

Índice analítico

Capítulo 1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Prólogo	1
1.2	Usos de los conocimientos farmacocinéticos	4
1.3	El contenido de la farmacocinética	5
1.4	Determinantes de la actividad de los medicamentos	6
	1.4.1 Factores de entrada	7
	1.4.2 Factores de disposición	21
	1.4.3 Efectos farmacológicos y respuesta clínica	41
1.5	Las concentraciones plasmáticas, séricas o en sangre total como orientaciones terapéuticas	42
	Referencias del capítulo 1	51
	Preguntas de repaso para el capítulo 1	53
Capítulo 2	MODELOS COMPARTIMENTALES LINEALES	57
2.1	Prólogo	57
	2.1.1 Retroproyección o técnica de la descomposición de la curva	59
	2.1.2 Aplicación de la técnica de retroproyección	60
2.2	Diagramas esquemáticos de algunos modelos abiertos de un compartimiento	63
2.3	Expresiones integradas (ecuaciones modelo) relacionadas con los diagramas esquemáticos indicados en la sección 2.2. (Todas las ecuaciones se refieren a dosis única.)	64

2.4	Modelo abierto de un compartimiento	65
2.4.1	Con administración intravenosa rápida: dosis única	65
2.4.2	Con administración intravenosa rápida: dosis múltiple	66
2.4.3	Con velocidad de perfusión intravenosa constante: dosis única	68
2.4.4	Con velocidad de perfusión endovenosa constante: dosis múltiple	72
2.4.5	Con absorción de primer orden: dosis única	74
2.5	Modelo abierto bicompartimental	82
2.5.1	Con inyección endovenosa rápida: dosis única	82
2.5.2	Con inyección endovenosa rápida: dosis múltiple	90
2.5.3	Con perfusión endovenosa a velocidad constante	90
2.5.4	Deducción para V_{dss}	101
2.5.5	Con velocidad de perfusión intravenosa constante: perfusiones múltiples	101
2.5.6	Con absorción de primer orden: dosis única	102
2.5.7	Con absorción de primer orden: dosis múltiples	106
2.5.8	Con dos etapas consecutivas de incorporación de primer orden: dosis única	107
2.5.9	Con dos etapas de incorporación consecutivas de primer orden: dosis múltiples	110
2.5.10	Problema de los parámetros calculados por mínimos cuadrados que cambian con las estimaciones iniciales proporcionadas al programa de ajustado del computador	111
2.6	Modelos abiertos de tres compartimientos	114
2.6.1	Con inyección endovenosa rápida	114
2.6.2	De primer paso con inyección endovenosa rápida: dosis única	117
2.6.3	De primer paso con perfusión endovenosa a velocidad constante: dosis única	117
2.6.4	De primer paso, con absorción de orden uno: dosis única	119
2.6.5	Determinaciones de biodisponibilidad usando el modelo abierto tricompartmental de primer paso	120
2.7	Modelos limitados por la velocidad de flujo sanguíneo	120
2.7.1	Modelo para el sistema de un órgano perfundido aislado, limitado por la perfusión	120
2.7.2	Modelos farmacocinéticos condicionados por la velocidad de flujo sanguíneo	124
	Bibliografía del capítulo 2	126
	Preguntas de repaso para el capítulo 2	127

Capítulo 3	CÁLCULO DE RÉGIMENES POSOLÓGICOS	129
3.1	Prólogo	129
3.2	Cálculos sencillos de regímenes posológicos	134
3.2.1	Basados en la semivida de eliminación	134
3.2.2	Basados en los niveles medios en estado estacionario en sangre	134
3.2.3	Basados en niveles hemáticos mínimos en estado estacionario	136
3.2.4	Principio de superposición o cobertura	138
3.2.5	El principio de superposición en forma matemática	143
3.2.6	Uso de ecuaciones modelo para predecir niveles hemáticos en dosis múltiples	144
3.3	Niveles hemáticos máximos y mínimos predichos después de la enésima dosis y en estado estacionario	146
3.3.1	Datos de niveles hemáticos después de administración oral o intramuscular que se ajustan a una diferencia de dos exponenciales	146
3.3.2	Datos de niveles hemáticos después de administración oral o intramuscular que se ajustan a una ecuación triexponencial	147
3.3.3	Ecuación de Boxer y colaboradores	148
3.4	Caso general para calcular un régimen posológico basándose en las concentraciones medidas después de administración oral o intramuscular	149
3.4.1	Ejemplo numérico para el caso general	153
3.5	Método de E. Krüger-Theimer	154
3.6	¿Cuándo se colapsa el modelo abierto bicompartimental hacia el abierto monocompartimental?	155
3.7	Modelo monocompartimental	156
3.7.1	Aplicación de las ecuaciones a la warfarina	157
3.7.2	Simplificaciones del cálculo de regímenes posológicos en ciertos casos	157
3.8	Ajustado de dosificaciones basado en cantidades de medicamentos en el cuerpo	159
3.8.1	Ajustado de dosificación en pacientes con la función renal disminuida	159
3.8.2	Relaciones de acumulación de medicamento y dosis de ataque	165
3.8.3	Caso especial: digoxina	165
3.9	Ajustado posológico basado en el control de niveles hemáticos (plasmáticos o séricos)	170
3.10	Filosofía del cálculo de los regímenes posológicos	171
	Bibliografía del capítulo 3	172
	Preguntas de repaso del capítulo 3	173

Capítulo 4	GRÁFICAS DE ABSORCIÓN Y CÁLCULO DE LAS CONSTANTES DE VELOCIDAD DE ABSORCIÓN	175
4.1	Prólogo	175
4.2	El método de Wagner-Nelson	176
4.2.1	Deducción de las ecuaciones y aplicaciones de las mismas	176
4.2.2	Aplicación del método de Wagner-Nelson a datos que se rigen por el modelo abierto bicompartimental con absorción de primer orden	179
4.2.3	Aplicación del método de Wagner-Nelson a datos de un modelo abierto monocompartimental en el que la absorción cesa bruscamente	183
4.2.4	Aplicación del método de Wagner-Nelson cuando hay una reacción competitiva en el punto de absorción	185
4.2.5	Métodos para calcular las constantes de velocidad de absorción de primer orden a partir de datos de absorción	186
4.3	El método de Loo-Riegelman	187
4.3.1	Deducción de las ecuaciones	187
4.3.2	Aplicación de las ecuaciones 4-55 y 4-70	189
4.3.3	Efectos de los intervalos de tiempo que median entre las mediciones de concentración en plasma, en los resultados obtenidos por el método de Loo-Riegelman	192
4.3.4	El efecto de la desviación al ajustar los datos endovenosos, en los resultados que se obtienen mediante el método de Loo-Riegelman	195
4.3.5	Aplicación del método de Loo-Riegelman a datos que obedecen a modelos abiertos bicompartimentales en los que la eliminación se produce a partir del compartimiento 2	197
4.3.6	Relación entre las asíntotas de las gráficas de Wagner-Nelson y de Loo-Riegelman cuando se aplica el modelo bicompartimental abierto	202
4.4	Modificación de las ecuaciones de Wagner-Nelson y de Loo-Riegelman cuando rige una cinética de Michaelis-Menten en vez de una cinética de primer orden	202
4.4.1	Método modificado de Wagner-Nelson para cinética de eliminación de Michaelis-Menten	202
4.4.2	Método de Loo-Riegelman modificado	203
	Bibliografía del capítulo 4	203
	Preguntas de repaso del capítulo 4	204

Capítulo 5	MODELOS DE ABSORCIÓN	205
5.1	Prólogo	205
5.2	Teoría de Wagner-Sedman	206
5.3	Teoría de Higuchi-Ho	216
5.4	Deducción simplificada de la ecuación de Wagner-Sedman para un compuesto no electrólito	219
5.5	Predicción de las constantes de velocidad de absorción en rata	220
	Bibliografía del capítulo 5	231
	Preguntas de repaso del capítulo 5	232
Capítulo 6	USO DE LAS TRANSFORMADAS DE LAPLACE PARA MODELOS LINEALES	233
6.1	Prólogo	233
6.2	Repaso de matemáticas	233
	6.2.1 Solución para un sistema de ecuaciones lineales	233
	6.2.2 Ecuaciones de segundo grado	236
6.3	Definición y propiedades de las transformadas de Laplace	236
6.4	Ejemplo sencillo del uso de transformadas de Laplace	237
6.5	Deducción de la transformada de Laplace de la función de disposición para el modelo abierto de dos compartimientos	239
6.6	Transformadas de Laplace de funciones de incorporación y disposición	240
	6.6.1 Prólogo	240
	6.6.2 Funciones de incorporación y disposición y sus transformadas de Laplace	240
	6.6.3 Aplicación de las transformadas i_s y d_s a determinados modelos	240
6.7	Métodos para obtener antitransformadas (transformadas inversas o ecuaciones integradas) correspondientes a la transformada de Laplace de una función	243
	6.7.1 Prólogo	243
	6.7.2 Uso de fracciones parciales	243
	6.7.3 Obtención de transformadas inversas mediante la fórmula de desarrollo de Heaviside	244
6.8	Tratamiento general de los modelos mamilares lineales	245
6.9	Resolución del modelo mamilar para compartimientos distintos del central	246
6.10	Caso particular	246
	Bibliografía del capítulo 6	247
	Preguntas de repaso del capítulo 6	248

Capítulo 7 FARMACOCINÉTICA NO LINEAL	251
7.1 Prólogo	251
7.2 Modo de reconocer las no linealidades	251
7.3 Modelo abierto monocompartimental con cinética de eliminación de Michaelis-Menten	259
7.3.1 Inyección endovenosa rápida	259
7.3.2 Con absorción de orden uno	265
7.3.3 Con perfusión endovenosa a velocidad constante	267
7.3.4 Con cinética paralela de orden uno y de Michaelis-Menten (inyección endovenosa rápida)	267
7.3.5 Absorción de orden uno y eliminación paralela de Michaelis-Menten y de orden uno	270
7.4 Modelo abierto bicompartimental con cinética de eliminación de Michaelis-Menten	272
7.4.1 Inyección endovenosa rápida)	272
7.4.2 Perfusión a velocidad constante	272
7.4.3 Con absorción de orden uno	274
7.4.4 Modelo de Dedrick y Forrester limitado por el flujo sanguíneo	274
7.5 Modelos no lineales de unión a tejidos	275
7.5.1 Modelo saturable, en estado no estacionario (Esquema 7-8)	275
7.5.2 Modelos reducidos de unión a tejidos	277
7.5.3 Obtención de estimaciones previas de los parámetros de las ecuaciones 7-94 y 7-95	281
Bibliografía del capítulo 7	288
Preguntas de repaso para el capítulo 7	289
Capítulo 8 ESTADÍSTICA	291
8.1 Variable sencilla	291
8.2 Dos variables	291
8.3 Regresión no lineal ponderada por mínimos cuadrados	294
8.4 Diseño experimental y análisis de variancia	296
8.5 El ensayo de hipótesis basado en el uso de los intervalos de confianza	304
8.6 Ensayos de ámbito o recorrido múltiple	306
8.7 Eficacia de los ensayos de análisis de variancia	307
Bibliografía del capítulo 8	311
Preguntas de repaso del capítulo 8	311
Capítulo 9 RELACIONES ENTRE CONCENTRACIÓN DE MEDICAMENTO Y RESPUESTA Y CINÉTICA DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA	315
9.1 Introducción	315
9.2 Ejemplos de relaciones clínicas	316

9.3	Ejemplos de relaciones en animales	317
9.4	Relaciones farmacocinéticas	318
9.5	Duración de la respuesta	328
9.6	Cinética de la respuesta farmacológica	329
9.7	Explicación de la respuesta clínica mediante la farmacocinética	336
	9.7.1 Preámbulo	336
	9.7.2 Efectos directos aparentes	337
	9.7.3 Efectos indirectos	338
9.8	Control continuo de concentraciones plasmáticas (o séricas) de medicamentos durante su uso clínico	341
9.9	Conclusiones	341
	Bibliografía del capítulo 9	342
	Preguntas de repaso del capítulo 9	344
Capítulo 10 BIODISPONIBILIDAD		347
10.1	Prólogo	347
10.2	Definiciones	350
10.3	Conceptos fundamentales	352
10.4	Determinación de la biodisponibilidad mediante los datos de nivel sanguíneo y de excreción urinaria	354
	10.4.1 Determinación del «efecto de primer paso»	354
	10.4.2 Determinación de la eficacia absoluta de la absorción a partir de los datos de nivel sanguíneo	354
	10.4.3 Determinación de la eficacia absoluta de la absorción a partir de los datos de excreción urinaria	355
	10.4.4 Determinación de las eficacias relativas de la absorción en los estudios de biodisponibilidad comparativa	355
	10.4.5 Determinación de la velocidad de absorción en los estudios de biodisponibilidad comparativa	361
10.5	Determinación de la biodisponibilidad a partir de la medida de los efectos farmacológicos o de la respuesta	362
	10.5.1 Necesidad de un ensayo discriminativo	362
	10.5.2 Uso de curvas endovenosas dosis-efecto	363
10.6	Protocolos para los estudios de biodisponibilidad comparativa	364
10.7	Problemas de interpretación de los datos comparativos de biodisponibilidad	365
	Bibliografía del capítulo 10	366
	Preguntas de repaso del capítulo 10	367
Capítulo 11 EFECTO DE FACTORES FISIOLÓGICOS NORMALES Y PATOLÓGICOS SOBRE LA FARMACOCINÉTICA		371
11.1	Prólogo	371
11.2	Repaso parcial de la fisiología humana normal y patológica	372

11.2.1	Células y fluidos corporales	372
11.2.2	Perfusión vascular y efecto postural	378
11.2.3	Sistemas de regulación del cuerpo humano	383
11.2.4	Sueño	385
11.2.5	Ritmos circadianos (variación diurna)	385
11.2.6	Distribuciones de una sola variable	387
11.2.7	Diversos efectos fisiológicos normales y patológicos	388
11.2.8	Conclusiones	388
11.3	Efectos fisiológicos respecto de los medicamentos	388
11.3.1	Variación diurna de la velocidad de eliminación de medicamentos	388
11.3.2	Efecto de la edad	389
11.3.3	Absorción en el estómago y degradación de medicamentos en el estómago	390
11.3.4	Efecto de la obesidad y del peso corporal	391
11.3.5	Velocidades de flujo sanguíneo y lugares de inyección	392
11.3.6	Excreción biliar en función del peso molecular y de la especie animal	392
11.3.7	Factores fisiológicos que modifican la biodisponibilidad de los medicamentos	393
11.3.8	Unión a proteínas plasmáticas	393
11.3.9	Efecto del calor y del ejercicio	394
11.4	Efecto del estado patológico y de la fisiopatología sobre los medicamentos	395
11.4.1	Enfermedades hepáticas	395
11.4.2	Enfermedades pulmonares	396
11.4.3	Estados patológicos diversos	397
11.4.4	Enfermedades renales e insuficiencia renal	399
	Bibliografía del capítulo 11	401
	Bibliografía sobre insuficiencia renal	403
	Bibliografía especial sobre el efecto de los alimentos en la absorción	406
	Preguntas de repaso del capítulo 11	407

Capítulo 12 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO AUTOMATIZADO 409

12.1	Prólogo	409
12.2	Programa para calculador electrónico Hewlett-Packard modelo 9120A (o B)	410
12.3	Programa Fortran	415

12.4	Programa Fortran para el método de Loo-Riegelman con puntos interpolados adicionales o para puntos interpolados solamente	431
12.5	AUTOAN	446
	Índice de autores	451
	Índice especial de autores citados en la insuficiencia renal	455
	Índice especial de autores citados en el efecto de la alimentación en la absorción	457
	Índice alfabético	459