracterizar la administración rápida intravenosa (*bolus*), donde la eliminación de primer orden es el único evento cinético relevante que determina los cambios observados en las  $C_p$  versus tiempo (Rosenbaum, 2011; Rowland y Tozer, 2011). Al igual que se explicó antes para la  $k_a$ , el ritmo del proceso de eliminación del fármaco será **directamente proporcional** a sus cantidades en el plasma. Por tanto, la rapidez de ese proceso estará igualmente determinada por una constante de velocidad cuyo valor numérico nos informa sobre que fracción de las cantidades disponibles a ser eliminadas será finalmente removida del cuerpo, desde el compartimento central o la sangre, por unidad de tiempo. Por ejemplo, si la  $k_e$  del fármaco X es  $0,15 \text{ h}^{-1}$ , entonces un 15% de sus niveles en sangre serán eliminados por cada hora transcurrida. Dada su naturaleza fraccional y su primer orden cinético, el porcentaje arriba indicado se refiere a la cantidad remanente en el cuerpo (sangre) en cada momento.

Un error común es confundir la constante de velocidad de eliminación,  $k_e$ , con la velocidad del proceso de eliminación. Se debe entender que, en un proceso lineal de primer orden, la velocidad de eliminación es directamente proporcional a las  $C_p$  y por tanto **cambia a través del tiempo** (disminuye en la medida que las cantidades de fármaco en el cuerpo se van reduciendo). Sin embargo, este proceso ocurre a un ritmo fraccional **constante** que es determinado por el valor del  $k_e$  del fármaco, el cual **no cambia** en el tiempo. En la **Fig. 7** se ilustra este contraste entre velocidad de eliminación y  $k_e$ , para un fármaco X administrado vía intravenosa, a una dosis de 400 mg y asumiendo un  $k_e = 0,3 \text{ h}^{-1}$ . Como se puede ver, aunque la velocidad del proceso de eliminación va disminuyendo en proporción directa a la reducción de las  $C_p$ , la constante  $k_e$  es invariable ( $0,3 \text{ h}^{-1}$ ) y siempre será un 30% de lo que haya remanente en el cuerpo en cada momento.



**Figura 7.** Gráfica de concentraciones plasmáticas *versus* tiempo de un fármaco X administrado vía intravenosa, a una dosis de 400 mg y asumiendo una  $k_e = 0,3 \text{ h}^{-1}$  y un  $V_d = 100 \text{ L}$ . Nótese la diferencia entre la velocidad de eliminación del fármaco y su  $k_e$ . La velocidad de eliminación disminuye en proporción directa a la reducción de las  $C_p$ , pero la constante  $k_e$  es invariable ( $0,3 \text{ h}^{-1}$ ) y siempre será un 30% de lo que haya remanente en el cuerpo en cada momento.



**Figura 8.** Gráficas de concentraciones plasmáticas *versus* tiempo para tres fármacos con diferentes caídas exponenciales en fase de eliminación (eje de coordenadas ordinario a la izquierda y semi-logarítmica a la derecha).  
Nótese la línea horizontal de color rojo que identifica el valor de  $C_p$  correspondiente al 50% de la concentración inicial en cada uno de los tres perfiles ilustrados. Las flechas verticales señalan los diferentes valores de tiempo a los cuales se alcanza el 50% de reducción en la  $C_p$  respecto al valor inicial de referencia  $C_p^0$ , para cada uno de los perfiles indicados. Ese valor de tiempo corresponde al definido como tiempo de vida media de eliminación,  $t_{1/2}$ . Interesantemente, el valor de  $t_{1/2}$  se incrementa en la medida que el perfil farmacocinético representado en la gráfica es menos inclinado (eliminación más lenta, con pendiente que denota un valor de  $k_e$  menor). Por lo que el valor de  $t_{1/2}$  es inversamente proporcional al  $k_e$ .

La diferencia es que son 30% de una cantidad cada vez menor a eliminar (400 mg al inicio *versus* apenas 100 mg a las 5 h) y, consecuentemente, la velocidad irá mermando desde 120 mg/h al inicio hasta 30 mg/h a las 5 horas (hacia el final de ese perfil exponencial).

La  $k_e$  es un parámetro que puede ser estimado directamente a partir de los valores de concentración plasmática del fármaco en el tiempo. Para ello, es necesario aplicar metodologías de regresión lineal o no lineal. En esta revisión se explica la metodología de regresión lineal. Tal como se muestra en la **Fig. 8**, la ecuación que define la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas del fármaco tras una administración intravenosa se puede calcular a través de la ecuación [29] y, al linealizar esta mediante una transformación logarítmica se obtiene la ecuación

[30]. Esta ecuación es equivalente a la de una línea recta de **pendiente (ecuación [31])**.

$$C_p = C_p^0 \cdot e^{-k_e t} \tag{29}$$

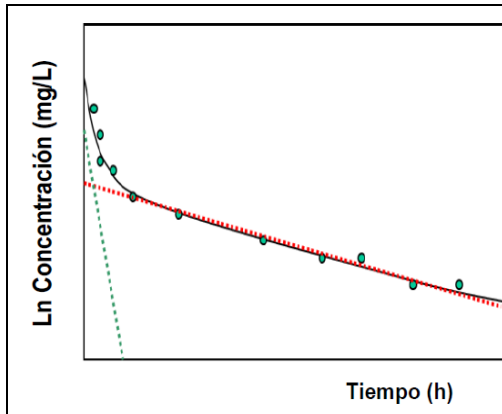
$$\ln(c_p) = \ln(c_p^0) - k_e \cdot t \tag{30}$$

$$m = \frac{(\ln C_p^1 - \ln C_p^2)}{(t_2 - t_1)} = -k_e (\text{tiempo}^{-1}) \tag{31}$$

Si la transformación de las concentraciones plasmáticas del fármaco en la gráfica se realiza utilizando logaritmo base 10 en lugar de logaritmo natural (Ln), entonces  $m = \frac{-k_e}{2.3}$ . Por otra parte, la  $k_e$  se considera un parámetro farmacocinético secundario derivado de la relación entre el CL y el Vd de acuerdo con la ecuación [32].

$$k_e = \frac{CL}{V_d} \tag{32}$$





**Figura 9.** Representación gráfica de un perfil farmacocinético para una administración rápida intravenosa con distribución cinéticamente relevante (bi-compartimental, semi-logarítmica).

Nótese la fase inicial rápida, *alfa*, con una declinación exponencial más acelerada de las  $C_p$  en el tiempo en comparación con la fase terminal de eliminación, *beta*. La línea de puntos discontinuos en rojo, cuya pendiente es  $-\beta$  e intercepto es  $B_0$ , representa la fase final *beta* de eliminación extrapolada al origen para identificar el componente de eliminación neta dentro del perfil de disposición global. Mientras que la línea discontinua en color verde, cuya pendiente es  $-\alpha$  e intercepto es  $A_0$ , representa la fase rápida *alfa* de distribución luego de aplicar el método de residuos para identificar el componente de distribución neta dentro del perfil de disposición global.

En el modelo bicompartimental, donde la fase de distribución del fármaco es cinéticamente relevante, la definición de  $k_e$  no es tan explícita y su valor no es posible determinarlo directamente de la pendiente para la fase final de la curva de datos experimentales (Fig. 9). De acuerdo con la función integrada, las concentraciones plasmáticas del fármaco cambian a través del tiempo de acuerdo con la ecuación [33].

$$C_p = A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t} \quad [33]$$

Por lo que la pendiente de la fase terminal se corresponde al negativo de la **constante de velocidad híbrida de primer orden beta ( $\beta$ )**, para esa fase final de eliminación en el perfil de disposición, una vez que se ha completado la distribución del fármaco y los valores de concentración plasmática del fármaco reflejan el comportamiento de disposición sistémica post-equilibrio distributivo. Es importante entender que existe una diferencia entre las constantes  $k_e$  y  $\beta$  del fármaco, siendo esta última por lo general más lenta que  $k_e$  debido principalmente a la redistribución del fármaco fuera de los tejidos periféricos durante la fase *beta*. Por tanto,  $k_e$  es la verdadera constante de velocidad de eliminación, mientras  $\beta$  es una constante híbrida que está en parte influenciada por el ritmo de transferencia del fármaco entre los compartimentos central y periférico. Cuando no es posible calcular  $k_e$ ,  $\beta$  y el  $t_{1/2\beta}$  pueden ser calculados y usados en su lugar como una aproximación razonable. Cuando si es estimado, el valor de  $k_e$  equivale a la constante de velocidad de eliminación del fármaco desde el **compartimento central** y se determina mediante la siguiente ecuación [34].

$$k_e = \frac{\alpha \cdot \beta \cdot C_p^0}{\beta \cdot A_0 + \alpha \cdot B_0} \quad [34]$$

Donde,  $A_0$  y  $B_0$  se determinan mediante la intersección con el eje Y de los valores correspondientes a las fases *alfa* (rápida) y *beta* (lenta, terminal) de disposición, por regresión o extrapolación al origen. Estos valores representan los respectivos componentes de la

concentración inicial en plasma para cada una de estas fases. Por consiguiente, la suma de  $A_0$  y  $B_0$  resultará en el valor de  $C_p$  inicial:

$$C_p^0 = A_0 + B_0 \quad [35]$$

Mientras que los valores de las respectivas constantes híbridas de primer orden para las fases *alfa* ( $\alpha$ ) y *beta* ( $\beta$ ), en el perfil de disposición sistémico, se determinan por los correspondientes valores de las pendientes de cada una de esas fases. En el caso de *beta*, como mencionamos arriba, resulta  $m = -\beta$  para la **pendiente de la fase terminal, beta**. Mientras que, en el caso de la fase inicial **disposición rápida o alfa**, necesitamos determinar la pendiente de dicha fase a través del **método residual**. En la Fig. 9 se puede visualizar como la línea de puntos en color verde, cuya **pendiente  $m = -\alpha$** .

#### Tiempo de vida media de eliminación

Por otra parte, el **tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ )** se define como el lapso o periodo de tiempo necesario para que las concentraciones o niveles del fármaco en el cuerpo caigan a la mitad de su valor (50% reducción). Esto independientemente del valor inicial de referencia para la  $C_p$ , dada su naturaleza lineal o de primer orden. Consecuentemente, el parámetro  $t_{1/2}$  es constante e independiente de la dosis administrada, y puede ser obtenido a partir de cualquier par de puntos en la gráfica de  $C_p$  versus tiempo que muestre una declinación de 50% entre ellos (Rosenbaum, 2011; Rowland y Tozer, 2011). Su representación gráfica se muestra en la Fig. 8, la cual permite además demostrar su consistencia e invariancia en un proceso de primer orden. No importa cuál sea la  $C_p$  que se utilice como referencia o punto de partida para estimar el  $t_{1/2}$ , su valor será el mismo lapso de tiempo una vez que esa  $C_p$  se reduzca a la mitad ( $C_p/2$ ) tal como se muestra en la **Tabla 3**. Como se puede apreciar, el valor de  $t_{1/2}$  es inversamente proporcional al valor de  $k_e$ . En la medida que la eliminación es más lenta, lo cual es ilustrado gráficamente mediante una

**Tabla 3.** Tiempos de vida media en relación con las proporciones (fracciones) con las que las concentraciones del fármaco en plasma son reducidas en el tiempo.

C <sub>p</sub> (mg/L)	Proporción reducida	Tiempo (horas)	Número de t <sub>1/2</sub>	% eliminado
100	---	0	0	0
50	C <sub>p</sub> /2	4	1	50,00
25	C <sub>p</sub> /4	8	2	75,00
12.5	C <sub>p</sub> /8	12	3	87,50
6.25	C <sub>p</sub> /16	16	4	93,75
3.13	C <sub>p</sub> /32	20	5	96,87
1.56	C <sub>p</sub> /64	24	6	98,44

Nótese como el tiempo transcurrido en cada reducción de un 50% de la C<sub>p</sub> es el mismo, e igual a 4 horas (t<sub>1/2</sub>) en este ejemplo. Una vez transcurridos 4-5 t<sub>1/2</sub> se puede observar cómo los niveles de fármaco en el cuerpo son prácticamente insignificantes, y entonces asegurar que se ha eliminado esencialmente el fármaco del cuerpo. Esto explica porque en el diseño de un estudio farmacocinético se requiere tomar muestras en plasma a tiempos experimentales de hasta al menos 4-5 t<sub>1/2</sub>.

pendiente menos inclinada con un valor de k<sub>e</sub> menor, el t<sub>1/2</sub> se incrementa proporcionalmente. La relación directa entre estos dos parámetros farmacocinéticos se establece por la ecuación [36] para una cinética de primer orden (lineal).

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e} \quad [36]$$

Esta relación también se puede expresar en función de los parámetros CL y Vd como (ver Fig. 5):

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot Vd}{CL} \quad [37]$$

Cuando el CL disminuye, tal como ocurre en pacientes con insuficiencia renal, entonces el t<sub>1/2</sub> del fármaco se incrementa. Esta relación también permite entender porque un cambio en Vd puede ocurrir (ej., condiciones edematosas o en obesidad) sin afectar el CL del fármaco.

Los valores de t<sub>1/2</sub> y k<sub>e</sub> generalmente **varían entre los fármacos**, lo cual puede ser útil para compararlos y diferenciar sus comportamientos farmacocinéticos durante la fase de eliminación. Así, fármacos con t<sub>1/2</sub> elevados y k<sub>e</sub> muy lentas como la fenobarbitona (t<sub>1/2</sub> = 86 h y k<sub>e</sub> = 0,008 h<sup>-1</sup>) contrastan con otros como el propranolol (t<sub>1/2</sub> = 4 h y k<sub>e</sub> = 0,18 h<sup>-1</sup>) cuya eliminación desde el plasma es mucho más rápida y eficiente, lo cual, en comparación, supone estará menos tiempo en el cuerpo. Por otra parte, los valores de t<sub>1/2</sub> y k<sub>e</sub> de un fármaco también varían según las **características y condición del paciente**. Por ejemplo, si un paciente que está recibiendo un tratamiento antibiótico con gentamicina tiene una buena función renal, su k<sub>e</sub> es 0,3 h<sup>-1</sup>; pero, si el paciente tiene una función renal severamente comprometida entonces el k<sub>e</sub> se reduce hasta 0,015 h<sup>-1</sup>.

Tanto el t<sub>1/2</sub>, como la k<sub>e</sub> en menor medida, son parámetros farmacocinéticos frecuentemente utilizados

en el diseño y subsiguiente ajuste para **individualizar los regímenes de dosificación** de un paciente (Katzung, 2018; Rosenbaum, 2011; Rowland y Tozer, 2011). La ecuación [38] puede ser utilizada para tales propósitos.

$$Dosis = \frac{C_p^{ss}(\text{deseado}) \cdot Vd \cdot \tau}{1,44 \cdot t_{1/2} \cdot F} \quad [38]$$

Esto es principalmente significativo para fármacos que requieren monitoreo fármaco-terapéutico debido a su rango terapéutico estrecho o las complejidades en su manejo clínico. De hecho, es común que se tome en consideración el valor del t<sub>1/2</sub> para determinar el intervalo de dosificación (τ) a proponer en el tratamiento. Por ejemplo, para fármacos con t<sub>1/2</sub> entre 8 a 24 horas como el antiarrítmico flecainida, el régimen más deseable es administrarlo cada t<sub>1/2</sub> (Rowland y Tozer, 2011). Con t<sub>1/2</sub> >24 horas, la administración del fármaco una vez al día es común y conveniente ya que promueve la adherencia del paciente. Para algunos fármacos con t<sub>1/2</sub> muy prolongados e índice terapéutico de moderado a alto, administrarlos una vez a la semana resulta adecuado (ej., mefloquina y alendronato) (Rowland y Tozer, 2011). No obstante, una dosis inicial de carga (LD) puede ser requerida si se desea un efecto inmediato. Esto se debe a que mientras más prolongado es el t<sub>1/2</sub> del fármaco, mayor será el **tiempo para alcanzar el equilibrio** o estado estacionario (~4-5 veces t<sub>1/2</sub>) y mayor resultará su **fase de acumulación** en múltiples dosis. Esta es otra de las importantes aplicaciones prácticas del t<sub>1/2</sub>, que resulta útil para determinar cuánto tiempo esperar hasta alcanzar niveles estacionarios del fármaco en el cuerpo. Además, si la acumulación es mayor se debe tomar en cuenta el posible riesgo de toxicidad. Por ejemplo, el inmunomodulador sirolimus es administrado diariamente al poseer un t<sub>1/2</sub> >24 horas, pero a menudo no se administra una LD o se administra en dosis frac-

cionadas más pequeñas durante varios días para evitar la exposición aguda a  $C_p$  muy altas que puedan resultar adversas (Rowland y Tozer, 2011).

Son varios los usos de estos parámetros, incluyendo su utilidad en la interpretación de posibles **interacciones entre medicamentos** por causas farmacocinéticas (Duconge, 2008; Rowland y Tozer, 2011). Por ejemplo, la interacción entre anticonceptivos orales y fenitoína, que provoca una disminución en la efectividad de los primeros debido a un incremento en su eliminación hepática, puede ilustrar este tipo de uso (Perucca, 2006). Lo que sucede es que la fenitoína actúa como inductor enzimático sobre la ruta de eliminación mediada por CYP3A4, la cual es una vía primaria para los anticonceptivos. En consecuencia, su  $k_e$  aumenta y su  $t_{1/2}$  se reduce sustancialmente en pacientes que utilizan fenitoína concomitantemente, por lo que debe evitarse este tipo de terapia conjunta. Otra aplicación de estos parámetros es para calcular el **factor de acumulación** ( $R_{ac}$ ) según la ecuación [39], la cual informa sobre el grado en el cual es acumulado el fármaco en el cuerpo desde la primera dosis administrada hasta alcanzar el estado estacionario ( $C_{p,ss}$ ). Por ejemplo, el fenobarbital se administra una vez al día ( $\tau = 24$  h) y tiene un  $k_e = 0,173$  días<sup>-1</sup>, por lo que su  $R_{ac} \approx 6$  y esto significa que una vez se alcanza el estado estacionario luego de múltiples administraciones (~4-5 veces  $t_{1/2}$ ) su valor de  $C_{p,ss}$  es 6 veces el valor de  $C_p$  luego de administrar la primera dosis. En consecuencia, la dosis de carga (LD) es 6 veces su dosis de mantenimiento.

$$R_{ac} = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})} \quad [39]$$

Constantes de velocidad intercompartimentales ( $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ) e híbridas (alfa y beta)

En un modelo de dos compartimentos, las constantes de velocidad se nombran de acuerdo con la dirección del movimiento que reflejan (Atkinson et al., 1991; Shargel et al., 2005b; Shargel y Yu, 2015b). La constante relacionada con la transferencia desde el compartimento central (1) hacia el periférico (2) es  $k_{12}$ , y la constante que describe la transferencia desde el compartimento periférico hacia el central, es  $k_{21}$ . Estas constantes de velocidad se conocen como micro constantes. Las macro constantes de velocidad ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y los intercepto ( $A_0$  y  $B_0$ ) son funciones complejas de las micro constantes de orden uno ( $k_e$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ). La relación entre estos parámetros se refleja en las ecuaciones [40-43].

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_e \quad [40]$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{21} \cdot k_e \quad [41]$$

$$A_0 = \frac{S \cdot Dosis_{iv} \cdot (\alpha - k_{21})}{Vd_c \cdot (\alpha - \beta)} \quad [42]$$

$$B_0 = \frac{S \cdot Dosis_{iv} \cdot (k_{21} - \beta)}{Vd_c \cdot (\alpha - \beta)} \quad [43]$$

Donde, S es el factor de corrección de la sal y Dosis<sub>iv</sub> es la dosis intravenosa. Cuando los parámetros de un modelo de dos compartimentos se determinan experimentalmente,  $A_0$ ,  $B_0$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  se determinan primero. Estos parámetros se emplean, posteriormente, para determinar las micro-constantes de velocidad mediante las ecuaciones [44-46].

$$k_{21} = \frac{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha}{A_0 + B_0} \quad [44]$$

$$k_e = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} \quad [45]$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_e - k_{21} \quad [46]$$

El cálculo de las micro constantes es muy importante para la posterior estimación del Vd de un fármaco cuyo comportamiento farmacocinético se describe mediante un modelo de dos compartimentos, tal como se explicó anteriormente en esta revisión (sección sobre otros Vd como parámetros farmacocinéticos, ecuación [9]):  $Vd_p = Vd_c \cdot \left(\frac{k_{12}}{k_{21}}\right)$

### Tiempos medios de residencia (MRT) mejor permanencia

*Definición. Momentos estadísticos*

El **tiempo medio de residencia** (del inglés *mean residence time* o MRT) se define como el tiempo promedio en que las moléculas del fármaco transitan o residen en el organismo. Teniendo en cuenta los principios de la probabilidad estadística, algunas de estas moléculas se podrán eliminar muy rápido, mientras otras permanecerán un tiempo más prolongado en el organismo. El MRT refleja el comportamiento global de la gran masa de moléculas de fármaco. El MRT calculado después de la administración del fármaco vía intravenosa, es análogo al tiempo de vida media de eliminación y proporciona una estimación cuantitativa del tiempo de persistencia del fármaco en el cuerpo. Como el tiempo de vida media de eliminación, el **MRT** es una función de los procesos de distribución y eliminación del fármaco. Por la teoría de los momentos estadísticos, el tiempo medio de residencia representa el tiempo necesario para eliminar el 63,2% de una dosis única administrada por vía intravenosa. Como tal, el tiempo medio de residencia se puede determinar a partir de los datos de excreción urinaria, determinando el tiempo necesario para excretar el 63,2% de la cantidad de fármaco administrado (Ro-

senbaum 2011; Rowland y Tozer, 2011; Shargel y Yu, 2015b).

Se define como la relación entre el área bajo la curva del primer momento estadístico, cuya sigla en inglés corresponde a (AUMC) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas del fármaco en función del tiempo (AUC), según ecuación [47]:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad [47]$$

#### Otros parámetros de tiempos medios

Cuando la vía de administración del fármaco no involucra el proceso de absorción, como sucede con las vías intravenosas, el MRT refleja el tiempo promedio que toma a las moléculas del fármaco transitar por el organismo. Sin embargo, cuando esta entrada del fármaco no es instantánea, como sucede con la vía extravascular (ej., vía oral e intramuscular), el tránsito de las moléculas se extiende debido al proceso de absorción. En esta situación, el tiempo que tardan las moléculas del fármaco (tras la administración) en recorrer el organismo, es la suma de los tiempos absorción y de residencia. Este tiempo total se conoce como **tiempo medio de residencia después de una administración extravascular (MRT<sub>oral</sub>)**. Este último es la suma del **tiempo medio de absorción (MAT)** o tiempo medio de entrada (MIT) y del MRT después de una administración *bolus* intravenoso (**ecuación [48]**). El MAT es la diferencia entre el MRT obtenido tras una administración intravenosa y el MRT<sub>oral</sub> posterior a la administración oral; refleja el tiempo medio para la absorción (Rosenbaum 2011; Rowland y Tozer, 2011; Shargel y Yu, 2015b).

$$MRT_{oral} = MRT_{intravenoso} + MAT \quad [48]$$

La dependencia del MRT<sub>oral</sub> de la absorción y la eliminación tras una administración oral, limita su empleo en el análisis no compartimental. El centro de atención de muchos ensayos clínicos, como los estudios de interacción entre fármacos, es evaluar cómo se modifica el comportamiento del aclaramiento y la velocidad de eliminación (constante de velocidad de eliminación y tiempo de vida media). En muchos casos, no se cuenta con los datos de la vía de administración intravenosa, lo que dificulta o hace casi imposible la determinación del MRT para el MRT<sub>oral</sub>. Como consecuencia, el Vd<sub>ss</sub> no se puede determinar (ecuación [5]); en estos casos, generalmente se calcula el Vd basado en la constante de velocidad de eliminación. Este volumen es un equivalente del Vd<sub>β</sub> para el modelo de dos compartimentos.

La estimación del MRT varía en dependencia de la vía de administración y del método de análisis farma-

cocinético empleado (NCA y modelación compartimental). El MRT puede emplearse también en la determinación de otros parámetros farmacocinéticos importantes, como son:

- La constante de velocidad de eliminación:

$$k_e = \frac{1}{MRT} \quad [49]$$

- El tiempo de vida media de eliminación:

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot MRT \quad [50]$$

- El volumen de distribución:

$$Vd_{ss} = CL \cdot MRT = \frac{S \cdot F \cdot Dosis \cdot MRT}{AUC} = \frac{S \cdot F \cdot Dosis \cdot AUMC}{AUC^2} \quad [51]$$

- El aclaramiento:

$$CL = \frac{Vd_{ss}}{MRT} = \frac{Vd_{ss} \cdot AUC}{AUMC} \quad [52]$$

Utilizando este tipo de análisis no compartimental (NCA) podemos además estimar otros parámetros de interés para describir el comportamiento farmacocinético del fármaco estudiado. Entre estos se encuentra el parámetro *lambda z* que corresponde a la pendiente de la fase final del perfil farmacocinético, determinada mediante un proceso de regresión lineal. Este parámetro, junto a las AUC y AUMC (momentos estadísticos de la curva de disposición sistémica) y el valor pico medido experimentalmente (C<sub>máx</sub>) forman parte del denominado análisis **SHAM** (*Slope, High, Area and Moments*, por sus siglas en inglés). Este enfoque tiene la ventaja de no utilizar modelado basado en supuestos sobre el comportamiento del sistema biológico (Rosenbaum 2011; Rowland y Tozer, 2011; Shargel y Yu, 2015b).

---

## CONCLUSIÓN

---

La caracterización del comportamiento farmacocinético que experimenta el fármaco en el organismo es fundamental para establecer el régimen de dosificación óptimo para cada paciente. Ello requiere profundizar en el concepto, cálculo e interpretación de cada uno de los parámetros farmacocinéticos asociados a los distintos procesos ADME. El aclaramiento es el parámetro relevante para calcular la dosis de mantenimiento; mientras que el volumen aparente de distribución es el parámetro farmacocinético empleado para calcular la dosis inicial. El t<sub>1/2</sub> de eliminación no refleja exclusivamente la eliminación del fármaco ya que depende del Vd y el CL plasmático y por ende sus valores cambiarán con los cambios en la eliminación y distribución por lo que se considera un parámetro híbrido. El t<sub>1/2</sub> de eliminación es fundamentalmente para seleccionar el intervalo apropiado para un régimen de dosificación.



---

**CONFLICTO DE INTERÉS**


---

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

**AGRADECIMIENTOS**


---

Los autores desean agradecer la asistencia del Dr. Gabino Garrido en la preparación de esta revisión. Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de organismos de financiación públicos, comerciales o sin ánimo de lucro.

---

**REFERENCIAS**


---

- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR (1995) A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res* 12: 413-420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Atkinson AJ Jr., Ruo TI, Frederiksen MC (1991) Physiological basis of multicompartmental models of drug distribution. *Trends Pharmacol Sci* 12(3): 96-101. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90515-t](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90515-t)
- Benet LZ (2013) The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *J Pharm Sci* 102(1): 34-42. <https://doi.org/10.1002/jps.23359>
- Brown J, Brown K, Forrest A (2012) Vancomycin AUC<sub>24</sub>/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 56(2): 634-638. <https://doi.org/10.1128/AAC.05609-11>
- Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, Mehta M, Malinowski H, Lazor J, Huang SM, Hare D, Lesko L, Sporn D, Williams R (2001) Bioavailability and bioequivalence: An FDA regulatory overview. *Pharm Res* 18: 1645-1650. <https://doi.org/10.1023/a:1013319408893>
- Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
- Duconge J (2008) Applying organ clearance concepts in a clinical setting. *Am J Pharm Edu* 72(5): 121. <https://doi.org/10.5688/aj7205121>
- FDA - Food and Drug Administration (1977) 42 FR 1648, Federal Register Volume 42, Issue 5, January 7, 1977, as amended at 63 FR 64222 - Bioavailability and Bioequivalence Requirements; Abbreviated Applications; Proposed Revisions. Available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1998-11-19/pdf/98-30880.pdf> [Accessed on December 8, 2021].
- Katzung BG (2018) Basic & Clinical Pharmacology. 14<sup>th</sup> ed. LANGE™ Medical Books/McGraw-Hill Education Co. Inc. Medical Publishing Division.
- Loo JC, Riegelman S (1968) New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J Pharm Sci* 57(6): 918-928. <https://doi.org/10.1002/jps.2600570602>
- Macheras P (1987) Method of residuals: estimation of absorption and elimination rate constants having comparable values. *Biopharm Drug Dispos* 8(1): 47-56. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510080106>
- Nemeroff CB (2003) Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry* 64(Suppl 18):25-30. PMID: 14700452.
- Perucca E (2006) Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 61(3): 246-255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x>
- Rosenbaum S (2011) Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: An integrated textbook and computer simulations. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Rowland M, Tozer TN (2011) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 4<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkin, pp. 839.
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro B (2020a) Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 71(6): 1361-1364. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa303>
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM (2020b) Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 77(11): 835-864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
- Shargel L, Wu-Pong, S, Yu ABC (2005a) Biopharmaceutic Considerations in Drug Product Design, Chapter 14, In: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 5<sup>th</sup> edition. New York, NY: McGraw-Hill, p. 446-447.
- Shargel L, Wu-Pong, S, Yu ABC (2005b) Physiologic Drug Distribution and Protein Binding, Chapter 10, In: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 5<sup>th</sup> edition. New York, NY: McGraw-Hill, p. 252.
- Shargel L, Yu ABC (2015a) Pharmacokinetics of Oral Absorption, Chapter 7, In: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7<sup>th</sup> ed., New York, NY: McGraw-Hill, pp. 168-170.
- Shargel L, Yu ABC (2015b) Physiologic Pharmacokinetic Models, Mean Residence Time and Statistical Moment Theory, Chapter 22, In: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7<sup>th</sup> edition. New York, NY: McGraw-Hill, pp. 731-751.
- Wagner JG, Nelson E (1963) Percent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data. *J Pharm Sci* 52:610-611.
- Wagner JG (1975) Application of the Loo-Riegelman absorption method. *J Pharmacokinet Biopharm* 3(1): 51-67. <https://doi.org/10.1007/BF01066595>
- Wagner JG (1974) Application of the Wagner-Nelson absorption method to the two-compartment open model. *J Pharmacokinet Biopharm* 2(6): 469-486. <https://doi.org/10.1007/BF01070942>
- Wilkinson GR, Shand DG (1975) A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 18: 377-390. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975184377>.



**AUTHOR CONTRIBUTION:**

Contribution	Duconge Soler J	Mangas Sanjuan V	Reynaldo Fernández G
Concepts or ideas	x	x	
Design	x		x
Definition of intellectual content	x	x	x
Literature search	x	x	x
Manuscript preparation	x	x	x
Manuscript editing	x	x	x
Manuscript review	x	x	x

**Citation Format:** Duconge Soler J, Mangas Sanjuan V, Reynaldo Fernández G (2023) Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases [Concepts and applications of pharmacokinetic parameters: A guide for the classroom]. J Pharm Pharmacogn Res 11(1): 160–178. [https://doi.org/10.56499/jppres22.1472\\_11.1.160](https://doi.org/10.56499/jppres22.1472_11.1.160)

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

**Open Access:** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits use, duplication, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license and indicate if changes were made.