 Recibido: 7 de jun. 2016 - Aceptado: 30 de jun.2016

LA FARMACOCINETICA CLINICA PIEDRA PIRAMIDAL DEL EJERCICIO DE LA FARMACIA CLINICA

Eduardo M. Fernández Sánchez, Ph.D., Profesor de Mérito de la UH.
Centro de Investigaciones y Evaluaciones Biológicas, Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba.
email: efernandez@ifal.uh.cu

Resumen

Se muestra como la Farmacia Clínica adopta la experiencia de la Farmacocinética Clínica como parte propia de sus objetivos profesionales. A partir de la experiencia del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, se ejemplifican algunas aplicaciones en la práctica clínica en Cuba, esencialmente ajuste de dosis, ensayos clínicos Fase I, bioequivalencia y equivalencia terapéutica de genéricos sintéticos y biosimilares, etc.

Palabras clave: Farmacocinética Clínica, Farmacia Clínica, ajuste de dosis, ensayos Fase I, bioequivalencia

Clinical pharmacokinetics as pyramidal stone for the exercise of clinical pharmacy

Abstract

It shows that Clinical Pharmacy takes the experience of Clinical Pharmacokinetics as a part of its professional aims. Through the results of the Food and Pharmacy institute of the Universirty of Havana, it´s exemplified some of the aplications in the clinical practice in Cuba, in specific dose adjusttment, clinical trials Phase I, bioquivalence and therapeutic equivalence of syntetic generics and biosimilars, etc.

Keywords: Clinical Phrmacokinetics, Clinical Pharmacy, dose adjustment, Phase I trials, bioequivalence

Introducción

La Farmacocinética Clínica se define en 1974 por Gerhard Levy[1], a partir de las evidencias manifiestas en el antecedente del cúmulo de trabajo que permitía visualizar que existía una nueva disciplina. Por definición: “La Farmacocinética Clínica es la disciplina de las Ciencias de la Salud que se basa en la aplicación de la Farmacocinética al tratamiento seguro y terapéuticamente eficaz de cada paciente”, a diferencia de la Farmacocinética en sí, previamente definida en 1968 por John G. Wagner[2] donde se planteaba: “el estudio de la evolución temporal de las concentraciones y

cantidades de fármacos y/o metabolitos en fluidos y tejidos biológicos, así tanto como la cinética de la respuesta farmacológica, y la construcción de modelos adecuados para su estudio".

Es difícil apuntar en que fecha ocurre que la Farmacia Clínica se vuelve una disciplina identificable. No obstante es válido utilizar el referente de la definición brindada por V.E. Tyler[3] en 1968, tal como sigue: "La Farmacia Clínica es aquella división de la Farmacia que trata con la atención al paciente con énfasis particular en la terapia con medicamentos. En la práctica está orientada al paciente y que incluye no solo la dispensación de los medicamentos, sino además aconsejando al paciente sobre el apropiado uso de los medicamentos, prescritos selectivamente a la idiosincrasia del paciente. También utiliza al farmacéutico como una fuente de información para los miembros del cuerpo médico y otros profesionales de la salud en todas las temáticas pertinentes a los fármacos y formas farmacéuticas". Es fácil identificar de sus definiciones que tanto la Farmacocinética Clínica como la Farmacia Clínica poseen un enlace en cuanto que ambas se orientan fundamentalmente a la "atención particularizada del paciente".

De las anteriores definiciones, se conforma una idea de cómo en fechas paralelas se consolidan diversas temáticas especializadas dentro de las Ciencias Farmacéuticas, y ello conllevó a una redefinición de las funciones del farmacéutico en nuestra era.

Dado que ambos saltos cualitativos en el desarrollo de las Ciencias Farmacéuticas, fueron promovidos e iniciados por las universidades y entidades científicas de Norteamérica y posteriormente por otros países del primer mundo, ello trajo erróneamente a la mente de nuestros profesionales que ambas expresiones disciplinarias, distaban de poderse instrumentar en nuestro país, a veces no comprendiendo que si podían instituirse en experiencias cotidianas, y que de hecho los organigramas de nuestros hospitales las mencionaban como parte de su quehacer diario, y mas aún nuestras universidades ofrecían estudios de postgrado a tales fines. Sobre todo siempre se quiere ver aislado el rol que ocupa la Farmacocinética Clínica, sin percatarnos que el desarrollo científico de Cuba ofrece posibilidades para su ejercicio, independientemente que no se posean los recursos mayoritarios a que se aspira.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es exponer como los campos de acción de ambas se solapan, y de hecho como la Farmacocinética Clínica aporta a la consolidación de la práctica de la Farmacia Clínica como aspecto conceptual y en particular en nuestro país.

Nexos entre la Farmacia Clínica y la Farmacocinética Clínica

En la 17ª reunión Anual de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de la Asociación Farmacéutica Estadounidense (A.Ph.A.), celebrada en Nueva Orleans del 10 al 14 de Noviembre de 1974, Gerhard

Levy presentó su conferencia titulada “Una Orientación a la Farmacocinética Clínica”, y de inicio se diseñaron sus funciones propias dentro del ejercicio de la profesión:

1. Programación inicial de los regímenes posológicos de medicamentos (dosis, intervalo de dosificación, vía de administración, forma de dosificación) para cada paciente a requerimientos del médico que lo atiende, basada en los conocimientos generales de que se disponen acerca de la farmacocinética del medicamento.
2. Si fuese necesario, perfeccionamiento y reajuste de los regímenes de dosificación, tomando de modo habitual como base la manifestación de las concentraciones de medicamento en plasma u otros fluidos, pero también en determinados casos la medición directa de la respuesta clínica o evaluaciones indirectas de la misma.
3. Utilización del diagnóstico farmacocinético para ayudar a establecer las razones que motivan una respuesta cuantitativamente anormal a un medicamento (generalmente, ausencia de efectos terapéuticos o efectos adversos acusados).
4. Asesoramiento e intervención sostenida en situaciones especiales, en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal y en el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas agudas.
5. Análisis retrospectivo de los casos en los que se sospecha o existe la posibilidad de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados.
6. Actividades educacionales (dirigidas a médicos, farmacéuticos, enfermeras y, en ciertos casos a los propios pacientes) a fin de ayudar a demostrar que los medicamentos se utilizan con seguridad y eficacia.
7. Investigación, incluyendo en ella una evaluación de los aspectos costo-beneficio de los servicios de Farmacocinética Clínica para cada medicamento bajo distintos aspectos, detección de problemas de biodisponibilidad e interacciones medicamentosas todavía desconocidas, determinaciones farmacocinéticas que enriquezcan el acervo de datos básicos para cierto medicamento (semivida, aclaramiento renal, volumen aparente de distribución, etc.) y definición de parámetros que puedan resultar útiles en la planificación de regímenes de dosificación individualizados.

A partir de haberse jerarquizado la expresión disciplinaria de la Farmacia Clínica, dentro del campo de acción de las Ciencias Farmacéuticas, quedaron definidos de igual forma las funciones y alcance para la nueva vertiente, considerándose los siguientes [4]:

Componentes básicos de la práctica de la Farmacia Clínica:

1. Prescripción de los medicamentos
2. Administraciónde los medicamentos.
3. Servicios profesionales de Documentación.

4. Actualización del uso de los medicamentos.
5. Communication
6. Asesoramiento y consultas sobre los medicamentos.
7. Prevención de Errores del uso de los medicamentos.
8. Alcance de la Farmacia Clínica:
9. Información de Medicamentos.
10. Uso Racional de los Medicamentos.
11. Evaluación y Selección de los medicamentos.
12. Manejo de la Terapia con Medicamentos.
13. Educación y Programas de Entrenamiento.
14. Manejo de los Estados de Enfermedad.
15. Aplicación de los Procesos de Información Computarizada.

Farmacocinética Clínica y la incidencia de E.K. Marshall Jr.

En el desarrollo del pensamiento y la obra farmacocinética, la década de los años ´70 se corresponde a la necesidad principal de optimizar la relación riesgo beneficio, basado en el concepto clave del Rango Terapéutico[5]. Ese hito profesional no hubiera sido posible sin el desarrollo previo de los sensibles y precisos métodos químicos de cuantificación.

Si bien el aporte de las tecnologías desarrolladas durante la Segunda Guerra Mundial, aportaron el alcanzar 20 años después, métodos sensibles y precisos en sangre y en fluidos biológicos que tanto aportaron al ejercicio de la Farmacocinética Clínica, es de considerarse el rol que desempeñó años antes E.K. Marshall Jr [6].

El término Farmacocinética fue acuñado por Dost en 1953, aunque no abordó las leyes y principios pertinentes, y el primer articulo de revisión teórica sobre el tema, bajo la autoría de Eino Nelson, se publicó en 1961 [7]. La Farmacocinética Clínica evolucionó como tal en los ´60, y el primer simposium en los Estados Unidos sobre esta vertiente disciplinaria se realizó y publicó en 1974, y la revista Clinical Pharmacokinetics apareció en 1976. No obstante los principios básicos de la Farmacocinética Clínica fueron enunciados prontamente por un hombre cuyo nombre hoy día no está asociado comúnmente a esta disciplina. El es bien conocido por aquellos que aprendieron química analítica antes de la introducción del HPLC como el coautor de un ampliamente conocido método colorimétrico para la determinación de las concentraciones de sulfonamida en plasma y otros fluidos biológicos, el ensayo Bratton-Marshall publicado en 1939 [8]. Tuvo un papel importante en el desarrollo de la terapia con sulfonamidas, tomando ventaja de su formación como químico, además desarrolló métodos de

ciertas aminas aromáticas y amino ácidos. Usó este método para caracterizar la absorción, distribución y eliminación de las sulfonamidas en animales y humanos. En paralelo estudió en ratones infectados experimentalmente, la relación entre la concentración plasmática y el efecto antibacterial.

A partir de este trabajo, Marshall acuñó un tópico que aún surge en múltiples ocasiones, o sea, la aparente carencia de una relación entre las concentraciones de los fármacos y el efecto farmacológico.

Marshall apuntó al importante tópico de la variabilidad farmacodinámica, la cual no es ampliamente apreciada en nuestros días. Una carente profundización o quizás una negación de esta realidad puede ser responsable por la sobrevalorada expectativa que se le otorga a la eficacia del Monitoreo Terapéutico de la concentración de los Fármacos. Un taller internacional realizado en 1984 sobre Variabilidad en la Terapia de Fármacos, y subsecuentemente publicado en un libro con las presentaciones y discusiones de la conferencia, fueron mayormente basados en la variabilidad farmacocinética, en detrimento de la variabilidad farmacodinámica [9,10]. . No obstante, existe considerable evidencia que en el mismo sujeto, la variabilidad farmacodinámica a menudo excede la variabilidad farmacocinética, y peor aún en muchos trabajos las mediciones farmacodinámicas se realizan en grupos pequeños de sujetos, y mayormente se obvian las razones para usar un gran número de sujetos y se enfocan exclusivamente en las técnicas de modelación que fueron usadas para ajustar los datos. Un énfasis en que se realice una modelación farmacodinámica mas bien basada en un enfoque mecanístico que en uno descriptivo, aún se encuentra solo en los comienzos [11].

Solo recientemente, casi 50 años después de los sabios consejos de Marshall, sustánciales esfuerzos fueron realizados por la industria farmacéutica, estimulados funcionarios de la F.D.A., para analizar las concentraciones de los fármacos versus el efecto en grandes grupos poblacionales.

Gracias primariamente a la contribución del farmacólogo biomatemático, Lewis Sheiner, [12], fueron disponibles las herramientas matemáticas para tales análisis, pero las estrategias para estos estudios aún se debaten [13].

Existen también tópicos difíciles relativos a la utilidad de mediciones subrogadas de la eficacia terapéutica, las cuales aún no han sido resueltas [14]. El diseño de los estudios poblaciones farmacodinámicos no son simplemente un ejercicio matemático o estadístico, requiere de la participación de epidemiólogos, farmacólogos, farmacéuticos, clínicos y muchos otros. Tales esfuerzos interdisciplinarios realmente han avanzado pero resta mucho por hacer.

Se conoce mucho sobre las determinantes de la variabilidad en farmacocinética, pero poco sobre las determinantes covariables potenciales de la variabilidad farmacodinámica. Existen ejemplos sorprendentes de esto último, tales como las diferencias en orden de magnitud en las

concentraciones plasmáticas de propranolol entre chinos y hombre de raza blanca, pero mucho aún debe ser aprendido sobre ello.

Aplicaciones Farmacocinéticas en la Farmacia Clínica: Experiencia del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana.

La Farmacocinética Clínica posee un doble valor utilitario, tanto en el diseño de los nuevos medicamentos y además en algunas vertientes propias de la Atención Farmacéutica, esencialmente en el Uso Racional de los Medicamentos.

Los criterio del comportamiento farmacocinético, se reportan no solo en los artículos científicos, sino además pasan a ser parte de las Farmacopeas, y Guías Terapéuticas, dígase US Parmacopeia, Martindale Parmacopeia, British Parmacopeia y otras de uso nacional. Esto en sí basamenta que la Atención Farmacéutica se sustenta en esos criterios para actualizar las orientaciones a médicos y pacientes. Como tal estos criterios se integran a la información de los prospectos incluidos en el envase comercial.

No obstante lo anterior, ello no obvia la necesidad de orientar investigaciones aplicadas, tal como se ha establecido en las funciones propias de la Farmacocinética Clínica. La presencia de trabajos propios de la Farmacocinética Clínica en Cuba, ha alcanzado logros notables reconocidos internacionalmente [15], incluyendo aportes a la práctica clínica en el país.

Se ha mencionado previamente el rol de motor impulsor de la Industria Biotecnológica de Cuba en el desarrollo de las investigaciones farmacocinéticas[16], esencialmente en la Universidad de La Habana por la cercanía a los grandes Centros Biotecnológicos del país, pudiendo compartirse no solo estrategias de productos novedosos, si no también de recursos logísticos de avanzada que posibilitaron experimentaciones robustas y certeras. En este sentido cabe destacar la presencia de trabajos de Farmacocinética en Ensayos Clínicos Fase I, para cumplimentar etapas requeridas a las normativas del Registro del Medicamento por las oficinas regulatorias nacionales e internacionales. De igual forma han existido aportes regulatorios de investigaciones para establecer la calidad de biosimilares o biogenéricos de la propia Industria Biotecnológica.

A continuación, a modo de caracterizar lo anterior, se describen los logros mas importantes del Instituto de Farmacia y Alimentos en las diferentes instrumentaciones de la Farmacocinética Clínica, que de hecho inciden en la práctica de la Farmacia Clínica.

Ajuste de dosis: como base de ampliar el conocimiento de la aplicación clínica de medicamentos genéricos con la finalidad de establecer métodos de individualización de la terapia al paciente, se aplicaron métodos farmacocinéticos de ajsute de dosis a través de las variantes de uno y dos puntos

 Recibido: 7 de jun. 2016 - Aceptado: 30 de jun.2016

de muestreo, y el análisis de las interacciones, en poblaciones geriátricas con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con tratamiento de teofilina [17,18].

Estudios de Bioequivalencia y Biosimilares: En la actualidad los medicamentos genéricos ocupan amplio espacio en el consumo de los medicamentos. La Bioequivalencia es un criterio biofarmacéutico. Al se registrados los genéricos ello significa que son bioequivalentes de los medicamentos innovadores, y es el farmacéutico el que puede explicar que los efectos terapéuticos y la seguridad son similares, lo cual permite sustituir por medicamentos económicamente mas al alcance de todos los pacientes.

Los trabajos investigativos desarrollados en la Universidad de La Habana en la década de los 80, tuvieron un enfoque netamente biofarmacéutico, esencialmente estudios de equivalencia terapéutica [19] y de biodisponibilidad [20,21].

El interferón alfa 2-b fue el primer biosimilar producido en Cuba por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y en este sentido los investigadores de la Universidad de La Habana dirigieron los experimentos farmacocinéticos y farmacodinámicos que demostraron su equivalencia de la nueva formulación respecto a un producto de referencia en un estudio con sujetos sanos [22].

Ensayos Clínicos Fase I: El primer anticuerpo monoclonal de orientación terapéutica que se abordó desde una visión Farmacocinética integral, fue la variante murina ior egf/r3 proveniente del Centro de Inmunología Molecular de Cuba, que reconoce a un epítope localizado en el dominio externo del EGF-R. de inicio se ejecutó el Ensayo Clínico Fase I del AcM murino [23] el cual posteriormente se transformó al AcM humanizado nimotuzumab, al cual de idéntica forma se le realizó el ensayo Fase I [24], introduciendo además por primera vez en Cuba el enfoque poblacional anexando el mecanístico [25]. Partiendo de una administración de 10 dosis fijas por infusión intravenosa rápida, se muestra que a partir del valor de dosis de 200 mg se produce un cambio en la farmacocinética de la molécula humanizada, lo cual se corresponde a su cinética no lineal señalada en el propio trabajo, para determinar de esta forma la Dosis Biológicamente Optima (BOD).

En base de estudiar el comportamiento farmacocinético de estructuras peptídicas, se participó en el Ensayo Fase I en sujetos sanos del péptido CIGB-500, liberador de la Hormona de Crecimiento [26], el 6 (GHRP-6), demostrándose de este modo la potencialidad terapéutica perspectiva de esta molécula para arribar a la terapia instituida.

Conclusiones

Es probada la incidencia de la Farmacocinética Clínica en la práctica de la Farmacia Clínica, y como tal las funciones específicas de ambas se solapan. En Cuba se cuenta con cierta experiencia de años en la realización de investigaciones aplicadas en este sentido, que han repercutido en el nivel

actualizado de la especialidad de la Ciencias Farmacéuticas en el país, incidiendo de uno y otro modo en la calidad de la enseñanza de postgrado.

Referencias Bibliográficas

1. Levy G, ed. “Clinical Pharmacokinetics - simposium”. Washington D.C. American Pharmaceutical Association, (1974).
2. Wagner, J. G. "Pharmacokinetics". Ann. Rev. Pharmac: 1968, vol. 2: 67-94.
3. “Clinical Pharmacy Defined” Pharmacotherapy 2008;28(6):816–817)
4. http://www.ncpharmacists.org/displaycommon.cfm?an=13
5. Guillot , J.”Pharmacocinètique à la Chinique, Ed. H. Bebs & G. Panis, John Libby Eurotext, (1992), pp. 33-39.
6. Levy G. “Genesis of clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts: E.K. Marshall Jr.´s Role”. Ann Pharmacother (1994); 28: 1300-2.
7. Wagner JG. “History of Pharmacokinetics”Pharmacol Ther (1981);12: 537-62
8. Bratton AC, Marshall EK Jr. “A new coupling component for sulfanilamide determination”. J. Biol. Chem 1939; 128: 537-50
9. Levy, G. y Nelson, E. "Theoretical relationship between drug, elimination rate and duration of pharmacology effect of drugs". J. Pharm. Sci.: 1965, vol. 54: 512-522.
10. Levy G. “Variability in animals and human pharmacodynamic studies”. En: Rowland M. Sheiner LB, Steiner JL, Eds. “Variability in drug therapy-description, estimation and control”. New York, Raven Press., 1985: 125-138.
11. Rowland M. Sheiner LB, Steiner JL, Eds. “Variability in drug therapy-description, estimation and control”. New York, Raven Press., 1985.
12. Sheiner LB, Ludden TM. “Population pharmacokinetics/dynamics”. Annu. Rev. Pharmacol Toxicol. (1992);32:185-209
13. Levy G, Eebling WF, Forrest A. “Concentaation –or effect-controlled clinical trials with sparse data”. Clin Pharmacol Ther. (1994);56:1-8
14. Boissel JP, Collet JP, Moleur P. Haugh M. “Surrogate enpoints a basis for a rational approach”. Eur J Clin Pharmacol. (1992); 43:235-244
15. Fernández-Sánchez E, Ducongé J. “The History of Pharmacokinetics in Cuba: Role of Universities”. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2 (2014) 453-469
16. E. Fernández Sánchez. “Impacto de la Farmacocinética en el desarrollo de la industria biotecnológica de Cuba”. Revista Cubana de Farmacia. 2008; 42(3).

17. Fernández Sánchez E., Pérez Cosme M., Mancebo T., Cartaya M. “Monitoreo farmacocinético de teofilina: Parte II: Ajuste de dosis en pacientes geriátricos”. Rev. Cub. de Farmacia, 1990 a, no. 3: 187-189.
18. Fernández Sánchez E., Pérez Cosme M., Mancebo T., Cartaya M. “Monitoreo farmacocinético de teofilina. Parte III: Interacciones farmacocinéticas”. Rev. Cub. de Farmacia, 1990 b, no. 4: 231-240
19. Sedeño C., Fernández-Sánchez E., Obregón O., Bilbao O. “Equivalencia terapéutica del atenolol genérico. Parte I.- Método de ajuste de dosis”. Rev. Cub. de Farmacia, 1991, no. 1: 53-62.
20. Fernández Sánchez E., Sedeño C., Obregón O. “Equivalencia terapéutica del atenolol genérico. Parte II.- Relación efecto farmacodinámico y farmacocinética”. Rev. Cub. de Farmacia, 1991, no. 1: 63-70.
21. González H.M., Fernández T., Fernández-Sánchez E., Alpízar J., Font G., Mañez J.. “Estudio de la biodisponibilidad de formulaciones multivitamínicas mediante polarografía diferencial de impulso”. Cienc. Pharmac. 1993, no. 4: 87-96.
22. Garcia I., Gonzalez C.A.,Valenzuela C., Hernández F., Ferrero J., Soto R., Cervantes M. Ducongé J., Correa A., Olivera L. And López-Saura P. ”Bioequivalence of Two Recombinant Interferon α-2b Liquid Formulations in Healthy Male Volunteers”. Drugs Research and Development, 2004, 5 (5): 271-280
23. Crombert T., Torres O., Neninger E., Catalá M., Rodríguez N., Ramos M., Fernández-Sánchez E., Oznaga N., Pérez R., Lage A. “Phase I Clinical Evaluation of a Neutralizing Monolconal Antibody against Epidermal Growth Factor Receptor”. Clincal Biotherapy and Radiopharmaceuticals. M. A. Liebert Inc., 2101, vol.10, 1: 93-102
24. Rodríguez-Vera L, Ramos-Suzarte M, Soriano JL, Batista N, Lima N, Rodríguez R, Gonzalez J, Garcia R, Suárez N, Viada CE, Crombet-Ramos T and Fernández-Sánchez E. “PHARMACOKINETICS EVALUATION OF HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODY ANTI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR NIMOTUZUMAB IN COMBINATION WITH DOXORRUBICIN AND CICLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER” . Journal of Life Sciences 2013; 7 (11): 1123-1133
25. Rodríguez-Vera L, Ramos-Suzarte M, Fernández-Sánchez E, Soriano JL, Peraire C, Castañeda G, Jacobo C.O, de Castro N. Colom H. “Semimechanistic Model to Characterize Nonlinear Pharmacokinetics of Nimotuzumab in Patients With Advanced Breast Cancer”. The Journal of Clinical Pharmacology; (2015), 55(8) 888–898
26. Cabrales A., Gil J., Fernandez-Sánchez E., Valenzuela C., Hernandez F., García I., Hernandez A., Besada V., Reyes O., Padrón G., Berlanga J., González L.J.. “Pharmacokinetic study of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6), in male healthy volunteers” European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 48: 40-46, journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejps.