
Revisions

FACTORES FISIOLÓGICOS DETERMINANTES DE VARIABILIDAD EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

EDUARDO RODRÍGUEZ FARRÉ

(Continuació del núm. 2, de febrer)

VI. FACTORES MEDIOAMBIENTALES

VI.1. ECOLOGÍA HUMANA

Los fenómenos de adaptación de la especie humana y las características del medio externo a que responden, son considerados en medicina desde una óptica fisiológica y sanitaria. Sin embargo, poca cosa conocemos desde un punto de vista farmacológico y terapéutico. Es lógico pensar que si las condiciones ambientales influyen sobre el funcionalismo normal y las formas de enfermar, también pueden incidir —tanto el medio como la adaptación— sobre la cinética y la respuesta terapéutica a los medicamentos.

Si bien existe algún dato en animales de laboratorio, se ignora casi todo en humanos acerca del papel de variables biogeográficas, tales como: factores climáticos, composición de suelos y aguas, tipo de alimentos, altitud,* condiciones de vida, etc. En cambio, ha despertado un creciente interés la interacción de los medicamentos con sustancias consumidas en base a hábitos culturales o condiciones sociales.

Los factores anteriores corresponden en sentido estricto a la autoecología. Los aspectos más directamente ecológicos, por cuanto atañen a las relaciones recíprocas de muchas especies entre sí y con el medio ambiente (biología de los ecosistemas), plantean cada vez más acusadamente una amplia serie de problemas patológicos y probablemente terapéuticos en el hombre. Con ello me refiero a la continuada degradación y alteración de los equilibrios ecológicos por parte de las sociedades industriales de crecimiento, que a su vez están incidiendo sobre el hombre, expuesto, constantemente, a múltiples sustancias contaminantes. Epidemiológicamente éstas alcanzan a los humanos, en muchas ocasiones, a través de las cadenas tróficas o de los sistemas ecológicos alterados por la propia contaminación.

Algunos ejemplos sucintos de factores medioambientales incidentes sobre cinética de los medicamentos se describen a continuación. La mayor parte

* Aunque no referido a medicamentos, es interesante citar como ejemplo un estudio en que se ha observado el efecto de la altura. El tejido cardíaco auricular, obtenido durante cirugía correctiva de defectos congénitos, de habitantes andinos (La Paz, 3.800 m), presenta una captación y afinidad por la noradrenalina mucho mayor que la de los habitantes de tierras bajas (París, 300 m).⁸⁰

de las veces estos factores actúan modificando los sistemas de metabolización. No es ello de extrañar, pues al fin y al cabo las enzimas microsómicas representan la adaptación, para cada especie, a condiciones exógenas, fundamentalmente de alimentación.

VI.2. TIPO DE DIETA Y ESTADO DE NUTRICIÓN

Los constituyentes normales no nutrientes de los alimentos son eliminados del organismo mediante metabolización por los sistemas enzimáticos que también intervienen sobre los medicamentos. En consecuencia, sustancias presentes en la dieta —como alcaloides, aminas esteroides, terpenos, glúcidos, etc.— pueden influir sobre la biotransformación de fármacos, por competir con ellos en las mismas vías metabólicas o bien —cual es el caso de xantinas y flavonas, por ejemplo— por estimular la actividad enzimática microsómica. Dada la variedad cuanti y cualitativa de estas sustancias según el tipo de alimento, los hábitos dietéticos influirán sobre el metabolismo de fármacos. Así, por ejemplo, se ha observado en animales de experimentación, alimentados básicamente con coles, una inducción del metabolismo microsómico.^{32, 81, 82} En el hombre es escasa la información acerca de la influencia concreta que sobre el efecto de los medicamentos pueden determinar las amplias diferencias culturales y geográficas en materia de alimentación. El caso más patente y bien conocido se refiere a los accidentes ocurridos en enfermos psiquiátricos tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, originados por el consumo de alimentos conteniendo aminas hipertensoras,* normalmente inactivadas por esta enzima mitocondrial en la mucosa intestinal y en el hígado.⁴⁹

El estado de nutrición posee una importante influencia sobre la actividad microsómica. Las dietas ricas en proteínas aumentan la metabolización hepática de los medicamentos, mientras que su déficit la disminuye. En voluntarios humanos se ha comprobado que tras varios días de alimentación hiperproteica y pobre en glúcidos, la vida media de la antipirina disminuye un 41 % y la de la teofilina un 36 %, por incremento de su eliminación metabólica. Lo contrario ocurre con un régimen hipoproteico e hiperglucídico, que alarga la vida media de estos fármacos en un 63 y 46 % respectivamente. Este fenómeno puede observarse a través de los hábitos dietéticos, pues los *vegetarianos* muestran una prolongación de la vida media de la antipirina de alrededor un 50 %.^{32, 82, 83}

Estos datos hacen pensar en cuáles deben ser los efectos de los medicamentos ensayados en sujetos bien nutridos de Europa y EE. UU., al ser

* La *tiramina*, y en menor proporción la *dopamina*, se encuentran en ciertos quesos (Cheddar), vinos (Chianti, Alicante), cerveza, frutos, encurtidos, etc. También se ha implicado a la serotonina, contenida en los plátanos, por ejemplo.

administrados a las mismas dosis a las poblaciones hiponutridas y con carencias proteicas crónicas del Tercer Mundo.

Experimentalmente se ha observado que el ayuno prolongado disminuye marcadamente la metabolización de fármacos en el animal normal, mientras que el hiponutrido desde el nacimiento presenta una actividad global reducida, aunque normal por gramo de proteína hepática. También se ha comprobado que los *lipidos* de la dieta modifican la actividad microsómica, tanto hepática como de la mucosa intestinal. Con una alimentación conteniendo un 2% de colesterol se incrementan las hidroxilaciones varias decenas de veces sobre una dieta libre de grasa. Asimismo, parecen esenciales para el citocromo P-450 la presencia en la alimentación de vitamina E y ácido linoleico.^{32, 83, 84, 85}

VI.3. SUSTANCIAS DE CONSUMO INTENCIONAL

El efecto terapéutico de los medicamentos puede verse alterado por interacciones farmacocinéticas con un amplio grupo de sustancias contenidas en aquellos productos que los humanos consumimos deliberadamente con intenciones diversas: productos «recreativos» de todo tipo (café, marihuana, brebajes analcohólicos, tabaco, bebidas alcohólicas, estupefacientes, etc), profilácticos (anovulatorios), etc.

Aparte de las acciones farmacológicas o patológicas propias, muchas de estas sustancias modifican la cinética de los medicamentos por ejercer un efecto estimulante sobre el metabolismo; con menos frecuencia actúan inhibiéndolo, compitiendo o incidiendo a otros niveles farmacocinéticos. El incremento de actividad metabólica es debido a un aumento en la concentración de enzimas microsómicas (véase fig. 10), determinado por una mayor síntesis enzimática, *inducida* por la sustancia exógena. La *inducción enzimática* microsómica puede ser producida por medicamentos y productos químicos de la más diversa índole. En la tabla V se indican algunos de los varios centenares de inductores conocidos.^{32, 61, 86}

Atendiendo a la forma de manifestarse, se han diferenciado varios tipos de inducción. Los dos más frecuentes se indican en la tabla V con el nombre de la sustancia patrón que caracteriza el fenómeno. La *inducción tipo fenobarbital* aumenta *globalmente* la actividad microsómica, determinando un amplio conjunto de cambios hepáticos, resumidos en la tabla VI. La mayor parte de medicamentos inductores son de este tipo. El incremento de la capacidad metabolizadora es relativamente inespecífico, afectando a numerosos fármacos (incluido el inductor), con el consiguiente acortamiento de la vida media y reducción de la respuesta. En el caso de que el efecto sea mediado por un metabolito activo, la inducción lo potencia. Muchas interacciones medicamentosas, que no hay espacio aquí para comentar, encuentran su origen en este fenómeno.^{30, 32, 49, 50, 86}

TABLA V. — *Algunos inductores enzimáticos microsómicos*

<i>Inductores tipo fenobarbital</i>		<i>Inductores tipo 3-metilcolantreno</i>
Fenobarbital	Clordiazepóxido	3-metilcolantreno
Pentobarbital	Clorpromazina	3,4-benzopireno
Hexobarbital	Tolbutamida	1,2,5,6-dibenzantraceno
Barbital	Aminopirina	Criseno
Fenilbutazona	Etinamato	1,2-benzantraceno
Niquetamida	Uretano	1,2,3,4-dibenzopireno
Clorciclizina	Clordane	Fluoreno
Difenilhidramina	Clorobutanol	Naftaleno
Glutetimida	DDT	Perileno
Meprobamato	Etanol	Fenantreno
Orfenadrina	Cafeína	Humo del cigarrillo

El consumo habitual de productos conteniendo cafeína* o etanol, por ejemplo, produce una inducción tipo fenobarbital. En alcohólicos sin lesión hepática, tomando más de 200 g de etanol diarios, se ha descrito un acortamiento de la vida media de la warfarina, tolbutamida y difenilhidantoína por metabolización aumentada, respecto a sujetos sanos y cirróticos abstemios.

En voluntarios sanos tomando alcohol varios días se observó una disminución de la vida media de la antipirina. La inducción sólo ocurre en la ingestión habitual de alcohol, pues la toma aguda inhibe el metabolismo, aumentando los niveles, como ha acontecido en pacientes tratados con warfarina. En principio, el alcohólico necesita dosis de medicamentos eliminados por biotransformación superiores a las habituales.** 30, 82

La otra forma de inducción enzimática considerada (tipo 3-metilcolantreno, véase tabla V) es selectiva, apareciendo en un limitado número de reacciones microsómicas, hidroxilaciones p. ej., y para ciertos sustratos; los

* La teofilina (en el té) y la teobromina (en el cacao), xantinas similares a la cafeína, son también inductoras. De ahí la «tolerancia» cruzada a sus efectos, debida a una mayor metabolización por inducción. La cafeína es la más ubicua de todas las xantinas, encontrándose en cantidades apreciables en el café, té, mate, cacao y en las bebidas gaseosas a base de cola; éstas contienen entre 100-150 mg/l, provenientes de la nuez de cola con que se elabora. La nuez de cola posee alrededor del 2% de cafeína, siendo por ello mascada como estimulante en muchas áreas del África subsahariana.

** Una interacción metabólica parecida puede ocurrir en los toxicómanos con medicamentos inductores. Así, por ejemplo, al administrar rifampicina, como terapia antituberculosa, a individuos habituados a la metadona, se manifestó a los pocos días un síndrome de abstinencia debido a los bajos niveles plasmáticos de metadona causados por el incremento de su metabolización.

inductores son generalmente hidrocarburos policíclicos. Frente a las amplias modificaciones hepáticas de la inducción tipo fenobarbital (tabla VI), en esta forma no se aprecian prácticamente variaciones morfológicas y muy pocas bioquímicas siendo lo más significativo un incremento del citocromo P-450.

TABLA VI. — *Efectos de la inducción con fenobarbital (3-6 días de tratamiento) sobre diversos parámetros hepáticos de la rata*^{32, 61, 86}

<i>Parámetro hepático</i>	<i>Aumento aproximado</i>
Peso del hígado	30 %
Hepatocitos	
número	15 %
volumen	20 %
Área del retículo endoplásmico	
granular (rugoso)	0 %
agranular (liso)	130 %
Número de mitocondrias	30 %
Proteína microsómica	40 %
Fosfolípidos microsómicos	100 %
Citocromo P-450	250 %
NADPH-citocromo - reductasa	73 %
N-desmetilación de aminopirina	650 %
Incorporación de leucina ¹⁴ C en microsomas	160 %
Actividad RNA polimerasa nuclear	50 %
RNA _m en microsomas	40 %



Este segundo tipo de inducción se manifiesta en las personas *fumadoras* de tabaco. En efecto, el humo del cigarrillo contiene benzopireno y otros hidrocarburos policíclicos (véase tabla V) de alto poder inductor. En voluntarios sanos fumadores se ha observado que el metabolismo aumentado acorta la vida media de la antipirina y de la fenacetina respecto a los no fumadores.

La inducción enzimática se ha implicado en la ineficacia del dextropropoxifeno en un 20 % de grandes fumadores, frente a un 8 % en los no fumadores.⁸²

En los fumadores de tabaco se advierte una importante inducción extrahepática. Así, por ejemplo, en un estudio efectuado con las placentas de mujeres que fumaron entre 10 y 40 cigarrillos diarios durante el embarazo, se detectó una alta actividad microsómica (hidroxilación y desmetilación), mientras que las placentas de mujeres no fumadoras no presentaban actividad determinable.^{32, 81} Por otra parte, se ha mostrado en el hombre la inducción

enzimática en los macrófagos de los alveolos pulmonares de los fumadores, lo cual favorece la metabolización del benzopireno, y otros hidrocarburos inhalados en el humo del tabaco, a sustancias mutágenas que se fijan en el DNA de la mucosa bronquial.⁸⁷

La inducción enzimática no se observa tan sólo en los fumadores de tabaco, describiéndose también para los de marihuana. En dos grupos voluntarios similares por sus características y hábitos, excepto el consumo de «hierba» en cigarrillos, los fumadores de marihuana diaria desde al menos un año presentaban una vida media para el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol-¹⁴C intravenoso de 27h, mientras que para los no fumadores era de 56h.* Al parecer la inducción es por los hidrocarburos del humo del cigarrillo.⁸⁸

Las sustancias exógenas de consumo intencional pueden alterar la cinética por otros mecanismos. Es ilustrativo al respecto el ejemplo de la figura 15, en que se muestra como una bebida tan ubicua como la coca-cola es capaz de modificar la cantidad de medicamento absorbida. En este caso, la riboflanina se absorbió en mayor cantidad debido al enlentecimiento del vaciamiento gástrico (véase apartado VI.1.b), producido por el ácido fosfórico y la glucosa contenidos en la coca-cola.⁵⁴ De forma similar, la absorción de fármacos es modificada por muchos productos usuales; así ocurre con los aperitivos —con o sin alcohol— debido a los amargos, que al estimular la secreción gástrica aumentan la velocidad de vaciamiento. Lo contrario sucede con los antiácidos de empleo banal (bicarbonato, «sales», etc.), tal como se ha citado en el apartado VI.1.b.⁴⁹

La biotransformación de los medicamentos puede ser enlentecida por competición con sustancias que siguen la misma vía metabólica. Un ejemplo lo constituye el consumo de cantidades ingentes de vitamina C,** que compete en la sulfoconjugación con fármacos como la salicilamida o el paracetamol. Dado que en el hombre esta vía es saturable, se ha comprobado en voluntarios un alargamiento de la vida media de ambos fármacos por presencia del ácido ascórbico.⁵⁴

El estudio epidemiológico de la influencia de los factores ambientales sobre la farmacocinética permite considerar su importancia en la variabilidad individual. Entre los pocos estudios realizados, es demostrativo el llevado a cabo para evaluar el papel del café, tabaco, alcohol y edad sobre el metabolismo de la antipirina; cada factor correlaciona con la vida del fármaco.

Es interesante señalar que al tener en cuenta los factores ambientales, el papel de la edad no es tan importante como parece a primera vista. En

* En los fumadores de tabaco la vida media de la nicotina es también mucho menor que en los no fumadores, lo cual explica la gran tolerancia al alcaloide.

** Llegan a consumirse de 1 a 5 g diarios con finalidades tan pintorescas como la prevención del catarro común o del cáncer. En el hombre la cantidad necesaria mínima diaria es de unos 10 mg y a 50 mg se saturan los tejidos; o es de extrañar que a cantidades enormes como las indicadas se sature la sulfoconjugación.

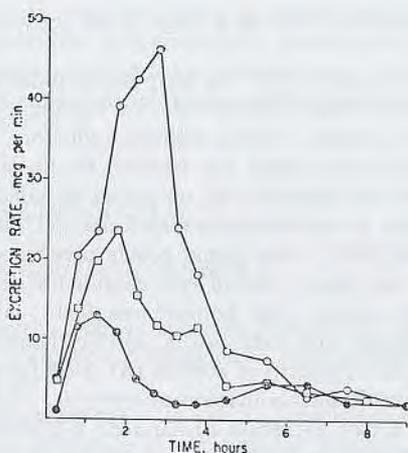


Fig. 15. — Efecto de la coca-cola sobre la cantidad de riboflavina absorbida por un voluntario adulto sano. Se representa, en función del tiempo, la cantidad de riboflavina excretada en orina tras su administración oral (41 mg) con: 450 ml de agua (●), coca-cola sin azúcar (□) y coca-cola normal (○). Según LEVY.⁵⁴

efecto, como se ha indicado previamente (véase VI.6.b), la antipirina posee en el viejo una vida media alargada alrededor de un 45 % respecto al joven (tabla IV); pero dado que la población anciana toma menos alcohol y café y fuma menos, al homogeneizar los grupos para estas variables, la edad sólo determina un aumento del 16 % de la vida media (de 12,7 a 14,8 h) de la antipirina.^{77, 82, 89}

VI.4. EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES

La evaluación del papel de los contaminantes en la modificación farmacocinética es difícil de realizar directamente en el hombre. En animales de experimentación, en condiciones controladas, es factible observar que gran número de sustancias contaminantes comunes son capaces de alterar la actividad enzimática microsómica. Hay que hacer notar que las dosis a que esto ocurre son, por lo general, inferiores a las que producen manifestaciones tóxicas, al menos durante el período de investigación. En el hombre la dificultad radica en que está expuesto continua y simultáneamente a una amplia gama de entidades químicas exógenas, variables en el tiempo y en el espacio, que le llegan a través del aire, agua, alimentos y de la actividad profesional. Tan sólo estudios epidemiológicos a gran escala podrían, eventualmente, concretar los factores contaminantes incidentes en la modificación cinética. De hecho, son las evidencias epidemiológicas las que han permitido conocer el efecto sobre la salud humana de los contaminantes, especialmente en lo

que respecta a sus acciones tóxicas a largo plazo (genéticas, teratogénicas y carcinogénicas).

La observación de que el DDT es un potente inductor del metabolismo microsómico en la rata (véase tabla V), llevó a estudiar su efecto en el hombre. Dado que en el animal la dosis mínima inductora determina en grasa niveles semejantes a los que posee por término medio la población humana, se investigó el estado de inducción en un grupo de voluntarios sanos profesionalmente expuestos a concentraciones elevadas del insecticida (trabajadores de una fábrica de DDT). Este grupo poseía niveles en grasa 20-30 veces superiores a los de un grupo control con cantidades de DDT habituales; * por lo demás ambos grupos eran homogéneos (café, tabaco, alcohol, etc.). La fenilbutazona mostró una vida media significativamente acortada en el grupo expuesto al DDT respecto al control (81 y 65 horas respectivamente). Asimismo, el aumento de metabolización microsómica, inducido por el DDT, se reflejaba en una mayor excreción urinaria de 6- β -hidroxicortisol, metabolito del cortisol.** Inducción similar a la citada se ha descrito en un grupo expuesto a otros insecticidas (lindane y clordane).^{81, 82}

Diversos contaminantes a que está expuesta la población son inductores en el animal. Así, por ejemplo, *aditivos de los alimentos*, como los antioxidantes BHT (butilhidroxitolueno) y BHA (butilhidroxianisol), aumentan la metabolización microsómica en rata, perro y primates. En algún caso se observa inhibición, cual ocurre con el dietilhexilftalato (flexibilizador de plásticos), contaminante detectado en agua, animales y tejidos humanos.⁹⁰

Hidrocarburos policíclicos presentes en el aire (véase tabla V) pueden inducir los microsomas de vías respiratorias, en forma análoga a como se ha citado para el humo de cigarrillo.

En el agua de bebida se encuentran gran cantidad de hidrocarburos aromáticos y halogenados, que son capaces de inducir el metabolismo como el DDT. A dosis no hepatotóxicas, se ha comprobado en rata la activación enzimática (aumento del metabolismo del hexobarbital) por productos clorados y bromados presentes en el agua del grifo. Se han descrito más de 325 productos orgánicos contaminantes de las aguas de consumo urbano, después de su procesamiento. Es interesante señalar que en un estudio efectuado en Nueva Orleans se han detectado en el agua del grifo y embotellada, entre 60-70 productos de bajo peso molecular, que también se determinan en sangre de la población. Entre estos contaminantes predominan los

* En EE. UU. la dieta media contiene 72-200 μ g diarios de DDT. La ingestión de 100 μ g diarios determina unos niveles de alrededor 10 μ g por gramo de grasa, cifra similar a la de la rata inducida. El DDT de la alimentación proviene fundamentalmente por concentración, a lo largo de las cadenas tróficas, del presente en el agua y los suelos.

** El aumento de excreción urinaria de 6- β -hidroxicortisol se ha observado también en los casos de inducción con barbitúricos, difenilhidantoína, fenilbutazona, etc., proponiéndose como prueba clínica de la actividad microsómica la relación entre la excreción de cortisol y su metabolito.

halogenados. Muchas de estas sustancias se transforman por metabolización microsómica en metabolitos potencialmente mutágenos y cancerígenos;*** por otra parte, productos halogenados inertes (como el tetracloruro de carbono), se convierten en altamente tóxicos al ser metabolizados por los microsomas hepáticos.^{32, 87, 91, 92}

VII. FACTORES PATOLÓGICOS

VII.1. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

La patología digestiva influye sobre la cinética de los medicamentos en tanto cuanto altera los procesos fisiológicos determinantes de la absorción (véase apartado V.1.b).

La *aclorhidria* concomitante a la anemia perniciosa, carcinoma gástrico, gastritis atrófica, etc., enlentece el vaciamiento gástrico y por consiguiente la absorción. Sin embargo, los efectos sobre los medicamentos no parecen ser muy notables.^{41, 49}

En los enfermos con *éstasis gástrica* y *estenosis pilórica* se ha observado una marcada disminución de la absorción, del paracetamol por ejemplo, causada por un vaciamiento gástrico enormemente enlentecido. En estos casos es generalmente ineficaz administrar medicamentos per os. También se ha advertido una importante hipoabsorción del paracetamol en la anorexia nerviosa, causada por una reducción de la motilidad gástrica.^{41, 51}

En las afecciones que cursan con un tránsito gastrointestinal excesivamente rápido, la absorción se encuentra mermada. Así, por ejemplo, en niños con *gastroenteritis agudas* por shigellas, se ha visto que la absorción de ampicilina y ácido nalidíxico está disminuida en un 30-50 %.⁴¹

Los *síndromes de malabsorción* determinan en unos casos un descenso en la proporción de medicamento absorbido (cortisol, digoxina, penicilinas orales, tetraciclina, etc.), mientras que en otros no se aprecia alteración (paracetamol, metacualona, etc.). Los síndromes de malabsorción enterotóxicos causados por fármacos,* tales como la neomicina, colchicina o ácido p-aminosalicílico, presentan una marcada hipoabsorción para: vitamina B₁₂, xilosa, hierro, caroteno, etc.^{30, 41, 49}

La absorción en pacientes con historia de *cirugía gastrointestinal* necesita de estudios sistemáticos. En casos con *gastrectomía* parcial, por úlcus

*** Aparte la mutagénesis citada para los metabolitos de hidrocarburos en los alveolos pulmonares humanos, en relación con los productos presentes en agua, se ha evidenciado un incremento de neoplasias en animales marinos, correlacionado con la concentración acuosa de contaminantes que también se detectan en el agua de bebida.

* Estos fármacos originan síndromes de malabsorción por diferentes mecanismos. En el caso bien conocido de la neomicina, se altera la flora intestinal a favor de bacteroides, clostridios y lactobacilos anaerobios, los cuales poseen una acción tóxica sobre la mucosa intestinal.⁴⁹

péptico, se ha descrito una total falta de absorción para la etionamida, mientras que la isoniacida era normalmente absorbida.

Cuando la gastrectomía parcial se efectuó *sin vagotomía* la absorción de quinidina, sulfisoxazol y etambutol era normal. Sin embargo, en los casos *con vagotomía*, estos fármacos eran menos absorbidos, debido al enlentecimiento del vaciamiento gástrico.⁴¹

Es probable que en los sujetos con *anastomosis quirúrgica yeyuno-ileal* por obesidad existan trastornos en la absorción de medicamentos, dada la malabsorción de grasas y de oxalatos que presentan.

Aunque el colon no es un lugar habitual de absorción, se ha reparado que en pacientes con *ileostomía* o *resección de colon* por colitis ulcerativa, la salazopirina era inabsorbida. Esto es debido a que el fármaco es metabolizado ** por la flora del colon previamente a su absorción.⁴¹

VII.2. TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

La patología cardiovascular modificará la farmacocinética a través de las alteraciones hemodinámicas determinadas por el proceso morboso. Tal y como se indicó para los factores fisiológicos, las variaciones hemodinámicas inciden sobre la distribución y eliminación del medicamento (véase apartado V.3.a).

En la *insuficiencia cardíaca congestiva*, la disminución del volumen minuto lleva a una perfusión sanguínea inadecuada de los tejidos periféricos. En estas condiciones puede operarse una contracción del volumen aparente de distribución del medicamento, con el consiguiente incremento de nivel en plasma y órganos vitales mejor irrigados.

La figura 16 ilustra este fenómeno con la lidocaína; reducciones similares del volumen de distribución y aumento de concentración plasmática en insuficientes se han descrito para la quinidina y procainamida.^{34, 93}

Los medicamentos cuya metabolización en hígado está limitada por el flujo sanguíneo hepático,* presentan una eliminación disminuida en la insuficiencia cardíaca. En efecto, la reducción del volumen minuto cardíaco va acompañada de una vasoconstricción en el área esplácnica. El decrecimiento concomitante de la perfusión hepática es generalmente proporcional al de la eyección sistólica. En el ejemplo de la figura 16, la depuración plasmática de lidocaína por biotransformación es en los insuficientes un 50-60 % me-

** La salazopirina es azorreducida a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico.

* Esto ocurre con aquellos casos en que la capacidad y velocidad metabolizadora del hígado es muy superior al aporte de medicamento por el flujo sanguíneo hepático. La velocidad de biotransformación depende de, y está limitada por, la perfusión del órgano. La eficiencia fisiológica del hígado para metabolizar un fármaco se evalúa mediante la *depuración plasmática por extracción hepática*, expresada por el volumen de plasma (o sangre) del cual el medicamento es eliminado (biotransformado) totalmente por unidad de tiempo.

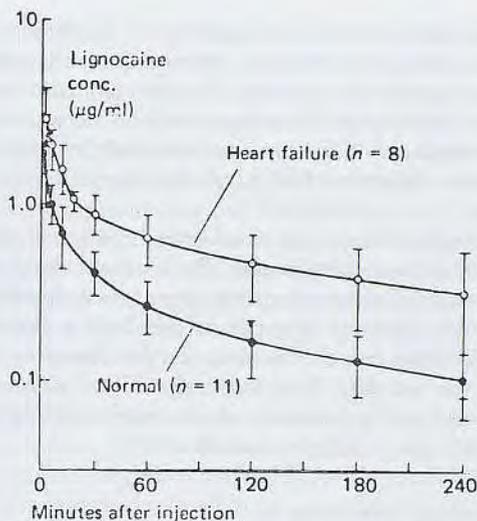


FIG. 16. — Insuficiencia cardíaca y distribución. Concentraciones plasmáticas de lidocaína (lidocaína) en función del tiempo tras su administración i.v. (50 mg) a insuficientes cardíacos (o) y voluntarios sanos (●). El aumento de nivel se produce por disminución del volumen de distribución y del flujo sanguíneo hepático (menor metabolización). Según THOMPSON y cols.⁹³

nor que en los normales, debido a la caída del flujo hepático. Un descenso parecido se ha observado en estos enfermos con la aldosterona. Cuando, como ocurre con la lidocaína, se asocia un volumen de distribución reducido con una restricción en la eliminación por metabolismo, los niveles plasmáticos van incrementándose a cada dosis (o continuamente en el caso de infusión), aumentando progresivamente la toxicidad.^{34, 41, 93, 94}

En el *infarto agudo de miocardio*, las importantes alteraciones hemodinámicas que lo acompañan, especialmente cuando se presenta con shock cardiogénico, deben modificar las características farmacocinéticas. Sin embargo, poco es lo conocido en estos casos. Se ha descrito una disminución de la depuración plasmática de lidocaína, en infartos que cursaban sin insuficiencia cardíaca o hipotensión. Con otro antiarrítmico, el dimetilfenoxi-aminopropano, también se observó una metabolización reducida, siendo su vida media alrededor de un 80 % superior en enfermos (infartos con arritmia ventricular) que en voluntarios sanos. Por el contrario, la respuesta y la vida media de la warfarina no parecen modificarse en estos pacientes.⁴¹

La *hipovolemia* y demás trastornos hemodinámicos del *shock* comprometen la depuración plasmática por metabolización, al reducir el flujo hepático. Se ha comprobado, en 131 pacientes con *shock circulatorio* de diversas etiologías, una prolongación entre dos y seis veces de la vida media de la indocianina. Experimentalmente, la producción en macacus rhesus de una

hipovolemia de un 30 % (por sangría) determinó un descenso del 46 % en la depuración metabólica de la lidocaína, en relación con la caída del volumen minuto cardíaco y la perfusión hepática. El pretratamiento con isoproterenol de los macacos, al incrementar el volumen minuto, compensó en parte los efectos de la hipovolemia.^{34, 94} En los casos de shock, el grado de anuria por déficit de perfusión, determinará el nivel de depuración renal de medicamento.

Los trastornos específicos de la circulación hepática al modificar la perfusión, incidirán sobre la metabolización. En los casos de *anastomosis portocava*, p. ej., al obviarse el efecto de primer paso (véase apartado V.2), la cantidad de medicamento administrado por os que llega a circulación sistémica es muy alta, debiéndose reducir las dosis de los fármacos con depuración hepática elevada (propranolol, lidocaína, meperidina, aldosterona, etc.). El mismo criterio se aplica a la reducción de la circulación intrahepática (cirrosis, p. ej.) provocada por patología específica.^{48, 94}

VII.3. ALTERACIONES PROTEICAS

Los cambios patológicos cuantí y cualitativos de las proteínas afectan la distribución y respuesta de los fármacos amplia y fuertemente fijados a ellas. Las alteraciones proteicas más frecuentes, con incidencia conocida sobre la fijación, son secundarias a patologías diversas; cuantitativamente la hipoalbuminemia es la más importante y cualitativamente las variaciones de afinidad. Se desconoce prácticamente el efecto de los trastornos específicos de las proteínas.

La *hipoalbuminemia* * disminuye la cantidad fijada en relación con la concentración de proteína. Ya se ha citado (véase apartado V.3.b) la correlación existente entre el grado de hipoalbuminemia y la frecuencia de reacciones adversas. Éstas se acrecientan al doble en pacientes tratados con prednisona cuando la concentración de seroalbúmina es inferior a 2,5 g %.⁵⁷ El aumento de concentración plasmática de fármaco libre, por reducción de la fijación, tiene importancia para la respuesta terapéutica tan sólo con los medicamentos unidos en gran proporción y fuertemente a las proteínas. Si el incremento de concentración libre no es compensado por una intensificación del metabolismo, la respuesta clínica aumentará o aparecerán efectos secundarios y tóxicos, tal y como se ha observado en enfermos con hipoalbuminemia bajo tratamiento con: difenilhidantoína, clofibrato, diazepam, clordiazepóxido, prednisona, etc.⁹⁵

La fijación disminuida correlaciona con el grado de hipoalbuminemia, en función de la patología presente. Así, por ejemplo, en hepatopatías crónicas

* Entre los procesos más frecuentes que cursan con hipoalbuminemia se encuentran: enteropatías, insuficiencia cardíaca, hepatopatías, síndromes renales, neoplasias, quemaduras, enfermedades infecciosas, postoperatorio, trastornos de la nutrición, etc.

la anestesia con tiopental se prolonga en relación lineal con el decremento de la albúmina y de la proporción fijada.⁴¹ También se observan buenas correlaciones con los medicamentos antes citados. Sin embargo, en otros procesos la disminución de la fijación es mucho más importante que el grado de hipoalbuminemia. Existe entonces una *afinidad disminuida* en la albúmina, originada por la presencia de inhibidores endógenos o de modificaciones en la conformación inducidas por sustancias patológicas. Este es el caso de la insuficiencia renal, en donde la reducción de la fijación está más relacionada con el grado de azotemia que con la concentración de albúmina. La urea, y quizás otras sustancias del paciente urémico, modifica la conformación proteica, disminuyendo la afinidad, como ocurre con: difenilhidantoina, warfarina, digoxina, fenilbutazona, etc. La diálisis peritoneal, al eliminar los inhibidores, restaura la fijación a nivel normal.^{41, 95}

Terapéuticamente, las alteraciones citadas implican reducir las dosis y en ciertos casos monitorizar niveles. En los procesos en que la hipoalbuminemia deba compensarse (cirrosis, quemados, déficits de nutrición, etc.) y no haya inhibidores, la administración de albúmina permite dar las dosis habituales.⁹⁵

Los aumentos de fijación son más bien insólitos. Se ha descrito una resistencia a la d-Tubocurarina, originada por un incremento de fijación en pacientes con *hipergammaglobulinemia*.⁴¹

Alteraciones específicas de la estructura proteica se encuentran en una serie de trastornos genéticos, metabólicos y tumorales.** Tan sólo existe alguna observación aislada sobre su incidencia en la fijación. Así, p. ej., se ha descrito en el *síndrome de Down* una menor fijación de salicilatos en plasma.⁴¹ Es interesante la observación de una afinidad para el ácido acetilsalicílico 4 veces superior en una inmunoglobulina de *mieloma* humano que en la seroalbúmina.⁹⁶ Puede suponerse que las proteínas hícticas tumorales (o de otras patologías) tengan afinidades modificadas para ciertos medicamentos, alterando así su distribución. Al fin y al cabo, éste es uno de los mecanismos de localización con radiofármacos, de tumores y otros procesos, en medicina nuclear.*

VII.4. AFECCIONES HEPÁTICAS

Las lesiones del parénquima, la reducción del flujo sanguíneo, la síntesis proteica disminuida y la producción anómala de sustancias competidoras son las alteraciones patológicas más importantes, a través de las cuales las afecciones hepáticas pueden modificar el metabolismo de medicamentos.

** Por ejemplo: analbuminemia, bisalbuminemia, hipogammaglobulinemia, macroglobulinemia, paraproteinemias, globulinas de mielomas, etc.

* Fijación aumentada (nódulos «calientes») o disminuida (nódulos «fríos») de ^{99m}Tc-pertecnato,⁷⁵ Se-seleniometionina, ¹³¹I-tiroxina, ¹⁹⁷Hg-clormerodrino, ⁶⁸Ga-EDTA, etc.

La incidencia que sobre la eliminación por metabolización posee un cuadro clínico concreto es difícil de precisar, existiendo en ocasiones datos contradictorios. Dado que el grado de alteración funcional y de lesión celular varía mucho dentro de una misma entidad nosológica, los criterios clínicos y las pruebas hepáticas habituales no reflejan con precisión el estado de la capacidad biotransformadora de fármacos. Lo mismo sucede con los parámetros farmacocinéticos clásicos, que no dependen únicamente de la metabolización. Para muchos medicamentos la «reserva» metabolizadora parece ser amplia, fallando sólo cuando el trastorno patológico es importante.

En las *hepatopatías agudas graves* y en las *crónicas descompensadas*, cuando cursan con hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, tiempo de protrombina alargado, encefalopatía tóxica, etc., el metabolismo puede estar disminuido aunque no es un hecho constante y correlaciona mal con la gravedad clínica de la enfermedad. El descenso de actividad biotransformadora se ha observado, por ejemplo, con: propranolol, lidocaína, difenilhidantoína, fenilbutazona, tolbutamida, acetanilida, barbitúricos, etc. Para algunos medicamentos la reducción en la metabolización es menos amplia que la variabilidad individual, como ocurre con la isoniacida; para ésta, el alargamiento de la vida media por la enfermedad sólo tiene importancia en los acetiladores lentos (véase apartado V.4).^{41, 48}

El déficit de la síntesis proteica en las hepatopatías tiene consecuencias diversas. La hipoalbuminemia, al aumentar la fracción libre de fármaco, compromete aún más una metabolización atenuada (véase apartado anterior). El descenso de concentración de un enzima concreto puede afectar una serie de reacciones de biotransformación; tal es el caso de la pseudocolinesterasa plasmática, determinando una metabolización enlentecida de la succinilcolina, con la consiguiente prolongación del tiempo de apnea. También puede observarse una mayor respuesta, como sucede con la warfarina y el dicumarol, debido a una menor síntesis de factores de coagulación.⁴⁸

En los pocos casos en que la excreción biliar es importante para la eliminación, rifampicina por ejemplo, los niveles plasmáticos aparecen elevados.⁴⁸

En la *hepatitis vírica aguda* puede existir, en las formas graves, una metabolización disminuida. Sin embargo, parece más importante en muchos casos la reducción de la fijación a proteínas. Ésta se observa aún sin hipoalbuminemia y se atribuye a un desplazamiento del fármaco fijado por acción de la bilirrubina no conjugada circulante. La tolbutamida, difenilhidantofna y warfarina se encuentran en este caso. Parece paradójico, a primera vista, que en la hepatitis vírica aguda la depuración plasmática total (libre más fijada) de tolbutamida y difenilhidantoína esté aumentada alrededor de un 50 %, tratándose de fármacos eliminados exclusivamente por metabolismo hepático. Sin embargo, cuando se tiene en cuenta el aumento de concentración plasmática libre, por disminución de la fijación, no hay diferencias para estos fármacos entre la actividad metabólica del hígado enfermo y normal.⁹⁷

En relación con las discrepancias acerca del efecto de la hepatitis sobre la metabolización, es ilustrativa la observación, efectuada en biopsias, de un contenido en citocromo P-450 y de una actividad enzimática (N-desmetilación) normales en los casos de intensidad moderada y media, mientras que los graves presentaban para dichos parámetros disminuciones de hasta un 50 %.⁴¹ Esto concuerda con la histopatología de la hepatitis vírica, donde las lesiones pueden ir desde pequeñas modificaciones diseminadas hasta grandes áreas de necrosis masiva de las células parenquimatosas.

El efecto de la necrosis hepatocelular sobre el metabolismo se ha observado en enfermos con *hepatitis tóxica aguda*, por sobredosis de paracetamol.* La lesión centrilobular de estos pacientes determina una pérdida de actividad microsómica y por tanto reducción de la biotransformación de fármacos, como se muestra en la tabla VII.⁴¹

TABLA VII.— *Efecto de la Hepatitis tóxica aguda por sobredosis de paracetamol, sobre la metabolización microsómica de varios fármacos*

Fármaco	Vida media plasmática (horas)	
	Sujetos normales	Pacientes con hepatitis tóxica aguda
Paracetamol	2,0	7,9
Antipirina	12,1	23,9
Amobarbital	21,1	43,0

Según PRESCOTT.⁴¹

En la *cirrosis* el metabolismo estará alterado en función de la extensión de la lesión. En casos compensados no se observan prácticamente modificaciones, pues la hiperplasia hepatocelular puede equilibrar la alteración arquitectónica hística producida por la fibrosis interlobular. Los enfermos descompensados o avanzados presentan un metabolismo reducido en función de los trastornos del flujo intrahepático, parenquimatosos y generales. Se ha descrito un aumento del volumen de distribución del diazepam, lidocaína y ampicilina, atribuidos a los cambios de circulación regional y a alteraciones de las proteínas hísticas y plasmáticas. La presencia de *ascitis* afecta también al volumen de distribución, aumentándolo, como ocurre con el propranolol. Asimismo, la metabolización del diazepam disminuye unas 4 veces su actividad normal.⁹⁷

* La necrosis aguda centrilobular se forma por reacción covalente de los metabolitos activos del paracetamol con las proteínas de los hepatocitos. La intensidad de la lesión depende de la actividad de los enzimas microsómicos que efectúan la reacción de «suicidio».⁴¹

Los *hepatomas* de crecimiento rápido no tienen actividad enzimática metabolizadora de fármacos, observándose un retículo endoplásmico aberrante. En cambio, los tumores primarios de crecimiento lento poseen actividad detectable e inducible, aunque menor que la normal, con un retículo endoplásmico parecido al del hepatocito sano. Esta actividad se ha utilizado para administrar fármacos, que al metabolizarse se convierten en agentes alkilantes citotóxicos para el tumor, dada la mayor frecuencia mitótica de éste.⁹⁸

La biotransformación puede ser alterada por *procesos extrahepáticos*. Se ha descrito su disminución en alteraciones circulatorias (véase apartado VII.2), en el síndrome de Down, en el kwashiorkor, en la shigellosis aguda, en enfermedades renales, etc.⁴¹

La administración correcta de medicamentos a enfermos hepáticos requeriría ajustar la dosis en función de las modificaciones fisiopatológicas, del fármaco implicado y del período de utilización. Esta valoración es problemática en muchas ocasiones. La falta de correlación entre las alteraciones del metabolismo de medicamentos y las *pruebas funcionales* hepáticas (GOT, protrombina, albúmina, LDH, bilirrubina, etc.), ha llevado a considerar diversos métodos para evaluar el grado de déficit biotransformador, de manera análoga a como la depuración de creatinina permite predecir el nivel de excreción renal de un fármaco. La vida media plasmática tampoco permite caracterizar correctamente el trastorno del metabolismo hepático, pues depende también de la eliminación extrahepática y de la distribución.**

Por el momento el método más específico propuesto, con aplicación clínica, consiste en determinar la eliminación de antipirina o de aminopirina-¹⁴C, fármacos metabolizados casi exclusivamente en hígado, a través de la excreción urinaria del metabolito del primero (4-hidroxi antipirina) o del ¹⁴CO₂ expirado formado por la desmetilación del segundo. Los resultados obtenidos correlacionan bien el grado de biotransformación de otros fármacos y, además, parecen indicar que la capacidad metabolizadora de medicamentos es una prueba más discriminativa y sensible que las actuales sobre el estado patológico de la función hepática.⁹⁷

VII.5. TRASTORNOS RENALES

Diversos factores generados por la fisiopatología de la enfermedad renal influyen sobre la cinética y el efecto de los medicamentos, modificando la excreción, la fijación a proteínas, el metabolismo, los receptores, etc.

La *insuficiencia renal* es la nefropatía que determina las alteraciones farmacocinéticas más patentes. Afecta fundamentalmente a los medicamentos

** Desde un punto de vista fisiológico, la vida media depende de la depuración sistémica de fármaco total (libre + fijado), que es función de la distribución cuantitativa en el organismo ($V_d \text{ total}$), de la depuración hepática ($D_h \text{ total}$) y de la extrahepática ($D_{eh \text{ total}}$). Se expresa por $t_{1/2} = 0,693 V_d \text{ total} / (D_h \text{ total} + D_{eh \text{ total}})$.

sin metabolizar eliminados por excreción en el riñón (véase apartado V.5). El déficit de eliminación causado por la insuficiencia, tiene tanta más importancia cuanto mayor es la fracción de fármaco inactivada por excreción renal en lugar de biotransformación hepática. La influencia de la insuficiencia renal sobre la vida media plasmática de algunos medicamentos se muestra en la tabla VIII. Como puede observarse, la vida media aparece enormemente alargada, en los insuficientes, para los medicamentos de gran o exclusiva eliminación renal (penicilinas, estreptomocina, etc.). En cambio, para la rifampicina, eliminada por vía biliar, no se modifica.

TABLA VIII. — *Vida media plasmática de diversos medicamentos en el insuficiente renal y en el sujeto normal*

Medicamento	Normal	Insuficiente renal ^a
Penicilina	0,5 h	7- 10 h
Ampicilina	0,9 h	10- 18 h
Oxitetraciclina	9,3 h	47- 66 h
Tetraciclina	8,5 h	57-108 h
Rifampicina	3 h	3 h
Cloranfenicol	1,6-3 h	3- 4 h
Estreptomocina	2,5 h	52-100 h
Sulfafurazol	3 h	6- 12 h
Etionamida	2 h	2 h
Isoniacida	2-6 h	17 h
PAS	1,5 h	23 h
Digoxina	30-40 h	90-150 h
Digitoxina	170 h	240 h
Propranolol	4,4 h	3,2 h
Practolol	8,5 h	43 h
Tolbutamida	4,4 h	48 h
Acetohexamida	4,5 h	31 h

a: La filtración glomerular es inferior a 5 ml/min en los casos de insuficiencia.
Fuente: J. FABRE y L. BALANT.⁹⁹

El aumento de niveles, la acumulación, la respuesta aumentada y la toxicidad son los efectos de la excreción disminuida en el insuficiente renal. Con fármacos de vida media corta, las reacciones adversas se manifiestan rápidamente, incluso en el primer día, como sucede con la procainamida.

Los medicamentos de margen terapéutico estrecho (digitoxina, p. ej.) presentan en estos casos notables dificultades de manejo, preconizándose la monitorización. Por otro lado, la nefrotoxicidad de algunos antibióticos que

se excretan inalterados (gentamicina, kanamicina, estreptomicina, etc.) está altamente potenciada en el insuficiente.^{41, 48}

La reducción de dosis en el paciente insuficiente debe efectuarse teniendo en cuenta el estado de la función renal, el margen terapéutico, la toxicidad en relación con los niveles plasmáticos y la vía principal de eliminación del medicamento.⁴⁸ La excelente correlación, ya citada previamente (véase apartado V.6.b) entre el grado de filtración glomerular —expresado por la depuración de creatinina— y el nivel de excreción renal de fármaco, puede ser utilizada para el ajuste individual del régimen de dosificación. Como puede observarse en el ejemplo de la figura 17, el tiempo de vida media plasmático aumenta a medida que la depuración renal de creatinina disminuye, especialmente cuando ésta cae por debajo de los 20-30 ml/min. Es decir, en el enfermo insuficiente el nivel de eliminación renal para una serie de medicamentos puede calcularse a partir de una prueba rutinaria como es la depuración de creatinina, habiéndose confeccionado nomogramas para su determinación gráfica y correspondiente ajuste de dosis.⁷⁹

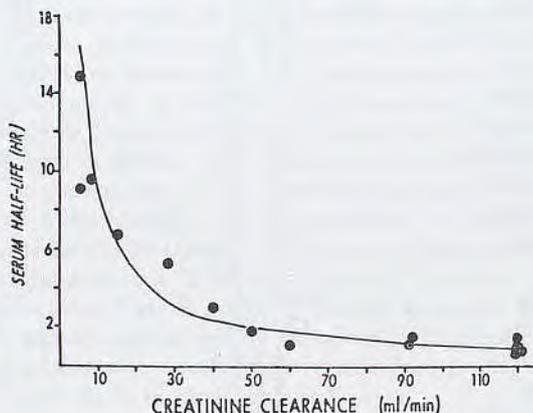


FIG. 17. — Efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación por excreción. La vida media plasmática (en horas) de la carbenicilina aumenta al reducirse su excreción renal, expresada por la depuración de creatinina. Según HOFMANN y cols.¹⁰⁰

Las modificaciones farmacocinéticas del insuficiente renal no dependen, en muchas ocasiones, únicamente de una filtración glomerular disminuida. El volumen de distribución puede estar aumentado, especialmente en los casos que cursan con edema, como ocurre con las sulfonamidas y el tiocianato.

La afinidad por las proteínas plasmáticas aparece disminuida, como ya se ha descrito (véase apartado VII.3), debido probablemente a la acción de las sustancias de la azotemia (urea, ácidos úrico e hipúrico, fenol, etc.). Por

lo general son más afectados los fármacos ácidos que los neutros o básicos. La proteinuria, cuando es importante, contribuye a disminuir la fracción de fármaco fijado. Así, por ejemplo, el clofibrato administrado para tratar la hiperlipemia del síndrome nefrótico, es fijado en menor proporción, originando efectos secundarios (mialgias).^{95, 99}

La captación hística del medicamento es modificada, en algunos casos, por la insuficiencia renal. Esto se ha observado con la digoxina (véase fig. 18), que a las 24 h de su administración presenta niveles plasmáticos dobles, mientras que los hísticos son tan sólo un 25 % superiores, a los normales. El ajuste de dosis en estas condiciones es, evidentemente, complicado.⁹⁹

Las alteraciones cinéticas ocasionadas por la insuficiencia renal pueden ser, eventualmente, compensadas en parte por una eliminación vicariante. Así, por ejemplo, la excreción renal disminuida de digoxina y glibenclamida

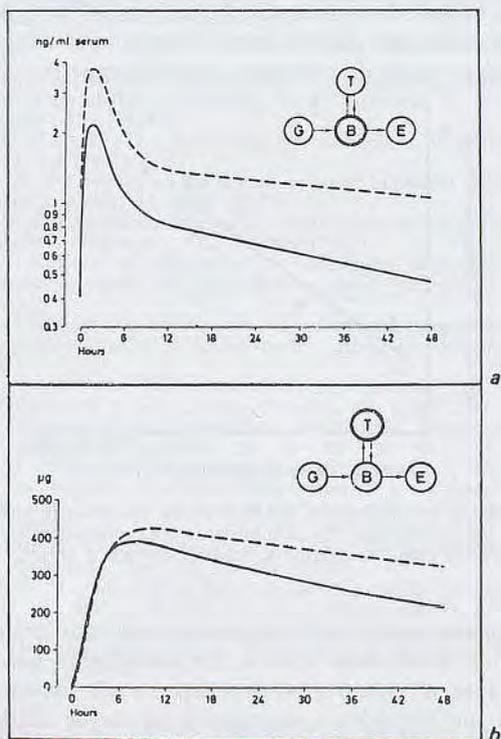


FIG. 18.—Efecto de la insuficiencia renal sobre los niveles plasmáticos y la captación hística de digoxina (1 mg per os). La figura superior representa los niveles plasmáticos y la inferior el contenido hístico, en función del tiempo, para sujetos normales (—) e insuficientes renales (---). Tomado de FABRE y BALANT.⁹⁹

se acompaña de un incremento en su eliminación biliar. Es más frecuente como mecanismo de compensación un aumento de la eliminación por metabolismo hepático, como se ha observado para la atropina y la doxiciclina. En ciertos casos, la eliminación vicariante por metabolismo es lo suficientemente eficaz para evitar el alargamiento de la vida media. Esto ocurre, por ejemplo, con el pindolol, excretado normalmente en un 40 % incambiado en orina, pero metabolizado totalmente en el insuficiente.^{41, 99}

Un acortamiento paradójico de la vida media puede suceder en la insuficiencia renal, con medicamentos que son normalmente metabolizados en el hígado. Este efecto se ha descrito con el amobarbital y la difenilhidantoína, interpretándose como un aumento de la cantidad metabolizada, al disminuir la fracción de fármaco fijado a las proteínas en el insuficiente. El incremento de fracción libre representa una mayor oferta a la amplia capacidad biotransformadora hepática para estos fármacos. Fenómeno similar se ha observado con el propranolol, cuya eliminación metabólica es más rápida en los enfermos insuficientes que en los sujetos normales (véase tabla VIII). Al contrario que con los fármacos excretados por vía renal, el propranolol *acorta* su vida media al disminuir la depuración de creatinina, como se muestra en la figura 19.⁴¹

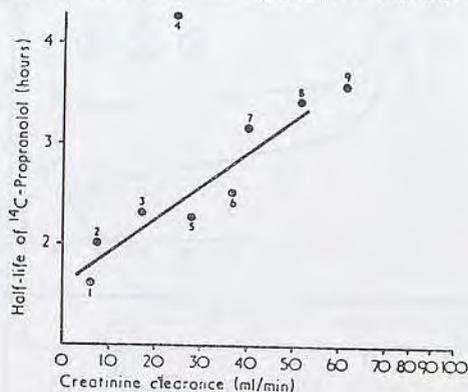


FIG. 19. — Aumento de metabolización hepática en la insuficiencia renal. La vida media plasmática (horas) del propranolol-¹⁴C (administrado i.v.) disminuye al reducirse la depuración renal de creatinina. Según THOMPSON y cols.¹⁰¹

Otro aspecto relacionado con la excreción renal insuficiente, lo constituye la acumulación de metabolitos activos. En condiciones normales éstos son eliminados, pero en el enfermo pueden llegar a ser tóxicos. Incluso metabolitos menores son formados o acumulados en mayor cantidad, como ocurre con los barbitúricos hidroxilados, que ejercen acciones depresoras sobre el SNC. También se implican estos metabolitos, junto a los demás productos de la homeostasis alterada, en los cambios de sensibilidad de los receptores del paciente urémico.^{41, 99}

BIBLIOGRAFIA

1. DOST, F. H.: Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislauf-flüssigkeit. Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1953.
2. GIBALDI, M., PERRIER, D.: Pharmacokinetics. Marcel Dekker Inc., New York, 1975.
3. LEVY, G., GIBALDI, M.: Pharmacokinetics. En: Concepts in Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XXVIII, part 3, pp. 1-34. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
4. TEORELL, T., DEDRICK, R. L., CONDLIFFE, P. G.: Pharmacology & Pharmacokinetics. Plenum Press, New York, 1974.
5. PLA DELFINA, J. M., DEL POZO, A.: Manual de iniciación a la Biofarmacia. Ediciones Romargraf, Barcelona, 1974.
6. PLA DELFINA, J. M.: Modelos y parámetros farmacocinéticos. En: Avances en Farmacología (Ed. dirigida por F. C. Valdecasas y E. Rodríguez Farré), pp. 23-59. Ediciones Acacia, Barcelona, 1976.
7. JANKU, I.: Pharmacokinetics. En: Fundamentals of Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por Z. M. Bacq), pp. 203-219. Pergamon Press, Oxford, 1971.
8. WAGNER, J. G.: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1971.
9. CURRY, S. H.: Drug Disposition and Pharmacokinetics. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1977.
10. ATKINS, G. L.: Modèles à compartiments multiples pour les systèmes biologiques. Gauthier-Villars Ed., Paris-Bruxelles-Montréal, 1973.
11. HEVESEY, G.: The absorption and translocation of lead by plants. *Biochem. J.*, 17, 439-447 (1923).
12. CHRISTIANSEN, I. A., HEVESEY, G., OMHOLT, S.: Recherches, par une méthode radiochimique, sur la circulation du bismuth dans l'organisme. *C. R. Séanc. Acad. Sci. Paris*, 178, 1.324-1.327 (1924).
13. CHIEWITZ, O., HEVESEY, G.: Studies on the metabolism of phosphorus in animals. *Biol. Med.*, 13, 1-9 (1937).
14. WIDMARK, E. M. P.: Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues. *Acta med. scand.*, 52, 87-95 (1920).
15. GEHLEN, W.: Wirkungsstärke intravenös verabreichter Arzneimittel als Zeitfunktion. *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 171, 541-559 (1933).
16. TEORELL, T.: Kinetics of distribution of substances administered to the body. I. The extravascular modes of administration. *Arch. int. Pharmacodyn. Théor.*, 57, 205-225 (1937).
17. TEORELL, T.: Kinetics of distribution of substances administered to the body. II. The intravascular modes of administration. *Arch. int. Pharmacodyn. Théor.*, 57, 226-240 (1937).
18. BERMAN, M., SCHOENFELD, R.: Invariants in experimental data on linear kinetics and the formulation of models. *J. appl. Physiol.*, 27, 1.361-1.369 (1956).
19. NELSON, E.: Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism and excretion. *J. pharm. Sci.*, 50, 181-192 (1961).
20. WAGNER, J. G.: Pharmacokinetics. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 8, 67-94 (1968).
21. WAGNER, J. G.: Kinetics of pharmacologic response. I. Proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man. *J. Theor. Biol.*, 20, 173-201 (1968).
22. GIBALDI, M., LEVY, G., WEINTRAUB, H.: Drug distribution and pharmacological effect. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 734-742 (1971).
23. VAN ROSSUM, J. M.: Kinetics of Drug Action. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 47. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977.
24. LAPORTE, J., ERILL, S.: Aspectos clínicos de la farmacocinética. En: Avances en Farmacología (Ed. dirigida por F. G. Valdecasas y E. Rodríguez Farré), pp. 60-106. Ediciones Acacia, Barcelona, 1976.
25. KRÜGER-THIEMER, E.: Formal Theory of Drug Dosage Regimens. *J. Theor. Biol.*, 13, 212-236 (1966).
26. LAPORTE ROSELLÓ, J. R.: Normas generales de la dosificación de los medicamentos. *Medicine*, 36, 3.190-3.202 (1977).
27. Sjöqvist, F.: Drug utilization. En: Clinical Pharmacology (Ed. dirigida por M. J. Mattila). Proceed. Sixth Intern. Cong. Pharmacol., vol. V, pp. 39-50. Finnish Pharmacological Society, Helsinki, 1975.
28. LAPORTE, J.: Els medicaments. *Ann. Med.*, LXIII, 1.185-1.202 (1977).

29. RODRÍGUEZ FARRÉ, E.: Algunes consideracions sobre aspectes sanitaris i socioeconòmics de l'ús dels medicaments. La investigació farmacològica i la indústria farmacèutica. En: La recerca als Països Catalans, pp. 194-223. Àmbit Recerca del Congrés de Cultura Catalana, Barcelona, 1978.
30. SHAND, D. G., MITCHELL, J. R., OATES, J. A.: Pharmacokinetic Drug Interactions. En: Concepts in Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XXVIII, part 3, pp. 272-314. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
31. WILLIAMS, R. T.: Comparative patterns of drug metabolism. Fed. Proc., 26, 1.029-1.039 (1967).
32. RODRÍGUEZ FARRÉ, E.: Metabolismo de los fármacos. En: Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa (Ed. dirigida por J. Laporte). Salvat Editores, Barcelona (2.^a edición, en prensa).
33. BERNARD, C.: Introduction à l'Étude de la Médecine expérimentale, pp. 16-17. Editions Pierre Belfond, Paris, 1966.
34. WILKINSON, G. R.: Pharmacokinetics of Drug Disposition: Hemodynamic considerations. Ann. Rev. Pharmacol., 15, 11-27 (1975).
35. GILLETTE, J. R.: Other Aspects of Pharmacokinetics. En: Concepts in Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XXVIII, part 3, pp. 35-85. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
36. COLTART, D. J., SHAND, D. G.: Plasma Propranolol Levels in the Quantitative Assessment of β -adrenergic Blockade in Man. Brit. Med. J., III, 731-734 (1970).
37. BALANT, L., DAYER, P.: Biodisponibilité et efficacité thérapeutique. Méd. Hyg., 35, 1.041-1.046 (1977).
38. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, S. M.: Drug Evaluation in Man. En: Principles of Drug Action, pp. 779-832. John Wiley & Sons, New York, 1974.
39. KOCH WESER, J.: Drug Therapy. Serum concentrations as therapeutic guides. New Engl. J. Med., 287, 227-231 (1972).
40. GALANT, S. P.: Correlation between saliva and plasma levels of teophylline in children. Amer. J. Dis. Child., 131, 970-978 (1977).
41. PRESCOTT, L. F.: Pathological and Physiological Factors Affecting Drug Absorption, Distribution, Elimination and Response in Man. En: Concepts in Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XXVIII, part 3, pp. 234-257. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
42. CADORNIGA, R.: Biodisponibilidad. En: Avances en Farmacología (Ed. dirigida por F. G. Valdecasas y E. Rodríguez Farré), pp. 3-22. Ediciones Acacia, Barcelona, 1976.
43. GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, S. M.: Op. cit., pp. 151-153.
44. O'BRIEN, P.: Las marcas, la industria farmacéutica internacional y los países en vías de desarrollo. Inform. Com. Esp., 51-66, marzo 1977.
45. NIMMO, J., HEADING, R. C., TOTHILL, P., PRESCOTT, L. F.: Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. Brit. Med. J., 1, 587-589 (1973).
46. CAMON, L.: Características de la absorción, distribución y eliminación de un alcaloide de la vinca menor (vincamina) en humanos. Tesina de Licenciatura en Ciencias, Universidad de Barcelona, 1977.
47. LOISEAU, P., BRACHET-LIERMAIN, A., HENRY, P.: Détermination des taux salivaires de phenobarbital chez l'épileptique. Nouv. Press. Médicale, 5, 585-591 (1976).
48. BEELEY, L.: Safer Prescribing. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976.
49. BARTELINK, A.: Clinical drug interaction in the gastrointestinal tract in man. En: Clinical Effects of Interaction between Drugs (Ed. dirigida por L. E. Cluff y J. C. Petrie), pp. 103-116. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
50. BALANT, L.: Les interactions médicamenteuses. II. Conséquences pharmacocinétiques. Méd. Hyg., 35, 1.018-1.032 (1977).
51. DOLLERY, C. T., DAVIES, D. S.: Routes of Administration and Drug Response. En: Concepts in Biochemical Pharmacology (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XXVIII, part 3, pp. 150-168. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
52. SCHELIN, R. R.: Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. Pharmacol. Rev., 25, 451-532 (1973).
53. CURRY, S. H.: Chlorpromazine: Concentrations in plasma, excretion in urine and duration of effect. Proc. roy. Soc. Med., 64, 285-289 (1971).
54. LEVY, G.: Pharmacokinetic approaches to the study of drug interactions. Ann. N. Y. Acad. Sci., 281, 24-39 (1976).

55. DAYTON, P. G., ISRAELI, Z. H., PEREL, J. M.: Influence of binding on drug metabolism and distribution. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 226, 172-194 (1973).
56. ALEXANDERSON B., BORGA, O.: Individual differences in plasma protein binding of nortryptiline in man. A twin study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 201-209 (1972).
57. LEWIS, G. P., JICK, H., SLONE, D., SHAPIRO, S.: The role of genetic factors and serum protein binding in determining drug response as revealed by comprehensive drug surveillance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 729-738 (1971).
58. SPECTOR, A. A., SANTOS, E. C., ASHBROOK, J. D., FLETCHER, J. E.: Influence of free fatty acid concentration on drug binding to plasma albumin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 226, 247-258 (1973).
59. NILSEN, O. G., STORSTEIN, L., JACOBSEN, S.: Effect of heparin and fatty acids on the binding of quinidine and warfarine in plasma. *Biochem. Pharmacol.*, 26, 229-235 (1977).
60. ESTABROOK, R. W.: Cytochrome P-450. Its function in the oxidase metabolism of drugs. En: *Concepts in Biochemical Pharmacology* (Ed. dirigida por B. B. Brodie y J. R. Gillette). *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. XXVIII, part 2, pp. 264-284. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971.
61. BRIDGES, J. W., CHASSEAUD, L. F.: *Progress in Drug Metabolism*. Wiley Interscience, London, 1976.
62. LAPORTE, J.: Metabolismo de los fármacos. En: *Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa* (Ed. dirigida por J. Laporte), pp. 47-63. Salvat Editores, Barcelona, 1969.
63. GILLETTE, J. R.: Overview of factors affecting drug interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 281, 136-150 (1976).
64. ALEXANDERSON, B., SJÖQVIST, F.: Individual differences in the pharmacokinetics of monomethylated tricyclic antidepressants: Role of genetic and environmental factors and clinical importance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 739-751 (1971).
65. KUTT, H.: Biochemical and genetic factors regulating dilantin metabolism in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 704-722 (1971).
66. VESELL, E. S.: Genetically Determined Variations in Drug Disposition and Response in Man. En: *Concepts in Biochemical Pharmacology* (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. XXVIII, part 3, pp. 169-212. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
67. VESELL, E. S., PASSANANTI, G. T., GREENE, F. E., PAGE, J. G.: Genetic control of drug levels and of the induction of drug-metabolizing enzymes in man: individual variability in the extent of allopurinol and nortriptyline inhibition of drug metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 752-773 (1971).
68. MURPHY, O. L.: Substrate-selective monoamine oxidases. - Inhibitor tissue, species and functional differences. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1.889-1.893 (1978).
69. SMITH, R. L.: Excretion of Drugs in Bile. En: *Concepts in Biochemical Pharmacology* (Ed. dirigida por B. B. Brodie y J. R. Gillette). *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. XXVIII, part 1, pp. 354-389. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971.
70. MILNE, M. D.: Drug interaction and the kidney. En: *Clinical Effects of Interaction between Drugs* (Ed. dirigida por L. E. Cluff y J. C. Petrie), pp. 193-228. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1975.
71. DAVIES, J. M., KOPIN, I. J., LEMBERGER, L. L., AXELROD, J. A.: Effects of urinary pH on amphetamine metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 493-501 (1971).
72. DETTLI, L., SPRING, P.: Diurnal variations in the elimination rate of a sulfonamide in man. *Helv. Med. Acta*, 33, 291-298 (1966).
73. MORSELLI, P. L.: Clinical Pharmacokinetics in Neonates. *Clin. Pharmacokin.*, 1, 81-98 (1976).
74. WEBER, W. W., COHEN, S. N.: Aging Effects and Drugs in Man. En: *Concepts in Biochemical Pharmacology* (Ed. dirigida por J. R. Gillette y J. R. Mitchell). *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. XXVIII, part 3, pp. 213-233. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
75. DONE, A. K., COHEN, S. N., STREBEL, L.: Pediatric Clinical Pharmacology and the «Therapeutic Orphan». *Ann. Rev. Pharmacol.*, 17, 561-573 (1977).
76. SCHIFF, D., CHAN, G., STERN, L.: Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin. *Pediatrics*, 48, 139-140 (1971).
77. RICHEY, D. P., BENDER, A. D.: Pharmacokinetic consequences of aging. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 17, 49-65 (1977).
78. HAYES, M. J., LANGMAN, M. J. S., SHORT, A. H.: Changes in drug metabolism with

- increasing age. 2. Phenytoin clearance and protein binding. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2, 73-79 (1975).
79. DETTLI, L.: Drug dosage in renal disease. *Clin. Pharmacokin.*, 1, 126-134 (1976).
 80. RAPIN, J. R., COUDERT, J., DROUET, L., DURAND, J., COHEN, Y.: Uptake of noradrenaline in high altitudes native's heart. *Experientia*, 33, 739-740 (1977).
 81. CONNEY, A. H., WELCH, R.: Effect of environmental chemicals on the metabolism of drugs, carcinogens and normal body constituents in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179, 155-172 (1971).
 82. ANÓNIMO: L'influence de l'environnement sur l'effet thérapeutique. *Synt. Théor.*, 1, 2-3 (1978).
 83. HAYES, J. R., CAMPBELL, T. C.: Effect of protein deficiency on the inducibility of the hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme system. *Biochem. Pharmacol.*, 23, 1.721-1.731 (1974).
 84. ROWE, L., WILLS, D.: The effect of dietary lipids and vitamin E on lipid peroxide formation, citochrome P-450 and oxidative demethylation in the endoplasmic reticulum. *Biochem Pharmacol.*, 25, 175-179 (1976).
 85. HIETANEN, E., LAITINEN, M.: Dependence of intestinal biotransformation on dietary cholesterol. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1.095-1.096 (1978).
 86. GELBOIN, H. V.: Mechanism of induction of drug metabolism enzymes. En: *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition* (Ed. dirigida por B. N. La Du), pp. 279-307. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1971.
 87. HARRIS, C. C., HSU, I. CH., STONER, G. D.: Human pulmonary alveolar macrophages metabolize benz(a)pyrene to proximate and ultimate mutagens. *Nature*, 272, 633-634 (1978).
 88. LEMBERGER, L., RUBIN, A.: Physiologic disposition of marihuana in man. *Life Sci.*, 17, 1.637-1.642 (1975).
 89. VESTAL, R. E., NORRIS, A. H., TOBIN, J., COHEN, D., SHOCK, N. W., ANDRES, R.: Antipyrine metabolism in man: influence of age, alcohol, caffeine and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 425-432 (1975).
 90. KÁKI, N. T. (director de la edición): Mechanisms of toxicity and metabolism. *Proceed. Sixth Intern. Cong. Pharmacol.*, vol. VI. Finnish Pharmacological Society, Helsinki, 1975.
 91. CARLSON, G. P.: Halogenated benzenes. effect on xenobiotic metabolism and the toxicity of other chemicals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 298, 159-169 (1977).
 92. LESETER, J. L., DOWTY, B. J.: Association of biorefractories in drinking water and body burden in people. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 298, 547-556 (1977).
 93. THOMPSON, P. D., ROWLAND, M., MELMON, K. L.: The influence of heart failure, liver disease and renal failure in the disposition of lidocaine in man. *Amer. Heart J.*, 82, 417-421 (1971).
 94. NIES, A. S., SHAND, D. G., WILKINSON, G. R.: Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin. Pharmacokin.*, 1, 135-155 (1976).
 95. TILLEMENT, J. P., LHOSTE, F., GIUDICELLI, J. P.: Diseases and drug protein binding. *Clin. Pharmacokin.*, 3, 144-154 (1978).
 96. SU, Y. Y. T., JIRGENSON, B.: Optical activity studies on drug-protein complexes. The interaction of acetylsalicylic acid with human serum albumin and myeloma immunoglobulin. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1.043-1.047 (1978).
 97. WILKINSON, G. R., SCHENKER, S.: Effects of liver disease on drug disposition in man. *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2.675-2.681 (1976).
 98. CURT, G. A., CONNORS, T. A., MURRAY-LYON, I. M., TATTERSALL, M. H. N.: The clinical pharmacology of a hepatoma-specific alkylating agent. *Biochem. Pharmacol.*, 26, 1.715-1.718 (1977).
 99. FABRE, J., BALANT, L.: Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action. *Clin. Pharmacokin.*, 1, 99-120 (1976).
 100. HOFFMAN, T. A., CESTERO, R., BULLOCK, W. E.: Pharmacodynamics of carbenicillin in hepatic and renal failure. *Ann. Int. Med.*, 73, 173-178 (1970).
 101. THOMPSON, F. D., JOEKES, A. M., FOULKES, D. M.: Pharmacodynamics of propranolol in renal failure. *Brit. Med. J.*, II, 434-436 (1972).

*Departamento de Farmacología
Consejo Superior de Investigaciones Científicas Barcelona
Escuela Profesional de Farmacología
Facultad de Medicina Barcelona*