

Introducción a la simulación de los ensayos clínicos

Metodología para el desarrollo y mejora de fármacos

Toni Monleón Getino



INTRODUCCIÓN A LA SIMULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Metodología para el desarrollo y mejora de fármacos

Toni Monleón Getino

Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	13
ABREVIATURAS	15
NOTAS	16
1. PRÓLOGO	17
2. INTRODUCCIÓN	21
2.1. Los ensayos clínicos de fármacos	22
2.1.1. <i>Base biológica de los ensayos clínicos: farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD)</i>	24
2.2. Diseño de ensayos clínicos	30
2.2.1. <i>Variabilidad biológica</i>	30
2.2.2. <i>¿Por qué hacer estudios con fármacos?</i>	31
2.2.3. <i>Base estadística de los ensayos y estudios clínicos</i>	32
2.2.4. <i>Sesgos. La precisión y validez de un estudio</i>	33
2.2.4.1. Sesgo de selección	34
2.2.4.2. Sesgo de información u observación	36
2.2.4.3. La calidad de la información	36
2.2.5. <i>Tipos de estudios clínicos</i>	38
2.2.6. <i>Ensayos clínicos controlados</i>	40
2.2.6.1. Aspecto experimental de los ensayos clínicos controlados	40
2.2.6.2. Selección de los pacientes y tamaño de la muestra	41
2.2.6.3. Asignación aleatoria	42
2.2.6.4. Enmascaramiento	42
2.2.6.5. Fases de los ensayos clínicos	43
2.2.6.6. Clasificación de los ensayos clínicos según ICH	44

2.2.6.7. Extrapolación de los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual	45
2.2.6.8. Poblaciones de análisis: análisis de intención de tratar (ITT)	46
2.3. Simulación de los ensayos clínicos de fármacos	49
2.3.1. <i>Introducción</i>	49
2.3.2. <i>Historia de la simulación de ensayos clínicos</i>	52
2.3.3. <i>Cuestiones sobre simulación de ensayos clínicos</i>	55
2.3.3.1. Motivos generales para la simulación de un ensayo clínico	55
2.3.3.2. Ensayos clínicos confirmatorios: potencia	57
2.3.3.3. Aprendizaje: potencia, sesgo y precisión	58
2.3.4. <i>Modelos de simulación</i>	58
2.3.4.1. ¿Qué ocurre si el modelo está sobreparametrizado? ...	61
2.3.4.2. ¿Qué ocurre si se extrapola el modelo en el tiempo? ...	61
2.3.4.3. ¿Cómo se debe proceder para construir modelos adecuados?	62
2.3.4.4. ¿Qué ocurre con los efectos de factores pobres o poco soportados con los datos?	62
2.3.4.5. La influencia de la calidad de los datos en la construcción de un modelo	63
2.3.5. <i>Análisis de los datos simulados</i>	64
2.3.6. <i>Software de simulación de ensayos clínicos</i>	65
2.3.6.1. Otras herramientas de simulación	66
2.3.6.2. Prueba con simuladores de ensayos clínicos ya existentes y con diversas librerías de simulación	67
2.3.6.3. Otros programas comerciales de simulación de ensayos clínicos	68
2.3.7. <i>Programas para el análisis de los datos simulados</i>	69
2.3.8. <i>Revisión de algunos proyectos de simulación de ensayos clínicos</i>	69
2.3.9. <i>Impacto y futuro de esta metodología</i>	71
3. CONTROL DE CALIDAD DE DATOS CLÍNICOS	73
3.1. Sistema informático Hipócrates: mejora de la recogida de información de ensayos clínicos y de la calidad de sus datos	75
3.1.1. <i>Esquema del proceso de gestión de datos clínicos mediante Hipócrates</i>	76
3.1.2. <i>Funcionamiento del sistema Hipócrates</i>	77
3.1.3. <i>Validación del sistema informático</i>	77
3.1.4. <i>Determinación de los principales parámetros de los ensayos clínicos estudiados</i>	78

Índice	11
4. METODOLOGÍA DE SIMULACIÓN. ASPECTOS GENERALES	81
4.1. Recogida de la información de ensayos clínicos	81
4.1.1. <i>Sujetos de estudio</i>	81
4.1.2. <i>Variables de estudio</i>	81
4.2. Métodos de simulación	81
4.2.1. <i>Modelado de ensayos clínicos</i>	81
4.2.2. <i>Generación de normales multivariantes mediante el método de búsqueda de Jacobi de derivación de valores propios y vectores propios</i>	84
4.2.3. <i>Simulación de eventos discretos</i>	85
4.2.4. <i>Metodología de simulación</i>	87
4.2.5. <i>Especificación de un modelo de simulación en sintaxis SAS</i>	87
4.2.6. <i>Especificación de un modelo de simulación en LEANSIM</i>	89
4.2.6.1. <i>Funcionamiento de LEANSIM</i>	91
4.2.7. <i>Interfaz de usuario para generar el modelo de la variable principal de un ensayo clínico según modelos lineales mixtos (IMLM)</i>	91
4.3. Validación, verificación y acreditación (VV&A) de los modelos de simulación	95
4.3.1. <i>Introducción</i>	95
4.3.2. <i>Paradigmas de la verificación y validación de los modelos de simulación</i>	99
4.3.3. <i>Técnicas de validación</i>	101
4.3.4. <i>Validación de los datos</i>	103
4.3.5. <i>Validación del modelo conceptual</i>	104
4.3.6. <i>Verificación del modelo computacional</i>	105
4.3.7. <i>Validación operacional</i>	106
4.3.7.1. <i>Uso de gráficos en la validación operacional</i>	107
4.3.7.2. <i>Uso de intervalos de confianza en la validación operacional</i>	107
4.3.7.3. <i>Uso de pruebas de hipótesis en la validación operacional</i>	111
4.3.8. <i>Documentación</i>	114
4.3.9. <i>Acreditación</i>	114
5. METODOLOGÍA DE SIMULACIÓN. MODELADO Y SIMULACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO	115
5.1. <i>Presentación del caso</i>	115
5.2. <i>Estimación del modelo conceptual</i>	116
5.3. <i>Validación del modelo conceptual</i>	120
5.4. <i>Construcción y simulación del modelo conceptual</i>	125
5.4.1. <i>Pruebas de simulación. Ajuste del modelo computacional</i>	128

5.4.2. Validación y verificación del modelo computacional	131
5.4.3. Análisis de sensibilidad del modelo computacional	136
6. EJEMPLOS DE EXPERIMENTOS DE SIMULACIÓN	139
6.1. Introducción	139
6.2. Ejemplo de ensayo clínico retrospectivo	139
6.2.1. <i>Ensayo de fase I</i>	139
6.3. Ejemplos de ensayos clínicos prospectivos	143
6.3.1. <i>Modelado y simulación del un ensayo con un antirretroviral (grupos genéticos)</i>	143
6.3.2. <i>Modelado y simulación de un ensayo clínico fase II, basado en la acción del fármaco y en el modelo de enfermedad</i>	147
7. BIBLIOGRAFÍA	163
7.1. Bibliografía general	163
7.2. Otra bibliografía destacable	169
7.2.1. <i>Bibliografía sobre ensayo clínico y farmacología</i>	169
7.2.2. <i>Bibliografía sobre simulación de ensayos clínicos</i>	169
7.2.3. <i>Bibliografía sobre optimización de ensayos clínicos</i>	170
7.2.4. <i>Bibliografía sobre modelos lineares mixtos y medidas repetidas</i>	172
7.2.5. <i>Bibliografía sobre métodos de simulación y estadística</i>	172
7.2.6. <i>Bibliografía sobre metodología de programación orientada a objetos, algoritmos y otras técnicas informáticas</i>	173
7.2.7. <i>Bibliografía sobre generación de números aleatorios</i>	174
8. LIBERWEB	177
9. EPÍLOGO	179
ÍNDICE TEMÁTICO	181

1. PRÓLOGO

¿Por qué un manual de simulación de ensayos clínicos?

Aunque son muchos los motivos que pueden encontrarse para utilizar las técnicas de simulación de ensayos clínicos antes de llevarlos a cabo, apenas se utilizan en nuestro país y las principales causas aducidas son:

- Desconocimiento de la metodología (y de buena parte de los conocimientos necesarios para aplicarla correctamente: estadísticos, matemáticos, informáticos...) por parte de sus potenciales usuarios.
- Coste desmesurado de los programas informáticos existentes.
- Dificultad de uso y otras deficiencias de estos programas.

Paralelamente a las dificultades inherentes a la propia metodología de la simulación, la simulación de ensayos clínicos tiene un problema de calidad de datos, lo que hace difícil el diseño y la implementación de modelos adecuados, que posteriormente serán la base de las simulaciones.

Desde otro punto de vista, en el Séptimo Programa Marco de Investigación 2007-2013 que la UE ha aprobado recientemente (2005), se apuesta por la implantación de esta metodología para optimizar las nuevas tecnologías sanitarias y que éstas lleguen a todos los sectores implicados (Monleón y Ocaña, 2006).

Creo que sólo uno de estos motivos hace necesario disponer de un manual con ejemplos metodológicos y desarrollos prácticos como ayuda a los potenciales usuarios de estas técnicas que se cuentan por cientos.

Punto de partida

No en este país, sino en otros como EEUU, se ha llevado a cabo mucha simulación de ensayos clínicos, aunque no es una práctica sistemáticamente aplicada, sí que se están preparando normativas internacionales que justifiquen su uso.

A pesar de que la simulación se utiliza frecuentemente en el ámbito académico y en la industria (p.e.: industria farmacéutica), existe una gran divergencia de técnicas y maneras de trabajar. Es por este motivo que el Ministerio de Salud americano (FDA) encargó en 1999 unas guías sobre buenas prácticas aplicadas a la simulación de ensayos clínicos (Holford *et al.*, 1999).

El punto de partida de este manual es la publicación de Holford (2000) de *Simulation of Clinical Trials*, que constituye la mejor revisión actual sobre el estado de la simulación de ensayos clínicos. Otro elemento fundamental que intenta poner orden en el caos son las *Guidelines de simulación de ensayos clínicos* (Holford *et al.*, 1999), que pueden encontrarse electrónicamente en <http://cdds.ucsf.edu/research/sddgp.php>. Estos trabajos ofrecen unas directrices bastante precisas, aunque no especifican cómo llevar a cabo las simulaciones físicamente, ni qué programas informáticos utilizar, cuántas réplicas de simulación efectuar, ni cómo deben hacerse los análisis estadísticos de los resultados de las simulaciones.

Así, el manual que se presenta surge de la posterior investigación llevada a cabo como intento de sistematizar y desarrollar metodologías estadísticas que completen los dos trabajos mencionados de Holford, especialmente los aspectos más aplicados y los menos desarrollados, como son el modelado, la metodología de simulación, la validación/verificación y el control de calidad de los datos clínicos. Esta investigación fue hecha realidad tras el trabajo de investigación de doctorado presentado por Monleón (2005).

Organización del manual en capítulos

Este manual se organiza en los siguientes capítulos:

- *Introducción*: Introducción a los ensayos clínicos de fármacos y estado del arte de la simulación de los ensayos clínicos.
- *Gestión de datos clínicos*: Problemática de la gestión de datos y mejora de su calidad mediante el sistema informático Hipócrates.
- *Metodología de simulación*: En este capítulo se discutirán algunos aspectos relevantes de los datos y modelos simulados, así como de las herramientas estadístico-matemáticas e informáticas utilizadas para la simulación. Se planteará una metodología estadística para el modelado de ensayos clínicos y la posterior simulación, validación y verificación de los modelos, utilizando, como caso de estudio, un ensayo clínico retrospectivo descrito en la bibliografía. Se estudian criterios para la aceptabilidad del modelo mediante intervalos de confianza asintóticos normales y de tipo bootstrap, así como fórmulas para el cálculo de la precisión del modelo y del número de réplicas de simulación. Se introduce también una nueva metodología para

la verificación de ensayos clínicos, basada en la utilización de la variación porcentual de la verosimilitud del modelo de simulación, y otra, basada en el estudio de los parámetros y sus significaciones estadísticas.

- *Experimentos de simulación retrospectiva y prospectiva*: Realización de diferentes experimentos de simulación en ensayos clínicos de fases I, II y III, con el objetivo de resolver problemas planteados por los ensayos clínicos de una manera retrospectiva y prospectiva, utilizando la metodología propuesta. Se consideran ensayos clínicos de objetivos cinéticos, eficacia o múltiples objetivos (seguridad, eficacia y objetivos logísticos: colas de espera, periodo de reclutamiento de pacientes, periodo entrevisitas y cálculo del momento de finalización del ensayo), y también modelos de ensayos clínicos basados en el modelo de enfermedad y el cálculo del momento final del ensayo clínico.
- *Bibliografía*.
- *Anexo de resultados* (http://www.publicacions.ub.es/llibreweb/ensayos_clinicos/): Algoritmos matemáticos y macros de SAS utilizados en los análisis estadísticos llevados a cabo, datos empleados en los ejemplos planteados, códigos de simulación (SAS), programas Hipócrates...

Requisitos para los lectores

Es evidente que para la lectura y comprensión de este manual son necesarios unos ciertos requisitos, sin los cuales puede quedar comprometida la lectura del mismo; es por ello que se recomienda a sus lectores conocimientos mínimos de:

- Ensayos clínicos y su funcionamiento. Legislación.
- Estadística inferencial. Estadística descriptiva. Modelos lineales. Pruebas de hipótesis.
- Computación. Lenguajes de programación. Algorítmica. Sintaxis de los paquetes estadísticos tales como SAS® y R.

2. INTRODUCCIÓN

La acción curativa de un fármaco (figura 1) es debida a su efecto farmacológico específico, pero también contribuyen otros factores. Así, los pacientes que presentan enfermedades con evolución clínica oscilante visitan al médico más frecuentemente en periodos de mayor intensidad, y a partir de aquí su evolución natural es a la mejoría, aunque no tomen tratamiento.

También intervienen otros factores, como los de tipo aleatorio (variabilidad biológica) y el efecto placebo.

Separar todos estos efectos del efecto farmacológico es el objetivo de utilizar un placebo y de la investigación clínica, en general.

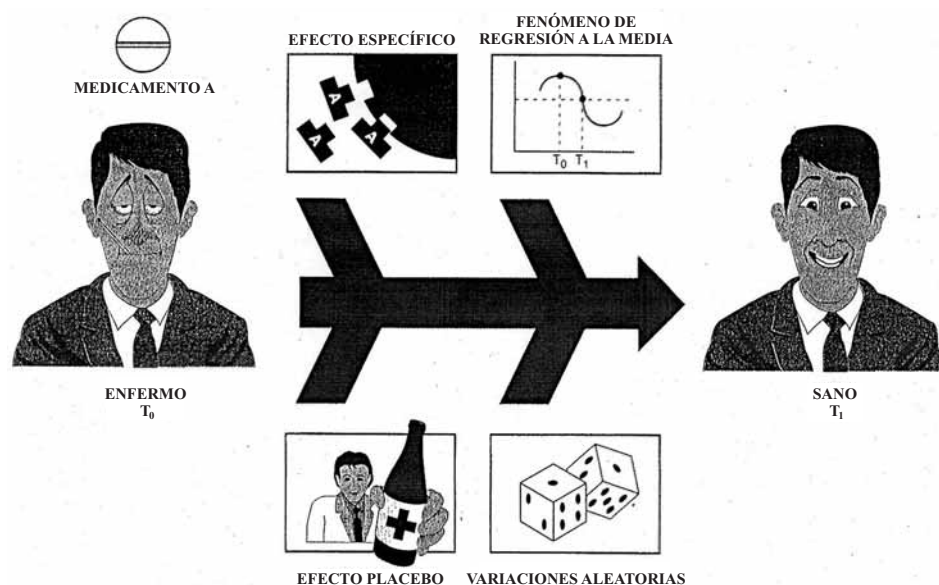


Figura 1 - Fundamentos de la acción curativa de un fármaco (Zivin, 2000).

2.1. Los ensayos clínicos de fármacos

Tras la II Guerra Mundial, la industria farmacológica se ha desarrollado espectacularmente, de tal manera que hoy en día se comercializan más de 10.000 principios activos con finalidad farmacéutica. Esto ha dado paso a grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes tenían como consecuencia la muerte o graves lesiones.

Este rápido progreso ha ido acompañado de accidentes producidos por los efectos adversos de los medicamentos, tales como la focomelia producida por la talidomida a mitades de los años sesenta. Y es por ello que la preocupación por la evaluación de la seguridad y la eficacia se ha desarrollado en paralelo a los nuevos fármacos.

Ensayo clínico de un fármaco se define como toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación en seres humanos, orientada a estudiar los efectos farmacodinámicos, establecer la eficacia en una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica, conocer el perfil de sus reacciones adversas y su seguridad (Real decreto 223/2004, de 6 de febrero, sobre regulación de ensayos clínicos con medicamentos. BOE 33, de 7 de febrero de 2004: 5.429-5.443 y posteriores modificaciones).

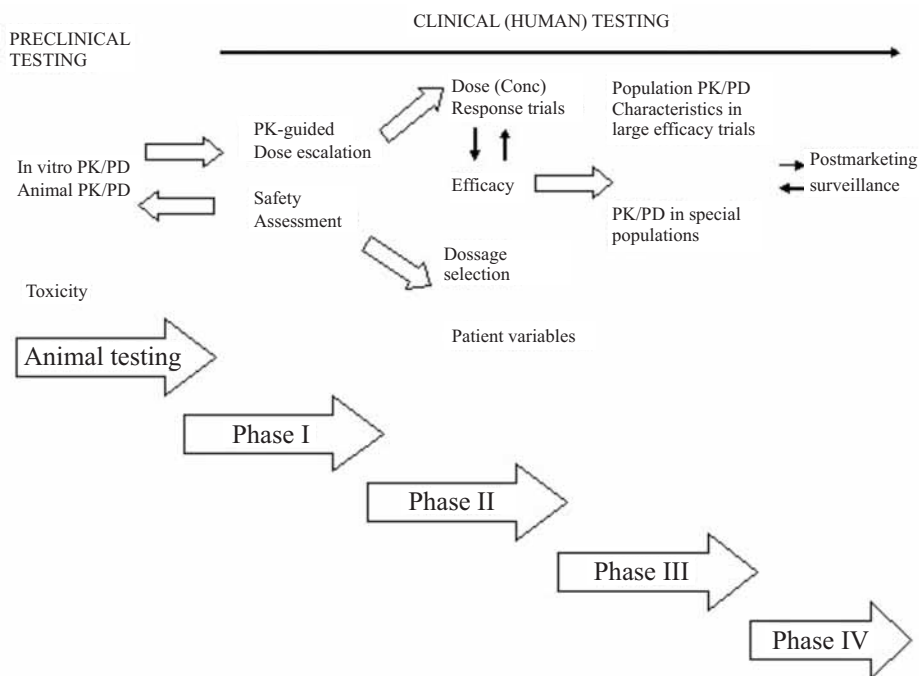


Figura 2 - Fases del desarrollo de un fármaco (de epts.washington.edu/rfpk/teamrfpk/index.html).

Cada vez se hacen más ensayos clínicos en España y de más calidad, así el 42,6 % del gasto de la industria farmacéutica española es en I+D (según la Acción Profarma-MINER de 1997, el gasto en 1996 en I+D fue de 40.515 millones de pesetas distribuido en diseño y obtención: 6.764, screening: 2.187, ensayos preclínicos 5.334, ensayos clínicos 14.830, ensayos galénicos 4.516, desarrollo de procesos 2.385 y otros en 5.498). El 40 % de los ensayos son de fase III y fueron llevados a cabo por laboratorios multinacionales, mayoritariamente. El tiempo en el desarrollo del ensayo clínico es crítico. Ser el primero en el mercado tiene ventajas y gran repercusión tanto en solucionar las patologías de los usuarios finales, los pacientes, como por parte de la industria farmacéutica de alcanzar una gran cuota de mercado (Alfaro y col., 1998).

Se requiere gran número de costosos ensayos (Monleón, 2000) para probar la eficacia de los fármacos, y, en general, es tras varios ensayos clínicos que se demuestra su eficacia y seguridad. Desde que se halla una nueva molécula con propiedades farmacológicas, se efectúan rigurosas pruebas preclínicas farmacológicas, toxicológicas y farmacocinéticas *in vitro* e *in vivo* y se da la autorización para la puesta en marcha de ensayos clínicos con pacientes pueden pasar varios años, estimándose en unos 10 años de media el lapso de tiempo desde el inicio de los primeros ensayos clínicos hasta que se puede demostrar eficacia y seguridad, y este fármaco es registrado y se puede comercializar. Sólo una pequeña porción de todos los fármacos que se ensayan llegan a los pacientes, debido a su falta de eficacia, seguridad u otro tipo de problemas. En la figura 2 pueden verse las diferentes fases del desarrollo de un fármaco.

Los fallos durante los ensayos clínicos causan que vuelvan a repetirse o efectuarse nuevos ensayos hasta verificar la seguridad y eficacia del nuevo fármaco. Este proceso hace que la puesta a punto de los nuevos fármacos sea un proceso largo y caro.

Prevenir los fallos es un primer justificante de la utilización de la simulación, así pueden utilizarse los datos de los fallos de anteriores ensayos para mejorarlos en las futuras pruebas (Peck, 1997).

Las fases de desarrollo clínico de un fármaco se clasifican en cuatro grandes grupos según la fase de desarrollo en la que se encuentra el fármaco en cuestión. Las principales diferencias de los estudios desarrollados en las cuatro fases derivan del número de pacientes que se tienen que evaluar y de los objetivos del mismo. A medida que se va obteniendo más información sobre el fármaco en fase de desarrollo, éste va superando pruebas, y se intenta generalizar los resultados aumentando el número de pacientes incluidos en los estudios (Roset y col., 2003). En un apartado posterior se detallarán estas fases.

En posteriores apartados se detallarán los diferentes estudios que se llevan a cabo con fármacos y sus principales características.

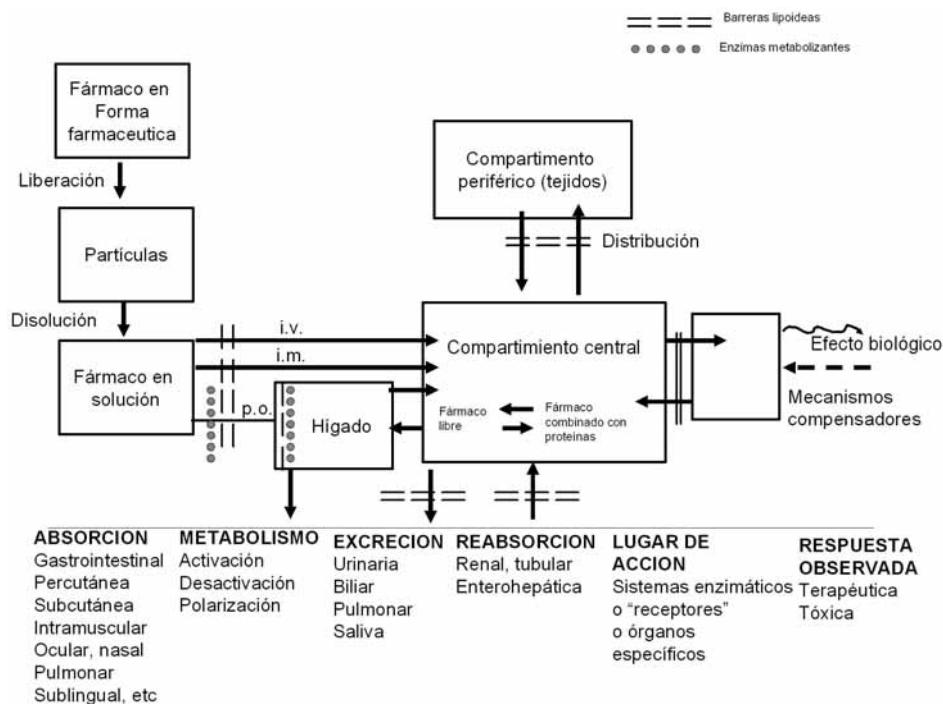


Figura 3 - Esquema de los factores que influyen sobre el curso temporal de los niveles plasmáticos y sobre el inicio, la duración y la intensidad de los efectos de los fármacos (de Mateu, 2004).

2.1.1. Base biológica de los ensayos clínicos: farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD)

Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas que, introducidas en el organismo, llegan finalmente a las células, donde a su vez interaccionan con otras moléculas para originar una modificación en el funcionamiento celular (efecto farmacológico). Es necesario conocer los mecanismos biológicos por los cuales el fármaco se absorbe, circula en la sangre y se distribuye, las formas de cómo cumple su efecto farmacológico en el lugar de acción, los mecanismos de biotransformación o metabolización y cómo se eliminan y excretan sus metabolitos o el mismo fármaco inalterado para poder comprender su acción terapéutica en los pacientes (Samara y Granneman, 1997; Sheiner y Luden, 1992).

La farmacocinética estudia el paso de los medicamentos a través del organismo en función del tiempo (t) y de la dosis (d). Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolización o biotransformación y excreción de los fármacos. El conocimiento de la farmacología se desarrolla en la actualidad desde un punto

de vista molecular y funcional *in vitro* e *in vivo*. Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos, con los procedentes de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad, son los que configuran el perfil farmacológico de un nuevo medicamento, permitiendo establecer las directrices para su correcta utilización en la práctica clínica (Domínguez-Gil, 2000).

Son muchos los procesos implicados y los factores que influyen en cómo un fármaco se distribuye en el tiempo y en el organismo, por lo que supera el propósito de esta introducción. Puede encontrarse buena referencia en textos como en Rowland *et al.*, (1995). La evolución temporal de la concentración (C) de un fármaco está determinada por el conjunto de los procesos que sufre en el organismo, como son:

- Liberación a partir de la forma farmacéutica.
- Acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica (absorción).
- Distribución a distintos lugares del organismo, incluyendo la biofase.
- Eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que pueden ser a su vez activos desde la perspectiva farmacológica o toxicológica.
- Excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.).

Se miden las concentraciones del fármaco en el organismo, generalmente en plasma, a diferentes tiempos tras su administración, originando las curvas características que se ven en la figura 4 tras una administración oral de fármaco. Los procesos de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) son los que determinan el perfil farmacocinético de los fármacos después de su administración

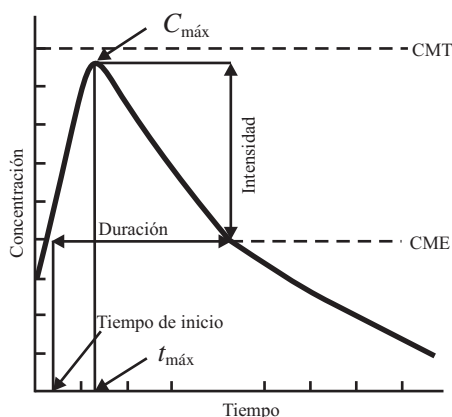


Figura 4 - Representación del área bajo la curva (AUC) y algunos parámetros farmacocinéticos (de Domínguez-Gil, 2000) tras una administración oral de fármaco.

por distintas vías (oral, endovenosa, percutánea...). La relación de la curva de concentraciones plasmáticas con algunos parámetros farmacodinámicos se recoge en dicha figura, donde CME y CMT representan la concentración mínima eficaz y la concentración máxima tolerada, respectivamente. CME es la concentración mínima necesaria en los receptores para que se produzca el efecto farmacológico. CMT representa la concentración a la cual se comienzan a manifestar los efectos indeseables.

La curva de concentraciones plasmáticas muestra otros valores de parámetros cinéticos como:

- $C_{m\acute{a}x}$ (*concentración máxima; unidades: pg/ml*): Parámetro que depende de la dosis administrada y de la relación entre las constantes de velocidad de absorción (K_a) y eliminación (K_e).
- $t_{m\acute{a}x}$ (*tiempo máximo; unidades: h*): Tiempo necesario para que se alcance $C_{m\acute{a}x}$. Es proporcional a la velocidad media de absorción.
- AUC (*área bajo la curva; unidades: pg/h/ml, min/mg/ml*): Cálculo matemático obtenido al representar las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo y que se relaciona con la cantidad de fármaco que llega inalterado a la circulación sistémica. Es una función de d y de la aclaramiento del fármaco. Matemáticamente, AUC resulta de integrar la función:

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt$$

- $t_{1/2}$ (*semivida de eliminación; unidades: h*): Tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

En la práctica clínica, la absorción de un fármaco se expresa en función de dos parámetros, la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en el que se alcanza dicha concentración ($t_{m\acute{a}x}$).

Otros parámetros de valoración farmacocinética son:

- V_d : (*volumen aparente de distribución; unidades*): Relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Es un concepto teórico, ya que para la determinación del V_d se considera el organismo como un único compartimento homogéneo en el que se distribuye el fármaco:

$$V_d = \frac{\text{dosis}}{CP} \quad \text{ó} \quad V_d = \frac{CFO}{CP}$$

(CP = concentración plasmática, CFO = cantidad de fármaco en el organismo).

El conocimiento de V_d es importante para calcular la dosis inicial de carga de un fármaco determinado y su vida media de eliminación.

- **Vida media plasmática** (o *vida media de eliminación*; unidades: h): Es el tiempo necesario para eliminar el 50 % del fármaco administrado del organismo. También puede definirse como el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.
- **Clearance, aclaramiento o depuración** (unidades: L/h, ml/min): Es el volumen depurado de fármaco por unidad de tiempo.
- **Clearance sistémico o total** (unidades: ml/h): Es el volumen de plasma, suero o sangre depurado por unidad de tiempo. Es el resultado de la suma de las depuraciones (biliar, hepática, renal...).
- **Clearance hepático** (unidades: ml/h): Es la eliminación de un fármaco por biotransformación metabólica y/o eliminación biliar. En los fármacos que poseen gran *clearance* hepático, como clorpromazina, imipramina, diltiazem, morfina y propranolol, es importante tener en cuenta el flujo sanguíneo hepático. Toda modificación de este flujo modifica el *clearance*. También es importante el funcionalismo del hepatocito (insuficiencia hepática).
- **Clearance renal** (unidades: ml/h): Es el volumen de plasma que es depurado de fármaco como consecuencia de su eliminación por vía renal. En este proceso intervienen la filtración glomerular, la secreción activa y la reabsorción. Por filtración, sólo pasa la fracción libre no ligada a proteínas. El *clearance* depende de la proporción de fracción libre del fármaco. La secreción activa depende de las proteínas transportadoras, las enzimas que intervienen y el grado de saturación de los transportadores. También es importante para la determinación del *clearance* renal el número de nefronas funcionantes.

El CI no indica cuál es la cantidad de fármaco que se elimina, sino el volumen de plasma que es liberado por minuto:

$$CI_{\text{renal}} + CI_{\text{hepático}} + \text{otros CI} = CI_{\text{sistémico}}.$$

Otras definiciones son:

- **Concentración estable o *steady state***: Los parámetros farmacocinéticos (vida media, V_d , CI) determinan la frecuencia de la administración de los fármacos y las dosis para alcanzar el estado de concentración estable o *steady state* de un fármaco. Es importante considerar que el efecto farmacológico o la acción terapéutica depende de que el fármaco alcance y mantenga una concentración adecuada en el sitio de acción, y esto depende del estado de la concentración estable.

- **Biodisponibilidad:** Fracción de la dosis administrada que llega al plasma y que está disponible para cumplir el efecto farmacológico. La biodisponibilidad de los medicamentos es actualmente una de las propiedades fundamentales de su calidad, ya que las diferencias en la cantidad absorbida de un fármaco, y/o en la velocidad de absorción, conducen a rendimientos terapéuticos distintos. La biodisponibilidad es una garantía farmacéutica necesaria, al igual que la pureza del fármaco y su valoración biológica, y por lo tanto debe ser objeto del control de calidad a que deben someterse todos los medicamentos. Una medida de biodisponibilidad es *AUC*.

Para facilitar la absorción y obtener la respuesta terapéutica deseada, es necesario que el fármaco se libere a una velocidad y en una cantidad precisas. La cinética de liberación de la forma farmacéutica y la solubilización del fármaco en el medio son aspectos muy importantes en la biodisponibilidad de los medicamentos que se administran por vía oral, especialmente en forma sólida (comprimidos, grageas, etc.), que es la forma más habitual y conveniente de administrar fármacos. Regulando las características cinéticas del proceso de disolución de un medicamento o de su principio activo desde la dosificación, es posible controlar la cinética del proceso de absorción, y así regular la evolución plasmática del principio activo en el organismo, es decir su biodisponibilidad.

Por ello en farmacotécnica es importante conocer los factores de los que depende la disolución del medicamento y su cinética, para correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos que ocurrirán *in vivo*.

- **Bioequivalencia.** Dos formulaciones o dos medicamentos con el mismo principio activo, pero de distinto origen, que presenten la misma biodisponibilidad son bioequivalentes o equivalentes biológicos. Es decir, que para que dos medicamentos que contienen el mismo principio activo sean bioequivalentes, deben poseer una velocidad de absorción y una extensión o magnitud de la absorción similares. El efecto farmacoterapéutico será también similar y, en la práctica, podrán utilizarse indistintamente.
- *Modelos farmacocinéticos*

Para que la interpretación de las relaciones entre las concentraciones y el efecto del fármaco sea correcta, es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Se utilizan diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo con los procesos de absorción, distribución y eliminación (Macheras *et al.*, 2006; Bonate, 2005).

Estos modelos permiten:

- Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
- Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.
- Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
- Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
- Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
- Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción.
- Distribuir y eliminar los fármacos.
- Explicar interacciones entre fármacos.
- Establecer relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas.

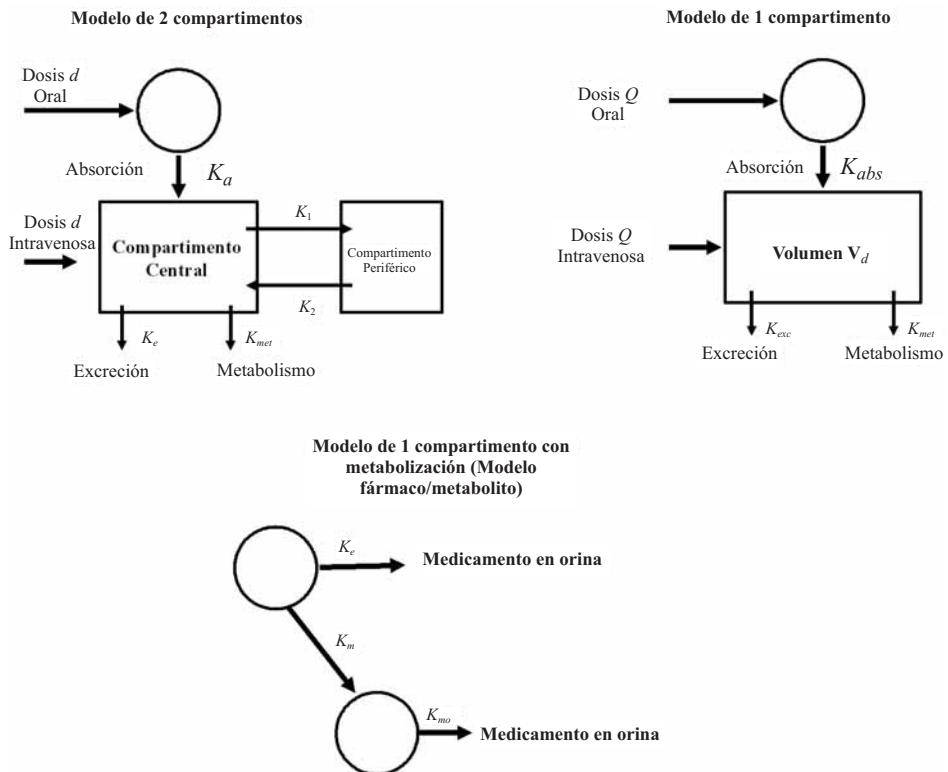


Figura 5 - Representación esquemática de diferentes modelos compartimentales (K_m y K_{mo} diferentes constantes de metabolización).