

FUNDACIÓN GENES Y GENTES

FARMACOGENÉTICA Y SU ENTORNO

DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, AL USO RACIONAL,
EFICIENTE Y PERSONALIZADO DE LOS MEDICAMENTOS.



MEDICAMENTOS Y MEDICACIÓN A LA MEDIDA DE LAS GENTES

FUNDACIÓN GENES Y GENTES

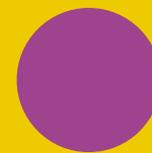
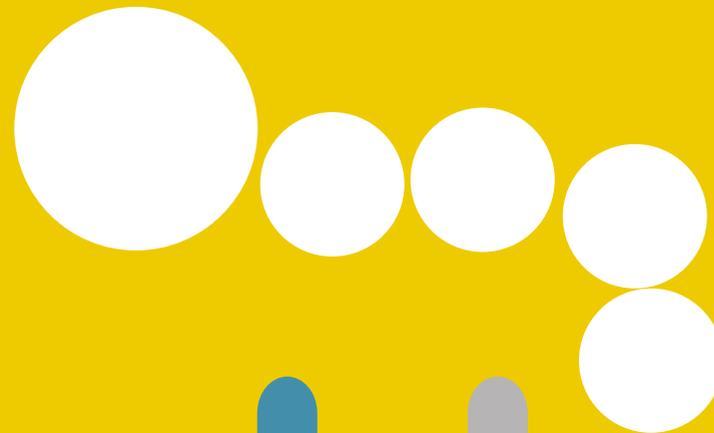
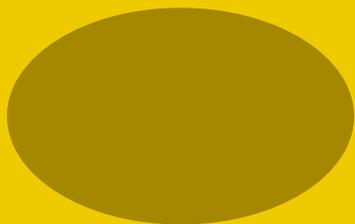
FARMACOGENÉTICA Y SU ENTORNO

DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA,
AL USO RACIONAL,
EFICIENTE Y PERSONALIZADO
DE LOS MEDICAMENTOS.

MEDICAMENTOS Y MEDICACIÓN
A LA MEDIDA DE LAS GENTES

Colabora





Índice



- P. 9** **A manera de pórtico**
Don Isaías Zarazaga Burillo
- P. 15** **¡ Bienvenido al increíble mundo del medicamento !**
Don Ramón Blasco Nogués
- P. 19** **Genes y variabilidad en la respuesta a los medicamentos:
Farmacogenómica**
Dr. Ignacio Andrés Arribas
- P. 49** **Enfoque matemático de problemas básicos
en Farmacocinética**
Dr. Miguel Andériz López
- P. 83** **Seguridad de los medicamentos: Farmacovigilancia**
Dra. M^a Cristina Navarro Pemán



A manera de pórtico

Don Isaías Zarazaga Burillo

Catedrático Emérito de Genética.

Presidente del Patronato de la Fundación "Genes y Gentes".

Un rostro. Una voz. Unas huellas. Unos modos de andar y expresarse. Un sufrir y un disfrutar. Eso, entre otras cosas, somos cada una de las personas. Una cara con muy distintos rasgos. Una voz con intensidad, timbre y entonación singulares. Todo se mantiene diferente a lo que muestran los demás. Entonces, podemos preguntar: ¿por qué los alimentos y los medicamentos que tomamos, se van a comportar de la misma manera para todos? ¿por qué las sensaciones y las reacciones a los estímulos, van a ser iguales en toda la población?.

La respuesta sí que es la misma para cada persona: porque tú y solo tú eres distinto a todo. Uno y único. Es la frase categórica, que se nos señala por los especialistas, al responder a los anteriores interrogantes. Y precisamente, es en esa unidad y unicidad genética, donde se basan los estudios fármaco-genéticos, que constituyen una buena parte de la atención global personalizadas.

Atención personalizada: una visión desde todos los ángulos, ante una tarea global y permanente

Parece ser que cuando se habla de medicina personalizada o individualizada, se habla del último grito de las buenas conquistas científicas y sociales. Pero eso, es solo parte de la verdad, ya que la “atención personalizada” se encuentra incluida en esa serie de actividades que se desarrollan en un universo poliédrico, con multitud de caras, con visión holística, total, dirigida a toda la persona y a todas las personas, de una manera global y permanente

Bien sabemos que en un mundo de mundos, hacia un futuro comprometido, solidario y saludable, las necesidades sociales van mucho más allá del uso de medicamentos. Pero no se puede atacar todo el frente a la vez. Si nuestra vocación, -desde Genes y Gentes-, más que al individuo, como número o como máquina biológica-, está orientada a la persona integral en toda su compleja estructura (corporal y mental) y a su ambiente familiar y social, aquí y ahora, -en esta publicación-presentación-, únicamente nos detenemos en comentar el “mundo de los medicamentos y su entorno” como una pieza imprescindible de ese todo integral.

Terapéutica a la medida. Papel de la farmacogenética...sin olvidar la ética

Prestemos atención a lo que, por ejemplo, nos señalan los “media”: especialistas en un Congreso Europeo de Farmacología, han destacado “que al menos uno de cada tres enfermos no responde adecuadamente a los fármacos actualmente disponibles, si bien han resaltado que muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de los conocimientos que se tienen actualmente en el campo de la farmacogenética”.

Asimismo, el Catedrático de Farmacología de la Universidad de Extremadura Prof. Julio Benítez, ha admitido además que resulta “inaceptable” el que en estos momentos al menos diez de cada 30 pacientes que acuden a las consultas y que están siendo tratados con terapias teóricamente

correctas no vayan a responder adecuadamente a las mismas” y que muchos de ellos “incluso desarrollarán efectos adversos evitables”. De ese tercio de pacientes que no responden adecuadamente a la terapia prescrita, el Prof. Benítez asegura que “al menos la mitad podrían beneficiarse significativamente con la incorporación en su manejo clínico de estudios farmacogenéticos”.

“Extrapolando datos de los EEUU, se estima que en España mueren anualmente el triple de personas por efectos adversos de los fármacos, que por accidentes de tráfico”. “Esto no quiere decir que tengamos unos fármacos malos; el problema es que se usan mal, a dosis incorrectas, en el paciente no adecuado”, sigue indicando el Dr. Benítez, quien asegura que, en estos casos, la farmacogenética “resulta imprescindible, puesto que puede ayudarnos a detectar qué personas están predispuestas genéticamente a responder mal o a desarrollar algún evento adverso, frente a un determinado medicamento”.

Incluso, en cuanto a las particularidades de eficacia de un mismo medicamento, a una misma dosis, en un mismo individuo, se ha llegado a conclusiones sorprendentes. Así, Francis Levi del INSERM en Francia, acaba de demostrar (citado en “CNRS International Magazine”) la importancia de la “cronoterapia” que tiene en cuenta el reloj circadiano individual, mediante un modelo matemático capaz de predecir, variaciones importantes a niveles individuales. De esta manera, se ha comprobado que la misma dosis, puede desarrollar de tres a cinco veces más toxicidad, dependiendo de la hora de la administración.

Como solución, se propone la “estrecha y urgente” colaboración de las autoridades sanitarias, los sistemas de salud, las agencias reguladoras, las empresas farmacéuticas, los investigadores de toda clase, los médicos y los pacientes”. Por nuestra parte, añadir una idea más. Desde hace años, como hizo en el 2000 el Dr. Cantor y en 2002, la Doctora Terrades y otros expertos, se han señalado junto a esos efectos beneficiosos, posibles acciones que no deberían abandonar el camino riguroso de la ética, en la visión global de la aplicación del medicamento a nivel individual. Efectivamente, la farmacogenómica ayudará a realizar diagnósticos más rápidos, junto a la aplicación de terapias más efectivas y además, evitará la prescripción de fármacos potencialmente tóxicos para determinados individuos. Pero, por otra parte, no hay que olvidar que será muy importante regular la privacidad y confidencialidad de los resultados de los análisis genéticos, y que para que estas técnicas sean aceptadas y utilizadas de forma éticamente aceptable será necesario la formación y educación de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general. Y no excluyamos la idea de globalidad en la atención, aparte del mecanismo químico-biológico del medicamento. Como bien señala José Luis de la Serna, “para aliviar enfermedades, no todo es cuestión de moléculas”, viniendo a subrayar el lema de nuestra Fundación -objeto de otras publicaciones y programas- : “Debemos humanizar los cuidados, además de personalizar los tratamientos”. En este sentido de actualizar y mejorar las metodologías, queremos destacar que el Parlamento Europeo acaba de dar luz verde al “Reglamento sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano”, que sustituye a la Directiva de 2001. Lo que esta publicación persigue preferentemente es el reconocimiento de los estudios del buen uso del medicamento. Como una aportación a esta tarea, la Fundación Genes y Gentes, presenta esta publicación que cubre algunos de los importantes aspectos de la utilización de los medicamentos y su relación con la genética.

Abre el contenido del libro -con especial autoridad- el Dr. Ramón Blasco Nogués, Patrono de la Fundación y ex-Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, dando a conocer la novedad de los recientes estudios en este campo. Señala, con gran acierto, que la gran beneficiaria será precisamente la sociedad entera.

En segundo lugar, el Dr. Ignacio Andrés Arribas, Académico de la Real de Medicina de Zaragoza y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital de Ntra. Sra. de Gracia en Zaragoza, desarrolla un estudio panorámico detallado y preciso acerca de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos y genes: farmacogenética y farmacogenómica. Distinguiendo ambas vertientes, resalta la actual revisión de los conceptos de prescripción y utilización de los medicamentos, orientados a los tratamientos adaptados al paciente. Revisa los principales biomarcadores farmacogenéticos, que inciden en la farmacodinámica, los biomarcadores tumorales y su impacto clínico, señalando que la promesa de esas nuevas ciencias, se irá logrando a medida que se comprenda la manera en que las variaciones genómicas se traduzcan en variaciones en la respuesta a los medicamentos. Ello supondrá, según expone, un ahorro de tiempo y recursos de toda clase, con una mejor asistencia sanitaria, a través de un cambio cualitativo y cuantitativo en el desarrollo y prevalencia de las enfermedades. Todo un reto a alcanzar, en un plazo no muy lejano.

Sigue un estudio muy detallado acerca de los ensayos, importancia y responsabilidad de las metodologías matemáticas en las investigaciones sobre dinámica y cinética de los medicamentos en el organismo del paciente. Su autor, es el Prof. Andériz López, ex-Director del Hospital General de Navarra, Académico de la Real de Medicina de Zaragoza y doctor en Matemáticas. Desde su especialidad biomatemática y sus investigaciones originales y oportunísimas en estos tiempos de prisas, improvisaciones y cuasi “apaños metodológicos”, demuestra la importancia y trascendencia de los modelos matemáticos que pretende se adecuen habitualmente a la realidad biológica. Acude presto a lo que denomina “sensibilidad de los procedimientos” (desde la precisión en las mediciones, el acotar la magnitud del error), buscando siempre una correcta metodología en investigación. Todo ello le sirve para -con la ayuda de las matemáticas-, calcular los parámetros que entran a formar parte de las ecuaciones por las que se rige la cinética compartimental de medicamentos en el organismo. Y lo que es importante: demuestra con sus modelos la bondad de “sus hallazgos” que la tecnología permite conocer con notable precisión. Un trabajo original, conciso en la expresión y muy importante en esta nueva ciencia del medicamento que justifica sobradamente la presentación de esta metodología. Una invitación a profundizar en sus aplicaciones a la hora de decidirse a trabajar en este campo.

Por último, cierra la publicación, un estudio -no menos importante para los pacientes- de la Dra. Cristina Navarro Pemán, responsable directa del Servicio de Farmacovigilancia en Aragón. En dicho trabajo se perfila esta actividad de la Salud Pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. Este perfil asistencial, que pasa inadvertido en muchas ocasiones, reviste importancia capital, ya que pueden derivarse cambios drásticos no recuperables en los estadios patológicos de la población. Efectivamente, existen reacciones adversas que son estudiadas con atención por los Servicios de Farmacovigilancia que siguen con meticulosidad, toda la metodología recogida en la normativa que en la actualidad ya comienza en la UE y sigue en el Sistema Español y Autonómico. Resalta la Dra. Navarro la organización al detalle y subraya las medidas que mejoran su funcionamiento, incluso en la transparencia y comunicación (actas del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia y posibilidad de sesiones públicas con los posibles interesados). Su artículo constituye un cierre obligado y oportuno a una presentación que creemos de especial interés.

Nuevos hallazgos y nuevas aplicaciones, con nueva información y múltiples atenciones

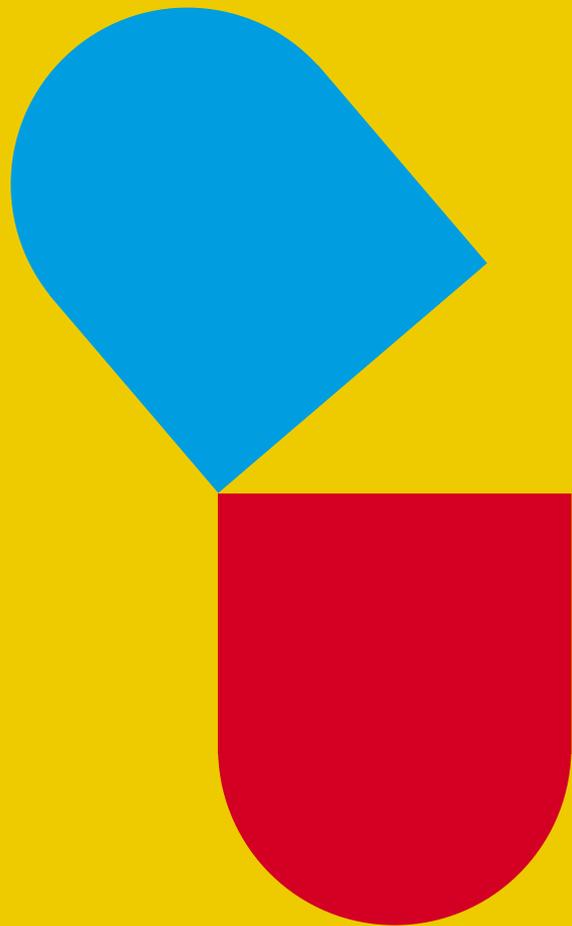
Un último, -desde nuestro punto de vista de las perspectivas de una Fundación de vertiente clara de acción social-, comentamos un apartado a tener en cuenta: Hay que vivir y convivir preparados para grandes cambios en tiempos de crisis de toda clase. Junto al tiempo técnico, que requerirá un cambio -a veces radical- de aquella formación profesional e investigadora inicial, ya obsoleta, ha de surgir el nuevo tiempo económico que pide renovada innovación y mayor eficiencia en los resultados, sin olvidar el tiempo político que deberá preparar nuevas normativas ante nuevos productos visibles en el mercado, con mayor calidad y eficiencia, en plazos cada vez más cortos. Todo ello debe quedar envuelto en un -hoy bastante en el olvido- tiempo ético que conserve y amplíe en lo posible esa responsabilidad en la derivada social empresarial, que reclamamos permanentemente.

Difícilmente, por muchas páginas que se escriban y libros que se publiquen, se dirá la última palabra en este campo del saber. Por ello, hay que acudir de manera permanente a los expertos y a sus conclusiones más recientes, aunque sean provisionales. Como señala en su trabajo el Prof. Andériz, “aparte del sentido común y de la seria reflexión, imprescindibles para construir ciencia y progreso, hay que estar al día y contar con los recursos que nos ofrecen los tiempos actuales”. Aunque, los grandes acuerdos, siempre emergerán -como fruto de sus trabajos- en la permanente búsqueda de la “verdad temporal”, ya que los medicamentos, -en sus variadas circunstancias-, seguirán siendo: Tan imprescindibles, que deberán llegar a todos, sin distinción de clases. Tan potentes que habrá que dosificarlos adecuadamente. Tan inútiles -a veces en algunas personas-, que habrá que evitarlos. Tan perjudiciales, en ocasiones, que hay que regular su prescripción. Tan sorprendentes en su papel beneficioso, indiferente o perjudicial, según multitud de circunstancias y condiciones, que los expertos en diseños y controles, han de precisar todos los detalles de la experimentación. Tan imitados o falsificados por gentes desaprensivas, que hay que potenciar la política de farmacovigilancia. Finalmente, tan importantes para la salud, que siempre... hay que seguir investigando.

Quizá al final de la lectura de esta publicación, se tendrán más preguntas por hacer que antes de comenzarla. Ello no resultaría del todo una mal despedida, si al menos, nos queda el recuerdo de a qué nuevos puntos de vista nos condujo, qué perspectivas fuimos invitados a contemplar y qué nuevos enfoques tenemos que reformular. Siempre valdrá la pena una relectura, ante una nueva información, propuesta o investigación. Asimismo, agradecer por su ayuda y colaboración en esta publicación a la Dirección General de Protección de Consumidores y Usuarios del Gobierno de Aragón.

Este es nuestro reto permanente en la Fundación Genes y Gentes. Dar también a conocer, las novedades y actualidades de los trabajos en este campo apasionante de los medicamentos, en esa cara tan importante de lo que hemos llamado al inicio del texto, “poliedro de la atención personalizada”.

Porque siempre estaremos, al servicio de las personas interesadas.



¡ Bienvenido al increíble mundo del medicamento !

Don Ramón Blasco Nogués

Farmacéutico

Patrono Fundación Genes y Gentes

Medalla de Oro Colegio Oficial de Farmacéuticos de Teruel

Medalla de Oro Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Medalla de Oro Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Todo lo que en las páginas de este libro puedas encontrar te llevará a concluir que en un futuro, ojalá cercano, tendremos en nuestras manos medicamentos personalizados:

“El fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado”. Chapeau.

Hablamos de farmacogenética y más ampliamente, de farmacogenómica. Hablamos de ahorro de tiempo y de recursos económicos, que en materia sanitaria se traduce en asegurar el futuro de una prestación universal altamente valorada por los pacientes-clientes del sistema.

Actualmente la medicina que conocemos se fundamenta en gran medida en el binomio “ensayo y error” en base al ojo clínico del médico, que prescribe el fármaco que considera más acertado para aliviar- curar determinada patología y que irá modificando en base a los resultados encontrados, quizá ni esperados ni deseados. Hay que tener en cuenta que el fármaco una vez administrado no va directamente a la “diana” molecular para que cumpla su acción terapéutica o preventiva sino que se debe liberar, absorber, distribuir, metabolizar y eliminar – lo que se conoce como la farmacocinética del medicamento. Para conocer estos procesos son tremendamente útiles a los farmacólogos los modelos matemáticos altamente innovadores.

Una carrera de obstáculos con final feliz. Casi siempre:

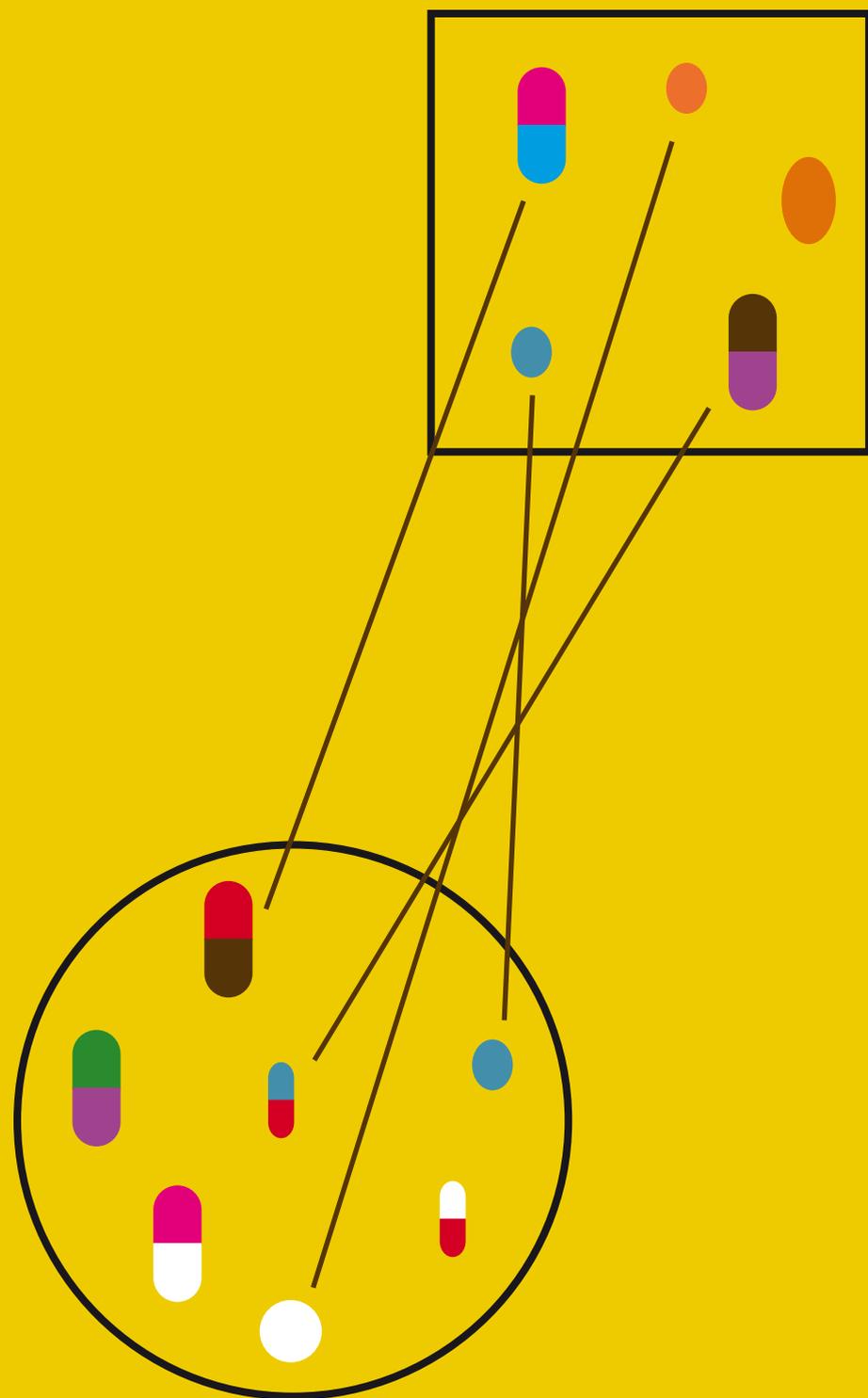
Efectivamente, hasta el 41% de las personas que utilizan medicamentos presentan alguna reacción adversa. Hasta el 8% de los ingresos hospitalarios lo son por este motivo y causan hasta el 0,32% de las muertes hospitalarias.

Factores como la edad, sexo, masa corporal, etnia, alimentos, hábitos de vida, destreza-cumplimiento,...y... ¡los genes! hacen que tanto la farmacodinamia- el efecto esperado- como la farmacocinética puedan diferir de un individuo a otro. Todos estos factores son cambiables-modificables excepto la expresión génica pues es estable y transmisible a lo largo de la vida de un individuo. Por tanto para hablar de farmacogenética en la clínica diaria es prioritario comprender de qué manera las variaciones genómicas entre individuos se traducen en variaciones en las respuestas a medicamentos. Afortunadamente la farmacogenética avanza y ya es utilizada en el abordaje terapéutico en oncología, VIH e inmunología de trasplantes aportando mayor probabilidad de éxito en las actuaciones médicas.

Sólo me resta desear y esperar que la alegría vuelva a la investigación en base a presupuestos realistas y generosos que nos llevarán en quizá 10 o 20 años al necesario desarrollo de la farmacogenética.

Del “disfrute” con sus resultados en la aplicación clínica en agudos y crónicos se encargarán pacientes, sanitarios y administración sanitaria. La gran beneficiada será la sociedad entera.

Sin más dilación ¡vamos a por ello!



Genes y variabilidad en la respuesta a los medicamentos: Farmacogenómica

Dr. Ignacio Andrés Arribas

Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Real N° S° de Gracia. Zaragoza.

Académico de Número, Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Académico de Número, Real Academia de Medicina de Zaragoza

Introducción

La variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de la respuesta variable a los medicamentos. Impulsadas por los avances derivados de la secuenciación del genoma humano, la farmacogenómica y la farmacogenética han evolucionado en los últimos años, destacando actualmente entre las disciplinas más activas en la investigación biomédica aplicada. A pesar de que la Farmacogenómica engloba el estudio de la influencia de variaciones tanto en ADN como en ARN sobre los fármacos y la Farmacogenética solo de las variaciones en ADN, la mayoría de autores considera los términos como sinónimos.

La farmacogenómica y la farmacogenética son las disciplinas científicas orientadas al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones. Conociendo cómo un determinado polimorfismo genético afecta al metabolismo y a la acción de los medicamentos, es posible predecir para cada paciente qué medicamento es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética. Esto supone una revolución de la que el farmacéutico debe de formar parte activa.

A pesar de las grandes expectativas que ha levantado la farmacogenómica como base fundamental de lo que se ha denominado “medicina personalizada”, debe ser considerada como una disciplina más que ayude a conocer y utilizar mejor los medicamentos junto con el resto de conocimientos y técnicas farmacéuticas.

En este trabajo se desarrollará la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos y su base genética revisando fundamentalmente algunos biomarcadores sobre los que han realizado estudios para su aplicación en la clínica. Asimismo se revisará el impacto que supone la utilización de la farmacogenómica en la práctica actual y sus perspectivas futuras.

Variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos.

Es un axioma que la administración de un mismo medicamento a distintos pacientes supone que no todos responden de la misma forma. Los medicamentos que existen en la actualidad cumplen con normas muy estrictas en términos de eficacia y seguridad para su aprobación y posterior aplicación clínica. Aunque en la mayor parte de los casos como consecuencia de la administración de un determinado fármaco se produce el efecto terapéutico deseado, en ciertos individuos la respuesta puede variar desde la falta de eficacia hasta la aparición de importantes efectos adversos. Existen estudios que muestran que en los países occidentales las reacciones adversas a medicamentos son causa de entre el 3% y el 7% de las hospitalizaciones. De hecho, se han retirado del mercado aproximadamente un 4% de los nuevos medicamentos debido a reacciones adversas. Además, se estima que el 50% de los pacientes tratados con fármacos no responden a los mismos, con el consiguiente coste para los sistemas sanitarios.

Aunque es bien conocida la existencia de estas importantes diferencias interindividuales en la respuesta a la mayoría de los medicamentos que se utilizan en terapéutica humana, y que justifica los distintos esquemas posológicos utilizados en diferentes poblaciones de pacientes, todavía no es posible conocer completamente sus causas. La identificación de estos factores debe explicar las razones por las que lo observado en un paciente no va a ser necesariamente confirmado en todos los que presenten la misma enfermedad. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los medicamentos pueden ser extraordinarias herramientas para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también pueden ser causa de importante patología. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, etc., pueden ser aplicados en general a un medicamento en el tratamiento de una enfermedad determinada, pero informan poco sobre lo que va a ocurrir en cada paciente en particular.

La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco puede ser debida a causas farmacocinéticas en los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción del medicamento, que determinan diferentes intensidades y duraciones de su respuesta o bien a causas farmacodinámicas, especialmente debidas a la interacción fármaco-receptor, que modulan la respuesta del medicamento.

Cada uno de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de factores intrínsecos como la edad, sexo, masa corporal, origen étnico, determinantes genéticos y patológicos, ya que depende también de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar. También alteran la respuesta al medicamento factores externos como el estado nutricional, los alimentos, otros medicamentos y el medio ambiente. Por último, se pueden ampliar las causas de esta variabilidad a acciones conductuales como los hábitos de vida (entre ellos el tabaquismo, alcohol y drogas), el cumplimiento o la adherencia al tratamiento e incluso ineficiencias del sistema como son los errores de medicamentos.

Recientemente a raíz de la caracterización genética del microbiota humano, es decir de todos los microorganismos que conviven en el propio organismo, se ha significado que un individuo podría tener un genotipo único y personal del microbiota, que puede ser utilizado para la individualización terapéutica

La aproximación científica más certera hasta hace pocos años al problema de la variabilidad de la respuesta de los medicamentos lo daban los factores farmacocinéticos anteriormente descritos.

Atendiendo a la definición clásica de farmacocinética como el “estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de fluidos orgánicos asequibles al muestreo” y de los procesos que integran la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos podemos estudiar y objetivar la variabilidad en la respuesta de los medicamentos. De hecho y como consecuencia de la alta variabilidad encontrada en algunos procesos, la farmacocinética también estudia el comportamiento del fármaco sobre grupos particulares de población tanto en determinados estados fisiológicos como pueden ser neonatos, lactantes, adultos, gestantes o ancianos frágiles, como también en el organismo enfermo, en estados patológicos como pacientes en hemodiálisis o críticos.

Sin embargo la aproximación farmacocinética para definir la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos necesita obligatoriamente de una explicación genética para completar de entender dicho concepto.

Es claro que la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento depende de un cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptibles de ser modificados también por otros factores endógenos y exógenos implicados en la fisiología y patología de cada individuo en dicho momento. Por ello, podemos afirmar que la respuesta farmacológica en un paciente, es una respuesta de carácter poligénico con una modulación ambiental y particular en cada individuo.

Farmacogenómica y Farmacogenética

En la respuesta farmacológica intervienen, entre otros factores, enzimas responsables del metabolismo de los fármacos, proteínas transportadoras de fármacos y receptores o dianas terapéuticas en general. Todos estos factores presentan variantes genéticas que condicionan la eficacia terapéutica y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso.

Pitágoras en el siglo VI a C, describió la intoxicación por ingestión de habas (favismo) que se presentaba en algunos individuos, aunque la mayoría de las personas no sufrieran intoxicación. Sin embargo no fue hasta el año 1959 cuando Fredrich Vogel usó por primera vez el término Farmacogenética, para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los fármacos, ante los numerosos ejemplos de lo que solía denominarse idiosincrasia a medicamentos. La variación genética fue intuida como determinante de la variabilidad individual de la respuesta a los fármacos a partir de observaciones clínicas de finales de 1950. Las primeras comunicaciones de factores genéticos que afectaban a la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica describieron la sensibilidad a la succinilcolina (1) en pacientes con pseudocolinesterasas séricas atípicas que prolongaban la parálisis respiratoria de este relajante muscular; la toxicidad observada en pacientes con fenotipo acetilador lento en tratamiento con isoniazida (2), o su falta de respuesta clínica en acetiladores rápidos. Entre los que alteraban la farmacodinamia se refirieron, el desarrollo de anemia hemolítica consecuencia del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa asociado al tratamiento con determinados medicamentos como las sulfamidas, antimaláricos o AINES (3). Curiosamente esta alteración de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) produce anemia hemolítica en las personas con favismo descritas por Pitágoras. En estos casos,

los pacientes con alteraciones importantes en las concentraciones plasmática o urinarias de un medicamento eran identificados con rasgos bioquímicos que se identificaban con rasgos heredables correspondiéndose a fenotipos que definían una determinada respuesta a los medicamentos.

El fundamento de esta variabilidad se encontró en el polimorfismo genético, definido como una variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Las variaciones genéticas pueden resultar del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), por sustitución (una base en un nucleótido reemplazada por otra) inserción, delección o duplicación de secuencias de bases en el ADN. Los SNP son probablemente las variaciones más comunes del ADN (4).

Más del 90% de los genes humanos contienen al menos un SNP, y casi todos los genes humanos están marcados por una variación de la secuencia del ADN. Se han identificado más de 14 millones de SNPs en el genoma humano y más de 60.000 SNPs se encuentran en las regiones codificantes de los genes (5). La mayoría de SNPs parecen no tener ningún efecto aparente sobre la función génica. Sin embargo, algunos SNPs tienen profundas repercusiones en la función de genes asociados. Si los SNPs se producen en las regiones codificantes o a una distancia significativa del sitio de partida de la transcripción del gen, pueden estar asociados con cambios en el fenotipo que define una enfermedad o la eficacia de un fármaco. Sin embargo, cada vez es más evidente que la identificación de un único SNP puede no ser suficiente para relacionar la variación de una proteína diana a una enfermedad o un la respuesta a un fármaco (6).

La farmacogenética ha sido definida por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA como «la influencia de las variaciones del ADN en la respuesta a medicamentos». Farmacogenómica, por su parte, tiene su inicio más recientemente y ha sido definida por el Centro referenciado anteriormente de la FDA como «la investigación de las variaciones del ADN y del ARN relacionadas con respuesta a medicamentos (7).

La farmacogenética y la farmacogenómica son dos ciencias que emplean la investigación genética para optimizar el tratamiento de los pacientes, pero a distintos niveles. La farmacogenética pretende correlacionar la información genética de un paciente con su forma de responder a un medicamento, investigando modificaciones de genes concretos. La farmacogenómica, en cambio, estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades e inicialmente se planteó para desarrollar nuevos tratamientos, teniendo en cuenta las características de todo el genoma, mediante una visión integradora.

A pesar de que la Farmacogenómica engloba el estudio de la influencia de variaciones tanto en ADN como en ARN sobre los fármacos y la Farmacogenética solo de las variaciones en ADN, la mayoría de autores considera los términos como sinónimos. La diferencia esencial entre ambas ramas de la ciencia es que en farmacogenómica se examinan datos globales del genoma al tiempo que en farmacogenética se estudian genes concretos.

Los primeros estudios farmacogenéticos se enfocaron hacia los genes involucrados en procesos farmacocinéticos, especialmente el metabolismo y transporte de medicamentos a través de membranas biológicas. Como la respuesta farmacológica corresponde a un fenotipo complejo en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de acontecimientos que van desde el momento en que el fármaco se administra hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos, rápidamente la búsqueda de marcadores farmacogenéticos se extendió a todos los procesos biológicos que se dan a partir del momento en que un fármaco y un organismo entran en contacto (5).

Una característica de las variaciones genéticas individuales es que son estables durante el transcurso de toda la vida y se heredan a través la transmisión por línea germinal, sin embargo, una respuesta al fármaco modulada por un factor no genético a menudo vuelve a un estado normal después de que el factor es corregido.

El enfoque tradicional utilizado antes de que el mecanismo genético se conociese para establecer una conexión de genotipo-fenotipo, se realizaba en tres pasos: la identificación de fenotipos individuales (metabolizadores normales o extensos en comparación con metabolizadores pobres o lentos) por los niveles de fármaco en orina o plasma, en un segundo escalón se intentaba establecer una correlación entre la farmacocinética del medicamento y su respuesta (eficacia o toxicidad), y finalmente la identificación de los defectos genéticos que explicaran las alteraciones de actividad de la enzima años más tarde. Aunque este proceso era generalmente lento y tedioso, el resultado de los estudios genéticos de polimorfismos de enzimas que metabolizan fármacos a menudo resultó clínicamente significativo.

Gran número de variantes genéticas que pueden explicar variaciones en el comportamiento de los medicamentos se han descubierto desde la finalización del proyecto del genoma humano. Sin embargo, en un número pequeño de casos se ha establecido el significado de estas variaciones genéticas en relación con la farmacocinética o el resultado clínico de la terapia farmacológica. Por lo tanto establecer el impacto de las variantes genéticas recién identificadas a partir de los estudios genómicos en el conocimiento y mejora de la farmacoterapia continúa siendo un reto importante.

Hacer una revisión exhaustiva de todos los biomarcadores farmacogenéticos conocidos excede los límites de este trabajo. A continuación se revisan algunos ejemplos de los marcadores farmacogenéticos mejor caracterizados, divididos entre aquellos que inciden sobre las propiedades farmacocinéticas del medicamento, en especial los relacionados con el metabolismo, los que afectan sus propiedades farmacodinámicas y marcadores tumorales.

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

Se acepta que las enzimas capaces de degradar productos químicos a los cuales se exponen los organismos vivos aparecieron como un fenómeno de co-evolución entre plantas y herbívoros. Al formar parte de la primera línea de defensa para evitar el ingreso de sustancias exógenas potencialmente nocivas al interior del organismo, estas enzimas metabolizan también medicamentos y productos endógenos, exhiben algunas características destacables. La primera es su amplia especificidad de sustrato, porque cada una de ellas es capaz de metabolizar muchos fármacos. De la misma manera un mismo fármaco puede ser metabolizado por varias enzimas, aunque siempre habrá una ruta metabólica principal para cada fármaco. En segundo lugar, la mayor parte de estas enzimas son fácilmente inducibles o inhibidas por los propios fármacos o productos xenobióticos, que pueden competir entre sí por la misma enzima (9, 10, 11). Por último, existe un alto grado de polimorfismo genético en muchas de ellas, que da origen a los distintos fenotipos hallados en la población: la mayoría de los individuos tiene actividad enzimática normal y se clasifica en el fenotipo «metabolizador eficiente» (EM); algunas personas pueden heredar variantes alélicas que codifican enzimas con actividad catalítica deficiente o nula asignados al fenotipo «metabolizador pobre o lento», (PM); en casos puntuales también

se encuentran individuos con mutaciones o varias copias funcionales de un gen, capaces de expresar isoenzimas muy activas o cantidades excesivas de enzima catalogados como fenotipo «metabolizador ultrarrápido» (UM), y por último los considerados como «metabolizadores intermedios» (IM) (4).

Estas características de las enzimas xenobióticas resultan importantes para la supervivencia de la especie. Por un lado, la capacidad de las enzimas para ser inhibidas o inducidas y las relaciones múltiples entre enzimas y sustratos facilitan la detoxificación y permite al organismo adaptarse a los cambios de su entorno químico; como algunos fármacos, por ejemplo, si se eleva su concentración también se eleva la actividad de la enzima que lo degrada. Por otro lado, los polimorfismos de los genes que codifican estas enzimas son garantía de supervivencia de la especie en la medida en que si la comunidad se expone a un tóxico de gran impacto, sobrevivirán los individuos portadores de las variantes genéticas que confieren resistencia a la agresión (12,13).

Estas enzimas están involucradas en distintas reacciones del metabolismo de los fármacos, las cuales tienen lugar en dos fases. Las reacciones fase I donde se incluyen los procesos de oxidación (reacción metabólica más importante), reducción e hidrólisis del medicamento. Estos procesos inducen un aumento de la polaridad de la molécula y pueden producir cambios en la actividad farmacológica del fármaco como su inactivación, conversión de un medicamento inactivo a otro activo (profármacos), conversión de un producto activo en otro activo (metabolito activo) o conversión de un producto activo en otro tóxico.

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las cuáles el fármaco o metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual se inactiva el fármaco y se facilita su excreción.

Reacciones de fase I

Enzimas del citocromo P-450

A mediados del siglo pasado se identificaron en membranas de células hepáticas, acúmulos de pigmentos con un pico de absorción inusual a 450 nm, por lo que se les denominó citocromos P-450 (CYP-450). Posteriormente se encontró que tales pigmentos correspondían a un gran grupo de enzimas con similitudes estructurales entre sí, razón por la cual fueron clasificadas como una superfamilia. Las enzimas de una misma familia (designadas por un número arábigo: CYP1, CYP2, CYP3) tienen una correlación en la secuencia de aminoácidos no menor del 40%; cada familia a su vez se divide en subfamilias (nombradas por una letra: CYP1A, CYP2D, CYP3A) con una homología mayor de 77% en su secuencia de aminoácidos. Cada enzima específica se representa por un segundo número arábigo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4. Cada una de los alelos o variantes del mismo gen se designa con un tercer número arábigo, separado del correspondiente gen por un asterisco; por ejemplo, los alelos *CYP2D6*3* y *CYP2D6*4*.

Las reacciones de tipo I más importante son las mediadas por la familia de enzimas del citocromo P-450 de las cuales se han caracterizadas cientos diferentes. La revisión de la ruta de eliminación de los 200 medicamentos más prescritos en los EEUU ha dado como resultado que cerca del 80% de estos fármacos son metabolizados por las familias 1, 2 y 3 del CYP-450(15).

Procederemos a la revisión de algunos de estas enzimas y su relación con la variabilidad en la respuesta de ciertos medicamentos.

CYP1A. Esta enzima metaboliza un número menor de fármacos que otras subfamilias del CYP-450. Este citocromo adquiere una especial relevancia por su afinidad a ciertos fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un estrecho margen terapéutico, ya sea porque muchos de estos fármacos se metabolizan por CYP1A2 o bien porque sean potentes inhibidores de la enzima. Estos sustratos incluyen entre otros, amitriptilina, imipramina, fluvoxamina, clozapina, olanzapina o la cafeína (16). CYP1A2 es además una enzima altamente inducible y algunos de sus inductores son factores exógenos como el tabaco, el ejercicio físico, la ingestión de carnes a la brasa, ciertos vegetales como el brocoli o numerosos contaminantes ambientales (17).

CYP2A6. Si bien este citocromo, además de tener la capacidad de activar numerosos carcinógenos, contribuye al metabolismo de fármacos tales como los gases anestésicos metoxiflurano y halotano, el ácido valproico y disulfiram. En parte su relevancia clínica radica en que tiene a la nicotina como sustrato. En humanos, el 70- 80% de la nicotina es inactivada a cotinina, siendo el CYP2A6 el responsable de la mayor parte de esta conversión y de subsiguientes biotransformaciones de la cotinina (18). El CYP2A6 es inducible por la rifampicina, antibiótico utilizado en el tratamiento de la tuberculosis y por el fenobarbital.

CYP2B6. Codificada por uno de los genes más polimórficos, con más de 100 variaciones descritas. Se calcula que la enzima CYP2B6 representa entre 3% y 6% de las enzimas en los microsomas hepáticos pero, debido a los polimorfismos genéticos, hay variabilidad interindividual de hasta 100 veces en los niveles hepáticos de la enzima; por ejemplo, la variante alélica más común (CYP2B6*6) reduce hasta en 75% la expresión de la enzima. Está implicado en el metabolismo del efavirenz y la metadona. La cardiotoxicidad detectada en los tratamientos con metadona causando el síndrome de QT largo se produce en pacientes en homocigotos mutados, pertenecientes al fenotipo «metabolizador lento» (19).

En la subfamilia CYP2C destacan cuatro de sus enzimas: CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, siendo CYP2C9. Esta subfamilia es la más abundante en el hígado, representando aproximadamente el 20% del total de citocromo P-450 presente en los microsomas de hígado humano.

CYP2C8. La importancia clínica de este citocromo, al contrario que su homólogo CYP2C9, es limitada y radica principalmente en el metabolismo de compuestos endógenos, ciertas estatinas como la cerivastatina (20), además de los hipoglucemiantes repaglinida y rosiglitazona (21). Un inhibidor potente de esta enzima es el gemfibrozil, siendo esta inhibición la posible causante de los importantes efectos secundarios de la cerivastatina cuando se asociaban los dos hipolipemiantes.

El CYP2C8 media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) implicados en numerosos procesos de biotransformación que se llevan a cabo por esta enzima, principalmente en órganos como el cerebro. Se ha identificado un polimorfismo en este gen (CYP2C8*3) que afecta significativamente a la producción de EETs, pudiendo afectar a procesos en los que estos ácidos estén implicados, tales como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales. Esta mutación también reduce el aclaramiento de fármacos como el paclitaxel. Aunque la significación clínica del aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco está todavía por dilucidar, su elevada toxicidad convierte a este hallazgo en un hecho interesante desde el punto de vista clínico.

CYP2C9. Esta considerada como la enzima más abundante en el hígado (22). Es genéticamente polimórfica y metaboliza algunos medicamentos con estrecho margen terapéutico. Los alelos *2 y *3 son los más estudiados y se relacionan con disminución de hasta 90% de la actividad de la enzima, dependiendo del fármaco sustrato. El alelo *2 se encuentra con una frecuencia del 17% en población caucásica. Participa en el metabolismo de varios grupos importantes de fármacos, incluyendo varios antiinflamatorios (AINES) y sulfanilureas, siendo el principal enzima responsable del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales acenocumarol y warfarina.

Todas las variantes conocidas parecen susceptibles de ser inhibidas en la misma proporción (23). Se han descrito efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos que son sustratos con inhibidores del CYP2C9. Los azoles antifúngicos han demostrado capacidad de inhibir la actividad CYP2C9 tanto *in vivo* como *in vitro*. El fluconazol inhibe la hidroxilación de tolbutamida, diclofenac, acenocumarol y warfarina (24). Varias pirazolonas también se encuentran entre los inhibidores del CYP2C9, algunos antiinflamatorios como fenilbutazona y oxifenbutazona son conocidos desde hace mucho tiempo como potentes inhibidores del metabolismo de tolbutamida *in vivo*. Se ha referenciado que, el tratamiento durante una semana con sulfonpirazona reduce el aclaramiento plasmático de tolbutamida y S-warfarina (25) en aproximadamente un 40%, con la consiguiente alteración en la terapia hipoglucémica y anticoagulante.

Otros fármacos han mostrado capacidad de inhibir esta enzima, pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica. A este respecto, existe la evidencia que demuestra la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra conjuntamente con amiodarona (38), efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco. Asimismo, el antidepresivo fluvoxamina es capaz de reducir significativamente el aclaramiento de tolbutamida con riesgo potencial de hipoglucemia.

CYP2C19. De los distintos genes de la subfamilia CYP2C, el gen que expresa el citocromo CYP2C19 fue el primero en el que se identificaron alelos nulos asociados con el fenotipo «metabolizador lento». Ha sido objeto de amplia investigación farmacogenética no sólo por tener entre sus sustratos agentes tan importantes como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el antiagregante plaquetario clopidogrel y algunos antidepresivos de primera línea, sino porque existen grandes diferencias en las frecuencias de «metabolizadores lentos» entre los distintos grupos étnicos: 1%-3% de mestizos, 5% de blancos y negros y hasta 20% de orientales. Ejemplos farmacogenéticos: las personas pertenecientes al fenotipo de «metabolizador eficiente» transforman el omeprazol a una velocidad tal que requieren dosis hasta cuatro veces mayores que los individuos con fenotipo de «metabolizador lento», para alcanzar concentraciones séricas y efectos similares del fármaco (26). Por el contrario; los individuos con el fenotipo de «metabolizador lento» tienen menor efecto antiplaquetario con clopidogrel, en razón a que éste es un profármaco que debe ser activado por esta enzima, al ser el metabolito activo el principal implicado en su actividad antiagregante (27).

Dado el papel clave que juega el omeprazol en la terapia de erradicación del *H. pylori*, Kita y cols. (28) se plantearon el estudio farmacocinético del omeprazol en individuos sanos con los diferentes genotipos arriba mencionados. Administraron una dosis única de omeprazol de 20, 40, y 80 mg determinando a continuación las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva de los niveles plasmáticos del omeprazol y sus metabolitos. Basándose en los resultados obtenidos llegaron a la conclusión de que, para alcanzar la eficacia terapéutica de

erradicación del *H. pylori* que se obtiene en los pacientes metabolizadores lentos con 20 mg de omeprazol dos veces al día, dicha dosis debe elevarse a 80 mg dos veces al día en el caso de los metabolizadores eficientes. Datos similares se han encontrado en otros inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol.

CYP2D6. El CYP2D6 aunque representa sólo un pequeño porcentaje de todos los CYP hepáticos (aproximadamente 2-4%), es uno de los citocromos más investigados en relación con el polimorfismo genético al existir una variación interindividual importante en su actividad enzimática. La enzima es en gran parte no inducible y metaboliza aproximadamente el 25% de los fármacos más utilizados en la actualidad.

La actividad del CYP2D6 oscila considerablemente dentro de una misma población e incluye metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores rápidos (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM). Se han detectado frecuencias de UM entre el 20% y el 29% en algunas poblaciones africanas, entre el 7% y el 10% de españoles, el 2% de mestizos y un 1% de caucásicos. En relación con el origen de la multiplicación del gen se ha formulado la hipótesis de que la más alta prevalencia informada en africanos, seguida por españoles y después por mestizos americanos se podría explicar porque este alelo tuvo origen en África, fue transmitido a los españoles durante la migración musulmana a la Península Ibérica, y ellos lo transmitieron a los mestizos a partir del descubrimiento de América (29).

Los sustratos típicos de CYP2D6 son las bases lipofílicas y entre los medicamentos que metaboliza se incluyen algunos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, antieméticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, el tamoxifeno y los opiáceos. Desempeña un papel importante en el metabolismo de medicamentos que actúan en el Sistema Nervioso Central. Entre sus sustratos se encuentran medicamentos tales como el dextrometorfano, la risperidona, la codeína, la clorpromazina y el haloperidol (30).

El CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo de medicamentos que actúan en el Sistema Nervioso Central, caso de la risperidona (31). Aunque en los estudios clínicos se ha observado un efecto dosis-gen para algunos antidepresivos tricíclicos y en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, es difícil establecer una relación clara de sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos con las variaciones genéticas de la CYP2D6, por lo tanto, un ajuste de dosis basada en el fenotipo de CYP2D6 no da los resultados que cabría esperar (32).

Un caso paradigmático del papel del CYP2D6 en la variabilidad de los efectos de un medicamento es el del tamoxifeno, antiestrogeno ampliamente utilizado en el cáncer de mama, debido a su activación previa por esta enzima en el metabolito activo endoxifeno. Los sujetos que sean metabolizadores lentos es probable que presenten fracaso terapéutico, y aquellos metabolizadores ultrarrápidos son más propensos a experimentar efectos adversos y toxicidad. En pacientes tratadas con tamoxifeno, caracterizadas con ciertos alelos asociados con menor formación de metabolito activo, disminuyó significativamente la acción antiestrogénica, tuvieron una recurrencia mayor de cáncer de mama y períodos libres de recaída más cortos. Así, la forma más adecuada de abordar el tratamiento con tamoxifeno debe ser a través de una previa evaluación genética del citocromo CYP2D6, y realizar ajuste de la dosis cuando el genotipo CYP2D6 esté determinado en la paciente (33).

Hasta la fecha, el impacto clínico de la presencia de los alelos *CYP2D6* solo se ha validado en un escaso número de medicamentos y no ha llegado a ser evaluado de forma sistemática para los fármacos de mayor importancia clínica que se metabolizan principalmente por esta enzima,

Según una exhaustiva revisión de Zhou (32), una correlación concordante genotipo-fenotipo proporcionaría una base para predecir el fenotipo con la realización de pruebas genéticas, lo que significaría un importante potencial para conseguir el ideal de una farmacoterapia personalizada.

CYP2E1. CYP2E1 es una enzima clave en las reacciones de toxicidad, ya que está implicada en la activación de numerosos procarcinógenos y protoxinas. Metaboliza además numerosos xenobióticos como etanol, benceno, tolueno, nitrosaminas, así como ciertos fármacos como paracetamol y clorzoxazona. El alelo mutado (*C2*) del *CYP2E1* es responsable de la mayor actividad enzimática (33). Entre los medicamentos metabolizados por esta enzima destacan los gases anestésicos como el sevoflurano.

Los niveles de CYP2E1 varían interindividualmente debido sobre todo a su inducibilidad por xenobióticos como el etanol y compuestos orgánicos volátiles. Los individuos que sean alcohólicos tienen, por tanto, mayor susceptibilidad a los intermediarios biológicos reactivos generados por CYP2E1 a partir de sus sustratos. En consecuencia, las variaciones interindividuales en la expresión enzimática pueden determinar el grado de toxicidad provocado por estos compuestos (34).

Subfamilia CYP3A. En esta subfamilia las enzimas más representativas son: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7. De estas CYP3A4 es la principal, representando el 30% del total del citocromo P-450 en el hígado. CYP3A5 presenta una actividad catalítica muy similar a la anterior, mientras que CYP3A7 es la forma enzimática presente en el feto.

Las isoenzimas 3A4 y 3A5 contribuyen al metabolismo de la mayor cantidad y más variados grupos de medicamentos de uso en la actualidad. Estas enzimas están localizadas en órganos de particular relevancia en la biodisponibilidad de los fármacos (Intestino, hígado y riñón) y poseen mecanismos de regulación complejos. Por un lado, muchos fármacos actúan regulando la expresión de los genes CYP3A, dando como resultado inhibición o inducción de estas enzimas. Por otro lado, la CYP3A4 es la única enzima del citocromo P-450 que muestra diferencias de género y se expresa hasta dos veces más en mujeres que en hombres (34). La facilidad con que la actividad enzimática puede ser modulada contrasta con el hecho de que no se han demostrado correlaciones genotipo-fenotipo farmacológico y no existe evidencia de una contribución significativa de los polimorfismos genéticos en la actividad de la enzima. Otra interesante característica de esta enzima es que funciona en forma concertada con la proteína transportadora glicoproteína P (Gp-P) reduciendo la concentración intracelular de medicamentos (35).

A diferencia de las enzimas que exhiben polimorfismo genético, con las cuales es relativamente sencillo hacer la caracterización de los individuos mediante pruebas altamente fiables de genotipificación, la evaluación de la actividad catalítica de la enzima CYP3A tiene complicaciones especiales. Tal circunstancia ha ocasionado retirada de medicamentos por graves efectos secundarios. Es el caso de astemizol, terfenadina y cisaprida, metabolizados vía CYP3A4, pero cuyo metabolismo resultaba fácilmente bloqueado por un numeroso grupo de fármacos, acumulándose los compuestos originales a niveles cardiotoxicos que resultaron letales en varios casos al producirse Torsades de Pointes (arritmias graves ventriculares que se manifiestan con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma).

Debido a la gran cantidad de fármacos metabolizados por esta enzima, la importancia clínica de este citocromo es obvia. El CYP3A es importante en el metabolismo de muchas sustancias psicoactivas, como cocaína, metadona, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos o

los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSs). La presencia probada de esta enzima y su actividad en cerebro sugiere que pueda existir un metabolismo y regulación local importante, al menos cualitativamente, de estas sustancias en el sitio de acción.

Tomando como ejemplo la metadona, (36) se ha estudiado la alta variabilidad de la dosificación de este medicamento en una población de pacientes incluidos en un programa de mantenimiento de metadona, encontrado que las variables independientes asociadas a dosis elevadas de metadona se correspondían con la presencia de pacientes con genotipo CYP3A4/A5, altamente metabolizadores. Otra variable independiente era el sexo, encontrando que las mujeres presentaban dosis medias más altas y mayores dosis que los hombres, Este último dato se explicaría por su metabolismo vía CYP3A4, ya que es la única enzima del citocromo P-450 que muestra diferencias de género y se expresa hasta dos veces más en mujeres que en hombres (34).

Otros efectos adversos clínicamente significativos en los que interviene el CYP3A son por ejemplo, la hipotensión derivada del aumento de niveles plasmáticos de antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio metabolizados por esta enzima, la ataxia por incremento de la toxicidad de carbamazepina al administrarse junto con inhibidores de CYP3A o el ergotismo producido por un incremento de los niveles de ergotamina, un alcaloide sustrato de CYP3A usado contra la migraña.

En la terapia farmacológica post-transplante, muchos de los inmunosupresores utilizados, por ejemplo tacrolimus o ciclosporina, son sustratos de CYP3A y a menudo de la glicoproteína P (Pgp) en el tracto gastrointestinal, de manera que el uso de otros fármacos en dicha terapia, por ejemplo esteroides, que alteren la actividad de CYP3A y/o Pgp, pueden afectar a los niveles del inmunosupresor demandando un ajuste de su dosis para alcanzar el efecto terapéutico o evitar efectos adversos (56). Sin embargo, también posibilita, mediante alteración de la actividad enzimática, consecuencias clínicas beneficiosas, por el aumento controlado de los niveles de ciclosporina mediante inhibición de su metabolismo reduciendo la dosis necesaria de inmunosupresor, aumentando su eficacia. Otro caso es el de la terapia combinada de los inhibidores de la proteasa ritonavir y saquinavir, la eficiencia del tratamiento aumenta exponencialmente en comparación con la monoterapia, probablemente por la inhibición combinada de CYP3A y glicoproteína P (Pgp).

En resumen, este citocromo CYP3A comprende el grupo de enzimas metabolizadoras de fármacos más importante que existe. Descubrir las bases de la gran variabilidad interindividual observada, ya sea por causas genéticas, ambientales o causada por xenobióticos, puede ayudar a evitar numerosas interacciones que acarrear efectos adversos o fallos terapéuticos clínicamente importantes.

CYP4F2. Es una oxidasa de la vitamina K1. Los portadores del alelo V433M del gen *CYP4F2* tienen una reducida capacidad para metabolizar dicha vitamina, secundaria a una disminución dependiente de rs2108622 en concentraciones del estado estacionario de la enzima hepática. Por lo tanto, los pacientes con este polimorfismo es probable que tengan niveles elevados de VK1 hepática, por lo que requieren una dosis más alta de warfarina o acenocumarol para obtener la misma respuesta anticoagulante. Los pacientes que portan dicha mutación en homocigosis, alrededor del 8% en la población blanca, requieren alrededor de 1 mg/día más de warfarina que los que no tienen dicho alelo, que constituyen aproximadamente el 50% de la citada población (40).

Otras enzimas metabolizadoras de medicamentos

Además de la superfamilia de enzimas que compone el citocromo P 450, un número significativo de enzimas también juegan un papel crítico en el metabolismo de una gran variedad de medicamentos. Los polimorfismos de estas enzimas influyen en el metabolismo y el efecto terapéutico de los fármacos, algunos de los cuales son clínicamente significativos

N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2). La acetilación es otra de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos y medicamentos. Varios alelos del gen NAT2 se traducen en una enzima de baja actividad, dividiendo a la población en acetiladores «rápidos» (AR) y «lentos» (AL) de fármacos como isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfamidas, metamilzol y cafeína. En negros y población caucásica de Europa y Norte América hay alrededor de 70% de acetiladores lentos, mientras en las poblaciones orientales corresponden sólo entre 10% y 30%. Los hispanos aparecen en un lugar intermedio entre las razas citadas con 60% de acetiladores lentos. Aunque no se han establecido en forma concluyente las consecuencias clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de fármacos, sí se ha asociado el fenotipo AL con mayor riesgo de neuropatía por isoniacida, de síndrome lúpico inducido por hidralazina y de reacciones tóxicas provocadas por sulfamidas. Cabe destacar en este punto que aunque este marcador farmacogenético se conoce desde hace 50 años, la caracterización genotípica NAT2 todavía no ha pasado a la práctica clínica (41).

Metiltransferasas. La metilación es una importante vía del metabolismo de fármacos, hormonas, neurotransmisores y macromoléculas como proteínas, ARN y ADN (42). La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), una enzima genéticamente polimórfica, cataliza la metilación de los fármacos del grupo de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina). La actividad de TPMT varía entre diferentes grupos étnicos (43), y la farmacogenética de la TPMT muestra uno de los mejores ejemplos de las posibles implicaciones clínicas del polimorfismo genético de una enzima metabolizadora de medicamentos, porque las tiopurinas tienen estrecho índice terapéutico y además se usan para tratar situaciones de alto impacto clínico en los pacientes, tales como leucemia linfoblástica aguda, enfermedades autoinmunes, o en personas sometidas a trasplantes de órganos en tratamiento antirrechazo.

El proceso metabólico de estos derivados de la tiopurina conduce a la formación del compuesto tioguanina nucleótido (TGN), un metabolito activo. Son varias las enzimas encargadas de este proceso, siendo la principal la hipoxantina-fosforibosil-transferasa. En fase posterior el TGN es inactivado, bien por oxidación por la enzima xantina-oxidasa o por metilación por la tiopurina-metil-transferasa (TPMT). Numerosos estudios ponen de manifiesto la aparición de toxicidad hematopoyética grave, a veces mortal, cuando ciertos pacientes han sido tratados con dosis de tiopurinas convencionales. La explicación de estos procesos está en el hecho de que en el tejido hematopoyético la actividad de la enzima xantina-oxidasa es mínima, quedando por tanto como único mecanismo de inactivación del TGN la metilación por TPMT. De aquí la importancia de conocer el polimorfismo genético que nos marcará la actividad de la TPMT, ya que la acción tóxica de los fármacos que tratamos vendrá dada por la nula o baja actividad de la misma.

Al menos ocho variantes alélicas están asociadas con una baja actividad de la enzima TPMT. De los estudios de población se deduce que aproximadamente el 90% de los individuos tienen actividad alta, el 10% actividad intermedia y el 0,3% actividad baja o no detectable.

Usuarios de tiopurinas con baja o ausente actividad TPMT aumentan el riesgo de sufrir mielosupresión inducida por estos fármacos. Debido a las consecuencias potencialmente graves por la presencia de polimorfismos deficientes se recomienda la genotipificación en potenciales usuarios. Sin embargo, en el año 2005 sólo en 12% de los departamentos de oncología, hematología y pediatría de los EEUU aplicaban con regularidad la genotipificación antes de administrar tiopurinas.

Recientemente se demostró una relación favorable de costo-efectividad del genotipado TPMT previo al tratamiento con tiopurinas en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Concluyen los autores que la genotipificación TPMT debería de ser seriamente considerada como parte integral de la atención previa al tratamiento con tiopurinas (44).

Si fijamos nuestro interés en la azatioprina, un fármaco utilizado durante años como tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a trasplantes de órganos, ampliándose su utilización al tratamiento de enfermedades de origen inmunológico. Este es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, de la que existe un estudio con más de 700 pacientes que reciben una dosis fija de 2 mg/kg/día, en el que se describe que el 5% de los pacientes mostraron signos evidentes de toxicidad para la médula ósea, y de entre ellos, tres desarrollaron pancitopenia y dos murieron tras un proceso séptico. La pregunta inmediata es si estas muertes podían haber sido evitadas con un tratamiento individualizado, tras el estudio de las características genéticas de los pacientes, en lo que se refiere a la TPMT.

Reacciones de fase II

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las cuáles el metabolito procedente de la fase I o el fármaco sin metabolizar reacciona con ayuda enzimática con un sustrato endógeno aumentando así el tamaño de la molécula, con lo que se produce la inactivación del fármaco y se facilita su excreción.

UDP-Glucuroniltransferasa (UGT). Grupo de enzimas que interviene en reacciones de conjugación que también forman una superfamilia genética y que son responsables de las reacciones de glucuronidación. Entre los enzimas descritos pertenecientes a esta familia destacan UGT1A1, UGT1A4, UGT1A7 UGT1A9 y UGT2B7.

El irinotecán, utilizado en el tratamiento del cáncer colorectal metastático, es uno de los fármacos en los que mayor importancia tiene el polimorfismo de la uridina difosfato glucuronil transferasa en su metabolismo. El SN-38 es el metabolito activo del irinotecán y es glucuronizado a través de la UGT1A1 a un metabolito inactivo (45). Las principales reacciones adversas del irinotecán, debidas a altas concentraciones del metabolito activo, son la neutropenia y la diarrea. que provocan deshidratación, infecciones, hospitalizaciones y muerte. Hay variantes alélicas de la *UGT1A1* con una actividad metabolizadora reducida que explican al menos en parte la variabilidad interindividual observada en la farmacocinética y toxicidad del irinotecán (46). La FDA ha requerido la inclusión de información sobre el genotipo *UGT1A1* en la ficha técnica del irinotecán, recomendando un ajuste de la dosis administrada según el genotipo. La variante *reducida*, se encuentra con una frecuencia del 26-38% en poblaciones de raza blanca, hispanos

y afroamericanos y aún mayor (cerca del 45%) en poblaciones subsaharianas.

Con respecto a los enzimas UGT1A4 y UGT2B7, participan en las reacciones de glucuronización de la lamotrigina, antiepiléptico e indicado en el trastorno bipolar. En efecto este fármaco es metabolizado en un 95% en el hígado mediante dichas enzimas UDP-glucuronil transferasas. Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta pero dosis dependiente. Para minimizar los efectos secundarios de este medicamento, poco frecuentes pero de gran gravedad clínica (S. de Stevens-Johnson y/o síndrome de Lyell etc.) se debe realizar un lento escalado dosis para minimizar el efecto de autoinducción enzimática y evitar inhibidores potentes sobre UGT2B7 (Valproato) y UGT1A4 (elevadas concentraciones de Bilirrubina), que aumentan la la concentración plasmática de lamotrigina y puede ser causa de los efectos adversos (47).

Transportadores de fármacos

A medida que se incrementó la evidencia de que el únicamente el metabolismo de los fármacos no podía dar cuenta de toda la variabilidad de su respuesta, se comenzó la exploración de otros procesos que también pudieran ser determinantes en dicha variabilidad. Los transportadores son proteínas responsables de ayudar a atravesar a las moléculas de fármacos a través de las membranas biológicas y, por lo tanto, juegan un papel clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

Se ha descrito un número superior a 4.000 genes que participan en sistemas transportadores de fármacos. Por lo que Es complicado tratar de sistematizar el estudio de estos transportadores. Estos, influyen en la absorción, distribución y excreción de fármacos, al permitir, o no, que un fármaco atraviese ciertas barreras (placenta, barrera hemato-encefálica) y así alcanzar, o no, las concentraciones adecuadas en su lugar de acción.

Destacan el gen MDR1 (*multidrug resistance*) que codifica para la glicoproteína P, perteneciente a la familia de transportadores ABC (*ATP-Binding Cassette*) y. la familia de los SLC (*Solute Carrier*) que engloba a los transportadores de: iones orgánicos aniónicos; catiónicos; y de polipéptidos para aniones orgánicos. Los SLC determinan la biodisponibilidad de un gran número de fármacos administrados vía oral, debido a su presencia en la pared intestinal. Además, en el túbulo proximal participan en la secreción y eliminación, de fármacos con carácter ácido débil

Glicoproteína-P (P-gp). Es uno de los transportadores mejor caracterizado. Su función es extraer fármacos desde las células. También establece la velocidad y la extensión con la que atraviesan las distintas barreras corporales. Se considera responsable del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos (MDR). Se trata de una proteína glicosilada con un peso molecular de 170kDa, que contiene 1280 aminoácidos formando dos mitades homólogas con seis segmentos transmembrana hidrofóbicos y un segmento intracelular, con un sitio de enlace para el ATP. Dichas dos mitades están unidas por un polipéptido flexible de enlace.

Esta P-gp se expresa también en diversos tejidos humanos como el hígado, el riñón, el páncreas y en la barrera hemato-encefálica. De especial interés es comprobar que la P-gp se expresa

funcionalmente en los enterocitos que bordean el epitelio del tracto intestinal, donde juega un importante papel, en unión a los procesos metabólicos, en la función de barrera del intestino a los medicamentos y xenobióticos en general. En el caso de los fármacos, quiere decir que la P-gp puede condicionar la biodisponibilidad de los mismos, independientemente de su naturaleza química, como ocurre, por ejemplo, en la ciclosporina A, la digoxina, la vinblastina, etc.

En el año 2000, ya se habían detectado para el gen codificador de la P-gp, o *MDR1*, o *ABCB1*, según la nomenclatura utilizada, la existencia de 15 SNP. A título de ejemplo podemos citar el polimorfismo en el exón 26, en la posición 3435 (C3435T), que constituye una mutación silente, lo que quiere significar que está afectada la expresión del gen, y concretamente los niveles de P-gp en el duodeno. Este polimorfismo origina que se encuentren pacientes con los genotipos *TT*, *CC* y *CT*, que se caracterizan por distintos niveles de expresión de la P-gp.

Como ejemplo demostrativo de la influencia del genotipo *MDR1 3435 TT*, lo tenemos en el caso de la administración oral de la digoxina, cuya biodisponibilidad será significativamente más alta en los individuos portadores del mismo, dado que la expresión de la Pgp en el duodeno, es muy inferior a la que corresponde a los homocigotos *CC* y heterocigotos *CT*. Ello tiene como reflejo el que para la misma dosis de digoxina, los portadores *TT* tengan una concentración plasmática un 38% más alta que los portadores *CC* (48). Si se tiene en cuenta, además, que la digoxina es secretada en el túbulo proximal renal, precisamente con intervención de la P-gp, los individuos con genotipo *TT* verán reducida su eliminación, lo que puede ponerles en riesgo evidente de presentar posibles efectos adversos a la digoxina, ya que por una parte se aumenta su biodisponibilidad a la vez que su eliminación se ve reducida.

Ser portador del alelo T para el polimorfismo *MDR1 3435C > T* se ha asociado a valores mayores del área de concentración bajo la curva de ciclosporina en 12 h y de concentración de ciclosporina en estado de equilibrio, en comparación con los pacientes no portadores de dicho alelo. Los resultados muestran que las diferencias genotípicas de *MDR1 3435C > T* podrían explicar parte de la variabilidad interindividual en la absorción de la ciclosporina en la población española de trasplantados cardíacos (49).

OATPs son una gran familia de proteínas transportadoras de membrana especializadas para el transporte de aniones orgánicos, incluyendo fármacos y metabolitos, a través de la membrana celular. El gen *SLC21A6* codifica OATP-C, un transportador específico del hígado importante para la captación hepática de una variedad de productos endógenos y compuestos terapéuticos. Dieciséis variantes alélicas del OATP-C se han caracterizaron in vitro. OATP-C*5 y OATP-C*9 reducen la captación de sustratos de OATP-C, tales como el sulfato de estrona y estradiol 17 β-D-glucuronido. La importancia de la alelos en la disposición de sustratos OATP-C se pone de relieve por la alta frecuencia de las variantes en humanos poblaciones: OATP-C * 5 está presente en el 14% de los europeos y estadounidenses y OATP-C * 9 en el 9% de los afroamericanos. Las personas que llevan OATP-C * 5 tienen altos niveles plasmáticos de pravastatina, un medicamento que reduce el colesterol y repaglinida, un antidiabético, ambos son sustratos de OATP-C. La OATP1B1 es codificada por *SLCO1B1* crítico de la captación hepática del ácido mevinólico, forma activa de la simvastatina. Un polimorfismo de *SLCO1B1* que está asociado con una actividad reducida de OATP1B1 aumenta la concentración en sangre de la forma activa de la simvastatina y, en consecuencia, el aumento de toxicidad y eficacia reducida.

Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica

Si la información sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo y el transporte de fármacos excede en mucho la de los factores que inciden sobre la respuesta, la identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor aún más ardua. La búsqueda de este tipo de biomarcadores debe incluir no sólo las proteínas de los receptores blanco del fármaco y las que están implicadas en los eventos post-receptor, sino otras vías relacionadas. Como la mayoría de las veces existe poca información acerca de la ruta de acción del fármaco, por lo general se requieren métodos de búsqueda de grandes porciones del genoma, técnicas de alto rendimiento y altísimo costo, capaces de detectar SNPs hasta en centenares de miles de segmentos a lo largo del genoma e identificar toda una gama de genes candidatos a estar asociados con la respuesta del medicamento (49).

Sin embargo ciertos biomarcadores farmacodinámicos han sido bien estudiados y algunos comienzan a ser no solo útiles sino necesarios en la clínica para la optimización terapéutica de ciertos medicamentos.

Vitamina K epóxido reductasa (VKOR). La warfarina y el acenocumarol inhiben esta enzima, codificada por el gen *VKORC1*, y en esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. En las dosis efectivas individuales de estos anticoagulantes inciden factores genéticos relacionados con los polimorfismos, tanto del gen *VKORC1* como del gen que codifica la enzima *CYP2C9*, cuya función es inactivar el medicamento (50). De acuerdo con la evidencia disponible, en el año 2007 la FDA le exigió al laboratorio farmacéutico que en la ficha técnica del medicamento se incluyera la recomendación a los prescriptores para que tuvieran en cuenta los genotipos *CYP2C9* y *VKORC1*. Así se ha comercializado el test para análisis genético de *CYP2C9* y *VKORC1*. Un estudio de su aplicación a pacientes de nuestro sector con dosis bajas de acenocumarol muestra que mejora el control posológico del Tratamiento Anticoagulante Oral. Así, disminuye el número de ajustes por paciente, disminuye el nº total de pacientes que en algún momento no tienen el INR (índice terapéutico) deseado y por tanto, disminuye la posibilidad de eventos tromboembólicos o hemorrágicos, aumentando la seguridad del paciente y la eficacia del fármaco (51).

Receptores adrenérgicos β-2. Ya se ha establecido que las variantes alélicas Arg16Gly y Gln27Glu del gen *ADRB2*, que codifica el receptor beta-2 adrenérgico, son marcadores farmacogenéticos. Aunque no todos los estudios concuerdan en los resultados, la mayor evidencia sugiere, por ejemplo, que el alelo Gly16 se asocia no sólo con severidad del asma, sino con poca respuesta a los broncodilatadores agonistas beta-2, en comparación con las personas portadoras del alelo nativo Arg16. De otra parte, los beta-bloqueantes son un grupo de medicamentos con excelente margen de seguridad y amplia gama de efectos terapéuticos, sobre todo en el área cardiovascular. Entre los efectos indeseables de este grupo de agentes se encuentra la dislipidemia, que incluye aumento de triglicéridos y descenso de HDL-C; este es un clásico efecto adverso de tipo farmacogenético, donde el alelo Glu27 del receptor *ADRB2* es el biomarcador del riesgo (52).

Receptor de la vitamina D (VDR). En algunos casos, medicamentos utilizados en el tratamiento de la misma enfermedad pueden tener efectos opuestos según el genotipo del paciente. Nguyen et al. (53) citan el curioso ejemplo de mujeres con osteoporosis tratadas con alendronato o raloxifeno. Las pacientes con el alelo b del gen *VDR* tuvieron mayor incremento de la densidad

mineral ósea (DMO) que aquellas con la variante B del mismo gen; por el contrario, las pacientes tratadas con raloxifeno y portadoras del alelo b tuvieron mayor incremento de la DMO que las pacientes portadoras del alelo b. En el grupo de mujeres tratadas con ambos fármacos no hubo asociación entre el polimorfismo del gen VDR y los cambios en la DMO.

Timidilato sintetasa (TYMS). También se ha detectado la asociación de variantes en los genes que codifican dianas de fármacos anticancerosos, tales como la timidilato sintetasa (TYMS), con la toxicidad y/o eficacia terapéutica del 5-fluoruracilo.

El 5-fluoruracilo es un agente quimioterápico comúnmente utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores sólidos, con frecuencia en combinación con irinotecán u oxaliplatino. Su principal mecanismo de acción es formar un complejo ternario estable con la TYMS y 5,10-metilentetrahidrofolato, bloqueando la conversión de monofosfato de deoxiuridina (dUMP) a monofosfato de deoxitimidina (dTMP), dando lugar a una depleción de timidina en la célula con la consiguiente inhibición de la síntesis de ADN. La timidilato sintetasa es la principal diana del 5-FU. La sobreexpresión de timidilato sintetasa se ha asociado a resistencia a 5-FU. Aunque la causa de la variación interindividual en la expresión de la TYMS no está del todo clara todavía, se ha descrito la existencia de un polimorfismo (denominado *TYMS TSER*), que consiste en una repetición en tándem de 28 pares de bases que da lugar a entre dos y nueve copias de la secuencia, siendo los alelos con dos o tres copias los más comunes. Distintos estudios han sugerido que un número incrementado de repeticiones aumenta el ARN y la expresión proteica de la timidilato sintetasa (54).

Las poblaciones de raza blanca y africanas tienen similares frecuencias de la variante *TSER*3* (tres repeticiones) de la TYMS (49-54%), mientras que las poblaciones asiáticas tienen esta variante en mayor proporción (62-95%). La mayoría de las alelos restantes son *TSER*2* (dos repeticiones). La variante *TSER*4* se encuentra principalmente en poblaciones africanas, aunque con baja frecuencia (1-7%). La variante *TSER*5* (cinco repeticiones) se ha detectado en una población china (4%) y la variante *TSER*9* (nueve repeticiones) sólo se ha identificado en una población de Gana (1%)(5). El polimorfismo de repetición *TSER* se ha asociado con respuesta clínica en múltiples estudios, con una disminución progresiva de la supervivencia a medida que aumenta el número de repeticiones *TSER* (55).

Se han detectado otros polimorfismos de la timidilato sintetasa que también podrían estar implicados en la respuesta clínica. Adicionalmente, debería considerarse también el estatus del gen *TYMS* en el genoma tumoral, que puede ser diferente del genoma germinal, con aumento del número de copias o pérdida de la heterocigosidad .

Pero también hay que considerar las enzimas metabólicas ya que alrededor del 85% de 5-FU es inactivado por la Dihidropirimidina dehidrogenasa (DPYD) a dehidrofluoruracilo en el hígado. La DPYD es una enzima que presenta un polimorfismo genético con diferencias interindividuales en su actividad de hasta 20 veces. La actividad reducida de DPYD da lugar a un incremento de la semivida plasmática de 5-FU, así como de su toxicidad. En pacientes con actividad DPYD reducida, el metabolito de 5-FU, el 5-fluoro-2'-deoxiuridin-5'-monofosfato (5FdUMP), tiende a acumularse, causando efectos tóxicos potencialmente graves, tales como neutropenia, mucositis, síntomas gastrointestinales y neurológicos, y en algunos casos la muerte. Se conocen al menos 20 variantes genéticas asociadas con actividad DPYD reducida. Entre un 3 y un 5% de los individuos son portadores heterocigotos de variantes alélicas de DPYD asociadas con actividad reducida y un 0,1% son portadores homocigotos. Se ha detectado una asociación de la toxicidad causada por 5-FU con genotipo DPYD en un 17 a 57% de los pacientes. No obstante, todavía

no existe suficiente evidencia sobre correlación entre genotipo DPYD y el riesgo de toxicidad por 5-FU.

Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El metotrexato (MTX) es un antagonista del folato usado de manera generalizada en la quimioterapia antineoplásica, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o en afecciones dermatológicas. Los folatos son esenciales para la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidilato, que a su vez son fundamentales para la síntesis de ADN y la división celular. La principal misión de los antagonistas del folato como el MTX consiste en interferir en una secuencia de reacciones que conducen a la síntesis de timidilato. En concreto el MTX inhibe entre otras la enzima dihidrofolato reductasa. Existe una gran variabilidad entre los pacientes en cuanto a la respuesta farmacológica al MTX y a su toxicidad, la cual puede ser limitante del tratamiento. Una de las causas para esta variabilidad es la aparición de polimorfismos en genes que codifican enzimas dianas del MTX.

El gen metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) regula el conjunto de folatos intracelulares para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, mediante la conversión enzimática de 5,10-metilentetrahidrofolato (CH₂THF) a 5-metiltetrahidrofolato (CH₃THF), que es importante en la síntesis de metionina a partir de homocisteína. La actividad de esta enzima es también modulada por el metotrexato. Hasta ahora se han descrito más de una docena de polimorfismos del gen *MTHFR*, de éstos, las mutaciones *C677T* y *A1298C* se han asociado con efectos adversos graves y eficacia farmacológica alterada. El polimorfismo *C677T* produce una enzima *MTHFR* con sólo el 35% de actividad residual, esta deficiencia altera la distribución de los folatos intracelulares y potencia la acción farmacológica de fármacos como el metotrexato produciendo entre otras cosas mielosupresión grave. Este polimorfismo en la posición 677 es bastante común, siendo el 10% de las personas caucásicas homocigotas para la mutación (genotipo *677 TT*), mientras que el 40% de la población es heterocigoto y tiene el 60% de actividad enzimática. En cuanto al polimorfismo *A1298C*, tanto el genotipo homocigoto como el heterocigoto (AC o CC) se han asociado a una actividad *MTHFR* alterada. Los individuos homocigotos para la mutación representan aproximadamente el 10% de la población (56).

La presencia de la variante *677T* se ha asociado con intolerancia al metotrexato en tratamientos de leucemia, artritis reumatoide o artritis idiopática juvenil por aparición de efectos secundarios como síntomas gastrointestinales, elevación de transaminasas, vómitos, rash cutáneo, etc. También se ha asociado a mayor índice de recidivas en pacientes pediátricos de leucemia linfoblástica aguda tratados con MTX. Un estudio con 385 pacientes con una artritis reumatoide reveló que había 3,8 veces más riesgo de desarrollar toxicidad al MTX si se era heterocigoto *677 CT* y 4,7 veces si se era homocigoto *677 TT*. Se ha establecido que una estrategia de dosificación del metotrexato basada en el genotipo *MTHFR* es menos costosa y más efectiva que las estrategias convencionales (57). En el uso de MTX para otros procesos, como el cáncer de ovario, también se ha visto que la variante *677 TT* está relacionada con una mayor incidencia de efectos adversos, especialmente hematológicos (58).

El gen *ABCB1* o *MDR1* codifica, como se ha descrito anteriormente, al transportador glicoproteína-P que es importante en el transporte de fármacos y sustancias endógenas. Algunos polimorfismos genéticos que se dan en el gen *ABCB1* parece que están implicados en los mecanismos de resistencia al metotrexato. Existen numerosos polimorfismos en el gen *ABCB1*, aunque dos de ellos han acaparado hasta ahora la atención de los investigadores. La mutación *C3435T* fue la primera estudiada y se ha relacionado con niveles bajos de expresión y actividad del transportador, esta mutación aparece a menudo asociada a otra localizada en el

exón 21 del gen denominada *G2677T* y que puede ser también determinante para reducir la capacidad transportadora de la glicoproteína-P. Si bien ésta parece ser la teoría más aceptada, no faltan algunos estudios que abogan por lo contrario, es decir, que la mutación produjera una activación del transporte. Estos dos polimorfismos del gen *ABCB1* son bastante frecuentes en la población española, con una frecuencia por encima del 40% en ambos casos (23,24). Un reciente estudio en niños con leucemia linfoblástica aguda ha encontrado un riesgo elevado de encefalopatía tóxica relacionado con la mutación *3435TT* de el gen *ABCB1* que codifica la citada glicoproteína-P (25). Otro estudio encontró relación entre *ABCB1* y recidivas a nivel de sistema nervioso central en la leucemia linfoblástica aguda infantil (59).

Canales de K+ dependientes de voltaje, como *KVLQT1*, *HERG*, *KCNE1* y *KCNE2*. Los pacientes con dichas mutaciones tienen mayor riesgo de que los fármacos que alargan el QT provoquen arritmias o torsades de pointes. Por ejemplo, el riesgo de torsades de pointes tras la administración de claritromicina y sulfametoxazol-trimetoprima se asocia con mutaciones en *KCNE2*.

Las bombas transportadoras están adquiriendo cada vez mayor importancia en la quimioterapia anticancerosa, a medida que los polimorfismos de los genes que codifican su síntesis, así como los demás factores que afectan su funcionalidad, van siendo mejor conocidos.

Biomarcadores tumorales

Los diferentes perfiles de expresión génica de una enfermedad no sólo pueden arrojar información con respecto al curso natural de la enfermedad sino también usarse como blancos críticos contra los cuales dirigir moléculas farmacológicas altamente específicas. De hecho el desarrollo de marcadores genómicos relacionados con la respuesta al tratamiento es uno de los escenarios más prometedores de la farmacogenómica.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Cetuximab y erlotinib bloquean el EGFR y se usan en algunos tipos de cáncer. Mutaciones activantes del gen EGFR se asocian con respuesta a estos agentes, por lo que resultan útiles únicamente en pacientes con evidencia inmunohistoquímica de sobreexpresión del EGFR.

Receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico (Her2/neu). En el tratamiento de cáncer de mama el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, ha resultado útil sólo en pacientes que sobreexpresan el receptor Her2/neu en su tejido tumoral. Las pacientes deben ser seleccionadas con este criterio, porque el fármaco no es efectivo en los dos tercios de pacientes que no sobreexpresan el blanco del fármaco.

Cromosoma Filadelfia. En el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda el dasatinib está indicado únicamente en el subgrupo de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ALL).

Impacto clínico

La utilización clínica de la información farmacogenómica ha sido escasa hasta ahora. Varias pueden ser las razones. El primer problema con el que se encuentra la farmacogenómica para su desembarco en la práctica clínica es precisamente la efectividad de la tecnología o validación de los marcadores genéticos que permiten adaptar la intervención terapéutica de forma individualizada en cada paciente. Sin ignorar la resistencia del médico prescriptor para abandonar la estrategia de «ensayo y error» y su inseguridad para elegir fármacos o ajustar dosis con base en el perfil genético del paciente. Es necesario asegurar previamente, que la mayor parte de los medicamentos incluidos en el arsenal terapéutico actual tienen un margen de seguridad amplio con escasos efectos adversos y fácilmente detectables mediante examen físico o pruebas complementarias sencillas y que, ante un efecto secundario o fallo terapéutico, en muchos casos existe la opción de recurrir a medicamentos alternativos, sin mayores secuelas para el paciente. En estas circunstancias las pruebas farmacogenómicas no aportan suficiente valor a la toma de decisiones terapéuticas. Por otro lado, muchos fármacos poseen vías de transporte o metabólicas paralelas y un transportador o una enzima funcional pueden compensar la proteína deficiente. Por último, una variante alélica con un impacto funcional comprobado puede no tener efectos clínicos manifiestos, o hacerlo sólo bajo ciertas circunstancias, porque factores medio ambientales, la comorbilidad del paciente y las interacciones farmacológicas pueden modificar el valor predictivo de muchos biomarcadores farmacogenéticos. No se debe perder de vista que las respuestas farmacológicas son fruto de una serie de variables genéticas y ambientales que interactúan de manera compleja y que la información farmacogenómica puede ser sólo un elemento de juicio más para predecir una respuesta (60).

En la actualidad se comercializan test que permiten detectar variantes de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, que ayudan a individualizar el tratamiento de cada paciente, para reducir los efectos adversos y mejorar la eficacia. En concreto, el **AmpliChip® del CYP450**, que identifica 29 variantes de **CYP2D6** y **CYP2C19**, o el **BRAINchip®** que estudia el CYP1A2 y CYP2B. Nos permiten detectar variantes de genes implicados en el metabolismo de un gran número de fármacos, incluyendo **antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos, bloqueantes β-adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes, benzodiazepinas y antipalúdicos**. Existen asimismo dos test aprobados para la detección **de los alelos 2 y 3 del gen CYP2C9** y un polimorfismo del **gen VKORC1**, relacionados con la sensibilidad a warfarina,, con el nombre de **Infinity Warfarin Assay™ y Verigene® Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test**

De modo que la promesa de la farmacogenómica de convertirse en un instrumento que contribuya a identificar «el fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado» únicamente se irá logrando a medida que se comprenda de qué manera las variaciones genómicas se traducen en variaciones en las respuestas a medicamentos, y éstas, a su vez, tengan impacto clínico, con el objetivo final de mejorar la relación entre la eficacia y la seguridad de un medicamento (61).

Los siguientes son algunos ejemplos donde la información farmacogenómica es potencialmente útil en el presente para la toma de decisiones terapéuticas:

Oncología. Quizás uno de los campos de la medicina donde se necesite con urgencia el descubrimiento de nuevos agentes con mayor selectividad de acción y el desarrollo de protocolos de tratamiento con mayor poder predictivo de efectividad y seguridad como en la

quimioterapia del cáncer. El uso de fármacos citotóxicos con estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad individual en la tolerabilidad de los pacientes y en la respuesta al tratamiento, las secuelas devastadoras de los fracasos terapéuticos, etc, han hecho del manejo del cáncer un terreno propicio para beneficiarse del descubrimiento de marcadores farmacogenéticos y farmacogenómicos (62).

Los dos escenarios de la farmacogenómica, la genotipificación del paciente y la genotipificación del tumor, se perfilan como instrumentos necesarios para contribuir a eliminar muchas de las incertidumbres y fracasos de la estrategia anticancerosa tradicional. En el primer caso, ya se han puesto de ejemplo las potenciales consecuencias clínicas del fenotipo metabolizador del paciente, en lo que respecta a tamoxifeno e irinotecan. Por otro lado, la caracterización farmacogenómica de muchos tipos de cáncer ha hecho posible el desarrollo de una nueva generación de medicamentos capaces de dirigirse en forma altamente selectiva contra proteínas y receptores propios del proceso neoplásico y ha posibilitado la selección de pacientes según el conocimiento de la genética del tumor, mejorando significativamente la relación riesgo/beneficio del manejo de muchos tipos de cáncer; tal es el caso de trastuzumab, cetuximab y dasatinib.

Objetivamente, el estado actual de información farmacogenómica comienza a ser suficientemente importante como para considerar necesario el conocimiento de las diferencias del perfil genético constitucional del paciente y también del tumor responsable de su enfermedad y el perfil farmacogenético de los medicamentos a utilizar.

La R. Academia de Farmacia de Cataluña ha realizado una selección de aquellos marcadores genéticos para los que existe una evidencia significativa que permite su paso a la aplicación clínica (63).

Las mutaciones en el gen que codifica para el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) predicen la respuesta positiva de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con dos agentes terapéuticos: gefitinib y erlotinib.

Una traslocación o una inversión en el gen *ALK (anaplastic lymphoma kinase)*. Esta alteración predice una mejor respuesta en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con crizotinib.

Mutaciones en el gen que codifica para el gen *K-RAS* se asocia a una falta de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con cetuximab y panitumumab (anti-EGFR).

Las mutaciones en el gen *BRAF* son marcadores útiles en dos patologías/tratamientos: a) en tumores colorrectales tratados con cetuximab y panitumumab, un gen *BRAF* mutado predice una falta de respuesta; b) en pacientes con melanoma metastásico que presenten la mutación *V600* en el gen *BRAF* en las células tumorales es eficaz el tratamiento con vemurafenib.

La amplificación o sobreexpresión de la proteína *HER2* en tumores de mama y gástricos hace que presenten una buena respuesta al tratamiento con trastuzumab (anti-HER2). Así mismo, el marcador HER2 predice la respuesta al tratamiento en segunda línea del cáncer de mama con lapatinib

La sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona en las células tumorales de carcinoma mamario comporta una buena respuesta al tratamiento con: tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y fulvestrant.

La traslocación cromosómica t[9;22] que genera el gen *bcr/abl*. El tratamiento con imatinib presenta una buena respuesta en pacientes con leucemia mieloide crónica

El protooncogen c-kit (*CD117*). Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal responden al tratamiento con imatinib si el protooncogen c-kit (*CD117*) de las células tumorales presenta una mutación en el exón 11. En cambio, si la mutación se localiza en el exón 17 el fármaco no es eficaz.

La expresión del antígeno *CD20* en pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) de linfocitos B es un marcador de buena respuesta al tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab.

Infección por VIH. El SIDA es un proceso crónico que requiere en la actualidad tratamiento de por vida, con complejas combinaciones de medicamentos potentes y de estrecho margen terapéutico. Es por tanto en esta síndrome donde los conocimientos en farmacogenómica se están comenzando a aplicar aumentando la eficacia y la seguridad de los antiretrovirales, aunque muchos descubrimientos están todavía en fase de investigación y es necesario vencer numerosos obstáculos antes de que tengan mayor aplicabilidad clínica. La variabilidad interindividual en los resultados del tratamiento antirretroviral es consecuencia de una multitud de factores del huésped y del virus, aunque el gran progreso en la farmacogenómica del VIH ha ocurrido en el estudio y aplicación de las bases genéticas de la susceptibilidad o resistencia del virus a los agentes antirretrovirales (64).

También se han detectado polimorfismos genéticos del paciente claramente asociados con efectos secundarios a los antirretrovirales. Estos son algunos ejemplos (65-68):

Hipersensibilidad: El abacavir, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa. Entre 3% y 6% de los usuarios puede provocar una reacción de hipersensibilidad potencialmente letal que se asocia con el alelo mutado del correspondiente gen del complejo mayor de histocompatibilidad.

Alteraciones lipídicas: en particular con el ritonavir.

Alteraciones mitocondriales: en particular los nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, se atribuyen a la inhibición de la transcripción de genes que codifican enzimas de la fosforilación oxidativa.

Hiperbilirrubinemia: efecto adverso de indinavir y atazanavir, asociado con alelos defectuosos del gen del transportador de la bilirrubina no conjugada al interior de la célula

Neurotoxicidad: La efectividad y toxicidad del efavirenz depende críticamente de la actividad de la enzima CYP2B6.

Inmunología de trasplantes. Algunos polimorfismos genéticos dividen la población en individuos con alta, media o baja capacidad de producción de mediadores de respuesta inmune, y ciertos fenotipos de «alta inmunidad» se asocian con predisposición al rechazo de órganos trasplantados. Además, los fármacos inmunosupresores tienen margen de seguridad estrecho, de modo que la infradosificación se asocia con rechazo del órgano trasplantado y la sobredosis con inmunosupresión; en estos casos la farmacogenómica debe contribuir a la selección del fármaco y las dosis sobre una base más individualizada, con mayor probabilidad de éxito.

Además algunos estudios han encontrado que en el trasplante de órganos tanto el genotipo del receptor del órgano como el del donante afectan la actividad de los inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus y azatioprina (69, 70).

Varios. Pueden citarse muchos otros ejemplos donde la farmacogenómica ofrece una herramienta potencialmente útil en la toma de decisiones médicas, con fármacos que se caracterizan por tener eficacia y toxicidad impredecibles, por sus grandes variaciones individuales relacionadas con las dosis efectivas, o por poseer tiempos de latencia terapéutica prolongados. Este es el caso de los antiepilépticos, los antidepresivos, los antipsicóticos y los colinérgicos útiles en la enfermedad de Alzheimer (rivastigmina, donepezilo, etc) (71), cuyas variaciones farmacogenómicas parecen ser importantes en la determinación de su eficacia, tolerabilidad y seguridad, aunque ha sido difícil precisar algunos casos. Igualmente es deseable la identificación prospectiva de los pacientes que tolerarán y responderán a fármacos como los medicamentos antifactor de necrosis tumoral- α (etanercept, infliximab, adalimumab), que son costosos, actúan tardíamente y sólo cerca de 60% de los pacientes responde a ellos (72).

Para finalizar, la caracterización de SNP no es lo único que está permitiendo conocer la variabilidad en la respuesta a fármacos, ya que existen factores de regulación adicionales como la epigenética, el silenciamiento de genes o la interferencia de RNA que, en general, son factores de regulación que se derivan de la interacción del genoma con el entorno, o incluso variaciones estructurales como variantes en número de copias de un gen, que están siendo exploradas y estudiadas en el presente y son el camino que nos marca hacia el futuro. Cuando se analizan las características de los estudios de farmacogenómica publicados en los últimos diez años se observa no solo un aumento del número de polimorfismos genéticos o SNP y de genes analizados, sino también un cambio en el diseño y la ejecución de estos estudios con una transición desde las estrategias de genes candidatos a los estudios de asociación en todo el genoma o *genome-wide association* (GWA) (73)

Conclusión

A modo de conclusión podemos decir que la promesa de la farmacogenómica de convertirse en instrumentos que contribuyan a identificar «el fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado» únicamente se irá logrando a medida que se comprenda de qué manera las variaciones genómicas se traducen en variaciones en las respuestas a medicamentos, y éstas, a su vez, tengan impacto clínico, en el sentido que tienen el potencial de mejorar la relación de seguridad/eficacia de un fármaco.

No obstante, se está incorporando lentamente en la práctica clínica y ya se utiliza para ajustar la dosis o predecir la respuesta a algunos fármacos. En la actualidad se están utilizando de forma muy limitada los datos farmacogenómicos en la práctica clínica, salvo en especialidades como cáncer y SIDA, y existe un gran vacío entre la situación ideal y la realidad. Es necesario un esfuerzo por parte de los clínicos, así como un mayor compromiso de formación de profesionales de la salud, entre ellos los farmacéuticos, en el conocimiento genómico para tomar decisiones con respecto a la terapéutica (74).

Un posible escenario para 2020 propuesto en el informe “Farmacogenómica: Medicina Personalizada y Predictiva”, realizado por la Fundación Genoma España es aquel en el que la prescripción de fármacos evolucione desde el diagnóstico basado en síntomas y signos, a una prescripción dirigida y complementada con el perfil genético individual. La posibilidad de asociar un polimorfismo genético con la capacidad de respuesta a un determinado medicamento permitirá determinar el tipo de metabolismo y riesgo de toxicidad o de fracaso terapéutico, diferenciando a cada paciente como individuo “respondedor” o “no respondedor” por su perfil molecular. Esta determinación previa permitirá la elección del fármaco adecuado y la dosis óptima, lo que supondrá un ahorro de tiempo y recursos económicos, un cambio cualitativo y cuantitativo en el desarrollo y prevalencia de las enfermedades y, en definitiva, una mejor asistencia sanitaria (75).

BIBLIOGRAFIA

- 1 **Kalow W**, "Familial incidence of low pseudocholinesterase level," *Lancet* 1956; 211, 576.
- 2 **Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH**: Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis, *Am Rev Tuberc* 1954; 70, 266.
- 3 **Evans DAP, Manley KA, McKusick VA**. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2:485-491
- 4 **Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11^a ed. McGraw-Hill; 2006. 93-115.
- 5 **Peters EJ, McLeod HL**. Ability of whole-genome SNP arrays to capture 'must have' pharmacogenomic variants *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 1573-7.
- 6 **Palmer LJ, Cardon LR**. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005; 366: 1223-34.
- 7 **FDA: Guidance for Industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories**. 2008. p. 3. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073162.pdf>
- 8 **Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP**. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2009; 4(12): e7960.
- 9 **Kalow W**. Pharmacogenetics in biological perspective. *Pharmacological Rev*. 1997; 49: 369-80
- 10 **González FJ, Nebert DW**. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant «warfare», molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990; 6: 182-6.
- 11 **González FJ, Tukey RH. Drug metabolism**. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11^a ed. McGraw-Hill; 2006. p. 71-91
- 12 **Whitlock JP**. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharm Toxicol* 1999; 39: 103-25.
- 13 **Michalelets EL**. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- 14 **Bhathena A, Spear BB**. Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8: 639-46.
- 15 **Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M**. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
- 16 **Brosen K**. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1: 20-25.
- 17 **Kalow W and Tang, BK**. Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49 44-48.
- 18 **Loriot MA, Rebuissou, S, Oscarson, M, Cenee, S, Miyamoto, M, Ariyoshi, N, Kamataki, T, Hemon, D, Beaune, P and Stucker, I ()** Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2A6 in a case-control study on lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 39-44.
- 19 **Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M**. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
- 20 **Wang JS, Neuvonen, M, Wen, X, Backman, JT and Neuvonen, PJ**. Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1352-1356
- 21 **Niemi M, Backman, JT, Granfors, M, Laitila, J, Neuvonen, M and Neuvonen, PJ**. Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. *Diabetologia* 2003; 46: 1319-1323.
- 22 **Gervasini G, Carrillo JA, Benítez J**. Importancia del citocromo p-450 en terapéutica farmacológica. Monografía no. 14. En: Citocromo P-450. Eds:Cascales M, Gómez-Lechón MJ, Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia; 2004:387-418.
- 23 **Hanatani T, Fukuda, T, Onishi, S, Funae, Y and Azuma, J**. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 233-235
- 24 **Linder MW, Looney, S, Adams, JE, 3rd, Johnson, N, Antonino-Green, D, Laceyfield, N, Bukaveckas, BL and Valdes, R, Jr**. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 227-232.
- 25 **Miners JO, Foenander, T, Wanwimolruk, S, Gallus, AS and Birkett, DJ**. Interaction of sulphinpyrazone with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 327-331
- 26 **Klotz U**. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44: 297-302.
- 27 **Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M**. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
- 28 **Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M, Okumura K**. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers in anti-Helicobacter pylori therapy: pharmacokinetic considerations. *Biol Pharm Bull*. 2002; Jul;25(7):923-7.
- 29 **Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation**, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000; 22: 695-705
- 30 **Zhou SF**. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(11):689-723.
- 31 **Lozano Ortiz R, Marín Lacasa R, Andrés Arribas I, Pascual García A, San Juan Garuz P, Pardo Laseca C**. Utilización de la prolactina como biomarcador en los tratamientos con risperidona parenteral. 52 Congreso Nacional de la SEFH. 2007 Tenerife
- 32 **Zhou SF**. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(12):761-804.
- 33 **Ferriols Lisart R; Ochoa Aranda E; Nebot García J; Ferrer Magdalena T; Alós Almiñana M**; Influencia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética del tamoxifeno en mujeres con cancer de mama hormonodependiente. *Farm Hosp* 2009; 33 (Septiembre) 156
- 34 **Lieber CS**. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77: 517-544
- 35 **Nakamura K, Iwahashi K, Ameno K, Sekine Y, Suzuki K, Minabe Y, Mori, N**. CYP2E1 and clinical features in alcoholics. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 86-89
- 36 **Hu ZY, Zhao YS**. Sex-dependent differences in CYP3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis. *Drug Metab Dispos*. 2010 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 37 **Staatz CE, Goodman LK, Tett SE**. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(3):141-75

- 38 Lozano Ortíz R, Riba Heredia V, Perálvarez Cubillo C, Andrés Arribas I, Torrellas Moreno D.** Estudio del índice urinario testosterona/creatinina como biomarcador en los tratamientos con metadona y su aplicación al análisis poblacional farmacogenético. *Farm Hosp* 2009; 33 (Septiembre) 157.
- 39 Tsai WC, Tsai, LM and Chen, JH.** Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 144-146
- 40 Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, Williamson PR, Toh CH, Park BK, Pirmohamed M.** Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Oct;19(10):781-9
- 41 Isaza C, Sepúlveda-Arias J C, Henao J.** La farmacogenómica en medicina. *Colomb. Med. [serial on the Internet]*. 2009 Sep [cited 2010 Feb 28]; 40(3): 327-346.
- 42 Meyer UA, Zanger UM.** Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 269-96
- 43 Isaza C, Henao J, López AM, Cacabelos R.** Allelic variants of the thiopurine methyltransferase (TPMT) gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003; 25: 423-9.
- 44 Van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB, Enzing CM, Hopkins MM, Gutiérrez de Mesa E, et al.** Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics*. 2006; 7: 783-92.
- 45 Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, Fleming GF, Vokes EE, Schilsky RL, Ratain MJ.** UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:43-7.
- 46 Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ.** Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1382-8.
- 47 Marsh S, Phillips MS.** Integrating pharmacogenomics into oncology clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 73-80.
- 48 Sakaeda, Toshiyuki, et al.** "MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects." *Pharmaceutical research* 18.10 (2001): 1400-1404.
- 49 Isla Tejera B, Aumente Rubio MD, Martínez-Moreno J, Reyes Malia M, Arizón JM, Suárez García A.** Análisis farmacogenético de la cinética de absorción de ciclosporina en una población española de pacientes trasplantados cardíacos *Farm Hosp*. 2009; 33(06):324-9.
- 50 McDonald M G., Rieder MJ, Nakano M, Hsia C K, Rettie A E .** CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. *Mol. Pharmacol* 2009; 75(6): 1337- 346.
- 51 International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al.** Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009; 360: 753-64.
- 52 Isaza CA, Henao J, Sánchez JC, Porras GL, Cardona J, Bedoya G.** Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms and changes in lipids induced by metoprolol. *Pharmacology*. 2007; 80: 279-85.
- 53 Nguyen TV, Center JR, Eisman JA.** Pharmacogenetics of osteoporosis and the prospect of individualized prognosis and individualized therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 481-8.
- 54 Marsh S.** Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs* 2005; 533-7.
- 55 Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoue F, et al.** Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004.
- 56 Ranganathan P, Eisen S, Yokoyama WM, McLeod HL.** Will pharmacogenetics allow better prediction of

methotrexate toxicity and efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 4-9.

- 57 Kim SK, Jun JB, El-Sohehy A, Bae SC.** Cost-effectiveness analysis of MTHFR polymorphism screening by polymerase chain reaction in Korean patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33: 1266-74
- 58 Toffoli G, Russo A, Innocenti F, Corona G, Tumolo S, Sartor F, Mini E, Boiocchi M.** Effect of methylene tetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2003; 103: 294-9.
- 59 Stanulla M, Schäffeler E, Arens S, Rathmann A, Schrauder A, Welte K, Eichelbaum M, Zanger UM, Schrappe M, Schwab M.** GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2005; 81: 39-44.
- 60 Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schäfer H.** Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 1164-72.
- 61 Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, et al.** Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 2008; 9: 738-84
- 62 Nishiyama M, Eguchi H.** Recent advances in cancer chemotherapy: current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 61: 367-68.
- 63 Piulats, Jaume.** "Farmacogenética versus terapia." *El farmacéutico: profesión y cultura* 505 (2014): 12-21.
- 64 Telenti A, Zanger UM.** Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 227-56
- 65 Tozzi V, Libertone R, Liuzzi G.** HIV pharmacogenetics in clinical practice: recent achievements and future challenges. *Curr HIV Res*. 2008; 6: 544-54.
- 66 Mahungu TW, Johnson MA, Owen A, Back DJ.** The impact of pharmacogenetics on HIV therapy. *Int J STD AIDS*. 2009; 20: 145-51.
- 67 Tozzi V, Libertone R, Liuzzi G.** HIV pharmacogenetics in clinical practice: recent achievements and future challenges. *Curr HIV Res*. 2008; 6: 544-54.
- 68 Roca B.** Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 268-71
- 69 de Jonge H, Kuypers DR.** Pharmacogenetics in solid organ transplantation: current status and future directions. *Transplant Rev*. 2008; 22: 6-20.
- 70 Girnita DM, Burckart G, Zeevi A.** Effect of cytokine and pharmacogenomic genetic polymorphisms in transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20: 614-25.
- 71 Cacabelos R.** Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol*. 2008; 448: 213-357.
- 72 Ranganathan P.** An update on pharmacogenomics in rheumatoid arthritis with a focus on TNF-blocking agents. *Curr Opin Mol Ther*. 2008; 10: 562-7.
- 73 Mas S, Lafuente A.** Pharmacogenetics strategies: from candidate genes to whole-genome association analysis. Exploratory or confirmatory studies?. *Curr Pharmacogenetics Personalized Med*. 2009; 7:59-69.
- 74 Cabaleiro, T., Abad Santos F.** "Farmacogenética: presente y futuro." *Actualidad en farmacología y terapéutica*. 2011, vol. 9, no 1, p. 13-19.
- 75 Farmacogenómica:** Medicina Personalizada y Predictiva. *Genoma España/Fundación OPTI*. Madrid. 2009

$$\Sigma \frac{\text{Píldora (rojo/verde)} + \text{Píldora (naranja)}}{\text{---}} = ?$$

$$\text{Ln} \frac{\text{Píldora (verde)} + \text{Píldora (rojo/verde)}}{\text{Píldora (rojo/verde)} + \text{Píldora (naranja)}}$$

Enfoque matemático de problemas básicos en farmacocinética

Dr. Miguel Andériz López

Profesor Emérito en la Universidad Pública de Navarra.

Miembro de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Licenciado y Doctor en Ciencias Matemáticas.

Introducción

La pretensión de estas líneas es comentar, bajo un punto de vista estrictamente matemático, algunas cuestiones básicas que se suscitan al abordar los fundamentos de la farmacocinética. En otras palabras, tratamos de manejarnos con herramientas matemáticas para calcular los parámetros que entran a formar parte de las ecuaciones por las que se rige la cinética compartimental de medicamentos en el organismo.

Somos conscientes de que tratamos con profesionales de ciencias de la salud, farmacéuticos y médicos sobre todo, por lo que aun manteniendo un nivel elemental, seremos parcos en palabras y concisos en la expresión.

En modo alguno pretendemos menospreciar procedimientos empleados por autores de reconocida solvencia a los que debe esta disciplina una parte sustancial de su desarrollo. Nombres como los de Wagner, Nelson, Loo, Riegelman y otros nos merecen profunda admiración. Los métodos gráficos, tan utilizados en este menester, conservan todo su valor y vigencia práctica para nosotros. Nuestro objetivo es el uso de herramientas matemáticas hasta donde sea posible.

Siguiendo la costumbre tradicional, nos referiremos sucesivamente a modelos mono y bicompartimentales, tanto cuando el fármaco ha sido administrado por vía intravasal como extravasal. Si no decimos lo contrario, la cinética estudiada será de orden uno. Distinguiremos, cuando sea el caso, entre compartimiento central y compartimiento periférico, incluyendo en el primero la sangre y los órganos bien irrigados: hígado, riñón, etc, según el concepto clásico. En el segundo irán casi todos los demás, sin referencia especial a las proteínas del plasma.

En los modelos matemáticos se procura ajustarse a la realidad pero se suelen admitir ciertas libertades a fin de no complicar las cosas sin necesidad, siempre y cuando no vayan en perjuicio de nuestros fines y siguiendo habitualmente la realidad biológica. En este tipo de modelos se echa mano de funciones en las que el tiempo figura en el eje de abscisas y las concentraciones de medicamentos en el eje de ordenadas. Al tratarse de fenómenos continuos, en rigor hay que partir de ecuaciones diferenciales cuyas soluciones proporcionan respuestas a nuestras preguntas.

La información de que disponemos para ello es sobre todo el conocimiento de las concentraciones en sangre y en orina de los medicamentos administrados. Hoy día la tecnología permite conocerlas con notable precisión en la mayoría de los casos, por lo que podemos pensar que las matemáticas nos van a proporcionar resultados ¿seguros?. Esta interrogación la comentaremos posteriormente cuando discutamos nuestros hallazgos. Podemos adelantar que los autores anteriormente citados, entre otros muchos, conocían ya esta problemática lo que presta singular realce a su ingenio y justifica sobradamente su metodología.

Los cálculos matemáticos necesarios para comprender las líneas que siguen no exceden por lo general los conocimientos propios de la enseñanza preuniversitaria. De modo especial recomendamos familiarizarse con el uso de sencillos programas informáticos que suministran soluciones iterativas de ecuaciones no lineales (métodos de la secante y de la regla falsi) así como con los que desarrollan procedimientos de integración numérica (fórmula de Tchebychev especialmente).¹

Modelos Monocompartimentales

1 – Inyección intravasal *en bolo*

La administración directa al torrente circulatorio asegura que la totalidad del medicamento inyectado penetra en el compartimiento central. No obstante, dentro del modelo matemático utilizado, se admiten algunas condiciones para hacerlo viable:

- La administración es instantánea.
- La difusión comienza desde el tiempo cero.
- La distribución es homogénea por todo el compartimiento.
- La totalidad del medicamento se distribuye.

La eliminación de la sustancia inyectada puede ser o no realizada totalmente por la orina, ya que parte de ella puede ser metabolizada o transformada.

Pese a que estas condiciones evidentemente no se cumplen por entero, el modelo se ha mostrado sumamente útil en los estudios farmacocinéticos.

Cantidad del medicamento en sangre

Podemos plantear la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dC}{dt} = -\lambda C \quad [1]$$

Donde C significa concentración y t es el tiempo. Éste se expresa en farmacología usualmente en horas, pero en las administraciones intravasales muchas veces conviene hacerlo en minutos. Nosotros lo haremos aquí de esta última forma, reservando la expresión en horas para los casos extravasales. En cuanto a λ (*lambda*) es una constante que expresa la velocidad de eliminación de la sustancia del organismo por unidad de tiempo, en relación a la que queda remanente sin eliminar, peculiar de las cinéticas de orden uno. Se demuestra fácilmente que

$$\lambda \text{ en horas equivale a } 60 \times \lambda \text{ en minutos} \quad [2]$$

La solución de esta ecuación, asequible a personas con formación preuniversitaria, es

$$C_t = C_0 e^{-\lambda t} \quad [3]$$

Donde C_0 es la concentración inicial una vez distribuida la totalidad del medicamento, en tiempo cero después de la inyección y t es el tiempo transcurrido a partir de la misma, en este caso en minutos. e es la base del sistema de logaritmos naturales. ($e = 2.718281828\dots$)

Si, en lugar de manejar concentraciones, queremos trabajar con la cantidad de medicamento presente en el compartimiento central, podemos utilizar la fórmula siguiente, totalmente similar a la anterior.

$$Q_t = Q_0 e^{-\lambda t} \quad [4]$$

Donde Q se refiere ahora a cantidades. Esta última fórmula nos recuerda la aplicable al proceso de desintegración de sustancias radiactivas.

Entre la concentración y la cantidad de un medicamento en un compartimiento hay la relación siguiente

$$Q = Vd \times C \quad [5]$$

Donde Vd es el volumen de distribución del fármaco. Existen procedimientos para determinarlo, pero al no ser el mismo en todos los medicamentos vamos a indicar una manera de calcularlo mediante el ejemplo que acompañamos.

Ejemplo 1. Administramos una dosis de 1.5 gramos² de un medicamento i.v. “en bolo”. Se miden en sangre las siguientes concentraciones: a los 30 minutos: 17.30 mg/l; a los 60 minutos: 8.68 íd; a los 90 minutos: 4.35 íd; a los 120 minutos: 2.18 íd. Se pide el cálculo de λ y el de C_0 . Así mismo, calcular el volumen de distribución.

Solución. Aquí no nos dan el volumen de distribución, Vd , por lo que necesitamos dos determinaciones. Tomemos las dos primeras y hagamos uso de la fórmula [3].

$$C_{30} = 17.30 = C_0 e^{-30\lambda} \quad C_{60} = 8.68 = C_0 e^{-60\lambda}$$

Dividiendo miembro a miembro y simplificando, tenemos

$$\frac{C_{30}}{C_{60}} = \frac{e^{-30\lambda}}{e^{-60\lambda}} = e^{30\lambda} = 1.99$$

Tomando ahora logaritmos naturales en los dos últimos miembros, resulta:

$$30\lambda = \ln(1.99) = 0.688 \quad \text{de donde obtenemos } \lambda = 0.688 / 30 = 0.023 \text{ min}^{-1}.$$

De cualquiera de las dos concentraciones, por ejemplo de la primera, deducimos:

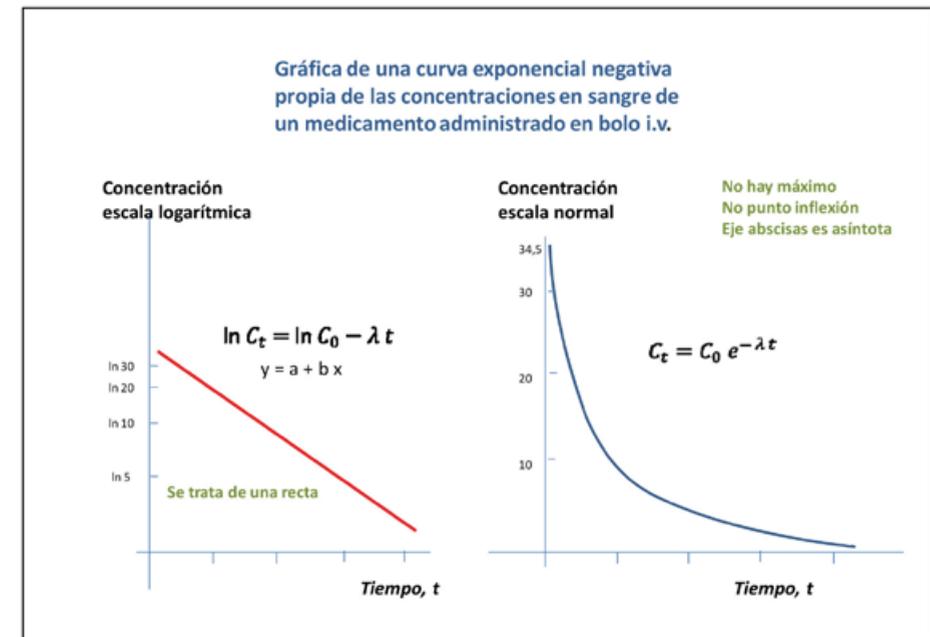
$$17.30 = C_0 e^{-30 \times 0.023} = C_0 e^{-0.688} = 0.5026 C_0 \quad \text{y de aquí } C_0 = 34.42 \text{ mg. El volumen de distribución será } Vd = 1500 / 34.42 = 43.58 \text{ litros.}$$

Gráfico de la Función

En la figura 1 representamos dos versiones de la misma función, correspondientes ambas a la curva de concentraciones del medicamento en el compartimiento central, la sangre, cuando la vía de administración es intravenosa y “en bolo”. En parte de la **derecha** tanto la escala de tiempos, representada en unidades sobre el eje de abscisas, como la de concentraciones en sangre, representada sobre el eje de ordenadas, ofrecen marcas igualmente espaciadas.

No así sucede en la figura en la parte izquierda del gráfico donde en el eje de ordenadas se han anotado los logaritmos naturales de las concentraciones. En este caso la curva anterior se transforma en una línea recta, que es la que se aprecia en la figura. Aparentemente esto simplifica los cálculos, pero basta comprobar que las separaciones aquí ya no están igualmente espaciadas: a medida que aumenta la magnitud de las concentraciones se “estrechan” los espacios entre ellas, propio del crecimiento de los valores de los logaritmos que ya no es uniforme. En consecuencia, es más fácil cometer errores al manejar logaritmos sobre el dibujo.

Figura 1.



Como ya puede verse en la figura, esta curva es continuamente decreciente, al igual que las concentraciones en sangre con el transcurso del tiempo, fenómeno que se ve traducido en la recta de la representación semilogarítmica de la izquierda, cuya pendiente es negativa. En nuestras posteriores referencias nos referiremos únicamente de la curva de la derecha en la que las concentraciones se expresan a escala normal.

Semivida de Eliminación (Vida media de eliminación)

Denominamos así el tiempo, $t_{1/2}$, que transcurre desde la inyección intravascular en bolo hasta que queda en el compartimiento central la mitad de la concentración inicial. Su cálculo es automático.

En efecto, haciendo $C_t = C_0/2$ la ecuación [3] se transforma fácilmente en

$$1 = 2e^{-\lambda t} \quad \text{lo que implica que} \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0.6931}{\lambda} \quad [6]$$

En el caso de nuestro ejemplo sería $t_{1/2} = 30.137$ minutos.

Area bajo la curva

Designada como ABC (o AUC en inglés), tiene gran importancia en la evaluación de la biodisponibilidad de los medicamentos, tal como comentaremos al tratar de la administración extravascular. Su cuantificación se realiza integrando la fórmula [3].

$$\text{Así, entre los tiempos cero y } t \text{ tenemos: } A_t = \frac{C_0}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t}) \quad [7]$$

$$\text{Que, el caso extremo de ser } t = \infty \text{ sería } A_\infty = \frac{C_0}{\lambda} \quad [8]$$

Aplicándolo a los datos del ejemplo $A_\infty = 34.5/0.023 = 1500$, que coincide teóricamente con la dosis administrada.

Eliminación del medicamento

Si la totalidad del medicamento inyectado se eliminase por vía urinaria, es decir sin desaparecer parte de él por mecanismos diversos y sin excretarse por otras vías, esta cantidad coincidiría con la diferencia entre la dosis administrada y el valor de la cantidad remanente en el organismo. La ecuación diferencial es

$$\frac{dE}{dt} = \lambda Q = \lambda Q_0 e^{-\lambda t} \quad [9]$$

Su integración entre los tiempos cero y t nos lleva a

$$E_t = Q_0(1 - e^{-\lambda t}) \quad [10]$$

Donde E_t puede ser lo excretado, o bien la cantidad de medicamento que ha desaparecido de la sangre.

En las condiciones del Ejemplo 1, para un $t = 30$ minutos, se habrían eliminado (o habrían desaparecido de la sangre) 747.64 mg del medicamento, como puede comprobarse.

Una aplicación sencilla de lo expuesto es la comprobación de si la eliminación de un medicamento inyectado intravascular se efectúa únicamente por vía urinaria o no, consecuentemente con lo que hemos señalado.

NOTA IMPORTANTE. Como es lógico, el conocimiento de la cantidad de un medicamento eliminada por la orina sólo puede adquirirse midiendo el volumen urinario desde el momento en que se administró el medicamento hasta el tiempo que se considere conveniente a los fines que se pretenden. Además es preciso determinar la concentración de dicho medicamento en la orina recogida (o de sus productos de excreción). Las fórmulas que exponemos en estas líneas nos indican tan solo la cantidad de fármaco que ha desaparecido del compartimiento central.

2 – Infusión endovenosa continua

Otra forma de administración de medicamentos, especialmente en casos de urgencia es la perfusión endovenosa continua. Buen ejemplo de ello es la terapia de las hiperglucemias en las situaciones diabéticas graves. De esta manera se asegura el alcance rápido y controlado de un nivel de insulina en sangre que normaliza el azúcar plasmático en el menor tiempo posible.

Dado que la entrada en el compartimiento central (único en este modelo) es continua y uniforme, la cinética es ahora de orden cero, es decir de velocidad constante. Con arreglo a ello se formula la ecuación diferencial

$$\frac{dC}{dt} = V_0 - \lambda C \quad [11]$$

La solución, que nos proporciona la concentración plasmática del medicamento, es

$$C_t = \frac{V_0}{\lambda}(1 - e^{-\lambda t}) \quad [12]$$

Siendo V_0 la velocidad de perfusión y λ el parámetro de eliminación. Cuando el tiempo se prolonga (tiende a infinito), entonces el valor de $C_t = V_0/\lambda$. A medida que transcurre el tiempo, aumenta el valor del paréntesis de forma rápida. Así, suponiendo $\lambda = 0.03 \text{ min}^{-1}$, este valor es a los 15 minutos igual a $0.36 \times V_0/\lambda = 12 \times V_0$; a la media hora es igual a $19.78 \times V_0$; a la hora $27.67 \times V_0$, y a las dos horas $32.33 \times V_0$.

No tiene sentido hablar aquí de vida media, ni tampoco de excreción urinaria. Lo que sí que adquiere pleno valor en el caso de hiperglucemia es el consumo de insulina debido a su utilización, principal razón de su desaparición en la sangre. Tampoco tiene sentido el área bajo la curva, ya que durante el tiempo de la infusión el valor del área va creciendo continuamente.

Para el adecuado control de este tipo de administración es más útil la farmacodinamia que la farmacocinética. En otras palabras, en el ejemplo del precoma diabético van a ser mucho más útiles los niveles de glucemia que los de insulinemia. Por vía de ejemplo, una perfusión de 10

unidades de insulina por hora, alcanzaría en tan sólo 15 minutos una concentración en sangre de algo más de 2 UI de insulina/l, capaces de metabolizar alrededor de 4 g/l de glucosa, salvo que ocurrieran simultáneamente otras circunstancias biológicas.

3 – Administración extravasal

Para completar la exposición del modelo monocompartimental nos queda tratar de la administración extravasal de medicamentos. Esta puede realizarse de varias maneras, todas ellas conocidas: inyección intramuscular, inyección subcutánea, administración oral (en soluciones acuosas, comprimidos, cápsulas, etc), aplicación rectal (supositorios, emulsiones, etc) y alguna otra.

Manteniendo una cinética de orden uno, entran en juego ahora dos constantes paramétricas: la de absorción, que se suele denominar k (kappa) y la de eliminación que continuaremos llamando λ (lambda). Existe asentimiento en considerar este valor de λ igual al que se obtendría en la inyección intravasal antes descrita. No obstante veremos algunas formas diferentes de evaluarlo. En cambio, el problema fundamental está aquí en el cálculo de k , que a su vez será distinto según la forma farmacéutica de uso en cada caso, es decir: no es el mismo en inyecciones intramusculares que en subcutáneas, ni en administración oral de una solución acuosa que en forma de grageas, etc. Son **fundamentales** las determinaciones, lo más exactamente posible, de las concentraciones sanguíneas del medicamento en cuestión.

Cantidad del medicamento en sangre

La ecuación diferencial es la que sigue:

$$\frac{dQ}{dt} = kD e^{-\lambda t} - \lambda Q \quad [13]$$

Donde D , la dosis, es equivalente a Q_0 . El resto de símbolos son ya conocidos.

La solución correcta es la siguiente:

$$C_t = C_0 \frac{k}{k-\lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-kt}) \quad [14]$$

Normalmente k es mayor que λ , lo cual es lógico en cierto modo, pero puede suceder lo contrario, como vamos a tener ocasión de comentar. Aquí también seguiremos considerando que los valores de ambas constantes son “por minuto”.

Gráfico de la Función

Es el que aparece en la figura 2, que más abajo reproducimos.

Este trazado es denominado **función de Bateman**, y es característica la forma más alargada de la rama descendente, mientras que la ascendente alcanza con cierta rapidez el punto de concentración máxima. Naturalmente, en abscisas se representa el tiempo y en ordenadas las concentraciones en sangre del medicamento.

Es de sumo interés calcular el máximo de la función así como el punto de inflexión, en el que pasa de ser cóncava a ser convexa. Este cálculo es sencillo.

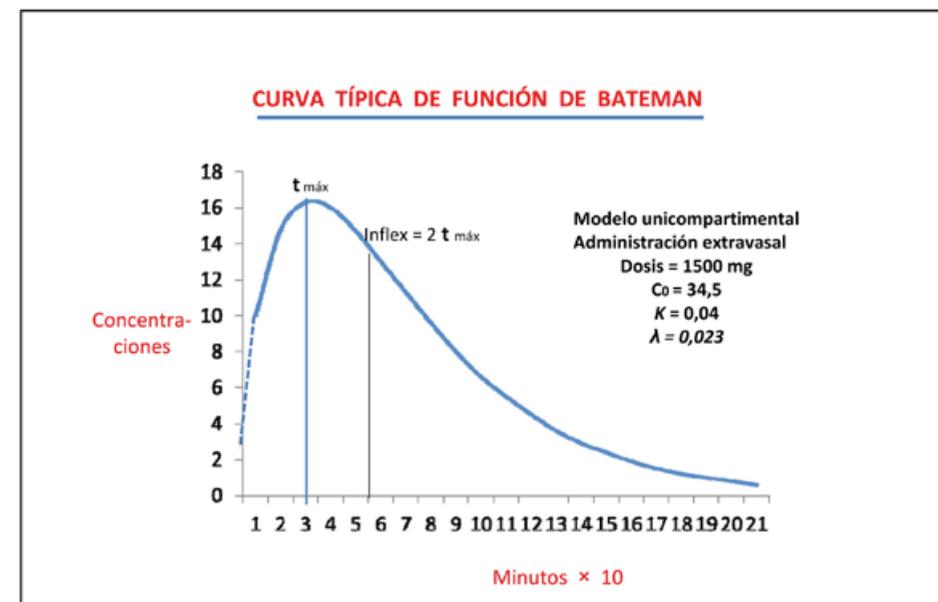
En efecto, derivando [14] respecto de t e igualando a cero, obtenemos fácilmente:

$$t_{\text{máx}} = \frac{\ln k - \ln \lambda}{k - \lambda} \quad [15]$$

Volviendo a derivar, es decir obteniendo la derivada segunda en relación al tiempo, obtenemos el valor de la abscisa del punto de inflexión:

$$t_{\text{ifx}} = 2 \frac{\ln k - \ln \lambda}{k - \lambda} \quad [16]$$

Es decir, este tiempo es exactamente el doble que el anterior. En breve tendremos ocasión de calcularlos sobre un ejemplo, pero antes hemos de hablar del cálculo de los valores k y λ , fundamentales a todos los efectos.



Cálculo de k y de λ

Lo haremos con el mismo ejemplo que antes hemos construido, pero añadiendo los valores de las concentraciones en sangre del hipotético medicamento en determinados tiempos, contados en minutos a partir del de la administración extravasal.

Ejemplo 2. Sobre el mismo paciente manejado en el ejemplo 1, presentamos este cuadro:

Tiempo, en minutos	Concentración en sangre (mg/l)
10	10.083
20	14.770
30	16.266
40	15.961
60	13.058
90	8.025

Recordemos que la dosis era 1500 mg, $C_0 = 34.5$ y λ anterior era igual a 0.023 min^{-1}

Siguiendo, como en todo el artículo, técnicas estrictamente matemáticas, presentamos tres procedimientos diferentes.

a) Dando por conocidos el valor de λ , y una concentración en sangre.

Este procedimiento requiere la administración previa intravascular en bolo para la determinación del valor del parámetro de eliminación, λ , lo cual va a exigir cierto tiempo entre dicha administración y la posterior extravasal, un período que suele fijarse en seis semanas, a fin de que la eliminación de la primera dosis sea completa y puedan prevenirse efectos indeseables de acumulación u otro tipo de reacciones.

Sigue el ejemplo 2. $\lambda = 0.023$; $C_{20 \text{ min}} = 14.77$. Sustituyendo estos valores en [14], tenemos:

$$14.77 = \frac{34.5 k}{k - 0.023} (e^{-(20 \times 0.023)} - e^{-20 k})$$

Que, tras una fácil manipulación algebraica da lugar a la ecuación no lineal siguiente:

$$34.5 k e^{-20k} - 7.01 k - 0.3397 = 0$$

Esta ecuación, resuelta por el método regula falsi o el de la secante, da $k = 0.04 \text{ min}^{-1}$

b) Conociendo λ y dos concentraciones elegidas

Estas concentraciones han de ser tomadas de tal manera que la segunda corresponda a un tiempo doble del primero.

Sigue el ejemplo 2. Tomamos $C_{20} = 14.77$; $C_{40} = 15.96$. Sustituyendo en la fórmula [14] y dividiendo miembro a miembro ambas ecuaciones, resulta:

$$\frac{C_{40}}{C_{20}} = \frac{e^{-(40 \times 0.023)} - e^{-40k}}{e^{-(20 \times 0.023)} - e^{-20k}}$$

y tras un poco de cálculo: $1.08 = \frac{0.3985 - e^{-40k}}{0.6313 - e^{-20k}}$

Haciendo ahora $x = e^{-20k}$, será también $x^2 = e^{-40k}$, con lo que ahora tenemos:

$$1.08 = \frac{0.3985 - x^2}{0.6313 - x} \quad \text{que da lugar a } x^2 - 1.08x + 0.2833 = 0$$

Las dos raíces de esta ecuación son: $x_1 = 0.631$; $x_2 = 0.449$. Como de $x = e^{-20k}$ se obtiene

$$k = -\frac{\ln x}{20} \quad \text{resultando: } k_1 = 0.023; \quad k_2 = 0.040$$

El comentario tiene cierto interés, ya que podemos comprobar que estos valores de k y de λ se pueden intercambiar, lo que luego designaremos con el nombre de fenómeno *flip-flop*, muy conocido en farmacocinética. Por supuesto que también en este caso precisa una administración intravascular semanas antes de la dosis extravasal.

c) Desconociendo los valores de k y de λ

Esto es, sin ensayo previo de administración intravascular en *bolo*. Ahora el cálculo es algo más complicado, pero perfectamente asequible al estudiante de segunda enseñanza como vamos a ver. Nos fundamentaremos en una proposición, que no tiene categoría de teorema, y que demostraremos a continuación, confirmándola después con el mismo ejemplo que venimos comentando.

Proposición 1. Dada una cinética monocompartimental extravasal, en la que se toman como punto de partida tres concentraciones en sangre de un determinado medicamento, C_1, C_2, C_3 , correspondientes a los tiempos a partir de la administración t_1, t_2, t_3 , tales que $t_2 = 2 t_1$ y $t_3 = 3 t_1$, entonces se cumple que:

Los valores de k y de λ pueden obtenerse de las raíces de la siguiente ecuación de segundo grado

$$Ax^2 - Bx + C = 0 \quad \text{donde} \quad A=1 \quad B = \frac{C_2}{C_1} \quad C = \frac{C_3}{C_1}$$

$$x_1 = e^{-\lambda t_1} \quad x_2 = e^{-k t_1}$$

$$\text{En efecto, está claro que } B = \frac{C_2}{C_1} = \frac{e^{-\lambda t_2} - e^{-k t_2}}{e^{-\lambda t_1} - e^{-k t_1}} \quad C = \frac{C_3}{C_1} = \frac{e^{-\lambda t_3} - e^{-k t_3}}{e^{-\lambda t_1} - e^{-k t_1}}$$

ya que al dividir y simplificar desaparecen las constantes $C_0 \frac{k}{k-\lambda}$.

Si ahora hacemos $x_1 = e^{-\lambda t_1}$ $x_2 = e^{-k t_1}$, en consecuencia serán:

$$x_1^2 = e^{-2\lambda t_1} \quad x_1^3 = e^{-3\lambda t_1} \quad x_2^2 = e^{-2k t_1} \quad x_2^3 = e^{-3k t_1}$$

con lo que podemos escribir los valores de B y de C de la siguiente manera:

$$B = \frac{x_1^2 - x_2^2}{x_1 - x_2} ; \quad C = \frac{x_1^3 - x_2^3}{x_1 - x_2}$$

$$\text{Si ahora tenemos en cuenta que} \quad \begin{aligned} x_1^2 - x_2^2 &= (x_1 + x_2)(x_1 - x_2) \\ x_1^3 - x_2^3 &= (x_1^2 + x_1 x_2 + x_2^2)(x_1 - x_2) \end{aligned}$$

Podemos simplificar las expresiones anteriores, quedando:

$$B = x_1 + x_2 ; \quad C = x_1^2 + x_1 x_2 + x_2^2 \quad \text{y puesto que } (x_1 + x_2)^2 = x_1^2 + 2x_1 x_2 + x_2^2$$

es automático ver que $B^2 - C = x_1 x_2$.

Recordando que el segundo término de la ecuación de segundo grado completa, en la que el primero tiene coeficiente $A = 1$, es igual a la suma de las raíces x_1 y x_2 cambiada de signo, y que el término independiente es igual al producto de las raíces, nos queda la ecuación

$$x^2 - Bx + (B^2 - C) = 0 \quad \text{cuya solución sabemos que es } x = \frac{B \pm \sqrt{B^2 - 4(B^2 - C)}}{2} = \frac{B \pm \sqrt{4C - 3B^2}}{2},$$

siendo x_1 la raíz correspondiente al signo $+$ del numerador y x_2 la correspondiente al signo $-$

$$\text{Deshaciendo ahora la sustitución } x_1 = e^{-\lambda t_1} \quad x_2 = e^{-k t_1}, \text{ resulta: } \lambda = \frac{-\ln x_1}{t_1} ; \quad k = \frac{-\ln x_2}{t_1}$$

Sigue el ejemplo 2. Vamos a tomar los tiempos $t_1 = 30$ minutos, $t_2 = 60$ íd, $t_3 = 90$ íd.

$$\text{Es automático comprobar que } B = \frac{13.058}{16.266} = 0.803 ; \quad C = \frac{8.025}{16.266} = 0.493$$

con lo que es $B^2 - C = 0.1518$, y la ecuación de segundo grado es $x^2 - 0.803x + 0.1518 = 0$ cuyas raíces son $x_1 = 0.499$; $x_2 = 0.304$.

$$\text{De ahí: } \lambda = \frac{-\ln 0.499}{30} = 0.023 ; \quad k = \frac{-\ln 0.304}{30} = 0.040$$

en perfecta coincidencia con lo que ya habíamos calculado.

Cálculo del máximo e inflexión

Una vez que son conocidos los valores de k y de λ , es sencillo calcular el tiempo al que corresponde el valor máximo de la función de Bateman. En efecto, siguiendo con los datos del ejemplo 2 y haciendo uso de las fórmulas [15] y [16], podemos calcular: $t_{\text{máx}} = 32.55$ minutos ; $t_{\text{infl}} = 65.10$ minutos. Puede comprobarse que este segundo tiempo es igual al doble del primero, tal como habíamos señalado. La aplicación de la fórmula [14] nos permite evaluar las concentraciones en sangre del medicamento en estos mismos tiempos: $C_{\text{máx}} = 16.318$ mg/l $C_{\text{infl}} = 12.156$ mg/l.

Fenómeno flip-flop

Si intercambiamos entre sí los valores de k y de λ , es decir, hacemos $\lambda = 0.04$ y $k = 0.023$, resultará que la tasa de eliminación es superior a la de absorción, pese a lo cual las concentraciones en sangre serán perfectamente calculables. El lector puede comprobarlo, pero aún añadiremos que los nuevos valores de estas concentraciones serán iguales a los de las anteriores (para los mismos tiempos) multiplicados por el valor del cociente $\lambda/k = 0.023/0.040 = 0.575$, como es fácil apreciar.

Este fenómeno, que recibe la denominación "electrónica" de *flip - flop*, es de cierto interés en farmacocinética, pero no entra en nuestros propósitos comentarlo.

Intersección de curvas en el máximo

Es también un auténtico postulado farmacocinético que, en las condiciones ideales señaladas anteriormente, la curva de concentraciones en la administración intravasal corta en su máximo a las curvas que origina la administración extravasal en cualquiera de sus formas, con la condición de que la dosis del medicamento sea la misma en todos los casos. El lector puede comprobar que, en el ejemplo comentado, al tiempo máximo de 32.55 minutos corresponde también un valor de concentración cuando la dosis era intravasal igual a 16.318

A partir de este punto máximo, lugar de corte como hemos dicho, la curva intravascular se encuentra por debajo de la extravascular, si bien su separación es de escasa magnitud, tal como es sabido. De esta propiedad se pueden sacar también útiles aplicaciones cuya descripción escapa de nuestras intenciones ahora.

Áreas bajo la curva

Es de gran interés el cálculo del área bajo la curva en la función de Bateman, ya que su comparación con la calculada en el mismo tiempo para la administración intravascular nos puede permitir el conocimiento de la biodisponibilidad del medicamento extravascular. El área puede calcularse integrando la fórmula [14], obteniéndose

$$A_t = \frac{C_0}{\lambda(k-\lambda)} [k(1-e^{-\lambda t}) - \lambda(1-e^{-kt})] \quad [17]$$

Esta fórmula nos permite el cálculo directo del área bajo la curva entre el tiempo cero y el tiempo t . También se puede calcular dicha área mediante integración numérica, al alcance hoy día de los usuarios ya que se dispone de sencillos programas informáticos. Nosotros recomendamos el método de Tchebychev de los cinco puntos, que también permite el cálculo de áreas entre dos tiempos cualesquiera.

Cuando el tiempo tiende a infinito, el contenido del corchete de la última fórmula se transforma en $k-\lambda$, con lo que encontramos la expresión que ya vimos en la fórmula [8]

$$A_\infty = C_0 / \lambda$$

Intervalo e índices de eficacia

Intervalo. - No es ésta una cuestión de farmacocinética por lo que la expondremos brevemente. Dada una dosis eficaz mínima, este intervalo de tiempo es el comprendido entre los dos puntos de corte con la función de Bateman de una recta paralela al eje de abscisas cuya ordenada es igual a dicha concentración. Esta construcción es también aplicable a la administración intravascular, *mutatis mutandis*.

Supongamos que, sobre los datos del anterior ejemplo, se nos indica que dicha concentración eficaz es 5 mg/l. Hay que averiguar los tiempos de corte (esto es las abscisas) de la curva de Bateman con la recta $y = 5$. Ello puede hacerse fácilmente con el procedimiento *regula falsi*, buscando uno de los dos puntos de corte por debajo del tiempo de máxima concentración y el otro por encima. Podrían establecerse los intervalos siguientes, por ejemplo: [0 ; 33] y [33 ; 180]. La ecuación a resolver, teniendo en cuenta los datos referidos, y sabiendo que el valor de $C_0 k / (k-\lambda)$ es igual, como puede comprobarse, a 81.1765, sería:

$$81.1765(e^{-0.023t} - e^{-0.04t}) - 5 = 0$$

Las soluciones respectivas son: $t_1 = 4.125$ y $t_2 = 114.48$ en minutos y decimales de minuto.

Índices. - Se han propuesto varios. Mencionaremos dos de los que creemos son más utilizados: el área de eficacia y el ITE (índice terapéutico de eficacia).

El **área de eficacia** es la porción de área bajo la curva comprendida entre los dos puntos de corte citados. Mediante integración numérica se calcula sin problemas que su valor, en el ejemplo, es igual a 1257.711

El **ITE** es la altura de un rectángulo cuya área sea la anterior y la base la diferencia $t_2 - t_1 = 110.357$. Esta altura se obtiene, como es sabido, dividiendo el área por el valor de la base. Aquí obtenemos la cifra ITE = 11.397. Este valor equivale a la media integral de las concentraciones de medicamento en sangre entre los tiempos t_1 y t_2 .

Ya sabemos que la concentración en dichos puntos es de 5 mg/l, siendo superior en todos los puntos comprendidos entre ellos, e inferior en los puntos fuera del intervalo de eficacia.

Esto puede tener cierta importancia en orden a la administración de dosis reiteradas, entre otras aplicaciones que escapan ahora a nuestro interés.

Eliminación del medicamento

No hablamos ahora de excreción urinaria porque, aunque pueda ser la principal vía de eliminación en bastantes casos, existen casi siempre otros mecanismos que contribuyen a la desaparición del fármaco administrado: aparato digestivo, metabolización y varios otros. Las fórmulas que a continuación vamos a suministrar sólo tendrían validez hablando de eliminación urinaria si todo el medicamento de excretara por la orina. Ciertamente que, al no cumplirse con la orina emitida dichas fórmulas, se puede pensar que existen otros mecanismos de eliminación.

La eliminación acumulativa de medicamento, E_t , en el tiempo t , viene dada por

$$E_t = \frac{Q_0}{k-\lambda} [k(1-e^{-\lambda t}) - \lambda(1-e^{-kt})] \quad [18]$$

El lector puede comprobar, con una simple calculadora, que la cantidad de medicamento eliminada al cabo de 90 minutos de su administración sería de 1100 mg, y a los 120 minutos sería 1293 mg. Al tender el tiempo a infinito, la cantidad que desaparecería del organismo sería 1500 mg, o sea la cantidad inyectada, igual al área total bajo la curva.

Sin embargo, las fórmulas que expresan el área bajo la curva en un determinado tiempo (A_t) y la eliminación total en el mismo tiempo son muy parecidas pero no iguales. Tan solo cuando el tiempo tiende a infinito se igualan ambos valores en el límite de las respectivas expresiones.

Pero existe una interesante relación, tanto en el caso que estamos considerando como en el de la administración intravascular, que conviene conocer. En efecto, dividiendo E_t por A_t , en ambos casos y simplificando obtenemos

$$\frac{E_t}{A_t} = \frac{Q_0}{C_0/\lambda} = \lambda \frac{Q_0}{C_0} = \lambda Vd = \text{Aclaramiento} \quad [19]$$

Donde, como ya sabemos, V_d representa el volumen de distribución de la sustancia administrada. Nótese que esto se cumple en ambos casos, incluso cuando se trata de área total bajo la curva y eliminación total, E_∞ / A_∞

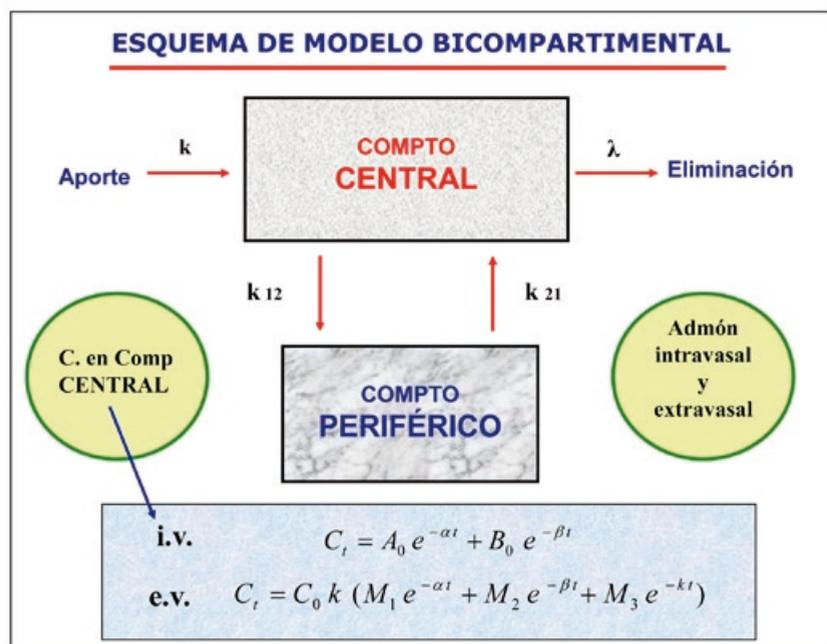
Modelos Bicompartmentales

Los modelos bicompartmentales son ciertamente más complicados que los monocompartmentales. Sin embargo reproducen más fielmente la realidad de la distribución de medicamentos por el organismo. Habrá ocasiones en que será suficiente, y por tanto preferible, la utilización de un modelo "mono" a la de un modelo "bi". En cambio, pocas veces se hace uso de modelos tricompartmentales o aun más complicados, ya que siempre cabe distinguir un compartimiento central y otro periférico que puede abarcar al resto de compartimientos.

Por otra parte, lo que se suele denominar el tercer compartimiento está integrado por órganos de difícil acceso y muy tardía liberación de los medicamentos, cuales son el sistema esquelético, el líquido cefalorraquídeo y otros.

La exposición de una cinética bicompartmental introduce nuevos parámetros, constantes de paso de uno a otro compartimiento, cuya denominación varía según los autores y que conviene conocer de antemano. En la figura 3 damos una visión esquemática del conjunto. La significación de las constantes k_i y λ es la allí indicada.

Figura 3



1.- Administración intravasal

Consideramos ahora la administración intravasal en bolo de un medicamento que tiene una distribución bicompartmental, con el mismo condicionante que lo hacíamos en el punto 1.1, es decir difusión instantánea prácticamente de toda la dosis administrada. Mantendremos para la constante de eliminación el símbolo λ , si bien conviene decir que recibe varias denominaciones, siendo las más usadas k_{el} , k_e , k_3 , etc. Así mismo, lo que en la figura se designa como k , útil solo cuando la administración es extravasal, es más conocida como k_1 y más aún como k_{01}

La ecuación diferencial correspondiente es la siguiente

$$\frac{dC}{dt} = -(k_{12} + \lambda)C + k_{21}P \quad [20]$$

Donde C es como sabemos la concentración de medicamento en el compartimiento central, y P la concentración en el compartimiento periférico. Posteriormente nos referiremos a una cuantificación de dichas cantidades.

Dada la mayor dificultad que presenta el modelo bicompartmental, nos valdremos de un ejemplo desde el principio de la exposición del tema.

Ejemplo 3.- Se administran por vía intravenosa y en bolo 180 mg de un medicamento. Las concentraciones en sangre, al cabo de los tiempos indicados, son éstas:

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	11.4734
1	8.9973
2	6.6213
3	5.6664
4	5.1838
6	4.6045
8	4.1572
9	3.9537
12	3.4026

Es de destacar que ahora y en lo sucesivo consideraremos el tiempo en horas, más usual en farmacia que hacerlo en minutos. La razón de los tiempos elegidos la comprenderemos en el curso de la exposición. El ejemplo es totalmente ficticio, pero bien ajustado. La gráfica es parecida a la de concentraciones en sangre del modelo monocompartmental, pero con el descenso más brusco y con cierta acodadura entre la fase vertical y la horizontal. La curva es uniformemente descendente. Toca al eje de ordenadas en un punto que luego calcularemos, pero el eje de abscisas es asíntota de la misma, es decir: se acerca indefinidamente sin llegar a tocarlo, naturalmente que en teoría. Si en el eje de ordenadas colocamos los logaritmos de las concentraciones, la primera parte de la función ya no es una línea recta, sino una curva convexa hacia el eje de abscisas.

Ecuación de la curva

Se puede obtener a partir de la ecuación [20], pero vamos a dar la solución directamente y a continuación veremos cómo se evalúan sus elementos. Esta ecuación es la siguiente:

$$C_t = A_0 e^{-\alpha t} + B_0 e^{-\beta t} \quad [21]$$

C_t es la concentración en sangre al cabo del tiempo t de la inyección intravenosa; A_0 y B_0 son constantes de que en seguida trataremos; α y β son microconstantes de disposición: α es la llamada rápida y β la llamada *lenta*. En cuanto a t es el tiempo en horas como hemos dicho.

Esta forma de presentar la ecuación no corresponde a lo que anteriormente hemos visto, pero se hace así para evitar el manejo de expresiones complicadas que surgirían si quisiéramos expresarla en función de los parámetros k_{12} , k_{21} y λ . Éstos serán calculados después de haber resuelto la ecuación [21].

Hay que advertir que una forma de solucionarla es gráficamente sobre papel semilogarítmico, es decir que en el eje de ordenadas figuren los logaritmos de las concentraciones. Como hemos declarado nuestro propósito de utilizar métodos estrictamente matemáticos, procederemos aquí de un modo similar a como lo hacíamos para resolver la función de Bateman, previo enunciado de una proposición.

Proposición 2.- Cuando se sigue un modelo farmacocinético bicompartimental y la administración del medicamento es intravascular en bolo, y se parte de cuatro concentraciones en sangre distintas, C_1, C_2, C_3, C_4 , tomadas en tiempos t_1, t_2, t_3, t_4 , tales que se cumple que $t_2 = 2 t_1, t_3 = 3 t_1, t_4 = 4 t_1$,

Entonces, la solución comienza por el cálculo de α y de β , a partir de las raíces de la ecuación de segundo grado $x^2 - u x + v = 0$, en la que

$$u = \frac{C_1 C_4 - C_2 C_3}{C_1 C_3 - C_2^2} \quad v = \frac{C_2 C_4 - C_3^2}{C_1 C_3 - C_2^2}$$

Siendo estas raíces tales que: $x_2 = e^{-\alpha t}$ y $x_1 = e^{-\beta t}$ [A1]

Siempre x_1 es la obtenida utilizando el signo + del numerador de la solución, y x_2 la que utiliza el signo - . t va a ser, evidentemente, igual a t_1 .

Finalmente, A_0 y B_0 se calculan de la siguiente manera:

$$A_0 = \frac{C_1 x_1 - C_2}{x_2(x_1 - x_2)} \quad B_0 = \frac{C_2 - C_1 x_2}{x_1(x_1 - x_2)}$$

En efecto, en las condiciones del enunciado y en virtud de lo dicho, podemos escribir las fórmulas

$$C_1 = Ax_2 + Bx_1$$

$$C_2 = Ax_2^2 + Bx_1^2$$

$$C_3 = Ax_2^3 + Bx_1^3$$

$$C_4 = Ax_2^4 + Bx_1^4$$

Multiplicando los dos miembros de la primera ecuación sucesivamente por x_2, x_2^2, x_2^3 , tenemos:

$$C_1 x_2 = Ax_2^2 + Bx_1 x_2$$

$$C_1 x_2^2 = Ax_2^3 + Bx_2^2 x_1$$

$$C_1 x_2^3 = Ax_2^4 + Bx_2^3 x_1$$

Efectuamos ahora las restas que se indican:

$$C_1 x_2 - C_2 = Bx_1 (x_2 - x_1)$$

$$C_1 x_2^2 - C_3 = Bx_1 (x_2^2 - x_1^2)$$

$$C_1 x_2^3 - C_4 = Bx_1 (x_2^3 - x_1^3)$$

Teniendo en cuenta que

$$x_2^2 - x_1^2 = (x_2 + x_1)(x_2 - x_1)$$

$$x_2^3 - x_1^3 = (x_2^2 + x_2 x_1 + x_1^2)(x_2 - x_1)$$

Formamos los cocientes que se indican, aprovechando las dos últimas igualdades para simplificar los resultados:

$$\frac{C_1 x_2^2 - C_3}{C_1 x_2 - C_2} = x_2 + x_1 \quad \frac{C_1 x_2^3 - C_4}{C_1 x_2 - C_2} = x_2^2 + x_2 x_1 + x_1^2$$

Despejando ahora C_3 en la primera de estas dos últimas ecuaciones, y C_4 en la segunda

$$C_3 = C_2 (x_2 + x_1) - C_1 x_1 x_2$$

$$C_4 = C_2 [(x_2 + x_1)^2 - x_1 x_2] - C_1 x_1 x_2 (x_2 + x_1)$$

$$\text{Si ahora hacemos: } x_2 + x_1 = u \quad x_1 x_2 = v \quad [A2]$$

Nos quedan:

$$C_3 = C_2 u - C_1 v$$

$$C_4 = C_2 (u^2 - v) - C_1 u v$$

$$\text{Despejando } v \text{ en la primera de estas dos últimas ecuaciones: } v = \frac{C_2 u - C_3}{C_1}$$

Valor que sustituido en la segunda nos proporciona:

$$u = \frac{C_1 C_4 - C_2 C_3}{C_1 C_3 - C_2^2}$$

Y este valor de u sustituido en la primera, tras un poco de álgebra elemental aunque algo laboriosa, nos da:

$$v = \frac{C_2 C_4 - C_3^2}{C_1 C_3 - C_2^2}$$

Teniendo ahora en cuenta la línea [A2], x_1 y x_2 son las dos raíces de una ecuación de segundo grado

$$x^2 - ux + v = 0$$

$$\text{En la que, como es sabido: } x = \frac{u \pm \sqrt{u^2 - 4v}}{2}$$

Teniendo ahora en cuenta la línea [A1]:

$$x_2 = e^{-\alpha t} \quad x_1 = e^{-\beta t}$$

De donde, finalmente:

$$\alpha = \frac{-\ln x_2}{t} \quad \beta = \frac{-\ln x_1}{t}$$

Antes de proseguir, vamos a aplicar lo dicho a los datos del **ejemplo 3**.

Haciendo $t_1 = 1$, los restantes tiempos serán $t_2 = 2$, $t_3 = 3$, $t_4 = 4$. Dado que conocemos por la tabla que acompaña al ejemplo las concentraciones en sangre correspondientes, obtenemos fácilmente:

$$u = \frac{9.1213}{7.1407} = 1.27737 \quad v = \frac{2.2154}{7.1407} = 0.31025$$

Con lo que la ecuación de segundo grado es

$$x^2 - 1.27737 x + 0.31025 = 0$$

$$\text{Cuyas dos raíces son: } x_1 = 0.9512 \quad x_2 = 0.3262$$

$$\text{Con lo que: } \alpha = \frac{-\ln 0.3262}{1} = 1.12 \quad \beta = \frac{-\ln 0.9512}{1} = 0.05$$

Continuación de la demostración.- Para deducir los valores de A_0 y de B_0 a partir de lo que queda dicho hay que volver a las dos primeras igualdades enunciadas al principio, expuestas en la fórmula [A0], con la salvedad de los subíndices.

$$C_1 = A_0 x_2 + B_0 x_1$$

$$C_2 = A_0 x_2^2 + B_0 x_1^2$$

Aquí las incógnitas son A_0 y B_0 . Los valores de x_1 y de x_2 son conocidos ya que los acabamos de calcular. Se trata por tanto de un sistema de dos ecuaciones lineales con dos incógnitas. El método más rápido es aquí el de los determinantes. Estos son:

$$D_s = \begin{vmatrix} x_2 & x_1 \\ x_2^2 & x_1^2 \end{vmatrix} \quad DA_0 = \begin{vmatrix} C_1 & x_1 \\ C_2 & x_1^2 \end{vmatrix} \quad DB_0 = \begin{vmatrix} x_2 & C_1 \\ x_2^2 & C_2 \end{vmatrix}$$

Como fácilmente puede verse. Ahora, según el procedimiento tradicional, calculamos:

$$A_0 = \frac{DA_0}{D_s} = \frac{C_1 x_1^2 - C_2 x_1}{x_2 x_1^2 - x_2^2 x_1} = \frac{x_1 (C_1 x_1 - C_2)}{x_1 x_2 (x_1 - x_2)} = \frac{C_1 x_1 - C_2}{x_2 (x_1 - x_2)}$$

$$B_0 = \frac{DB_0}{D_s} = \frac{C_2 x_2 - C_1 x_2^2}{x_2 x_1^2 - x_2^2 x_1} = \frac{x_2 (C_2 - C_1 x_2)}{x_1 x_2 (x_1 - x_2)} = \frac{C_2 - C_1 x_2}{x_1 (x_1 - x_2)}$$

Con lo que sin dificultad, a partir de los datos del ejemplo, obtenemos:

$$A_0 = 9.50 \quad B_0 = 6.20$$

Cálculo de las constantes k_{21} , k_{12} , λ

De las conocidas identidades

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + \lambda$$

$$\alpha \beta = k_{21} \lambda \quad [22]$$

$$\frac{C_0}{\lambda} = \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta}$$

De la expresión [21] para un tiempo = 0, se obtiene $A_0 + B_0 = C_0$.

De las expresiones anteriores se deducen sin dificultad:

$$k_{21} = \frac{\alpha B_0 + \beta A_0}{C_0}$$

$$\lambda = \frac{\alpha \beta}{k_{21}} \quad [23]$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - (k_{21} + \lambda)$$

Que, con los datos del ejemplo 3, obtenemos los valores: $k_{21} = 0.473$; $k_{12} = 0.579$; $\lambda = 0.119$; $C_0 = 15.7$ que completan el conocimiento de la totalidad de los elementos de la función de interés en este caso. C_0 corresponde al punto donde la curva "toca" al eje de ordenadas.

Eliminación y vida media (semivida de eliminación). Áreas bajo la curva

Por procedimientos similares a los ya manejados se obtiene la fórmula que nos precisa la cantidad de medicamento eliminada en función del tiempo transcurrido desde su administración, si bien en dicha eliminación se engloban la degradación biológica y la excreción por cualquier clase de vías. La ecuación que expresa la cantidad de fármaco eliminado en un tiempo t , Qe_t , es la siguiente:

$$Qe_t = Q_0 \frac{\frac{A_0}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{B_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t})}{\frac{C_0}{\lambda}} \quad [24]$$

Donde el numerador es el área bajo la curva hasta un tiempo t , y el denominador el área total bajo la misma curva. Es evidente que, dividiendo ambos miembros por Q_0 , obtenemos la fracción de medicamento eliminado en relación al administrado.

En efecto, la integración entre 0 y t de la fórmula [21] nos proporciona exactamente el numerador. Basta hacer que el tiempo tienda hacia infinito para comprobar que dicho

numerador adopta la forma $\frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta}$ que es igual, en virtud de la fórmula [22], a $\frac{C_0}{\lambda}$, con lo

que esta última expresión es la misma para todas las áreas totales bajo la curva. De ahí se sigue que $Q_{\infty} = Q_0$

El cálculo de la semivida de eliminación del fármaco en el compartimiento central no es ahora un concepto sencillo. Desde luego que el igualar el primer miembro de la ecuación [21] a $C_0 / 2$ nos conduce a una ecuación con una incógnita (el tiempo de semivida de eliminación) en ambos exponentes. Si el lector quiere entretenerse, esta ecuación (una vez realizados todas las operaciones) es

$$19 e^{-1.12 t} + 12.4 e^{-0.05 t} - 15.7 = 0$$

Que resuelta, bien sea por el método regula falsi, bien por el de la secante, da un valor $t_{1/2} = 1.365$ horas. Éste es, en realidad el verdadero valor. Sin embargo, la mayoría de los autores siguen prefiriendo dividir la función en dos tiempos: el de la fase inicial caracterizada por el predominio de la absorción bajo la influencia de α , y una fase final con predominio de la eliminación bajo la acción de β . En estos casos, las fórmulas que proporcionan el tiempo de semivida de eliminación son las siguientes:

$$t_{\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad t_{\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

Que, con los datos del ejemplo 3, serían: $t_{\alpha} = 0.62$ horas; $t_{\beta} = 13.86$ horas.

Una observación.- Las fórmulas que hemos proporcionado antes para el cálculo de los valores que entran a formar parte de la ecuación [21] y de las constantes subsiguientes, han sido tomada sobre un tiempo $t_1 = 1$, con lo que los restantes tiempos, múltiplos sucesivos de 1, fueron 2, 3, 4. Si tomamos como $t_1 = 2$ horas, los tiempos sucesivos serán 4, 6, 8 horas, y los resultados serán prácticamente iguales a los anteriores. Sin embargo, si tomamos los tiempos 3, 6, 9, 12, siempre de acuerdo con la norma dada, comienzan ya a diferir levemente dichos resultados. El lector con ánimo deportivo puede tomarse la molestia de comprobar lo que decimos, si bien disponemos de un programa informático que ponemos a su disposición como todos los que nos han servido para la redacción de estas líneas. Más tarde comentaremos este hecho que no corresponde precisamente a fallo de las matemáticas.

Volumen de distribución y concentraciones

Terminaremos este apartado, sin entrar en detalles, con la cuestión de la evaluación del volumen del compartimiento central y el del periférico, así como de las cantidades de medicamento que en un tiempo dado se encuentran en cada uno de ellos. Ya advertimos de antemano que estos cálculos no son exactos y que sólo pueden ser aproximados, en lo que coincidimos con la mayoría de los autores.

La estimación del volumen del compartimiento central se realiza en base a lo que ya decíamos al hablar de la cinética monocompartimental. Si la dosis administrada es D ó lo que es igual Q_0 ,

el volumen central es como sabemos $V_c = \frac{D}{C_0}$

En la evaluación del volumen del compartimiento periférico entra como factor importante la

relación k_{12} / k_{21} , según la fórmula $V_p = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}}$

El volumen total de distribución es, como resulta lógico, la suma de ambas cantidades. Otra cosa es la cantidad de medicamento que se encuentra en un tiempo determinado en cada uno de los compartimientos. Para el central puede servir la fórmula $Q_{c_t} = Q_0 \frac{C_t}{C_0}$.

Para el periférico se suele recurrir a restar del total las cantidades del central y las eliminadas en un tiempo dado.

En el **ejemplo 3**, serían: $V_c = 180 / 15.7 = 11.46$ l. $V_p = V_c \times 0.579 / 0.4725 = 14.04$ l.

$Q_{c_t} = 180 \times C_t / 15.7 = 11.46 \times C_t$ Etc.

2.- Administración extravasal

Adquiere aquí pleno valor el esquema de la figura 3. Dentro de esta cinética es de suma importancia el cálculo de los elementos que entran en la misma.

Ecuación diferencial

Se parte de $\frac{dC}{dt} = k C_0 e^{-k t} - (k_{12} + \lambda) C_e + k_{21} C_p$ [25]

Donde C_e representa la concentración de medicamento en el compartimiento central y C_p la misma en el compartimiento periférico. La constante k es más conocida como k_{01} y es la tasa de absorción desde el lugar donde queda la sustancia administrada hasta el compartimiento central.

Ecuación de la curva de concentraciones

Una vez hechas las oportunas simplificaciones y adaptaciones, esta ecuación es de la forma

$$C_t = C_0 k (M_1 e^{-\alpha t} + M_2 e^{-\beta t} + M_3 e^{-k t}) \quad [26]$$

La dificultad principal es el cálculo de k , o k_{01} si se prefiere. Loo y Riegelman idearon hacia los años 70 un procedimiento sumamente ingenioso en el que se evaluaba el área bajo uno de los segmentos iniciales de la curva, evaluación realizada por planimetría sobre gráficos, ya que se partía del desconocimiento de la ecuación de la curva, no porque se ignorase la fórmula [26] sino porque el valor de k es imprescindible para el cálculo de los coeficientes y del último exponente de esta ecuación triexponencial.

Hay que señalar un hecho que nos favorece: al igual que sucedía en la cinética monocompartimental, las constantes de eliminación y las que son comunes a la administración intravasal se mantienen, como es lógico, en sus mismos valores. Así pues, es necesario inyectar directamente en sangre la misma dosis para, semanas más tarde administrar dicha dosis por vía extravasal. Con esto queremos decir que, en estas condiciones, nos van a servir los valores ya calculados de k_{12} , k_{21} y λ . Así mismo se mantienen los valores de α y de β .

Nosotros (no creo que seamos los únicos) hemos desarrollado una fórmula que se basa en lo que es totalmente necesario en el estudio de cualquier cinética compartimental: los valores de las concentraciones del medicamento en el compartimiento central, sea la sangre por ejemplo. Estas mediciones han de ser en este caso sumamente precisas.

El valor de k entra en la construcción de los valores de los coeficientes M_i , según las conocidas fórmulas:

$$\begin{aligned} M_1 &= \frac{k_{21} - \alpha}{(k - \alpha)(\beta - \alpha)} \\ M_2 &= \frac{k_{21} - \beta}{(k - \beta)(\alpha - \beta)} \\ M_3 &= \frac{k_{21} - k}{(k - \alpha)(k - \beta)} \end{aligned} \quad [27]$$

No deja de llamar la atención el hecho de que no figure λ por ninguna parte, pero eso no es así, ya que si volvemos a las fórmulas [23] comprobamos que este valor es una combinación importante de α , β y k_{21} , de lo que se infiere que λ está presente en las fórmulas que nos ocupan.

Constituye una identidad el hecho de que se cumple siempre, sean cuales sean los valores de estas expresiones, que $M_1 + M_2 + M_3 = 0$, por lo que no podemos apoyarnos en esto para determinados cálculos. Nosotros vamos a proceder de otra manera, “forzando” un conjunto de ecuaciones con una sola incógnita, $x = k_{01}$, consignando los datos de tiempo y la concentración en el compartimiento central en ese mismo tiempo.

Para ello, y hacer “asequible” al ordenador la ecuación a modelar, establecemos de entrada dos valores constantes que van a intervenir en los cálculos: N_1 y N_2 . Estos valores se forman así:

$$N_1 = \frac{k_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} \quad N_2 = \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta}$$

Ahora, denominando a k_{01} como x , la única incógnita en la ecuación, podemos escribir de acuerdo con lo indicado en [26]:

$$M_1 = \frac{N_1}{x - \alpha} \quad M_2 = \frac{N_2}{x - \beta} \quad M_3 = - (M_1 + M_2) = - \left(\frac{N_1}{x - \alpha} + \frac{N_2}{x - \beta} \right)$$

Con lo que la ecuación entera, de acuerdo con [26], adopta la forma que a continuación detallamos, fácil de introducir en el programa del ordenador.

$$C_t = C_0 x \left(\frac{N_1 e^{-\alpha t}}{x - \alpha} + \frac{N_2 e^{-\beta t}}{x - \beta} - \left(\frac{N_1}{x - \alpha} + \frac{N_2}{x - \beta} \right) e^{-xt} \right) \quad [28]$$

Como puede verse, el ordenador necesita los siguientes datos, todos ellos suministrados por la aplicación de la misma dosis de medicamento por vía intravascular: C_0 , α , β , k_{21} , además de los valores t , C_t , obtenidos en la administración extravascular. Estos dos últimos datos pueden ser obtenidos a partir de diversos tiempos y concentraciones, lo que proporcionará las soluciones que sean precisas. Para la resolución se pueden utilizar tanto la regla falsi como el método de la secante.

Vamos a fijar ideas mediante un ejemplo, continuación del anterior.

Ejemplo 4.- Al mismo paciente que el del ejemplo 3 se le administra por vía extravascular la misma dosis de 180 mg del mismo medicamento (semanas más tarde). Se toman muestras de sangre a los mismos tiempos que antes, obteniéndose los resultados que más abajo figuran.

Recordemos antes los valores que nos va a exigir el ordenador: $C_0 = 15.7$ $\alpha = 1.12$ $\beta = 0.05$;

$$k_{21} = 0.4725$$

Respecto de los tiempos y las respectivas concentraciones en sangre, podremos hacer tantas estimaciones del valor de $x = k_{01}$ como determinaciones de laboratorio tengamos disponibles. Sin embargo, como veremos posteriormente, todos los que han investigado este valor k_{01} recomiendan con insistencia realizar las operaciones sobre tiempos inferiores a dos horas. En otras palabras, en torno al valor máximo de C_t

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l
0.5	5.8562
1	7.6989
2	7.4912
3	6.4556
4	5.6978
6	4.8609
8	4.3497
9	4.1324
12	3.5542

Nosotros, resolviendo la ecuación [28], hemos obtenido un valor $k_{01} = 1.1735$, que es exactamente el mismo (con las cuatro cifras decimales) que figuraba en el modelo de construcción de los datos presentados, ficticios como dijimos a propósito del ejemplo anterior. El ordenador nos ha dado también los valores de $M_1 = 11.3224$; $M_2 = 0.3515$; $M_3 = -11.5739$. Se puede comprobar que $N_1 = 0.60514$; $N_2 = 0.39486$.

Podemos añadir que, derivando la ecuación [26] e igualando a cero, hemos calculado el tiempo correspondiente a la concentración **máxima** en sangre. Este tiempo es 1.335 horas, y las concentraciones máximas son: *intravascular* = 7.93 mg/l.; *extravascular* = 7.93 mg/l. Esto viene a expresar dos cosas: que las respectivas curvas se cortan en el punto máximo de la curva extravascular, cosa que ya sabíamos, y que en dicho punto coinciden ambos valores, lo cual también nos era conocido. Volviendo a derivar e igualando a cero se calcula el punto de **inflexión**, que en el ejemplo corresponde a $t = 2.301$ horas, que aunque se aproxima al doble del $t_{\text{máx}}$ no lo es, como sucedía en el caso de la función de Bateman.

Pero hay todavía una enseñanza en la que hemos de insistir después: no conviene alejarse del tiempo máximo para hacer las estimaciones de k_{01} . Esto lo vamos a ver en seguida con una prueba muy demostrativa.

También hay otra consecuencia que no podemos silenciar: en los casos de cinéticas bicompartimentales y administración extravasal, sabemos que las curvas de concentraciones en sangre correspondientes a las mismas dosis de medicamento en los mismos individuos no son iguales ya que varían según la vía. Parece que la escala, de mayor a menor es: intravascular, intramuscular, subcutánea, oral acuosa, oral comprimidos, oral cápsulas, rectal, etc. Podrán variar, no obstante, según el tipo de fármaco, pero lo que nos va a permitir construir las ecuaciones propias de cada caso es precisamente la correcta determinación de las concentraciones. Por ello no hay que pretender encontrar fórmulas de aproximación a partir de las dosis intravasales, ya que las formas extravasales de administración son múltiples y cada una tendrá distintos coeficientes en la ecuación correspondiente.

Para completar este punto, detallaremos la ecuación correcta a la que obedecen los datos del ejemplo 4, que es la siguiente:

$$C_t = C_0 \times 1.1735 (11.3224 e^{-1.12 t} + 0.3515 e^{-0.05 t} - 11.6739 e^{-1.1735 t})$$

En la que puede comprobarse que la suma de los coeficientes M_i es igual a cero. Sólo queda señalar que la forma de esta curva es parecida a la de la función de Bateman, siendo considerada por muchos como similar a ella, pero la fase de descenso final es más lenta.

Observación interesante.- Valiéndonos del método que hemos expuesto, vamos ahora a calcular los valores de k_{01} a partir de varios tiempos y de sus respectivas concentraciones en sangre, lo cual sabemos que podemos hacerlo siendo los resultados independientes unos de otros. Veamos qué números obtenemos.

Tiempo, en horas	Concentración, en mg/l	Valor k_{01}
0.5	5.8562	1.1735
1	7.6989	1.1735
2	7.4912	1.1740
3	6.4556	1.1715
4	5.6978	1.1722
5	5.2060	1.1720
6	4.8609	1.1714
8	4.3497	1.1710
9	4.1324	1.1707
12	3.5542	1.1706

Hay una cosa clara: parecen tener más validez para el cálculo de k_{01} los valores de los tiempos iniciales. Ello es conforme a lo que señalan Loo y Riegelman, quienes insisten en este aspecto, abundando en la misma opinión Plá Delfina y Del Pozo. La explicación del fenómeno es lógica: la influencia de la constante de absorción, k_{01} , es manifiesta precisamente hasta que se alcanza el máximo de la función y en el caso de nuestro ejemplo este máximo eran 1.33 horas como hemos visto.

Este argumento reconocemos todos que es algo falaz, precisamente porque el máximo de la función no lo podemos determinar si no se conoce el valor de k_{01} , esencial para formular correctamente los coeficientes y uno de los exponentes. De aquí que los autores citados insistan en tomar al principio tiempos muy poco distanciados, incluso en el cálculo primitivo de Riegelman mediante absorción medida por áreas tempranas, como describen Plá y Del Pozo.

En resumen, el valor k_{01} conviene calcularlo antes del tiempo máximo de la curva. Es evidente que el valor repetido de 1.1735 es el correcto en nuestro ejemplo. Por lo demás, en el ejemplo correspondiente de la obra de Plá y Del Pozo puede observarse también este mismo fenómeno que acabamos de comentar.

Queda otra objeción: ya que los parámetros de la función actúan en todo su recorrido, y por tanto el k_{01} también, ¿fallan aquí las matemáticas? Antes de terminar esta exposición intentaremos dar respuesta a esta interesante cuestión a la que apuntábamos ya hacia el principio con un interrogante que no nos habrá pasado desapercibido.

El método iterativo empleado para resolver la ecuación que nos proporciona el valor de k_{01} puede dar resultados diferentes si no andamos con cuidado. El procedimiento de la secante puede conducirnos a valores aberrantes, como nos ha sucedido a nosotros. Es mejor en estos casos comenzar por estudiar la curva "a trozos", es decir ver en qué intervalos cambia de signo el valor de la correspondiente función, y aplicar después el procedimiento *regula falsi* que, al imponer acotaciones que pudiéramos llamar *biológicas*, evita las cifras aberrantes, acusando tan sólo diferencias mínimas, tal como acabamos de ver. En honor a la verdad hay que decir que ambos procedimientos coinciden en los tiempos $t = 0.5$ y $t = 1$ (horas).

Áreas bajo la curva

Es siempre interesante el estudio de estas áreas, y no lo va a ser menos aquí ya que con razón le han dado importancia los expertos en farmacocinética, puesto que a partir de ellas se pueden deducir igualdades de sumo interés, además del conocimiento de la biodisponibilidad del medicamento, como ya sabemos.

La fórmula general, obtenida siempre por integración, cuando la administración es extravasal y el modelo es bicompartimental, adopta la expresión:

$$A_t = C_0 k \left[\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{M_3}{k} (1 - e^{-k t}) \right] \quad [29]$$

Donde nos son conocidos los símbolos utilizados, recordando que a k_{01} lo designamos como k .

$$\text{Haciendo que } t = \infty, \text{ obtenemos } A_\infty = C_0 k \left(\frac{M_1}{\alpha} + \frac{M_2}{\beta} + \frac{M_3}{k} \right)$$

Y, teniendo en cuenta que $A_\infty = \frac{C_0}{\lambda}$, en definitivas cuentas nos queda

$$\frac{1}{\lambda k} = \frac{M_1}{\alpha} + \frac{M_2}{\beta} + \frac{M_3}{k} \quad [30]$$

Los cálculos de biodisponibilidad pueden hacerse por comparación de áreas entre la vía intravascular y la extravascular, siempre bajo las mismas dosis del mismo medicamento. Puede utilizarse, por supuesto la integración numérica que no exige el conocimiento de la integral sino solamente el de la función.

Eliminación de medicamento

Salvando las consideraciones que hemos reiterado en estas líneas acerca de que no toda la eliminación suele ser urinaria, la fórmula correspondiente es

$$E_t = \lambda k Q_0 \left[\frac{M_1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{M_2}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + \frac{M_3}{k} (1 - e^{-k t}) \right] \quad [31]$$

NOTA.- Antes de terminar de hablar de la cinética bicompartimental extravascular cabe hacerse una pregunta: ¿no hay otros procedimientos, además del que se ha descrito, para el cálculo de los valores de la ecuación [26]? La respuesta es sí, ya que se pueden poner en marcha programas informáticos directos para resolver el sistema de cinco ecuaciones no lineales que se origina en su solución, al que se pueden aplicar varios procedimientos: Newton-Raphson, método del gradiente, etc, que rebasan las pretensiones de este artículo. Esto mismo se debieron plantear los autores varias veces mencionados y prefirieron ir por otros caminos, estando como estaban perfectamente informados del desarrollo de las matemáticas a un nivel entonces parecido al actual en estos aspectos.

Lo que no sería justo es olvidar el papel que en nuestros días juega la informática como auxiliar poderosa de la matemática en la resolución de problemas intrincados, pero ése es un tema distinto que dejamos para otra posible ocasión.

1. Todos los programas informáticos de que hablamos en este artículo están a disposición del lector, en Q-Basic, sin más que solicitarlos al autor.
2. En este documento las comas decimales se expresan como puntos .
3. Acotar es poner límites, tanto por defecto como por exceso.

Consideraciones finales

No queda terminado con lo que hemos dicho el estudio de los diferentes modelos farmacocinéticos que pueden presentarse, pero hemos tratado de los que sin duda son los más frecuentes. También tiene la biomatemática otros aspectos a tratar sobre los que hemos hecho caso omiso, siempre por razones de brevedad.

Queremos afirmar e insistir en estas últimas líneas en la decisiva importancia que tiene la **precisión** en las mediciones de las concentraciones sanguíneas de los fármacos objeto de cada estudio. Las mayores fuentes de error vienen precisamente por el fallo de las medidas. Conscientes de que estos métodos se han perfeccionado notablemente en los últimos veinticinco años, hemos de reconocer que no alcanzan aún el grado de precisión y de exactitud que permitan fundamentar sólidamente nuestros cálculos, y los cálculos sean del ordenador o manuales no pueden mejorar los errores iniciales por la razón de que han de trabajar con los datos que se les suministren, sean éstos erróneos o no.

No puede exigirse a las matemáticas que enmienden estos errores, precisamente porque son *ciencias exactas*. Hay un ejemplo, clásico ya, pese a ser moderno: la teoría del caos se inició cuando Lorentz intentó realizar pronósticos meteorológicos del tiempo mediante ecuaciones diferenciales. Al programar su ordenador dándole una entrada por valor de 0.506 en lugar de 0.506127, obtuvo una gráfica totalmente desordenada, caótica, por haber despreciado las tres últimas cifras decimales en una correcta operación de redondeo.

Cierto es que las matemáticas nos han permitido acotar³ la magnitud del error, esto es: poner límites al error posible, pero ello no evita este error. Hoy día existe una completa teoría de los errores de la que nos hemos hecho eco en otra publicación, y en esta valoración entran como factor las derivadas de las funciones objeto de estudio, muchas de las cuales hemos visto en farmacocinética que son bi y triexponenciales. Ahora bien, la derivada de una función exponencial es otra función también exponencial, de ahí las impresionantes multiplicaciones de las cifras de error que se puedan haber cometido, sin que por ello *fallen* las matemáticas.

El propio profesional de ciencias de la salud, con la ayuda de sencillos programas informáticos, puede estudiar lo que se ha dado en llamar **sensibilidad** de los procedimientos, y puede comprobar que una pequeña variación de los datos iniciales lleva con frecuencia a considerables desviaciones de los valores resultantes. Y ahí de poco se puede acusar a las matemáticas. Precisamente, en estadística, se denominan *métodos robustos* aquéllos que son afectados mínimamente por las alteraciones de las condiciones iniciales.

Otro aspecto a tener muy en cuenta en el tema que nos ocupa es el predominio de ciertos parámetros en las distintas fases que suelen presentar los gráficos de las funciones que estudiamos en farmacocinética. No es lo mismo investigar un valor *alfa* en la rama ascendente de una curva bicompartimental que en la rama descendente, y lo mismo aunque a la inversa podemos decir de un parámetro *beta*. De este hecho se ha sacado partido, de tal manera que determinados parámetros se investigan en ciertos segmentos de dichas curvas y los resultados se han mostrado bastante conformes con la realidad biológica.

De ahí que surja la necesidad de conocer normativas que nos permitan conseguir la máxima fiabilidad posible de nuestros resultados. A veces interesará *simplificar* los problemas que se nos presenten, otras veces será mejor recurrir a procedimientos menos exactos pero por eso mismo menos susceptibles de errores de consideración, etc. Y eso es lo que hicieron, entre otros, los investigadores que hemos venido citando. Ellos conocían las matemáticas suficientes y además estaban bien asesorados; si actuaron como lo hicieron no hay que dudar de que tendrían sus razones para ello y la principal razón es la imprecisión de algunas mediciones.

Lo que no cabe duda es que la bioinformática no estaba tan desarrollada como ahora en la década de los setenta. Aparte del sentido común y de la seria reflexión, imprescindibles para construir ciencia y progreso, hay que *estar al día* y contar con los recursos que nos ofrecen los tiempos actuales. De ahí la necesidad de un equilibrio mental que sigue siendo privilegio de pocas personas, en las que la inteligencia aprovecha las ventajas de la tecnología pero siempre al servicio de sus fines. Que en este caso tienen como objetivo conseguir una correcta metodología en investigación.

Miguel Andériz López

miguel.anderiz@gmail.com

NOTA.- El autor agradece a los Profesores D. Mariano Mateo Arrizabalaga y a D. Ignacio Andrés Arribas, ambos miembros de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, las modificaciones del texto que le han sugerido, y de modo especial al primero de ellos las precisiones en lo que a terminología farmacológica se refiere.



Seguridad de los medicamentos: Farmacovigilancia

Dra. M^a Cristina Navarro Pemán

Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Dirección General de Salud Pública

Farmacovigilancia

Ningún medicamento es completamente inocuo. Toda sustancia que es capaz de producir un efecto terapéutico es también capaz de producir reacciones adversas, aunque se haya administrado correctamente. No obstante, el beneficio que se obtiene con el medicamento supera sus riesgos potenciales.

Los estudios realizados durante la investigación y el desarrollo de un nuevo medicamento proporcionan un buen conocimiento de su calidad y de su eficacia, pero no completo de su seguridad. En esta fase sólo se descubren las reacciones adversas que se presentarán más frecuentemente y aquellas propias del mecanismo de acción de los fármacos.

Sólo durante la fase de comercialización, durante su utilización en la población general y en las condiciones de la práctica habitual, se pueden detectar las reacciones poco frecuentes, las que aparecen con el uso prolongado, las que se dan en grupos de riesgo, las inesperadas o aquéllas fruto de nuevas interacciones. De este modo, se consigue conocer con mayor precisión su perfil de seguridad.

Definición

La farmacovigilancia puede definirse como la actividad de Salud Pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados.

Objetivo

El fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable, en las condiciones de uso autorizadas.

Su objetivo último es que todo medicamento se utilice con la máxima seguridad posible.

Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas producidas por los medicamentos constituyen un problema sanitario importante. Aunque, en general, la mayoría de las personas que utilizan un medicamento no experimenta ninguna reacción adversa grave, hasta el 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1,5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna. Las reacciones adversas son la causa del 1,1 al 8,4% de los ingresos hospitalarios y del 0,32% de las muertes hospitalarias.

Definición

Una reacción adversa es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. No sólo incluye los efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento a dosis normales, sino también los relacionados con los errores de medicación y los usos al margen de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado, la sobredosis y el abuso del medicamento.

Clasificación

Las reacciones adversas de tipo A (del inglés augmented) son resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica habitual. Normalmente son reacciones dosis-dependientes y son predecibles y reproducibles y en gran parte prevenibles. Las reacciones de tipo A también incluyen aquellas que no están directamente relacionadas con la acción farmacológica deseada del fármaco.

Las de tipo B (del inglés bizarre) pueden deberse a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis, no son predecibles ni reproducibles y son difícilmente prevenibles.

La farmacogenética, disciplina orientada al estudio de las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos, tanto a nivel de eficacia como de seguridad, puede, mediante la identificación de factores de riesgo genéticos, disminuir la incidencia de reacciones adversas.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento define esta disciplina como la encargada de estudiar la variabilidad interindividual en la secuencia de ADN en respuesta a un fármaco, lo que ofrece la posibilidad de aumentar la eficacia de los actuales tratamientos y reducir sus riesgos.

Gravedad

Una reacción puede ser:

- a) Leve: signos y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración y que no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente.
- b) Grave: cuando el desenlace es mortal, pone en peligro la vida del paciente, precisa ingreso hospitalario, prolonga la hospitalización, produce una discapacidad persistente, ocasiona anomalías o defectos congénitos o es una enfermedad o síndrome médicamente significativo.

Programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano: “tarjeta amarilla”

Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su programa internacional de farmacovigilancia.

Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por los profesionales sanitarios a los Centros Regionales de Farmacovigilancia mediante un formulario estandarizado de recogida de datos conocido como tarjeta amarilla.

Se ha elegido este sistema por que se aproxima bastante al ideal: mantiene la confidencialidad tanto de los datos del paciente como del notificador, tiene un coste bajo, mantiene la vigilancia de todos los fármacos comercializados indefinidamente, incluye a todos los pacientes y a todos los profesionales sanitarios sin influir en los hábitos de prescripción y es sencillo. Su principal inconveniente es la infranotificación.

El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, incluyó, como novedad, la notificación directa por parte de los **ciudadanos** de sospechas de reacciones adversas. Los ciudadanos pueden hacerlo a través de un formulario electrónico en Internet, como vía complementaria a la comunicación del paciente al médico, farmacéutico o enfermero. Este nuevo sistema (a través del portal www.notificaRAM.es) permite notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a los ciudadanos, y también a los profesionales sanitarios, posibilitando una nueva vía de comunicación como complemento de las ya existentes.

Organización del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)

~ Antecedentes Históricos

Sin duda alguna la tragedia de la talidomida (causa de malformaciones congénitas) constituyó el origen de las actividades de Farmacovigilancia. La OMS asumió entonces un papel impulsor en la creación de Centros Nacionales de notificación espontánea de reacciones adversas.

En España se dieron los primeros pasos en Farmacovigilancia durante la década de los 70. El programa de notificación espontánea de reacciones adversas (la tarjeta amarilla), se inició en 1982 en Cataluña, por la Unidad de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Desde la Ley 25/1990 del Medicamento se establece en España un sistema descentralizado de farmacovigilancia integrado por las actividades de las Autoridades Sanitarias de todas las Comunidades y Ciudades Autónomas.

~ Agentes implicados

Autoridades sanitarias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Las funciones estrictamente de farmacovigilancia recaen en la Subdirección de Seguridad de Medicamentos a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia que ejerce la función de Centro Coordinador del SEFV-H.

Adscrito a la AEMPS se encuentra el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), cuya función es el asesoramiento técnico y científico en materia de efectos adversos de los medicamentos.

- Comunidades Autónomas

Las Comunidades Autónomas comparten con la AEMPS las tareas de farmacovigilancia.

Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV)

Los CAFV se pueden definir como una unidad técnica formada por expertos en farmacovigilancia que se encargan de implantar, desarrollar y potenciar en sus ámbitos geográficos el programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos y de realizar cuantos programas de farmacovigilancia consideren conveniente llevar a cabo.

Estos centros se coordinan entre ellos a través del Comité Técnico de Farmacovigilancia.

Profesionales Sanitarios

En la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se establece la obligación de todos los profesionales sanitarios (médicos, enfermeros, farmacéuticos, odontólogos, podólogos) de comunicar las sospechas de reacciones adversas que observen. Sobre todo, por su especial interés, todas las sospechas de reacciones adversas en pacientes tratados con medicamentos de reciente introducción en terapéutica (últimos 5 años), las reacciones desconocidas e inesperadas, las graves con cualquier medicamento, aunque la reacción sea bien conocida, las reacciones adversas en niños y las reacciones a medicamentos biológicos y vacunas.

~ Funcionamiento

Los Centros Autonómicos, evalúan y codifican la información procedente de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), realizadas por los profesionales sanitarios de su ámbito geográfico.

Una vez que se ha evaluado y codificado dicha información, se introducen los datos en la base de datos común del SEFV, FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas).

Posteriormente, dicha información, pasa a formar parte de la base de datos del Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas de la OMS. Los casos de sospechas de reacciones adversas graves se envían, también, a la base de datos EudraVigilance Human de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

El análisis de la información contenida en FEDRA lo realizan los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España, es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos (lo que se denomina generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas en el Comité Técnico.

En ocasiones la información es suficiente para tomar medidas reguladoras. Según los casos estas medidas pueden ser:

- la incorporación en la ficha técnica de la especialidad farmacéutica de una contraindicación o advertencia o una información sobre nuevas reacciones adversas.

- la modificación de las condiciones de utilización del medicamento o la limitación de las indicaciones terapéuticas.
- añadir en el prospecto nuevas precauciones para el paciente.
- distribuir información o recomendaciones a los profesionales sanitarios mediante cartas o boletines.

Las señales han sido, en ocasiones, tan llamativas como para causar la suspensión de la comercialización o la retirada inmediata de un medicamento merced a las rápidas decisiones administrativas que permite el Sistema.

Normativa

El Reglamento (UE) N° 1235/2010 y la Directiva 2010/84/UE, cuyo objeto es adoptar medidas que mejoren el funcionamiento del Derecho de la Unión Europea sobre la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, introdujeron novedades relevantes que se han incorporado al ordenamiento jurídico español.

Se ha adaptado la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y promulgado el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Así, se han incorporado los objetivos de incrementar la eficiencia del sistema de farmacovigilancia, mejorar la comunicación y la transparencia en las decisiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos, fomentar la participación ciudadana y proporcionar la base legal para una farmacovigilancia proactiva.

Las principales novedades que aporta esta nueva legislación son las siguientes:

- la ampliación de la definición de reacción adversa, de tal manera que incluye cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, englobando así a las reacciones adversas derivadas de cualquier uso, abuso y errores de medicación.
- la creación de un nuevo comité científico, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés). La Agencia Europea del Medicamento publica en su página web información sobre el funcionamiento de dicho Comité.
- la clarificación de los roles y responsabilidades de todos los actores involucrados en el control de la seguridad y eficacia de los medicamentos en Europa y una mayor coordinación, orientada a una toma de decisiones europeas más robustas y rápidas.
- el compromiso de los pacientes y profesionales sanitarios en el proceso regulatorio, incluyendo la notificación directa por parte del consumidor de sospechas de reacciones adversas.

- la recogida mejorada de información clave sobre medicamentos y la potenciación de la vigilancia de los nuevos medicamentos y de aquellos en los que se identifique un potencial problema de seguridad que conlleve la necesidad de realizar estudios o medidas específicas para minimizar el riesgo.
- una mayor transparencia y mejor comunicación, incluyendo la publicación de los órdenes del día y las actas del PRAC y la posibilidad de mantener sesiones públicas.

Enlaces recomendados

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.aemps.es>
- Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Centro Colaborador de Uppsala: <http://www.who-umc.org/>
- Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov/>
- Boletín Fármacos: <http://www.boletinfarmacos.org>
- Butlletí groc. Fundació Institut Català de Farmacologia: <https://www.icf.uab.es/es/index.html>
- Canadian Adverse Reaction: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.html
- Drugs in Pregnancy and Lactation: <http://www.safefetus.com/>

Bibliografía recomendada

- AHFS Drugs Information. Bethesda; American Society of Health-System Pharmacists: 2015.
- Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of adverse Drug Reactions and Interactions. 15th ed. Amsterdam; Elsevier: 2006.
- Aronson JK. Side Effects of Drugs. Annuals. Amsterdam; Elsevier.
- Martindale: The Extra Pharmacopeia. 38th ed. London; Pharmaceutical Press: 2014.

Localización del centro de farmacovigilancia de Aragón

Centro de Farmacovigilancia de Aragón
Dirección General de Salud Pública
Vía Universitat, 36
50017 Zaragoza

Teléfono 976 71 45 57
Fax 976 71 56 55

Correo electrónico fvigilan@aragon.es

<http://www.aragon.es/farmacovigilancia>



TODO LO QUE SEA NECESARIO, SÓLO LO QUE SEA NECESARIO

Colabora

