



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA



**“ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO
VALPROICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA: MARÍA DEL ROSARIO HERNÁNDEZ JERÓNIMO

ASESOR: M.C. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS.

Pachuca de Soto, Hidalgo Septiembre 2008



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA



**“ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO
VALPROICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA: MARÍA DEL ROSARIO HERNÁNDEZ JERÓNIMO

ASESOR: M.C. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS.

Pachuca de Soto, Hidalgo Septiembre 2008

AGRADECIMIENTOS:

GRACIAS A DIOS POR HABERME ACOMPAÑADO Y GUIADO A LO LARGO DE MI CARRERA, POR DARME LA OPORTUNIDAD QUE HE TENIDO DE APRENDER, MEJORAR Y POR PONER EN MI CAMINO A PERSONAS MARAVILLOSAS, GRACIAS POR LAS BENDICIONES Y REGALOS QUE RECIBO DIA TRAS DIA.

A MIS PADRES, LORENZO Y JUSTINA, POR APOYARME EN TODO MOMENTO. GRACIAS POR DARME UNA CARRERA PARA MI FUTURO, POR SU FE, PACIENCIA, CONFIANZA Y SOBRETUDO CREER EN MI.

A ANA LUISA MI ASESOR DE TESIS, POR SER UNA DE LAS PERSONAS QUE ADMIRO Y A QUIEN LE DEBO SU PACIENCIA, COMPRENSIÓN Y CONFIANZA.

A MIS HERMANAS, LAURA, SONIA, JOSELYN POR QUE SIEMPRE ESTAN AHÍ APOYANDOME. Y A MI SOBRINO HECTOR POR ESA ALEGRIA Y SONRISA.

A MI ABUELITA HERMELINDA POR SUS SABIOS CONSEJOS Y CONFIAR EN MI.

A MI DIRECTOR, ADMINISTRADORA (LIC. MARGARITA) Y A MIS AMIGOS DEL HOSPITAL INTEGRAL JACALA: FILI, AIKO, HECTOR, BETO Y MARTIN, POR DARME LA OPORTUNIDAD DE TRABAJAR CON USTEDES. GRACIAS POR SU AMISTAD Y ACEPTARME COMO SOY.

A LA DRA. ROSALES VAZQUEZ POR SUS CONSEJOS, CONFIANZA Y POR ESCUCHARME, GRACIAS POR SU APOYO Y SU AMISTAD.

A MIS AMIGOS CON LO CUALES CONVIVI A LO LARGO DE LA CARRERA PROFESIONAL, POR LOS MOMENTOS QUE PASAMOS JUNTOS. LILY, DEYCI, ALDO, MARGARITO, KARLA. GRACIAS POR TODO.

A TI QUE FUISTE UNA PARTE IMPORTANTE EN MI VIDA, HERNANDEZ. CESAR, ANGEL A. Y AMIGO, GRACIAS POR SU AMISTAD.

A TI CARIÑO, POR SER UNA PERSONA QUE APRECIO Y QUIERO MUCHO. M.P.F.

A TI ANGEL, POR ESTAR EN ESTOS MOMENTOS A MI LADO APOYANDOME.

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACION SE REALIZO GRACIAS AL APOYO DE LA COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF Y A LA Q. MIRNA ANAYA, JEFA DE LABORATORIO DE QUIMICA CLINICA DEL HOSPITAL.

ÍNDICE GENERAL.

Página

I.	Introducción	1
II.	Marco Teórico	3
2.1.	Etapas de la actividad terapéutica de los fármacos	3
2.1.1.	Absorción de fármacos	6
2.1.2.	Distribución	7
2.1.3.	Metabolismo	10
2.1.4.	Eliminación	13
2.2.	Parámetros farmacocinéticos relacionados con ADME	15
2.2.1.	Tiempo de vida media	15
2.2.2.	Depuración	17
2.2.3.	Concentración al estado estacionario	18
2.3.4.	Volumen aparente de distribución	19
2.3.	Proceso cinéticos	21
2.3.1.	Proceso cinético de primer orden o lineal	21
2.3.2.	Proceso cinético de orden cero	22
2.4.	Modelos Farmacocinéticos	23
2.4.1	Modelo monocompartimental	23
2.4.2	Modelo bicompartimental	24
2.4.3	Modelo multicompartimental	25

2.5	Generalidades de la epilepsia	26
2.5.1.	Etiología de la epilepsia	26
2.5.2.	Clasificación de las crisis epilépticas	28
2.5.2.1.	Crisis parciales	28
2.5.2.2.	Crisis generalizadas	28
2.5.2.3.	Crisis sin clasificar	28
2.6.	Tratamiento	29
2.7	Generalidades del ácido valproico	30
2.7.1.	Ácido Valproico	30
2.7.2.	Mecanismo de acción	31
2.7.3.	Propiedades Farmacocinéticas	31
2.7.3.1.	Absorción y biodisponibilidad	32
2.7.3.2.	Distribución	33
2.7.3.3.	Eliminación	33
2.8.	Poblaciones especiales	35
2.8.1.	Población pediátrica y geriátrica	35
2.8.2.	Embarazo	35
2.8.3.	Insuficiencia renal y hepática	36
2.9.	Reacciones Adversas	37
2.10.	Interacciones	38
2.10.1.	Efecto de otros fármacos sobre los niveles plasmáticos de ácido valproico	38

2.10.2. Efecto del ácido valproico	
sobre otros fármacos	38
2.11. Monitoreo Terapéutico	39
2.11.1. Objetivos de la monitorización	40
2.11.2. Fármacos a monitorear	42
2.11.2.1. El efecto farmacológico debe correlacionarse	
con concentraciones séricas	42
2.11.2.2. Fármacos con intervalo terapéutico estrecho	42
2.11.2.3. Cuando no existe una correlación entre la	
dosis y el efecto farmacológico (variabilidad	
interindividual)	43
2.11.2.4. Existe dificultad para valorar clínicamente	
la eficacia	44
2.11.2.5. El efecto farmacológico es difícil de medir	44
2.11.2.6. Fármacos que exhiben una cinética	
dependiente de la dosis administrada	44
2.11.2.7. Factores fisiopatológicos	45
2.12. Monitoreo Terapéutico en México	47
2.13. Método analítico para cuantificar el ácido	
valproico en suero. (Inmunoensayo de	
polarización de fluorescencia)	51
2.14. Antecedentes	53
III. Justificación	60

IV.	Hipótesis	62
V.	Objetivo general	63
5.1.	Objetivos específicos	63
VI.	Metodología	64
VII.	Resultados	70
7.1	Selección de individuos y tamaño de muestra	70
7.2.	Modelo farmacocinético y estimación de los parámetros farmacocinéticos	71
7.3.	Análisis de la variabilidad interindividual	71
VIII.	Discusión de resultados	78
IX.	Conclusiones	85
X.	Recomendaciones	87
XI.	Bibliografía	88
XIV.	Glosario	95

ÍNDICE DE FIGURAS.

Número de figura	Página
1. Descripción de los procesos farmacocinéticos que sufren los fármacos en el organismo.	6
2. Representación del tiempo de vida media.	17
3. Representación de la concentración plasmática al estado estacionario.	19
4. Representación teórica de la distribución compartimental del volumen de distribución de un fármaco.	20
5. Procesos cinéticos de eliminación	22
6. Esquema de un modelo bicompartimental.	25
7. Estructura del ácido valproico.	31
8. Relación de la concentración plasmática con respecto a la edad de la población en estudio.	72

9. Relación de la concentración plasmática con respecto a la dosis administrada en mg por Kg de peso corporal.	73
10. Relación de la depuración del ácido valproico con respecto a la edad de la población en estudio.	74
11. Relación de la concentración plasmática del ácido valproico con respecto a la concentración plasmática calculada.	77

ÍNDICE DE TABLAS.

Número de tabla	Página
1. Parámetros farmacocinéticos del ácido valproico	34
2. Fármacos que deben ser monitoreados.	46
3. Valores de depuración y tiempo de vida media del ácido valproico.	75
4. Parámetros farmacocinéticos del ácido valproico calculados por grupo de edad.	76
5. Datos recopilados de la población en estudio y parámetros farmacocinéticos calculados. (Apéndice 1)	97

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AVP	Ácido valproico.
Vd	Volumen de distribución.
CL	Depuración.
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media.
τ	Intervalo de dosificación.
Ej	Ejemplo.
SNC	Sistema Nervioso Central.
Cp _{ee}	Concentración plasmática al estado estacionario.
Ke	Constante de eliminación.

Resumen.

El objetivo del presente trabajo fue analizar y caracterizar farmacocinéticamente a la población del Hospital del Niño-DIF Hidalgo, a partir de los niveles de ácido valproico medidos por el Laboratorio de Química Clínica, durante el periodo enero – diciembre del 2006. Para lograr lo anterior, se realizaron los cálculos de la depuración (CL) y tiempo de vida media del fármaco ($t_{1/2}$), aplicando ecuaciones farmacocinéticas básicas. A través del análisis de los niveles de ácido valproico se estableció que la toma de muestra no se está llevando a cabo adecuadamente, pues las cuantificaciones solo se deben llevar a cabo una vez que se ha alcanzado el estado estacionario. Se estableció una gran variabilidad interindividual; asimismo, el análisis dio pauta para establecer la necesidad de llevar a cabo un monitoreo terapéutico de las concentraciones de ácido valproico, a través de la aplicación de los conceptos básicos de la farmacocinética clínica y que pueden ser proporcionados por parte de los servicios farmacéuticos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH).

I. INTRODUCCIÓN.

La epilepsia es un padecimiento de diversas etiologías, que se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas debido a descargas excesivas de las neuronas cerebrales; En general, las convulsiones se identifican con epilepsia, por ser consecuencia de alteración neuronal del Sistema Nervioso Central (SNC), pero no todo lo que convulsiona es epilepsia.

El ácido valproico, (AVP) (figura 7) es un fármaco de amplio espectro de actividad antiepiléptica, muy eficaz en las crisis generalizadas de ausencia y mioclónicas, y pertenece al grupo de anticonvulsivantes de mayor consumo en la población pediátrica. A pesar de que el ácido valproico tiene un intervalo terapéutico relativamente amplio (50-100mg/L), es recomendable llevar a cabo un monitoreo terapéutico, debido a que presenta una gran variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta farmacológica. Es conveniente realizar un seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes, mediante la determinación de niveles plasmáticos del fármaco, debido a que este tipo de pacientes bajo terapia anticonvulsivante son enfermos crónicos, el monitoreo terapéutico resulta imprescindible para

determinar un régimen de dosificación adecuado. Este monitoreo está diseñado para asegurar la eficacia, identificar una posible toxicidad y prevenir la aparición de reacciones adversas, con la finalidad de mejorar en lo posible la calidad de vida y garantizar la farmacoterapia del paciente.

II. MARCO TEÓRICO.

II.1. Etapas de la actividad terapéutica de los fármacos.

El empleo de principios activos en farmacoterapia, tiene como objetivo lograr una respuesta terapéutica en el organismo. Esta actividad observada después de la administración de un medicamento, es el resultado de una serie de fenómenos o etapas consecutivas, las cuales están en función tanto del fármaco por sí mismo, como del individuo al que se administra. Estas etapas generales están constituidas por la Biofarmacéutica, la Farmacodinámica y la Farmacocinética.¹

La **fase biofarmacéutica** su objetivo primordial son los *estudios biofarmacéuticos*, es decir la Biofarmacia, la cual se encarga del estudio de la relación de las propiedades fisicoquímicas y el comportamiento *in vitro* del fármaco y el producto farmacéutico sobre la liberación del fármaco al organismo bajo condiciones normales o patológicas. Siendo su principal interés la *biodisponibilidad* de los fármacos. Desde el punto de vista biofarmacéutico y farmacoterapéutico, una vez que ese principio activo ha sido formulado en una forma

farmacéutica, ésta debe permitir la liberación del mismo hacia el sitio de acción en una cantidad y a una velocidad adecuada para lograr la respuesta farmacológica deseada, es decir, sin manifestaciones de ineficacia o de toxicidad.

La **fase farmacodinámica** involucra la interacción entre el principio activo y el organismo al cual fue administrada, la concentración del principio activo en la biofase o sitio de acción del fármaco, es el parámetro principal de la respuesta, de ahí que esta fase esté en función de las propiedades fisicoquímicas propias o intrínsecas de cada principio activo, y en función de ellas está su interacción con el organismo. Por lo tanto, una vez iniciada esta etapa no es controlable por factores externos.

Fase farmacocinética. Es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.² Para que un fármaco llegue a su sitio de acción, a partir del lugar en que fue administrado, se requiere que éste sea transportado a través del organismo. Las características de este transporte en el cuerpo, pueden variar según las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de la fisiología de las diferentes especies que lo reciban, y aún dentro de la misma especie, dependerá del estado

fisiopatológico del organismo receptor. Por lo anterior, esta modificación temporal del principio activo *in vivo*, influye o esta relacionada con la **fase farmacodinámica** de la manifestación de la actividad terapéutica de un medicamento.

A diferencia de la farmacodinamia, la farmacocinética cuenta con un factor de modulación o control externo, que es el régimen de dosificación aplicado.

La **Farmacocinética Clínica** es la disciplina que aplica, los principios y conceptos farmacocinéticos al diseño de regímenes de dosis individualizados para optimizar la respuesta terapéutica de una medicación y minimizar la posibilidad de que se presenten reacciones adversas.



Figura 1. Descripción de los procesos farmacocinéticos que sufren los fármacos en el organismo. Adaptado a la referencia .¹⁻²

II.1.1. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS.

Ya se mencionó que el proceso de absorción de un fármaco comprende el paso del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Existen muchos factores que no solo condicionan el proceso de absorción, sino que también factores que pueden alterar el desarrollo normal del proceso.

La absorción de un fármaco depende de los siguientes parámetros:

- Características fisicoquímicas de la molécula de fármaco (peso o tamaño de molécula, carácter ácido-base, el valor de pKa, el coeficiente de partición lípido/agua).
- Forma farmacéutica y excipientes; aditivos.
- Sitio de absorción. (área de aplicación, tiempo de exposición e irrigación del sitio de absorción, pH).
- Eliminación presistémica del fármaco (metabolismo de primer paso, paso en pulmón, pase directo a heces, inactivación por pH o enzimas digestivas).

II.1.2 DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS.

La distribución es el proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea a los diferentes órganos y tejidos corporales. Los procesos de distribución son en consecuencia, procesos cinéticos en los que se realiza una transferencia del fármaco entre distintos compartimentos corporales. Este proceso tiene especial importancia en fármacos que ejercen su acción en sitios específicos, tales como los citotóxicos, antimicrobianos y anticonvulsivantes.

La distribución en tejidos depende de las características del fármaco, del régimen de dosificación y de la situación fisiopatológica del paciente. Las propiedades fisicoquímicas como el peso molecular, el coeficiente de distribución, el pKa, y las propiedades farmacocinéticas como el volumen de distribución, el grado de fijación a proteínas plasmáticas y la velocidad de eliminación, condicionan el acceso a diferentes órganos y tejidos corporales y pueden llegar a comprometer el éxito de un tratamiento en procesos de localización extravascular.^{1,2}

La fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas es de gran interés por dos aspectos: uno de ellos es que puede participar en la producción de interacciones medicamentosas, y otro, porque en algunas enfermedades pueden producirse cambios, tanto cuantitativos como cualitativos en las proteínas plasmáticas, que modifiquen la proporción de la unión y que de este modo se afecte directamente a la toxicidad o ineficacia de los fármacos.

Todo esto tiene interés práctico porque los regímenes de dosificación habituales se establecen a partir de los datos obtenidos en voluntarios sanos o en enfermos que no

tienen alteraciones en la concentración plasmática de proteínas, y sin que en ambos casos se estén utilizando fármacos concomitantes.

Volumen de Distribución (Vd). Además del porcentaje de fijación a proteínas, el otro parámetro significativo es el Vd.

El Vd nos da una idea de como se reparte el fármaco por el organismo, y se define como el volumen corporal en el que tendría que estar disuelto el fármaco para que alcanzara la misma concentración que en el plasma². Matemáticamente se obtiene al dividir la cantidad de fármaco administrada entre la concentración plasmática. Desde un punto de vista práctico, cuando el volumen de distribución se encuentra alrededor de unos 3 litros quiere decir que el fármaco se encuentra en el compartimento plasmático; si el Vd es de unos 12 L quiere decir que difunde al líquido intersticial y si pasa al interior de las células el Vd es de 40 L o más. ¹⁻³

II.1.3. METABOLISMO DE FÁRMACOS.

El metabolismo puede definirse como el conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones sobre la estructura química de una cierta sustancia.

Los fármacos se eliminan del cuerpo, mediante el metabolismo y la excreción. El hígado es el órgano más importante involucrado en la eliminación de los fármacos a través del metabolismo que en él se lleva a cabo, pero también existen otros tejidos que contienen enzimas metabolizadoras, que igual contribuyen a la biotransformación, y para su eliminación, los riñones juegan un importante papel en la excreción de fármacos y/o sus metabolitos. Por otro lado, también algunos fármacos son excretados en la bilis y pueden ser eliminados en las heces u otras vías, como sucede con los fármacos que son utilizados para anestesia, que a menudo se eliminan a través de los pulmones.¹

En términos de metabolismo, las modificaciones que un fármaco pueda sufrir pueden dar origen a metabolitos inactivos, metabolitos activos o productos metabólicos con actividad farmacológica distinta a la del fármaco original. Estos cambios metabólicos se producen

mediante dos tipos de reacciones que frecuentemente son secuenciales, y que se conocen como reacciones de Fase I y reacciones de Fase II.

Reacciones de Fase I.

Suelen consistir en oxidaciones, reducciones o hidrólisis. Las reacciones de Fase I más frecuentes son las oxidaciones, que son catalizadas por un sistema enzimático complejo conocido como sistema de oxigenasas de función mixta, cuyo sistema enzimático más importante es el sistema del citocromo P-450.

Reacciones de Fase II.

Suelen ser reacciones de conjugación, que por regla general, inactivan el fármaco. Estas reacciones actúan sobre el grupo reactivo introducido en las reacciones de Fase I, añadiendo un sustituyente más grande, que aumente la hidrosolubilidad y favorezca de este modo, la eliminación renal o biliar. La mayoría, aunque no todas, de las reacciones de conjugación del organismo tienen lugar en el hígado.

Inducción e inhibición metabólica.

Un gran número de fármacos tienen la propiedad de aumentar o de frenar la capacidad enzimática hepática. Estos efectos, de algunos fármacos, pueden ser importantes en la clínica, al ser responsables de interacciones farmacológicas.

Metabolismo de primer paso.

Algunos fármacos son metabolizados con gran eficacia por el hígado a partir de la circulación portal, lo que supone la necesidad de administrar dosis mucho mayores cuando se administran por vía oral que por cualquier otra vía. Frecuentemente un fármaco sufre metabolismo simultáneamente por varias vías.²

Algunos ejemplos de metabolitos que han sido utilizados como fármacos, son la oxifenbutazona (originado a partir de la fenilbutazona), acetaminofén (a partir de la fenacetina), nortriptilina (a partir de amitriptilina), morfina (a partir de codeína), prednisolona (a partir de prednisona) y desipramina (a partir de imipramina). La primidona, un anticonvulsivante, es metabolizada apreciablemente a fenobarbital, el cual indudablemente contribuye a la eficacia de éste fármaco en el

tratamiento de crisis convulsivas. La actividad de algunos fármacos puede residir por completo, en uno o más metabolitos. Los fármacos que requieren de una bioactivación para ser útiles, algunas veces son llamados profármacos.¹

Las consecuencias del metabolismo de fármacos son múltiples. La biotransformación proporciona un mecanismo para eliminar del cuerpo compuestos extraños indeseables y fármacos; también proporciona como ya se mencionó, un medio de producir compuestos activos. La farmacocinética de metabolitos activos así como la del compuesto ó fármaco administrado, es por lo tanto, de interés terapéutico.

II.1.4. ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS.

La eliminación de los fármacos se lleva cabo a través del metabolismo y excreción. Algunos son excretados por la bilis, otros, particularmente sustancias volátiles, son excretados en la respiración; sin embargo, para la mayoría de los fármacos la excreción ocurre predominantemente por vía renal. El metabolismo es el principal mecanismo de eliminación. Algunos fármacos

son eliminados casi completamente de manera inalterada a través de los riñones, pero estos fármacos son relativamente pocos¹.

Aunque el riñón es el órgano más importante para la excreción de fármacos y/o sus metabolitos, algunos compuestos también son excretados por la bilis, el sudor, la saliva, el aire exhalado o leche materna, siendo esta última una posible fuente de exposición no deseada en niños. La excreción renal es un fenómeno complejo que involucra uno o más de los siguientes procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción pasiva^{1,2}. Dependiendo de cuál de estos procesos sea el predominante, la depuración renal podrá ser un componente importante o despreciable de la eliminación de los fármacos.

La eliminación renal puede ser por filtración glomerular renal, secreción tubular activa, reabsorción tubular pasiva y puede haber excreción biliar.

La Farmacocinética está relacionada con la variación en la concentración de los fármacos respecto al tiempo como un resultado derivado de la absorción, distribución

y eliminación de los mismos. El curso de la acción farmacológica de los fármacos, es decir, el efecto farmacológico deseado, dependerá de la dosis, la vía de administración, la velocidad y grado de absorción, velocidad de distribución (particularmente al sitio de acción) y la velocidad de eliminación.

II.2. Parámetros farmacocinéticos relacionados con la absorción, distribución y excreción de fármacos.

El comportamiento farmacocinético de la mayoría de los fármacos puede resumirse por medio de algunos parámetros. Los parámetros son constantes, aunque sus valores pueden diferir de un paciente a otro y, en el mismo enfermo, en situaciones distintas.

II.2.1. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$).

El tiempo de vida media se define como el tiempo necesario para que la concentración de fármaco en sangre pase a la mitad, una vez que se ha finalizado el proceso de absorción y distribución. El $t_{1/2}$ es constante para los fármacos con cinética lineal y su valor depende de la depuración y del volumen de distribución del fármaco.

Si hay un volumen de distribución alto significa que hay mucho fármaco en los tejidos, o sea, poco fármaco disponible para ser eliminado y así, la disminución de la concentración plasmática será gradual; por lo tanto, si el volumen de distribución es alto, la vida media del fármaco será mayor. A mayor depuración, la vida media del fármaco será menor, porque por cada volumen que el órgano procese se eliminará todo el fármaco contenido en ese volumen. Por el contrario, si la depuración, es baja, la vida media del fármaco será mayor. Con estos dos parámetros se pueden diseñar regímenes de dosificación que son útiles para fármacos.

Este tiempo medio puede ser calculado gráficamente, lo anterior se consigue ente a través de la representación semilogarítmica de los niveles del fármaco con respecto al tiempo (Figura 4).²⁻⁴

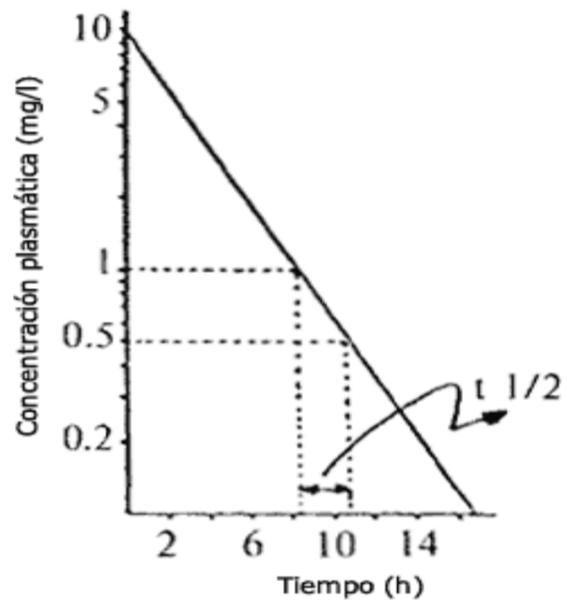


Figura 2. Representación del $t_{1/2}$.

II.2.2. Depuración (CL). Este término se refiere al volumen de plasma del que es removido la totalidad del fármaco por unidad de tiempo y se puede expresar en mL/min o L/h. Cuando un fármaco se elimina en alta proporción por el riñón es importante determinar su función mediante la depuración o aclaramiento de creatinina. La creatinina es un metabolito de la creatina (forma de almacenamiento de la glucosa en el músculo), la cual se elimina solo por filtración glomerular en una forma constante.

II.2.3. Concentración al estado estacionario ($C_{p_{ee}}$).

Aunque la concentración al estado estacionario no es un parámetro farmacocinético, constituye uno de los puntos primordiales para la realización del análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, ya que da la pauta para establecer la necesidad de llevar a cabo el monitoreo terapéutico.

El estado estacionario se produce cuando la cantidad de fármaco que se administra durante un intervalo de tiempo es igual a la que se elimina, manteniéndose constantes las concentraciones plasmáticas del fármaco. Durante un régimen de dosificación continuo se requieren de 3 a 5 vidas medias de eliminación para llegar al estado de equilibrio. En la figura 5 se observa la representación gráfica de este comportamiento.³⁻⁴

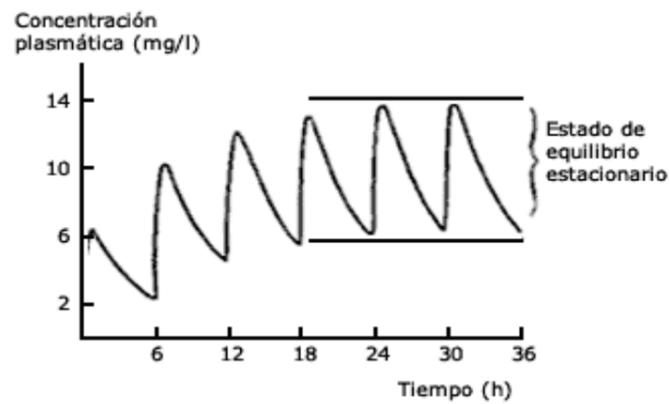


Figura 3. Concentración al estado estacionario.

II.2.4. Volumen aparente de distribución (Vd).

Se define como el volumen de líquido en el que aparentemente se disuelve el fármaco en el organismo. Este parámetro a menudo es utilizado para estimar la magnitud de la distribución del fármaco en el organismo; sin embargo, el volumen de distribución no tiene ningún significado fisiológico. El término volumen de distribución es necesario para relacionar la concentración del fármaco en un sistema con la cantidad de fármaco presente en él.

La distribución de un fármaco determinará en parte la latencia, intensidad y duración de la actividad biológica del fármaco. Existen varios factores que pueden afectar

el V_d , tales como la afinidad del fármaco por las moléculas transportadas por la sangre, el flujo sanguíneo regional, la afinidad por los componentes de los tejidos, las barreras especiales (placenta, cerebro), factores fisiológicos (ritmos biológicos, pH, glicemia, etc.), patológicos (inflamación o edema, diarrea, fiebre, etc.) y farmacológicos (interacción con otras sustancias).

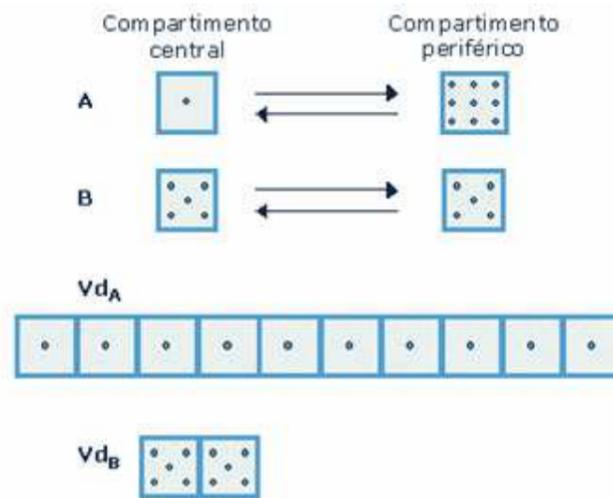


Figura 4. Representación teórica de la distribución compartimental del volumen de distribución de un fármaco.

II.3. PROCESOS CINÉTICOS.

Se mencionó anteriormente que el comportamiento de un fármaco dentro del organismo se puede explicar a través de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, asumiéndose que cada uno de estos procesos es independiente de los otros. Para lograr comprender cómo éstos procesos afectan las concentraciones plasmáticas, se han propuesto diversos modelos teóricos.

II.3.1. Proceso cinético de primer orden ó lineal. Si se administra una cantidad de fármaco al organismo por vía i.v., el fármaco se distribuye en el organismo y después se va eliminando. La velocidad de desaparición del fármaco administrado, es la variación de esta cantidad en función del tiempo, siendo una función de una constante y de la cantidad de fármaco que hay. La velocidad a la que se elimina depende de la velocidad de la sangre y es un proceso de orden 1 o de cinética lineal (Figura 3). La variación de la cantidad de fármaco que hay en el organismo en función del tiempo depende de una constante y de la cantidad de fármaco que hay

en el organismo. Estos procesos se encuentran en la absorción, distribución y metabolismo.

II.3.2. Proceso cinético de orden cero. La velocidad de desaparición del fármaco de la sangre es constante. Siempre desaparece el fármaco a la misma velocidad. Ejemplo: procesos que funcionan con un transportador. Si el fármaco no se metaboliza y se elimina por la vía renal con un transportador, indica que si el transportador está saturado, sólo se elimina la cantidad de fármaco correspondiente al número de transportadores, derivando en una cinética no lineal (Figura 3). La eliminación es independiente de la cantidad de fármaco en la sangre. ⁴

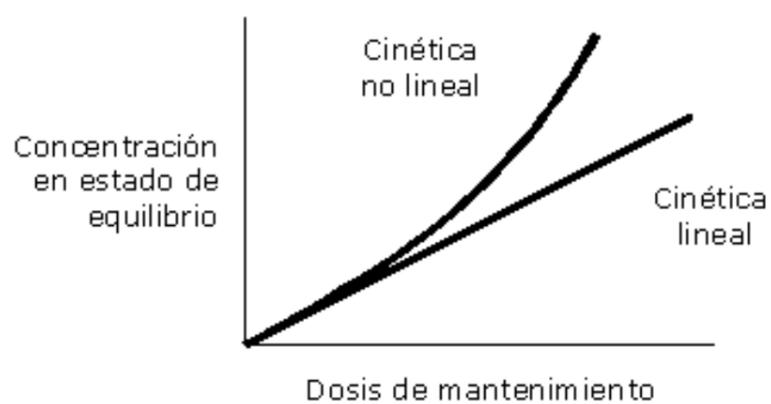


Figura 5. Procesos cinéticos de eliminación.

II.4. MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Los modelos son utilizados para describir, analizar e interpretar una serie de datos obtenidos por experimentación. Un modelo en farmacocinética es una estructura hipotética la cual puede ser usada para caracterizar con reproducibilidad la conducta y el destino de un fármaco en los sistemas biológicos, cuando se dan por una cierta vía d administración, y en presentación farmacéutica particular.

Un compartimento es una entidad la cual puede ser descrita por un volumen definido y una concentración (de fármaco contenido) en un volumen. Usualmente el compartimento de un fármaco en sistemas biológicos, puede ser descrito por un modelo abierto de un compartimento o por un modelo abierto de dos compartimentos.⁶

II.4.1. Modelo monocompartimental.

Es el modelo más simple, es abierto, por el sentido unidireccional del ingreso y eliminación del fármaco. En este modelo, no hay barreras funcionales que dividan al organismo en compartimientos. Se aplica a fármacos

capaces de repartirse uniformemente por todos los tejidos y órganos. En este modelo, el fármaco se administra por cualquier vía y su ingreso se produce en función de la constante de absorción (K_a), del índice de velocidad de absorción y de la llegada al medio interno. Luego, entra en juego la constante de eliminación del fármaco (K_e), que representa la velocidad con la que el fármaco es eliminado por el organismo.

El modelo supone un rápido equilibrio en los líquidos del compartimiento, y que la velocidad de distribución es alta, comparada con la velocidad de eliminación. Todo ello posibilita una distribución uniforme del fármaco durante un tiempo adecuado.

II.4.2. Modelo bicompartimental.

Es un modelo donde hay dos compartimientos, ya que el intercambio entre los distintos tejidos, órganos y fluidos es más lento (Figura 7). En este modelo se consideran dos compartimientos, el compartimiento central formado por la sangre (o plasma) y órganos altamente perfundidos, y el compartimiento periférico, formado por órganos menos perfundidos (tejido adiposo, huesos, tegumentos, etc.).

En una situación de equilibrio hay un intercambio permanente entre ambos compartimientos (con

constante de velocidad v_1 y v_2). El fármaco es siempre eliminado desde el compartimento central, con una velocidad correspondiente a la k_e (constante de eliminación).

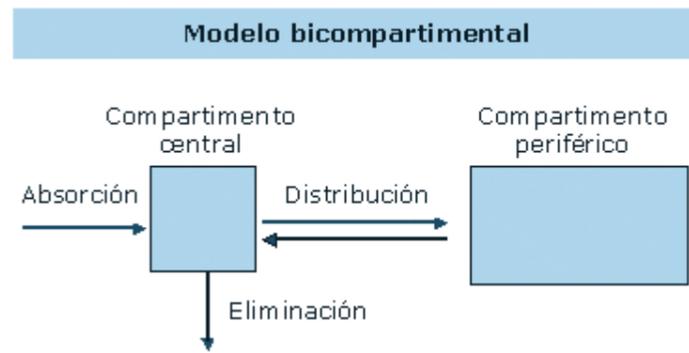


Figura 6. Esquema de un modelo bicompartimental.

II.4.3. Modelos multicompartmentales.

Son una réplica de los anteriores, en éstos: la velocidad de ingreso a cada compartimento, los tiempos de retención y los tiempos de reciclaje; son diferentes a medidas que aumentan el número de compartimentos.⁷

II.5. GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA

II.5.1. Etiología de la Epilepsia.

La mayoría de las crisis epilépticas inician en la niñez, cuando el cerebro es menos maduro e incapaz de protegerse a si mismo de descargas eléctricas anormales, emitidas por algunas células cerebrales. Aproximadamente 4-6% de la población infantil presenta una crisis epiléptica durante su niñez y aproximadamente 1% presenta 2 o más.⁸ Además de representar uno de los problemas neurológicos más frecuentes, por su trascendencia y vulnerabilidad, la epilepsia constituye un problema de salud pública que tiene serias repercusiones emocionales y sociales en quienes las padecen. Este padecimiento puede comenzar a cualquier edad, sin distinción de género, raza y condición económica, aunque es mas frecuentemente que aparezca durante la niñez y la adolescencia.

La epilepsia afecta del 1 al 2% de la población mundial; en México existen de 1 a 2 millones de personas con este mal, y en Hidalgo se calcula que hay 100 mil enfermos de epilepsia.⁹

La epilepsia es una afección de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales, asociadas a manifestaciones clínicas. Es un estado patológico crónico, de etiologías múltiples, que se caracteriza por la repetición de fenómenos paroxísticos inducidos por una disfunción brusca de las neuronas cerebrales. Estas pueden ser primarias, criptogenéticas o secundarias en su origen. En general, las convulsiones se identifican con epilepsia, por ser consecuencia de alteración neuronal del Sistema Nervioso (SNC), pero no todo lo que convulsiona es epilepsia. Existen también episodios de naturaleza paroxística, que pueden producir alteraciones de conciencia y movimientos anormales, pero no son de origen epileptiformes o por descarga del SNC. Estos son más numerosos pero difíciles de diferenciar con las convulsiones epilépticas y no obedecen al tratamiento con fármacos anticonvulsivantes.

Las crisis epilépticas se originan por diversas causas: alteraciones metabólicas, daño traumático cerebral, tumores, cirugía, anomalías cerebrales congénitas y especialmente en nuestro país por neurocisticercosis, entre otras.¹⁰

II.5.2. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS.

Según la Comisión Internacional de la Liga Internacional contra la Epilepsia las crisis epilépticas se clasifican en: ¹¹

II.5.2.1. Crisis parciales.

- a) Crisis parciales simples (con síntomas o signos motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos).
- b) Crisis parciales complejas (con disminución del nivel de conciencia).
 - Parciales simples seguidas de parcial compleja.
 - Crisis parciales complejas desde el inicio.
- c) Crisis parciales complejas que evolucionan a secundariamente generalizadas.

II.5.2.2. Crisis generalizadas.

- a) No-convulsivas:
 - Ausencias (pequeño mal).
 - Crisis atónicas.
- b) Convulsivas:
 - Crisis generalizadas tónico-clónicas (gran mal).
 - Crisis tónicas.
 - Crisis mioclónicas.

II.5.2.3. Crisis sin clasificar.

II.6. TRATAMIENTO.

Los principales motivos para comenzar el tratamiento comprenden: prevenir el daño cerebral, controlar las crisis y toxicidad de los fármacos, evitar las lesiones físicas o la muerte, reducir las consecuencias sociales de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. El objetivo del tratamiento es que el paciente esté libre de crisis.

La mayoría de los niños responden al tratamiento con anticonvulsivos, y se obtiene un control mediante la monoterapia; la politerapia conlleva varios problemas: 1) los fármacos compiten entre sí por los sitios de unión a las proteínas, 2) un fármaco puede aumentar la rapidez del metabolismo de otros fármacos, 3) la toxicidad de los fármacos es aditiva y 4) se dificulta el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Es Indudable que para obtener los mejores resultados se debe elegir el fármaco anticonvulsivante adecuado de acuerdo al tipo de crisis que presenta el paciente. Los anticonvulsivos más frecuentemente utilizados, incluyen carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido

valproíco, clonazepam y etosuximida por ser los fármacos con los que se tiene más experiencia y se consideran como antiepilépticos primarios con base en su efectividad; sin embargo, en la última década ha habido avances importantes en la terapéutica, ya que han aparecido nuevos medicamentos como lamotrigina, gabapentina, felbamato y vigabatrina de los que cada día se acumula experiencia sobre su efectividad en los diferentes tipos de crisis.¹²

II.7 GENERALIDADES DEL ÁCIDO VALPROICO.

II.7.1. Ácido Valproico.

El ácido valproico se utiliza en el tratamiento de varios desórdenes convulsivos. (Figura 7) Químicamente, se trata de un ácido carboxílico de cadena corta y estructuralmente no está relacionado con otros agentes antiepilépticos. A diferencia de otros fármacos antiepilépticos, los cuales son usualmente efectivos contra solo uno o dos tipos de crisis, el ácido valproico puede controlar crisis generalizadas de ausencia, crisis generalizadas tónico clónicas y crisis parciales. El intervalo terapéutico para el ácido valproico es de 50-100 mg/L.¹³

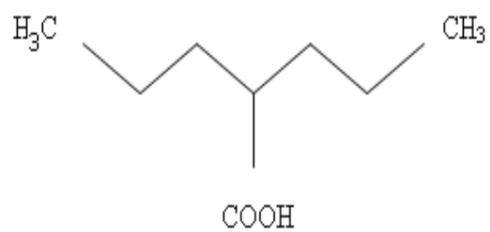


Figura 7. ¹³

II.7.2. Mecanismo de acción.

Los mecanismos mediante los cuales ejerce su acción no han sido del todo esclarecidos, ya que el medicamento ejerce acciones farmacológicas a varios niveles. Aumenta la inhibición mediada por el sistema GABAérgico, al aumentar la disponibilidad del neurotransmisor y mejora la respuesta post-sináptica a su acción. Además, bloquea los canales de sodio activados por voltaje y altera las corrientes de calcio en el tálamo

II.7.3. Propiedades Farmacocinéticas.

Las propiedades farmacocinéticas del ácido valproico han sido ampliamente estudiadas. En la Tabla I se

presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos informados en la literatura.¹⁴

II.7.3.1. Absorción y biodisponibilidad.

La vía oral es para muchos la vía mas usada por la variedad de diferentes formulaciones de ácido valproíco que existen (solución oral, jarabe, cápsulas de liberación prolongada y de capa entérica), las cuales, están actualmente disponibles en muchos países. La absorción del ácido valproico es rápida por el tracto gastrointestinal y su biodisponibilidad es completa después de su administración oral o extravascular. Las diferentes formas farmacéuticas del ácido valproico difieren solo en la velocidad de absorción, porque la biodisponibilidad es aproximadamente de uno para prácticamente todos los productos.

Después de la administración de una dosis por vía oral de ácido valproico, éste es rápidamente absorbido, alcanzando una concentración máxima a las 0.5 a 2 h para la solución oral, y de 1 a 4 h para las tabletas. Los alimentos pueden retardar la velocidad de absorción, pero no afectan el grado de absorción

II.7.3.2. Distribución.

El volumen de distribución del ácido valproico es relativamente pequeño, de 0.1 a 0.4 L/Kg de peso corporal, debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas. A concentraciones por arriba de los 80 a 100 mg/mL, el ácido valproico está del 90 a 95% unido a proteínas, principalmente albúmina. Diversos factores incluyendo la dosis y la edad, influyen en la distribución. Asimismo, el Vd puede verse incrementado conforme se aumenta la dosis, lo anterior probablemente como resultado de la saturación de unión a proteínas. En humanos, se alcanzan concentraciones en cerebro de 7 a 28% de la concentración simultánea en plasma, con niveles en líquido cefalorraquídeo de 8 a 25%. La vida media del ácido valproico es del orden de 9 a 18 horas, y no cambia después de un tratamiento crónico, pero en pacientes que toman otros antiepilépticos, la vida media se acorta de 6 a 8 h., debido a una inducción enzimática.

II.7.3.3. Eliminación.

El ácido valproico se elimina principalmente por metabolismo hepático y varios de sus metabolitos son excretado en la orina. El aclaramiento promedio

estimado a partir de numerosos estudios, se encuentra en el intervalo de 6 a 28 mL/h/Kg.

La eliminación es lenta en recién nacidos, especialmente en aquellos nacidos prematuramente. Por otro lado, los niños eliminan el fármaco a una velocidad más rápida comparada con los adultos, y por lo tanto, requieren de dosis por unidad de peso corporal más grandes, para alcanzar las concentraciones plasmáticas comparables con las observadas en adultos.¹⁵ Se ha encontrado que la depuración del ácido valproico al estado estacionario es inversamente proporcional a la edad.¹⁶

Tabla I. Parámetros farmacocinéticos del ácido valproico.

	Vd (L/Kg) ^a	t _{1/2} (h)	CL (mL/kg/h) ^b
Niños	0.15	6-8	13
Adultos	0.14 (0.1 – 0.5)	10-12	8

^a volumen de distribución aparente (Vd) y depuración (CL) puede incrementar en pacientes con insuficiencia renal e hipoalbuminemia.¹³⁻¹⁶

^b la depuración puede incrementar en pacientes que están recibiendo terapia concomitante con otros anticonvulsivantes.¹³⁻¹⁶

II.8. Poblaciones especiales.

Existen ciertas poblaciones a las cuales se les debe prestar especial atención en cuanto el monitoreo de las concentraciones de ácido valproico, tales como pacientes geriátricos, pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia renal y hepática y mujeres embarazadas.

II.8.1. Población pediátrica y geriátrica.

Los niños tienen un tiempo de vida media más corto que en los adultos y un bajo volumen de distribución y una buena depuración del fármaco, por consiguiente, es importante que se administren dosis relativamente altas de ácido valproico, carbamazepina y fenitoína, quizá a intervalos más cortos para evitar altas fluctuaciones en la concentración-tiempo del perfil.

En población geriátrica en general, se deben de empezar a administrar dosis bajas e ir incrementándola gradualmente con amplios intervalos de dosificación.¹⁷

II.8.2. Embarazo.

En mujeres embarazadas, suele incrementarse la frecuencia de las crisis convulsivas, y numerosos cambios fisiológicos ocurren durante este periodo, como: la

depuración y el volumen de distribución de fármacos es incrementada y al igual que la fracción no unida del fármaco. ¹⁸

II.8.3. Insuficiencia renal y hepática.

Muchos de los anticonvulsivantes son eliminados por metabolismo hepático y una falla renal puede tener una importante influencia en la optimización de la dosis. Si la función renal se encuentra alterada, puede haber un aumento de la fracción de fármaco libre, como resultado de una disminución de la concentración sérica de albúmina. Esto ocurre en pacientes con una depuración de creatinina menor de 10mL/min. En pacientes con falla hepática, se debe realizar un ajuste de dosis, es decir, dosis bajas y ampliar los intervalos de dosificación según los requerimientos clínicos de acuerdo al monitoreo clínico del paciente. ¹⁹

II.9. Reacciones Adversas.

- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dispepsia, que disminuyen con la utilización de comprimidos con capa entérica.
- El aumento de peso ocurre en el 30% de los pacientes, sobre todo en mujeres, probablemente a través de la disminución de la beta-oxidación de los ácidos grasos.
- Temblor, aparece sobre todo relacionado con niveles plasmáticos altos.
- Somnolencia.
- Alopecia o cambio en la consistencia del cabello.
- Raramente ocurre sedación que llega al coma conformando una encefalopatía a veces asociada a niveles altos de amonio en sangre.
- Metabólicos: Hipocarnitinemia, hiperglicemia e hiperamonemia.
- Endocrinos: Resistencia a la insulina como alteración de las hormonas sexuales: amenorrea y síndrome de ovario poliquístico.
- Dermatológico: Rash cutáneo y depresión medular.
- Hematológico: Plaquetopenia: equimosis, hematomas.
- Hepáticas. Pancreatitis.

II.10. Interacciones.

II.10.1. Efectos de otros fármacos sobre los niveles plasmáticos del AVP.

- La fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina inducen el metabolismo hepático del ácido valproico, por lo que los niveles plasmáticos pueden disminuir incluso un 50%.
- Los antiácidos, adriamicina y cisplatino, disminuyen la absorción del ácido valproico.
- Naproxeno, ácido acetilsalicílico, desplazan al ácido valproico de las proteínas plasmáticas por lo que pueden aumentar la toxicidad del ácido valproico.

II.10.2 Efectos del AVP sobre otros fármacos.

- El AVP es un inhibidor enzimático (oxidación y glucoronización) potente. De esta forma aumenta los niveles de diazepam, fenobarbital, fenitoína, etosuximida, carbamazepina y lamotrigina, también aumenta los niveles de nimodipino.²⁰⁻²³

II.11. Monitoreo Terapéutico.

El monitoreo terapéutico de fármacos involucra la medición de fármacos en fluidos biológicos, como una ayuda para el manejo de pacientes que se encuentran recibiendo terapia para el alivio o prevención de enfermedades. En los países desarrollados, la evolución del monitoreo terapéutico puede seguirse a través de tres distintas fases: los años 60's en los cuales se vio el desarrollo de los principios del monitoreo terapéutico de fármacos; los años 70's con la automatización de los métodos de laboratorio; y los años 80's cuando hubo una expansión del monitoreo terapéutico.²⁴

El monitoreo terapéutico se basa en la aplicación de principios de farmacocinética clínica, cuyo fin primordial es el asegurar un ajuste mas preciso de la dosis y una individualización de la terapia medicamentosa, a partir de la medición de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos.

El objetivo del monitoreo de fármacos es el de ofrecer un mejor cuidado del paciente mediante la individualización del tratamiento farmacológico, es decir, maximizar en el menor tiempo posible, el beneficio de los fármacos

prescritos y minimizar los riesgos de toxicidad para cada paciente en particular.

Es importante comprender la necesidad de un tratamiento individualizado, ya que la dosis usual de la mayoría de los fármacos puede tener un efecto mínimo en algunas personas, producir una toxicidad grave en otras.

Debido a las grandes diferencias individuales tanto en el intervalo terapéutico como en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, la misma dosis puede tener efectos distintos en individuos diferentes, e incluso en el mismo individuo en diferentes momentos. Al monitorear la concentración plasmática del fármaco, se pueden identificar las características propias de cada individuo y ajustar la dosis para el mismo, proporcionando una terapia efectiva sin riesgo de efectos tóxicos y/o terapéuticos.²⁵

II.11.1 Objetivos de la monitorización.

Los objetivos y alcances de la monitorización de cierto grupo de fármacos son:

- Individualizar la dosis según las características del paciente.
- Controlar la toma de medicación por parte del paciente, es decir, el cumplimiento terapéutico, lo cual resulta de gran interés en tratamientos crónicos.
- Resolver dudas terapéuticas sobre ineficacia o toxicidad de un fármaco.
- Detectar factores de riesgo para la ineficacia o la toxicidad y poder establecer pautas especiales de tratamiento.

Numerosos estudios han demostrado el beneficio del monitoreo terapéutico.²⁶⁻²⁸

Se puede concluir, que el uso apropiado de la farmacocinética clínica puede mejorar la condición general de paciente, alcanzando concentraciones plasmáticas más efectivas, seguras y que disminuye la incidencia de las reacciones adversas de los medicamentos dependientes de la dosis. Además que se minimizan las alteraciones en la absorción, distribución y

eliminación de los fármacos que muchas veces alteran la respuesta del fármaco en los pacientes.

II.11.2. Fármacos a monitorear.

No todos los fármacos utilizados en el tratamiento de patologías, necesitan ser monitoreados. En la tabla II se presentan los fármacos que deben ser monitoreados farmacocinéticamente. Existen criterios bien definidos para incluir en aquellos medicamentos que realmente lo necesitan, entre ellos son los siguientes:

II.11.2.1. El efecto farmacológico debe correlacionarse con las concentraciones séricas. Un principio básico para aplicar la farmacocinética al cuidado del paciente, es que las concentraciones séricas del medicamento se correlacionen directamente con el efecto o toxicidad del fármaco y que los márgenes efectivos o tóxico de éste, deben conocerse. Si este principio no se cumple, la medición de las concentraciones séricas no tiene ningún significado clínico

II.11.2.2. Fármacos con intervalo terapéutico estrecho. En los fármacos en los cuales la concentración sérica

efectiva y la toxicidad se encuentran cercanas, es frecuente que la dosis "habitual" puede producir intoxicaciones o reacciones adversas, que podrían poner en peligro la vida del paciente, o bien, llevar a suspender la terapia, especialmente en aquellos pacientes en la que esta alterada la eliminación, tal como se ha demostrado para la teofilina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

II.11.2.3. Cuando no existe una correlación entre la dosis y el efecto farmacológico (variabilidad interindividual).

Aquellos fármacos cuya correlación dosis administrada/concentración plasmática es muy variable entre los distintos pacientes. Ello puede deberse a la vía de administración, edad, constitución genética, inducción enzimática, hábitos y forma farmacéutica. La gran variabilidad interindividual que se observa en las concentraciones séricas de algunos medicamentos cuando se administran las dosis habituales, se refleja en la respuesta terapéutica. La gran mayoría de los pacientes responde en forma diferente a estas dosis recomendadas por el laboratorio.

II.11.2.4. Existe dificultad para valorar clínicamente la eficacia. En aquellos casos que no se puede medir directamente el efecto clínico de los medicamentos, como por ejemplo en la profilaxis de las crisis convulsivas de los antiepilépticos, es más útil ajustar la dosis midiendo la concentración plasmática de ellos.

II.11.2.5. El efecto farmacológico es difícil de medir. Cuando el efecto farmacológico o terapéutico de un medicamento no se puede medir fácilmente, es mejor dosificar el medicamento en el paciente midiendo el efecto clínico en vez de las concentraciones plasmáticas, (ej. La presión arterial para un fármaco antihipertensivo o la glicemia de medicamentos hipoglucemiantes orales).

II.11.2.6. Fármacos que exhiben una cinética dependiente de la dosis administrada.

Aquellos medicamentos que no siguen una cinética lineal o de primer orden en las cuales es imposible predecir la concentración plasmática generada por una dosis determinada, la monitorización por concentraciones plasmáticas es de gran valor para ajustar la dosis. (Ej, la fenitoína).

II.11.2.7. Factores fisiopatológicos. Los principales factores fisiopatológicos que pueden alterar significativamente la farmacocinética son principalmente aquellos que afectan al metabolismo y excreción del fármaco, tales como insuficiencia hepática, renal y cardíaca, así como la desnutrición.

En la actualidad hay una serie de fármacos en los que se considera que esta justificada la monitorización de sus niveles plasmáticos, bien de forma rutinaria o en situaciones especiales, como se observa en la tabla II.

Tabla II. Fármacos que deben ser monitoreados.

FARMACOS INCLUIDOS EN LA MONITORIZACIÓN.	
Fármacos de uso común.	Digoxina y teofilina.
Fármacos con indicación preferentemente hospitalaria.	Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina y tobramicina) y vancomicina
Fármacos con indicaciones exclusivamente hospitalarias.	Ciclosporina a y tacrolimus.
Fármacos con indicaciones exclusivamente en la consulta especializada.	
Fármacos antiepilépticos (neurología y neurocirugía).	Fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, y ácido valproico.
Psicofármacos (psiquiatría).	Antidepresivos tricíclicos, litio.
Citotóxicos (oncología).	Metotrexato.
Antirretrovirales.	Inhibidores de la proteasa.
Toxicología.	Benzodiacepinas, Opiáceos, Barbitúricos y Paracetamol.

II.12. Monitoreo Terapéutico en México.

Aún en estos días, los fármacos habitualmente se utilizan partiendo de criterios de dosis preestablecidas y ayudándose en la estrategia de "a prueba-error". Este método empírico basado en la respuesta clínica en relación con la presencia del fármaco, no es posible en todos los casos y muchas veces es necesario contar con métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente. La problemática radica en que, para muchos fármacos, la gran variabilidad interindividual que presentan en cuanto a la relación entre la dosis y la respuesta, puede hacer que el régimen de dosis instaurado no sea del todo exitoso, como puede suceder en el caso de aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico o gran variabilidad interindividual en cuanto a la farmacocinética (como lo es el ácido valproíco) o debido a que presenten una farmacocinética concentración-dependiente. En otros casos, resulta incluso difícil distinguir entre el progreso de la enfermedad y los efectos farmacológicos del fármaco. Es en estas situaciones donde el monitoreo terapéutico constituiría una parte esencial del manejo clínico de un paciente.

La contribución de la variabilidad farmacocinética hacia las diferencias en los requerimientos de dosis puede identificarse a través de la medición de la concentración de un fármaco al estado estacionario y la modificación de la dosis para alcanzar una concentración deseada, la cual se asocie con la eficacia y no con la toxicidad. Este es el principal soporte del monitoreo terapéutico, el de optimizar los resultados clínicos sobre el paciente a través del manejo del régimen de dosificación, con la asistencia de las concentraciones de fármaco medidas.

Se ha demostrado ampliamente que los beneficios del monitoreo terapéutico radica en el aumento de la eficiencia de los tratamientos, con una mas rápida ejecución de una dosis de fármaco satisfactoria, una mayor posibilidad de que se presenten menos efectos adversos y un mas pronto reconocimiento de éstos, así como el de poder detectar un incumplimiento en la terapia.²⁹⁻³⁰ Aunado a todo lo anterior, los beneficios también se pueden ver reflejados en un significativo ahorro en gastos por tratamiento y hospitalización.

En todos estos aspectos, la situación en nuestro país es muy diferente, ya que dentro de nuestros esquemas de

salud, aún no se ha introducido un servicio de monitoreo terapéutico como tal, que sea aplicado al cuidado de los pacientes, sino que en la mayoría de los casos, permanece dentro de los confines de los departamentos de bioquímica clínica, que proporcionan solo la "medición" (solamente el ensayo) y no el "monitoreo" (ensayo e interpretación clínica).

En lo que respecta a los laboratorios, el papel es solo de medir las concentraciones de los fármacos en una muestra sanguínea y referirla a un intervalo terapéutico publicado en la literatura; sin embargo, la medición de los fármacos es solo una parte del monitoreo terapéutico, ya que la función primordial de éste, es la de proporcionar una interpretación clínica por parte de expertos, y en la actualidad, no existe un recurso financiero asignado a ello. No obstante, la interpretación experta de una medición de una cierta concentración de fármaco es esencial para asegurar un completo beneficio clínico, y solo las pruebas clínicamente significativas deberían llevarse a cabo ya que los limitados fondos monetarios no deberían gastarse en mediciones analíticas, las cuales no van a ser interpretadas y que no van a asistir correctamente al

manejo del paciente, pues es bien sabido que dentro del sistema de salud existen continuas presiones para que se proporcionen los servicios al menor costo posible. Es importante reconocer que el monitoreo terapéutico es una función multidisciplinaria y que solo se podrán obtener concentraciones del fármaco clínicamente significativas cuando se logra la integración y colaboración entre médicos, enfermeras y farmacéutico.

II.13. Método analítico para cuantificar el ácido valproico en suero. (Inmunoensayo de polarización de fluorescencia).

El método analítico utilizado por el laboratorio de Química Clínica del Hospital del Niño DIF, para la cuantificación del AVP en suero, es el método de Inmunoensayo de Polarización Fluorescente, a través del analizador TDX de Abbott®.

II.13.1. Descripción del método.

El sistema TDX emplea la tecnología del inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) como se describe a continuación: la lámpara halógena de tungsteno del sistema TDX emite luz en diferentes longitudes de onda o colores, con una orientación espacial repartida al azar. Un filtro de interferencia colocado delante de la fuente luminosa deja pasar solamente la luz azul (481 – 489nm). Esta luz pasa a continuación a través de un polarizador de cristal-líquido para producir un rayo de luz azul polarizada plana. Esta luz azul polarizada plana excita el trazador o fluoróforo elevándolo a un estado de excitación. Después de la excitación, el fluoróforo vuelve al estado de equilibrio y emite una luz verde (525 –

550nm). Cuando el fluoróforo está ligado a una molécula de anticuerpo de gran tamaño, rota lentamente y la luz verde que emite se encontrará en el mismo plano que la luz azul de excitación, manteniéndose la polarización. Por el contrario, cuando el fluoróforo tiene libertad para rotar la luz verde que emite está en un plano diferente que la luz azul de excitación y se pierde la polarización. Debido a las propiedades de rotación de las moléculas en solución, el grado de polarización es directamente proporcional al tamaño de la molécula. La polarización aumenta a medida que el tamaño molecular aumenta.

31-33

II.14. ANTECEDENTES.

El monitoreo terapéutico de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos se utiliza rutinariamente para guiarse en el ajuste de dosis bajo varias situaciones clínicas: 1) en pacientes cuyas crisis no son óptimamente controladas, a pesar de contar con una dosis aparentemente adecuada, 2) cuando se observa toxicidad, 3) por sospecha de interacciones con otros fármacos y/o 4) para detectar falta de cumplimiento terapéutico.¹⁵

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos, surgió en los años 50's y en muchos países ha sido aplicada desde los años 60's. Es así que, los estudios farmacocinéticos de fármacos antiepilépticos empezaron a finales de los años 50's y a principios de los 60's, donde se relacionaron los niveles séricos de la fenitoína y el fenobarbital para el control de las crisis.²⁰

Al pasar el tiempo, fue estableciéndose para algunos fármacos una correlación entre concentraciones y

respuesta, la cual resulta de suma utilidad para la optimización de los tratamientos farmacológicos, de modo que la monitorización de concentraciones de fármacos se ha convertido en un sistema de control de la terapéutica, que puede definirse como un proceso en el cual se utilizan los datos de las concentraciones de fármacos, medidas en algún fluido biológico, que junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, permite optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes específicos. Bajo este contexto, en Canadá en el año de 1990, Gardner y Hardy realizaron un estudio a través del cual encontraron que el monitoreo terapéutico demostró ser costo-efectivo cuando las concentraciones séricas de los fármacos son utilizadas con una base farmacocinética, cuando los fármacos monitorizados muestran una fuerte correlación entre la concentración sérica y el resultado terapéutico, y cuando el programa ha sido bien aceptado por el personal profesional dentro de la institución.³⁴

La habilidad para medir las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos, y el amplio uso de este procedimiento, ha mejorado marcadamente el tratamiento dado a los pacientes con epilepsia durante

las 3 décadas pasadas. El monitoreo de las concentraciones séricas de fármacos antiepilépticos, es necesario para la óptima terapia de las crisis, debido a que los efectos tóxicos y terapéuticos de estos fármacos son mejor relacionados con las concentraciones séricas que con la dosis administrada. El monitoreo parece tener un mayor impacto sobre la mejora de la efectividad y seguridad de la terapia con fármacos anticonvulsivos. Existen evidencias para muchos fármacos de que el uso de las concentraciones séricas rutinarias, esta asociado a un mejoramiento en la respuesta terapéutica. Gram et al.³⁵, demostraron en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, en pacientes con ataques epilépticos, que ajustando la dosis de ácido valproíco de modo de alcanzar concentraciones séricas promedio de 43.3mg/L., se controlaba mejor la frecuencia de las convulsiones que cuando se obtenían valores más bajos. Estudios similares se han encontrado con la teofilina,³⁵ los antidepresivos tricíclicos.³⁶

Se sabe también, que el uso de las dosis habituales, aún en poblaciones homogéneas, resultará en una gran diferencia en las concentraciones plasmáticas entre los paciente que reciben el fármaco. Estas diferencias se

explican por la gran variabilidad interindividual en la farmacocinética. De un estudio de 100 pacientes, en el cual administro tobramicina de acuerdo a un esquema de dosificación, y en el cual se tomaba en cuenta el peso del paciente y la función renal para tratar neumonías por gram negativos, demostraron que las dosis calculadas para cada paciente dieron mejores resultados cuando la concentración promedio alcanzo valores de 5-7 mg/mL. Sin embargo, solo el 50% de los pacientes alcanzó este intervalo.³⁷

Cabe hacer mención, que las concentraciones al estado estacionario son los valores mas apropiados para aquellos fármacos que se utilizan en tratamientos de procesos patológicos crónicos.

Actualmente, en países desarrollados, la monitorización de fármacos esta considerada por muchos clínicos como una parte rutinaria de la practica clínica habitual.

Estudios realizados en países desarrollados han observado que la toxicidad asociada a digoxina, teofilina y aminoglucósidos era menos cuando la dosificación se realizaba sobre la base de los resultados de

monitorización. Otros estudios han demostrado una reducción en la dosis acumulada de aminoglucósidos junto a una disminución de la estancia hospitalaria o un aumento en el número de pacientes controlados con antiepilépticos cuando en el seguimiento de los pacientes se han incluido la monitorización sérica de las concentraciones de los fármacos.³⁸⁻³⁹

Botha y cols, encontraron en un estudio un incremento del 55% en el número de pacientes pediátricos con epilepsia clínicamente controlados, al incorporar a la monitorización farmacológica los principios farmacocinéticos.⁴⁰

El ácido valproico, es un fármaco importante para el tratamiento de la epilepsia infantil debido a su amplio espectro terapéutico. Para la mayoría de los fármacos antiepilépticos, la concentración plasmática debe ser monitoreada durante el tratamiento de la epilepsia, lo anterior se recomienda debido a que su uso en pacientes pediátricos es complicado por la marcada variabilidad en la relación entre las concentraciones séricas y la dosis. Para utilizar el ácido valproíco más efectivamente, se deben de utilizar regimenes de dosificación

individualizados, y esto puede lograrse a través de la utilización de parámetros farmacocinéticos individualizados, lo que se consigue a través de la farmacocinética clínica.⁴¹

La farmacocinética clínica es una disciplina de reciente desarrollo en nuestro país, en este sentido, existen muy pocos estudios farmacocinéticos en población mexicana, más aún en su población pediátrica. A la fecha, se pueden citar algunos trabajos relacionados con la farmacocinética a través del monitoreo terapéutico, tal como el denominado Monitoreo clínico farmacológico de los niveles séricos de vancomicina en pacientes pediátricos.⁴² El estudio permitió documentar que de los niveles medidos en los pacientes pediátricos, solo el 17% presentó niveles terapéuticos, mientras que cerca de la mitad de los pacientes se encontraron por arriba de los niveles considerados como terapéuticos, aumentando la posibilidad de toxicidad por este fármaco. Este trabajo reforzó la idea de medir niveles séricos del fármaco y ajustar la dosis de aquellos pacientes con alto riesgo de toxicidad. Se puede citar también el estudio denominado Relación entre variables clínicas y biológicas y parámetros farmacocinéticos de cloramfenicol en pacientes

pediátricos con sepsis, realizado en el Hospital Infantil de México, en el cual concluyen que los factores clínicos y biológicos pueden influenciar significativamente la disposición del cloramfenicol en los pacientes pediátricos con sepsis y por lo tanto debe ser considerado en un programa de diseño de regímenes de dosificación.⁴³ Se encontró otro estudio de niveles plasmáticos de fenitoína y farmacocinética de Michaelis-Menten, en población pediátrica mexicana, donde concluye que el porcentaje de concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico es bajo, por lo que se recomienda la realización de monitorear el fármaco.⁴⁴

Respecto al ácido valproico, se encontró solo un estudio publicado y realizado en población pediátrica mexicana, el cual concluyó que solo el 46.4% de los pacientes se encontraba dentro del intervalo terapéutico y 18.3% con niveles tóxicos y por consiguiente presentaron reacciones adversas al medicamento, el 35.2% fueron niveles subterapéuticos, y que la edad, peso y administración concomitante con otros antiepilépticos no tienen influencia en las concentraciones plasmáticas del fármaco.⁴⁵ Diversos estudios justifican la aplicación de la Farmacocinética Clínica tanto en beneficio del paciente como en lo que a costo- efectividad se refiere.⁴⁶⁻⁴⁸

III. JUSTIFICACION.

Desde 1967, el ácido valproico ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de epilepsias generalizadas. Además ha demostrado una eficacia similar a la fenitoína y carbamazepina en cuadros de convulsiones tónico-clónicas. Por otra parte, al ser bien tolerado proporciona una adecuada relación riesgo-beneficio, favoreciendo su inclusión en los protocolos terapéuticos diseñados para el control de las diferentes clases de epilepsia. No obstante, la importante variabilidad farmacocinética interindividual del ácido valproico aconseja realizar un seguimiento del tratamiento mediante la determinación de niveles plasmáticos para garantizar su efectividad y evitar la aparición de reacciones adversas. ⁽³⁹⁾

En México, el Hospital del Niño DIF-Hidalgo es uno de los hospitales donde se lleva a cabo la medición de niveles séricos de diversos fármacos, entre ellos el ácido valproico. La medición de niveles se realiza en pacientes hospitalizados y de consulta externa, a través del Servicio del Laboratorio de Química Clínica. Es importante mencionar que al tratarse de un Hospital especializado de tercer nivel que atiende a pacientes provenientes de

todos los municipios del estado, el número de datos correspondientes a concentraciones séricas medidas son numerosos, y como se sabe, el poder contar con una gran cantidad de datos, permite alcanzar una mayor aproximación de la descripción de los parámetros que se pretenden evaluar.

Sin embargo, a pesar de que se realiza una gran cantidad de mediciones, se trata de solamente cuantificaciones de concentración de fármaco en suero, el cuál solamente se utiliza, por parte de los médicos, como un parámetro empírico para realizar un "ajuste de dosis".

El caracterizar farmacocinéticamente a la población pediátrica del hospital, permitirá proponer alternativas en cuanto a la recomendación para ajuste de dosis; así mismo, el análisis de los datos de niveles séricos de ácido valproico permitirá establecer si la medición de éstos se está llevando a cabo adecuadamente.

IV. HIPÓTESIS.

Aunque el foco primordial del tratamiento de la epilepsia siempre está en la respuesta clínica del paciente, más que en una medición de laboratorio, en algunas circunstancias es necesaria la medición de las concentraciones de ácido valproico, de modo que, si se está dosificando y midiendo los niveles séricos de ácido valproico de manera correcta, entonces no es necesario proponer el ajuste de dosis a través de la aplicación de parámetros farmacocinéticos y no se están gastando recursos monetarios injustificados.

V. OBJETIVO GENERAL.

Analizar y caracterizar farmacocinéticamente el ácido valproico a partir de los niveles séricos medidos en pacientes del Hospital del Niño DIF, durante el periodo enero a diciembre de 2006

V.I. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1.- Estimar los parámetros farmacocinéticos de depuración y tiempo de vida media de ácido valproico de estudio de acuerdo a una cinética de primer orden modelo monocompartimental.

2. Realizar el análisis de la variabilidad interindividual en la población de estudio que recibió terapia con ácido valproico.

3. Comparar las concentraciones plasmáticas observadas contra las estimadas a través de la aplicación de los parámetros farmacocinéticos calculados para la población.

VI. METODOLOGÍA.

- **TIPO DE ESTUDIO:** Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

a. Pacientes.

- Todos los expedientes de pacientes (ambulatorios u hospitalizados) de 2 a 16 años de edad, que recibieron terapia prolongada con ácido valproico a los cuales se les midieron niveles séricos al estado estacionario.
- Pacientes en cuyo expediente se encontró la disponibilidad de información precisa en cuanto a los datos demográficos, estado clínico y detalles de la medicación concomitante, incluyendo dosis, tiempo de administración y duración de la terapia.

- Pacientes a los cuales se les administró ácido valproico solo para el tratamiento de crisis convulsivas.

b. Concentraciones plasmáticas.

- Concentraciones plasmáticas en situación de estado estacionario.*
- Concentraciones inferiores a 50 mg/L, y concentraciones superiores a 100 mg/L.

* Se asumió como estado estacionario en cualquier paciente el cual haya recibido la dosis del fármaco por al menos 2 semanas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

a. Pacientes.

- Presencia de insuficiencia renal o hepática y presencia de desnutrición en cualquier nivel y que se encontró documentada.

b. Concentraciones plasmáticas.

- Concentraciones plasmáticas que no se encontraron en situación de estado estacionario.

▪ **RECOLECCIÓN DE DATOS.**

a) Selección de individuos y tamaño de muestra.

La selección se llevó a cabo de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión indicados. Se revisaron los expedientes de los pacientes, así como las fichas de medición de niveles séricos del ácido valproico, proporcionados por el Laboratorio de Química, durante el periodo enero-diciembre de 2006.

b) Modelo farmacocinético.

Para llevar a cabo el análisis farmacocinético de los datos a partir de los valores de concentraciones plasmáticas de la población en estudio, éstos se ajustaron a un modelo monocompartamental cinética de primer orden.

Estimación de los parámetros farmacocinéticos.

- **Cálculo de depuración de ácido valproico.**

El cálculo de la depuración (CL) se realizó a través de la aplicación de un valor de concentración plasmática al estado estacionario (la cual se obtuvo una vez consultada la historia clínica del paciente), mediante la ecuación 1.

Ecuación 1.

$$CL = [F(D/\tau)]/Cp_{ee}$$

Donde: F = 1 Biodisponibilidad del 100% para cualquier formulación.

D = Dosis administrada

τ = intervalo de dosificación

Cp_{ee} = concentración plasmática al estado estacionario.

Con el modelo farmacocinético mencionado y a través de la ecuación 1, se obtuvo el valor promedio de CL de

ácido valproico (\pm D.E.) emanado de la población de estudio, y asumiendo una concentración blanco de 75 mg/mL, se sustituyó en la ecuación 2.

Ecuación 2.

$$\text{Dosis} = \text{Cp} * \text{CL} \text{ (prom } \pm \text{ D.E.)}$$

La ecuación 2 permitió proponer una nueva dosis (mg/día/kg) para administrar a los pacientes que se encuentren recibiendo terapia con ácido valproico, bajo la primicia de que esto se hace a partir de la caracterización de población pediátrica del hospital.

▪ **Cálculo de tiempo de vida media.**

La obtención del valor del tiempo de vida media, se realizó aplicando la ecuación 3. El valor del volumen de distribución, se obtuvo aplicando el dato poblacional de 0.15 L/Kg de peso corporal, que correspondió al volumen de distribución del ácido valproico en pacientes pediátricos.

Ecuación 3.

$$t_{1/2} = [0.693 (V_d)]/CL$$

Donde: **Vd** = Volumen de distribución aparente.

CL = Depuración de ácido valproico.

d) Análisis de la variabilidad interindividual.

Con los datos demográficos de los pacientes, la dosis administrada y los parámetros farmacocinéticos individualizados, se construyeron gráficos a los cuales se les realizó un análisis de regresión aplicando el software Microsof Excel ®

e) Comparación entre concentración plasmática observada y estimada.

Asumiendo una cinética de primer orden modelo monocompartimental, se realizó la comparación de las concentraciones plasmáticas observadas contra las estimadas a través de la aplicación de la ecuación 1, sustituyendo en ésta, un valor de $C_{p_{ee}}$ (estimada) de 75 mg/L, y se construyo un gráfico mediante análisis de regresión aplicando el software Microsof Excel ®.

VII. RESULTADOS.

VII.1. Selección de individuos y tamaño de muestra.

Se revisaron expedientes de 260 pacientes durante el periodo de estudio (enero-diciembre 2006). De acuerdo a los criterios de inclusión: pacientes de 2 a 16 años de edad que se encontraron recibiendo terapia con ácido valproico y en cuyo expediente se encontró la disponibilidad de información en cuanto a los datos demográficos. Tras la revisión se encontró que a solo 152 pacientes se les midieron niveles séricos de ácido valproico al estado estacionario, éstos constituyeron la población a estudiar. El 90% de las prescripciones de ácido valproico fue para crisis convulsivas parciales complejas. De la población en estudio (n=152), 64 pacientes correspondieron al género masculinos y 88 al género femenino. Tras la revisión de los expedientes el 9.1% de los pacientes presentó reacciones adversas al medicamento, las cuales fueron somnolencia, cefalea, vómito, gastritis y las más severas fueron leucopenia y plaquetopenia.

VII.2. Modelo farmacocinético y estimación de los parámetros farmacocinéticos.

En la Tabla V, (Apéndice 1) se presentan los datos antropométricos de la población en estudio, así como los valores de las concentraciones séricas medidas al estado estacionario y los parámetros farmacocinéticos calculados de ácido valproico. A partir de éstas y aplicando las ecuaciones 1, 2 y 3, descritas en la metodología, se calcularon los parámetros farmacocinéticos de tiempo de vida media, volumen distribución y depuración del fármaco, ajustados a un modelo compartimental.

VII.3. Análisis de la variabilidad interindividual.

A partir de los datos demográficos de los pacientes, la dosis administrada y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individualizados se construyeron gráficos para analizar la variabilidad interindividual, se puede observar que para una misma dosis la respuesta farmacológica es diferente para cada paciente.

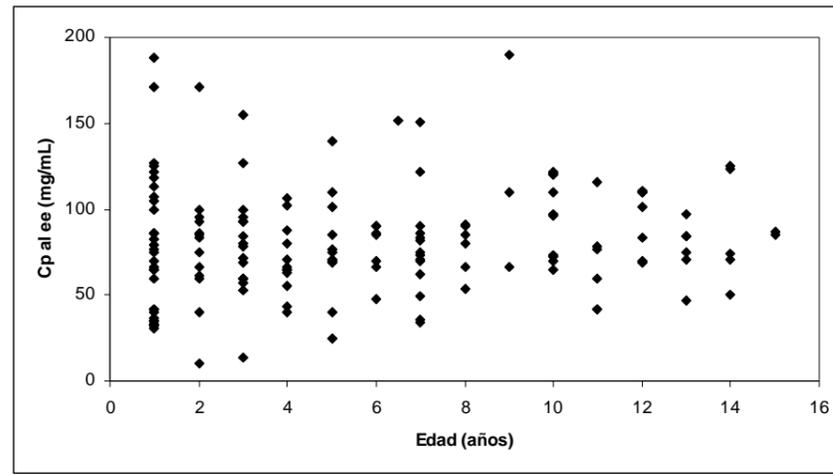


Figura 8. Relación de la concentración plasmática con respecto a la edad de la población en estudio ($r=0,1002$).

En la figura 9 se presenta la relación entre la concentración sérica medida con respecto a la dosis administrada en mg por kg de peso corporal. Las líneas horizontales marcan el intervalo terapéutico usualmente aceptado para el AVP.

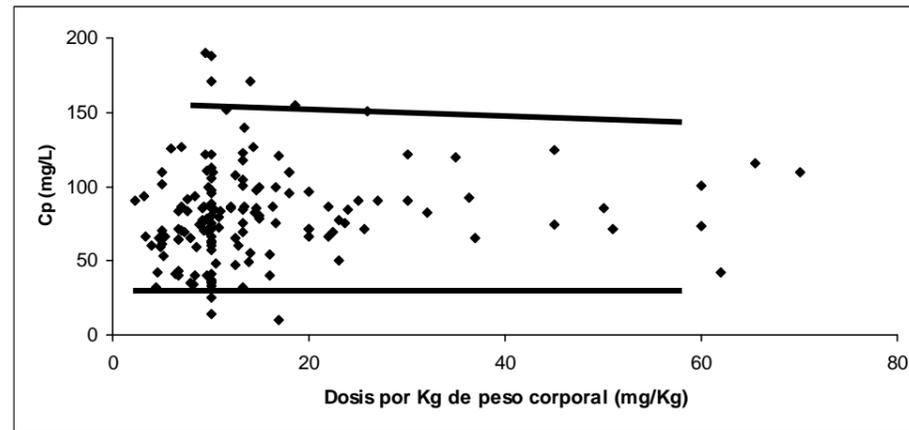


Figura 9. Relación de la concentración plasmática con respecto a la dosis administrada en mg por Kg de peso corporal ($r=0,1418$).

En la figura 10, se observa la relación de la depuración del ácido valproico con respecto a la edad de la población en estudio.

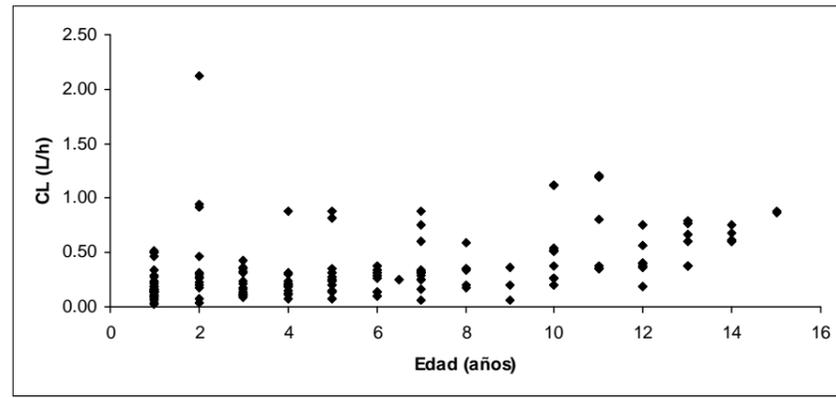


Figura 10. Relación de la depuración del ácido valproico con respecto a la edad de la población en estudio ($r=0,4321$).

De los 152 expedientes revisados, se encontró que 90 pacientes recibieron monoterapia y 62 pacientes politerapia para el tratamiento de las crisis convulsivas. Los fármacos involucrados en la politerapia fueron fenobarbital, fenitoína, vigabatrina, topiramato, lamotrigina, clonazepam y carbamazepina. Tomando como base lo anterior se realizó una comparación con la finalidad de establecer diferencias entre los parámetros farmacocinéticos como se muestra en la tabla III.

Tabla III. Valores de depuración y tiempo de vida media del ácido valproico obtenidos a partir de la revisión de los expedientes de los pacientes del Hospital del Niño DIF-Hidalgo.

	CL ± DE p<0.05 (mL/Kg/h)	t ½ (h)	Nº de expedientes
Politerapia	19.11± 1.99	8.09 ± 0.88	62
Monoterapia	18.52± 1.89	7.69 ± 1.42	90
Poblacional ¹⁴	13 mL/Kg/h	6-12	

Se realizó el cálculo de los parámetros farmacocinéticos por grupos de edad, para establecer alguna variación entre lo reportado en la bibliografía y la población de estudio. (Tabla IV)

Tabla IV. Parámetros farmacocinéticos de ácido valproico calculados por grupos de edad de la población estudiada.

Edad (años)	CL ± DE p<0.05 (mL/Kg/h)	t_{1/2} (h)	Nº de expedientes
2-4	0,25 ± 0,06	7,01 ± 1,05	73
5-7	0,32 ± 0,07	8,06 ± 2,21	34
8-10	0,42 ± 0,12	7,99 ± 1,32	19
11-13	0,57 ± 0,12	9,80 ± 3,29	19
14-16	0,71 ± 0,08	6,62 ± 1,26	7

En la figura 11, se observa la relación de la concentración plasmática del ácido valproico observada con respecto a la concentración plasmática calculada a partir de los parámetros farmacocinéticos calculados de la población en estudio.

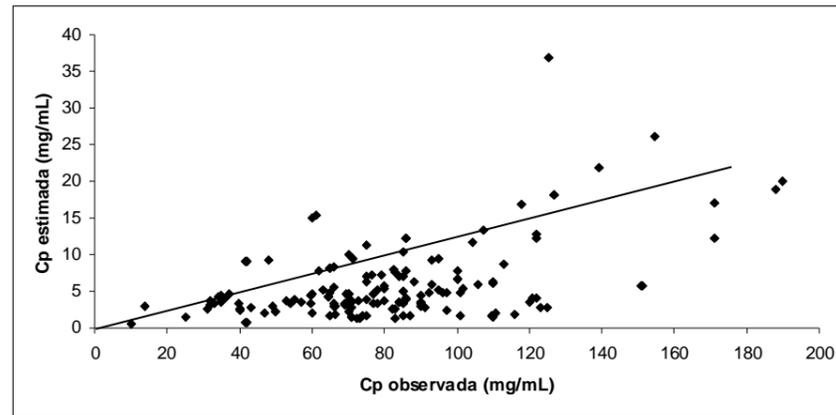


Figura 11. Relación de la concentración plasmática del ácido valproico observada con respecto a la concentración plasmática calculada ($r=0,5242$).

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La revisión de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico medidas en el laboratorio de Química Clínica del Hospital del Niño DIF-Hidalgo, durante el periodo de estudio (enero-diciembre 2006), permitió documentar que, de los niveles séricos de ácido valproico medidos en pacientes de 2-16 años (n=152) con crisis convulsivas, solo el 50% se encontraban dentro del intervalo terapéutico; es decir, sola la mitad de la población en estudio presentó niveles terapéuticos.

La figura 8 demuestra la amplia variabilidad de la respuesta farmacológica, en cuanto a los niveles alcanzados a las diferentes edades de la población estudiada, indica que la edad no es un factor que influya sobre las concentraciones plasmáticas del ácido valproico, es decir, la edad no esta en función de la concentración plasmática. La prueba de $F(\alpha=0.05)$ mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa, es decir los niveles séricos de ácido valproico obtenidos son independientes de la edad del paciente. También se observa que cuando se administra una misma dosis de fármaco a diversos pacientes se alcanza

una concentración sérica diferente, del mismo modo para una misma concentración de fármaco, los efectos pueden ser distintos, así, en unos casos puede presentarse efectos tóxicos, otros tendrán una mejoría en sus síntomas y, en algunos no habrá respuesta.

Se observó que no existe relación directa entre la dosis administrada y la concentración plasmática obtenida, por lo que las concentraciones séricas de ácido valproico no cambian en proporción a la dosis, sino que un incremento en la dosis puede provocar un aumento desproporcional de la concentración sérica. La prueba de $F(\alpha=0.05)$ demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa, es decir la dosis administrada de ácido valproico es independientes de las concentraciones plasmáticas obtenidas. Lo anterior, sirve como base principal, para proponer a los médicos del hospital, el llevar a cabo la monitorización e individualización de la terapia haciendo uso de los parámetros farmacocinéticos.

Este trabajo permitió documentar que el 50% de los pacientes presentaron niveles terapéuticos, el 30% se

encontró con niveles tóxicos y el otro 20% con niveles subterapéuticos, como se observa en la figura 9.

Al realizar la comparación entre la concentración plasmática observada vs la estimada representada en la figura 11, se encontró una baja correlación ($r=0,5242$), lo que concuerda con la figura 9, donde se relaciona la dosis administrada con respecto a la concentración plasmática alcanzada, donde se observó que el 50% de los pacientes no se encontraban dentro del intervalo terapéutico, lo que probablemente puede traducirse como falla terapéutica en el control de las crisis convulsivas. La prueba de $F(\alpha=0.05)$ mostró que no existe diferencia estadísticamente significativa, es decir la concentración plasmática observada es independiente de las concentraciones plasmáticas estimada.

Al realizar los cálculos de los parámetros farmacocinéticos, en pacientes que se encontraron con monoterapia y politerapia presentados en la tabla IV, se observó que en la población estudiada, la depuración está aumentada con respecto a lo reportado por otros autores. El tiempo de vida media concuerda con lo reportado en la bibliografía.¹³⁻¹⁵

Del total de la población estudiada, el 48% (n=73) estuvo representada por niños de 2 a 4 años de edad y el 22.4% de 5 a 7 años de edad. Estos dos grupos representan el mayor porcentaje de pacientes que son tratados con AVP para el manejo de crisis convulsivas en el Hospital del Niño DIF-Hidalgo. No obstante los valores de depuración y tiempo de vida media muestran diferencias, debido a la variación del metabolismo entre los grupos de edad. El tiempo de vida media que puede ser tomado en consideración para el diseño de regimenes de dosificación de dosificación varia de 7.01 ± 1.05 h para niños de 2-4 años y de 8.06 ± 2.21 para niños de 5-7 años. Lo anterior concuerda con datos poblacionales que indican una variación del tiempo de vida media de 6-12 h.¹³⁻¹⁴

La farmacocinética clínica y como consecuencia el monitoreo terapéutico, no es una actividad claramente reconocida dentro de la Farmacia Clínica, debido a que no ha tenido un nivel de desarrollo dentro de los hospitales en México. Para el caso del ácido valproico se ha documentado que los pacientes pediátricos pueden estar en alto riesgo de ser sobredosificados, así como previos estudios de ácido valproico en otros países, han

mostrado una amplia variabilidad interindividual en los niveles séricos en adultos y niños.¹⁴⁻¹⁹

El monitoreo terapéutico, en nuestros días es necesario en el manejo de fármacos que tienen estrecho margen terapéutico, polifarmacia y alto riesgo de reacciones adversas a los medicamentos. Tal monitoreo supone una serie de acciones coordinadas desde el momento en la toma de muestra y medición de la misma, y en la integración de la información para disponer una acción terapéutica, es decir, requiere de una acción multidisciplinaria integrada que lleva a una mejor calidad de la atención con menos costos.

Con lo que respecta a la toma de muestras, se pudo observar, que ésta no se está llevando a cabo de manera correcta, porque se solicita la medición del nivel sérico del fármaco, después de haberlo administrado al paciente, y no dejan pasar las 3 vidas medias que necesita el fármaco para alcanzar el estado estacionario, para que estas mediciones puedan ser reales, por lo que se recomienda para el ácido valproico medir niveles séricos, cuando hayan pasado por lo menos 3 tiempos de vida media y así tener un valor cuantificable. En

diferentes estudios se ha demostrado ampliamente que los beneficios del monitoreo terapéutico radican en la eficiencia de los tratamientos y una mayor posibilidad de que se presenten menos reacciones adversas, así como poder detectar incumplimiento terapéutico.²⁵⁻³⁰

En cuanto al laboratorio, solo realiza las mediciones de los fármacos antiepilépticos, y no lleva a cabo un monitoreo terapéutico como tal, por lo que se debe de reflejar la concientización de la importancia de monitorizarlos por parte de los farmacéuticos del hospital.

Se observó que no hay un control en la determinación de los niveles séricos de los fármacos, cosa que es sumamente importante. Para realizar un análisis farmacocinético fiable, es necesario que la concentración obtenida sea segura y cuantificable en beneficio del paciente, para mejorarle la calidad de vida en lo posible.

Con lo que respecta a las reacciones adversas que se presentaron fueron somnolencia, vómito, cefalea, gastritis, hiperplasia gingival, leucopenia y plaquetopenia,

estas fueron relacionados porque dos de los pacientes tenían niveles séricos supraterapéuticos

La farmacocinética clínica es una disciplina que en México debe alcanzar una difusión considerable, con servicios de gran proyección y actividad asistencial e investigadora, es de recalcar, la importancia que tiene esta disciplina para la proyección clínica del farmacéutico de hospital. Se necesita la concientización por parte de los farmacéuticos, teniendo en cuenta que la Farmacocinética Clínica es la única actividad de la Farmacia Clínica que no se realiza dentro de los Servicios Farmacéuticos del hospital. Por lo que se necesita de una mayor integración y participación del farmacéutico.

IX. CONCLUSIONES.

Con la realización de este estudio se concluye lo siguiente:

1. El porcentaje de pacientes que se encontraron dentro del intervalo terapéutico fue del 50%, con niveles tóxicos el 30% y el 20% con niveles subterapéuticos.
2. La edad y el peso no son factores que influyan sobre las concentraciones plasmáticas del ácido valproico.
3. Existe una amplia variabilidad y baja correlación entre la concentración del ácido valproico medida y la concentración calculada a través de la aplicación de parámetros farmacocinéticos individualizados.
4. Se observó que es muy frecuente que la toma de muestra no se realiza en el tiempo adecuado (estado estacionario).

5. Se encontró una gran variabilidad interindividual en los niveles séricos del ácido valproico tras administrar una misma dosis.
6. Hay nulo monitoreo terapéutico sobre la evolución clínica de los pacientes durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos.
7. Se observó una falta de control en la toma de muestras por parte del médico y enfermeras.

X. RECOMENDACIONES.

1. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas del ácido valproico, una vez que se ha alcanzado el estado estacionario.
2. Que el laboratorio del hospital, elabore protocolos de toma de muestras para determinación de niveles séricos de los fármacos antiepilépticos.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cárdenas, R. H.L., Cortés, A. AR. Aspectos biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos. 1ª ed. Colección Libros de Texto. Universidad Autónoma Metropolitana; 1996.
2. Shargel, L. and Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 4th ed.. McGraw-Hill/Appleton & Lange; 1999.
3. Bauer, LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. 1st ed.. Mc Graw-Hill; 2001.
4. Winter, M.E. Basic Clinical Pharmacokinetic. 2ª ed. Díaz de Santos; 1994. 7-100.
5. Rowland, M. and Tozer, T.N. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. Williams & Wilkins. Philadelphia PA; 1995.
6. Langley, LL., Telford IR., Christensen JB. Dynamic anatomy and physiology, 4 ed.. New York. Mc Graw Hill; 1974.
7. Ronald, D., Schoenwald. Pharmacokinetic principles of dosing adjustments. Understanding the basics. CRC Press. Washington.
8. Acharya, J.N., Wyllie., Lüders Ho, et al. Seizures symptomatology in infants with localization related epilepsy. Neurology 1997;48):189-96.

9. García, V.A. Martínez., MD. Y Rubio, DF. En: La epilepsia como problema de salud pública. México. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología 1997; 1-24.
10. Zarranz., Imirizaldu J.J. Epilepsias. En: Farreras P, Rozman C (eds.). Medicina Interna. 145ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1406-1423.
11. Commission on Clasification and Terminology of the Internacional League Against Epilepsy. Proposal for revised classification os epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30:389-99.
12. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Healt and Clinical Excellence; October 2004.
13. Bialer, M., Hussein, Z., Raz, I., Abramski O., Herishanu, Y., Pachys, F. antiepileptic drug pharmacokinetics. Ther Drug Monit 2000;22:127-30.
14. Zaccara, G., Messori A., Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacokinet 1995;15:367-89.
15. Yukawa, E. Optimisation of antiepileptic drug therapy. The important of serum drug

- concentration monitoring. Clin Pharmacokinet 1996;31(2):120-30.
16. Lennart, G., Karl, W., Kurt, E., Helga, Flachs., Annelise, W. Valproate sodium: a controlled clinical trial including monitoring of drug levels. Epilepsia 1997;18(2):141-48.
17. Alison, H., Thomson and Martín JB. Pharmacokinetic Optimization of Anticonvulsant therapy. Clin Pharmacokinet 1992;23(3):216-30.
18. Imtiaz, A., Choonara and Anders Rane. Therapeutic drug monitoring anticonvulsivants. State of the art. Clin Pharmacokinet 1990;18(4):319-328.
19. Gugler, R., Mueller, G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. Br J Clin Pharmacol 1978;5:441-6.
20. Ensom, M.H., Davis, GA., Cropp CD. Clinical Pharmacokinetic in the 21st century. Does the evidence support outcomes? Clin Pharmacokinet 1998;34(4):265-79.
21. Rho, J.M., Sankar, R. The pharmacologic basis of antiepileptic drugs action. Epilepsia 1999;40(11):1471-78.

22. Davis, R., Peters, D.H., Mc Tavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994;47:332-342.
23. Elices, E., Arroyo S. Acido valproico. En: *Efectos adversos e interacciones de los fármacos antiepilépticos*. Ed. G. Cruz-Campos, FJ. Vadillo. Editorial NILO. Madrid 2000:65-81.
24. Schumager, G.E. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1st ed. Norwalk (NE) Appleton & Lange; 1995.
25. Diers, M.H., Mackinchan J., Bottorf M. Taylor W. *Therapeutic Drug Monitoring: A guide to clinical application*. Abbott Laboratories 1987.
26. Shenfiel, GM. *Therapeutic Drug Monitoring Beyond*. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ;(46):93-94.
27. Blanco, B., García S. Valproate population pharmacokinetics in children. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1999; (24):73-80.
28. Weinberger, M. Theophylline for treatment of asthma. *Journal Pediatric* 1978; 92:1-7.
29. Neels, H. M., Sierens, A. C., Nelelaerts, K., Scharpés, S.L., *Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 42(11): 1228-1255.

30. Dasgupta, A. Clinical utility of free drug monitoring. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002; 40:986-993.
31. Evans, W.E., Oellerich M., *Monitorización de fármacos: Guía Clínica*. Abbott Laboratorios. 1985.
32. Jolley, M.E. Fluorescence polarization immunoassay for determination of therapeutic drug levels in human plasma. *J. Anal Tox.* 1981; 5:236-40.
33. Jolley, M.E. Stroupe, S.D., Schwenzer K.S., et al. Fluorescence polarization immunoassay III. An automated system for therapeutic drug determination. *Clinical chemistry* 1981; 27:1575-9.
34. Gardner, D.M., Hardy BG. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Can J Hosp Pharm* 1990;43(1):7-12, xii.
35. Gram, L., Flachs, H., Wurtz-Jorgensen A., Parnas, J., Anderson, B. Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1979; 20:303-312.
36. Kragh-Sorensen P., Hansen, C.E, Baastrup, P.C., Hvidberg, Ef. Self inhibiting action of nortriptyline's antidepressive effect at high plasma nivel. *Psychopharmacologic (Berlin)* 1976; 45:305-312.

37. Moore, R.D., Smith, Cr., Lietman P.S. Association of aminoglycoside plasma level with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77:657-663.
38. Ried, L.D., Horn, JT, McKenna DA. The drug monitor. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reaction: a meta-analysis in. *Clin Pharmacokinet* 1990 ;12:72-8.
39. Duhme, DW., Greenblett, DJ., Koch-Weser, J. Reduction of digoxin toxicity associated with measurements or serum levels. *Ann Intern Med* 1974; 80:516-19.
40. Botha, J., Bobat, RA., Moosa, A. Et al. Therapeutic drug monitoring in a pediatric epilepsy clinic. *S Afr Med J.* 1990;77:511-14.
41. Jiang, D., Wang, L. Population pharmacokinetic modelo of valproate and prediction of valproate serum concentrations in children with epilepsy. *Acta Farmacológica Clínica.* 2004; 25(12):1576-83.
42. Nandí, LE., Ramírez, LE., Avila, FC. Monitoreo clínico farmacológico de los niveles séricos de vancomicina en pacientes pediátricos. *Rev Inv Clín* 2003; 55(3):276-80.

43. Lugo, GG., Lares, Al., Pérez, GM., Pérez, AG., Mejía, CL. Relationship between clinical and biologic variables and chloramphenicol pharmacokinetic parameters in pediatric patients with sepsis. *Ann Pharmacotherapy* 2000;34(3):393-7.
44. Robles, P. AL., Niveles Plasmáticos y Farmacocinética de Michaelis-Menten, en Población Pediátrica Mexicana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C*, 2007;28(002):42-47.
45. Reyes, PH., Jung CH., Argüelles CF. Therapeutic Drug Monitoring of valproic acid in Mexican children. *Proc West. Pharmacology Soc.* 2006;49:157-59.
46. Tonkin, Al., Bochner, F. Therapeutic Drug Monitoring and Patient outcome: a review of the issues. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27:169-174.
47. Bertino, JS., Booker, LA., Frank, PA., Jenkins, PL. Risk factors for aminoglycoside associated nephrotoxicity in patient dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Disease* 1993; 167: 173-179.
48. Crist, KB., Nahata ,Mc., Eddy, J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalisation. *The Drug Monitoring* 1990; 12:419-26.

XIV. GLOSARIO DE TERMINOS.

Absorción: paso de un principio activo desde el exterior de organismo a la circulación.

Acumulación: situación que resulta cuando la cantidad de medicamento que llega al cuerpo a uno de sus compartimentos durante un intervalo temporal excede la cantidad que es eliminada durante el mismo periodo.

Biodisponibilidad: medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación o producto medicamentoso que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso. La biodisponibilidad se puede expresar en relación a la administración intravenosa del principio activo o a la administración por vía oral, de un producto de referencia. La biodisponibilidad de un medicamento se expresa a veces como grado de biodisponibilidad o fracción biodisponible del fármaco administrado empleando el símbolo F.

Biotransformación: la alteración química que sufre un fármaco o cualquier otra sustancia exógena durante su paso por el organismo. En seres humanos la

biotransformación ocurre preferentemente en el hígado y, en menor grado, al atravesar la pared del tubo digestivo, los riñones y los pulmones.

Cinética de primer orden: cinética característica de aquellos procesos o reacciones en los cuales la velocidad, determinada experimentalmente, es proporcional a la concentración de la única sustancia que sufre cambios en su estructura química.

Cinética no lineal: en general, situación que presenta en las reacciones cuya velocidad es independiente de la concentración del fármaco o no es directamente proporcional a ella.

Concentración plasmática: cantidad de sustancia por unidad de volumen de plasma. En farmacocinética, las concentraciones plasmáticas se usan libremente como sinónimo de concentraciones séricas o sanguíneas.

Convulsión: se define como un fenómeno paroxístico (brusco y violento), ocasional, involuntario que puede inducir a alteración de la conciencia, movimientos anormales o fenómenos autonómicos tales como cianosis

o bradicardia y obedece a una descarga neuronal anormal en el sistema nervioso central (SNC).

Depuración: cantidad de sangre del cual el fármaco es totalmente removido por unidad de tiempo, también se puede definir como la velocidad de eliminación del fármaco dividida por la concentración plasmática del mismo.

Distribución: en farmacocinética, proceso reversible por el cual un medicamento o sus metabolitos se mueven del compartimiento central a otros compartimientos farmacocinéticos del cuerpo.

Dosis: cantidad de un medicamento que debe administrarse en un momento dado a un ser vivo para producir un efecto biológico determinado o específico. Por lo general se administra en función del peso corporal (mg/kg). La dosis necesaria se puede calcular para administrarse en una sola ocasión, por día, semana o mes, entre otras. En pediatría se puede administrar en función de la superficie corporal.

Efectividad: parámetro que valora la utilidad práctica en la población de pacientes de un medicamento de comprobada eficacia y eficiencia. La efectividad evalúa la utilidad del fármaco en grupos mucho más numerosos que los empleados en los ensayos clínicos controlados de fase II y III. Se determina por lo tanto mediante estudios epidemiológicos, o sea, en la fase IV de los estudios clínicos.

Eficacia: aptitud de un fármaco para producir los efectos propuestos, la eficacia del fármaco se determina por métodos científicos y, a partir de la fase II de los estudios clínicos.

Eliminación: suma de todos los procesos que contribuyen al aclaramiento del principio activo del organismo. Comprende tanto los procesos de biotransformación como los de excreción (renal o biliar) del principio activo intacto o sus metabolitos.

Epilepsia: es un estado patológico crónico, de etiologías múltiples, que se caracteriza por la repetición de fenómenos paroxísticos inducidos por una disfunción brusca de las neuronas cerebrales.

Tiempo de vida media: tiempo en el cual se reduce a la mitad la concentración del fármaco que ha llegado a la circulación sistémica o el cuerpo.

Estado estacionario: estado en el que la velocidad de ingreso del fármaco a la sangre es igual a su velocidad de eliminación o salida.

Farmacéutico Clínico: farmacéutico que ha recibido formación especializada en las diversas facetas de la terapéutica medicamentosa en seres humanos, especialmente en la selección y Uso Racional de Medicamentos, el diseño de regímenes de dosificación y la farmacovigilancia.

Farmacia Clínica: actividad farmacéutica profesional orientada a la atención del paciente. En el equipo de salud, la función clínica del farmacéutico es la de asesorar en diversos aspectos de la farmacoterapia, tales como el establecimiento de los regímenes de dosificación, la prevención y detección de interacciones y reacciones adversas a medicamentos, la provisión de información sobre medicamentos al resto del equipo de salud y al paciente para su uso correcto, la

farmacovigilancia, etc. La actividad del farmacéutico clínico puede desarrollarse tanto en el hospital como en la oficina de farmacia para pacientes ambulatorios.

Fármaco: es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que se presente en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacocinética: estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos y sus metabolitos.

Farmacocinética Clínica: aplicación de los principios farmacocinéticos al manejo seguro y efectivo de los fármacos, particularmente en lo relacionado a su selección y al diseño de los regímenes de dosificación.

Interacción medicamentosa: modificación del efecto de un fármaco por acción de otro, cuando se administran a un individuo de manera simultánea.

Medicamento: es toda sustancia o mezcla de sustancia de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, que se presente en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Uso racional de medicamentos: para un uso racional es preciso que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de éste oportunamente y a un precio asequible, que se despache en las condiciones debidas y que se tome en las dosis e intervalos indicados y durante el tiempo prescrito. El medicamento apropiado debe ser eficaz y de calidad y seguridad aceptadas.

Metabolismo: procesos esenciales al estado nutricional adecuado de un organismo y que se caracteriza por cambios en la estructura química de los diversos substratos enzimáticos.

Modelo farmacocinético: expresión matemática que describe el curso temporal de la concentración o cantidad del fármaco o de sus metabolitos en parte o en la totalidad del organismo.

Reacción Adversa al Medicamento: reacción nociva o no intencionada que ocurre a las dosis usuales empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar las funciones fisiológicas.