

ANALISIS DE LA CAPACIDAD DIALITICA DE UN FARMACO MEDIANTE LA APLICACIÓN DE UN PROGRAMA PARA MICROORDENADOR

M. Valera Mac-Kay, C. Sánchez Molina, C. Ramirez Liñán, J. Herrera Carranza. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

RESUMEN:

Uno de los problemas mas importantes que se le presenta al nefrólogo, cuando tiene que dosificar un fármaco a un paciente con insuficiencia renal crónica sometido a hemodiálisis, es saber si dicho fármaco va a eliminarse o no a través del sistema renal artificial que esté utilizando y, si se elimina, en que extensión lo va a hacer, con el fin de saber que tanto por ciento de la dosis inicial suministrada al comienzo de la diálisis debe reponerse en cada caso.

En un principio y para tener una idea de esta eliminación, lo primero que debe saberse es si el fármaco es o no dializable. Con este fin se ha diseñado un programa compatible para microordenador, escrito en lenguaje Basic, que partiendo de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de un determinado medicamento los procesa, mediante la aplicación de ecuaciones específicas y calcula, predictivamente, su dialisibilidad.

Además de esto, el programa ofrece la posibilidad de determinar predictivamente el aclaramiento y constante de eliminación del fármaco en estudio a través de cualquier tipo de dializador, lo cual es de gran utilidad en posología renal artificial.

PALABRAS CLAVE: Diálisis. Farmacocinética. Informática.

1 INTRODUCCION:

Cuando el nefrólogo quiere tratar a un enfermo insuficiente renal crónico (IRC), sometido a hemodiálisis, con un determinado fármaco, la primera cuestión que le interesa es saber si dicho fármaco va a eliminarse o no por el dializador, y si lo hace, en que extensión va a ocurrir esa eliminación.

Para abordar el estudio de este tema de Farmacocinética Clínica es necesario comenzar haciendo un estudio básico, a nivel molecular, de las principios fisicoquímicos que concurren en el proceso de la hemodiálisis.

En primer lugar, hay que considerar que la hemodiálisis es una técnica depurativa extrarrenal que utiliza membranas semipermeables, de hasta 5000 daltons de corte molecular (1) y permite un paso selectivo de moléculas, según fenómenos simultáneos de difusión y convección (2).

Resulta evidente que el corte molecular de estas membranas va a limitar el paso de fármacos a través de ellas. Por lo que puede decirse que la mayoría de los fármacos cuyo peso molecular

sea inferior a 5000 daltons pueden eliminarse durante la hemodiálisis, a excepción de la fracción de ellos unida a proteínas plasmáticas (3,4).

No obstante, dentro de las fracciones libres, existen limitaciones de paso a través de dichas membranas, debidas al valor numérico de sus pesos moleculares, o lo que es lo mismo, de sus diámetros moleculares; los cuales pueden estimarse en función del peso molecular del fármaco aplicando la ecuación de Stokes-Einstein (5). Así, al aumentar el peso molecular, aumenta su volumen molecular, disminuye el coeficiente de difusión (6) y disminuye de su aclaramiento (7).

De todas formas, también puede ocurrir que aunque un determinado fármaco ofrezca una elevada fracción libre no unida a proteínas y tenga un alto aclaramiento a través del dializador, se elimine lentamente durante la diálisis, debido a que su volumen de distribución sea grande. Es decir, aplicando la ecuación general del aclaramiento $Cl = Vd \cdot Ke$, dicho fármaco tendrá una constante de eliminación pequeña (Ke) y se eliminará lentamente.

En función de lo expuesto, se intuye que el tanto por ciento de unión a proteínas y el volumen de distribución del fármaco (Vd) van a ser dos factores decisivos a la hora de analizar su capacidad de eliminación durante la hemodiálisis.

Por todo esto, el objetivo de este trabajo se ha centrado en el diseño y desarrollo de un programa compatible para microordenador, escrito en lenguaje Basic, que partiendo de datos obtenidos de las fichas técnicas de dializadores y de los valores poblacionales del fármaco, tomados de tablas farmacocinéticas para insuficiencia renal (8), nos permita predecir si un determinado medicamento va a ser o no dializable y cuales van a ser sus principales constantes farmacocinéticas durante el proceso de la hemodiálisis (aclaramiento, vida media y constante de eliminación); para finalmente, determinar la cantidad de fármaco se pierde durante una sesión de diálisis.

Para comprobar la funcionalidad y utilidad del programa diseñado, va a aplicarse al estudio de ciertos fármacos, para obtener predictivamente la dialisabilidad y demás parámetros farmacocinéticos de uso frecuente en hemodiálisis, analizando y comprobando en cada caso la bondad de los resultados obtenidos.

2 MATERIAL Y METODOS:

El primer cálculo que se realiza en el programa es el de estimar el índice de Gwilt (9). Este parámetro permite definir semicuantitativamente en que grado va a ser dializable un fármaco determinado en función de su tanto por ciento de unión a proteínas plasmáticas (P) y de su volumen de distribución (Vd). Para ello se ha introducido la ecuación:

$$\text{Índice de Gwilt} = \frac{100 - P}{Vd}; \text{ Ec. (1)}$$

P debe expresarse en tantos por uno y el coeficiente de distribución (Vd) en litros / Kg.

Si se aplica esta ecuación al estudio de distintos grupos de fármacos puede obtenerse una escala semicuantitativa, con valores comprendidos entre 20 y 120, a partir de la cual puede estimarse la capacidad dialítica de un determinado fármaco. Por tanto, utilizando la ecuación (1) y la escala expuesta en la Tabla I podemos predecir si un fármaco va a eliminarse o no durante la hemodiálisis y, consecuentemente, si van a ser necesarias dosis suplementarias postdialíticas para mantener sus niveles terapéuticos.

TABLA I

<u>INDICE DE GWILT</u>	<u>DIALISISIBILIDAD</u>
inferior a 20	fármaco nada dializable
entre 20 y 80	fármaco poco dializable
de 80 a 100	fármaco moderadamente dializable
de 100 a 120.....	fármaco dializable
superior a 120.....	fármaco muy dializable

La simple aplicación de esta ecuación a fármacos de características farmacocinéticas conocidas nos demuestra su gran capacidad predictiva. Así, por ejemplo, si estudiamos el caso de la Tobramicina, antibiótico aminoglucósido muy utilizado en tratamientos de enfermos renales sometidos a diálisis, cuya unión a proteínas plasmáticas es baja (5%) y su coeficiente de distribución es también moderadamente bajo (0,25 l/kg), encontramos que su índice de Gwilt es muy elevado del orden de 380, lo cual, en principio, indica que debe tratarse de un fármaco muy dializable, como se confirma en trabajos específicos sobre este antibiótico.

Análogamente analizando el Atenolol, beta bloqueante poco unido a proteínas (3%) y de coeficiente de distribución moderadamente elevado (1,2 l/kg), obtenemos un Índice de Gwilt de 81, el cual nos sugiere que se trata de un fármaco moderadamente dializable, como ocurre en la realidad (10).

Por último, si estudiamos fármacos muy unidos a proteínas (90 %) y de alto coeficiente de distribución (2,9 l/Kg), como el Propanolol, se obtiene un índice de Gwilt muy bajo 3,5, lo que indica que el fármaco, prácticamente, no se elimina por diálisis (10).

Es evidente que cuando un fármaco ofrece un índice de Gwilt elevado es dializable y en este caso interesa saber en que extensión ocurre dicha eliminación. Para ello, en primer lugar, puede calcularse predictivamente el aclaramiento que ofrecería el fármaco al dializarse en solución acuosa y posteriormente el que ofrecería al dializarse desde la sangre del enfermo y, finalmente, determinar cuantitativamente su dialisibilidad.

Para realizar el cálculo predictivo del aclaramiento que del fármaco en solución acuosa (Clw) aplicamos la ecuación

propuesta por Rowland (11) para este fin:

$$CL_w = ClCr \cdot \sqrt{\frac{113}{M}}; \text{ Ec. (2)}$$

Donde $ClCr$ es el aclaramiento de creatinina que ofrece el dializador utilizado en la hemodiálisis y M es el peso molecular del fármaco cuyo aclaramiento queremos calcular.

Seguidamente, según Maher (12), este aclaramiento debe corregirse mediante factores relativos al % de unión a proteínas del fármaco y al hematocrito que tenga la sangre del paciente IRC que esté dializándose (H), resultando la siguiente ecuación:

$$Cl' = Cl_w \cdot (1-P) \cdot (1-H); \text{ Ec. (3)}$$

En ella Cl' representa el aclaramiento real que tendrá el fármaco si se dializa desde la sangre del enfermo IRC, es decir "in vivo".

Por último si conocemos el Vd del fármaco, asumiendo que dicho fármaco se elimina con cinética lineal, es posible calcular cuantitativamente la dialisibilidad del mismo (13) según la expresión:

$$HD = 100 \cdot [1 - e^{-(Cl'/Vd) \cdot td}]; \text{ Ec. (4)}$$

Finalmente calculados los parámetros definidos hasta aquí, el programa realiza una representación gráfica de la evolución de los niveles plasmáticos del fármaco en estudio y emite un informe farmacocinético global del fármaco que va a utilizarse en la diálisis.

Para la comprobación de la utilidad de este programa se han realizado tres estudios de dialisibilidad con tres fármacos, de uso frecuente en enfermos insuficientes renales crónicos sometidos a hemodiálisis. Uno de estos es el aminoglucósido Tobramicina, otro el cardiotónico Digoxina y otro el betabloqueante Propanolol. De estos tres fármacos van a tomarse sus pesos moleculares, su % de unión a proteínas y sus coeficientes de distribución (Vd) (véase Tabla II).

Tabla II

Fármaco	P.M.	% U. a prot.	$Vd(l/Kg)$	Conc. min. y max.
TOBRAMICINA	467	5%	0,25	2 a 10 mg/l
DIGOXINA	781	25%	6,0	0,9 a 2,2 mcg/l
PROPANOLOL	259	90 %	2,9	50 a 100 mcg/l

Para el cálculo de los aclaramientos suponemos que la diálisis se está llevando a cabo con un dializador tipo medio, de uso frecuente en terapéutica renal artificial, como es el GF180 M de Gambro R (14).

El aclaramiento de creatinina de este dializador, que es de 161 ml/min, en condiciones estándar de trabajo (flujo de sangre

de 200 ml/min).

Por último vamos a suponer que, con cada uno de estos tres fármacos, queremos someter a tratamiento farmacológico a un paciente IRC de 70 kg de peso cuyo hematocrito es del 25 % y que dicho paciente está dializándose con el dializador GF180 M, durante periodos iterativos de diálisis de cuatro horas ($t_d = 4$ h).

Partiendo de estos datos de fármaco, dializador y paciente el programa obtiene un conjunto de resultados que se exponen en el siguiente apartado sometiéndolos seguidamente a discusión.

3. RESULTADOS:

Una vez cargado el programa aparece una primera pantalla en la que se solicita el nombre del fármaco que se quiere estudiar. Seguidamente pulsando "enter" pasamos a la segunda pantalla en donde se solicitan los datos químicos y farmacocinéticos: Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, coeficiente de distribución del fármaco y peso molecular del fármaco. Pulsando "enter" el programa ofrece su primer resultado el INDICE DE GWILT.

Pulsando nuevamente "enter" se nos solicita dos nuevos datos relativos al aclaramiento de creatinina del dializador en ml/min (ClCr) y duración de la diálisis en horas (t_d).

Por último el programa pide dos datos del paciente: su peso en Kg y su hematocrito en %.

Una vez introducidos estos datos el programa ofrece los siguientes resultados: Índice de Gwilt, aclaramiento acuoso (clw), aclaramiento corregido (Cl'), ambos en ml/min, tiempo de vida media en horas (h), constante de eliminación en 1/horas (1/h) y dialisibilidad en % (HD%).

Finalmente el programa emite un pequeño informe, acerca del fármaco que se ha estudiado, indicando en cada caso si este va a eliminarse o no durante la diálisis y, en caso afirmativo, que porcentaje de la dosis inicial suministrada debe reponerse al final de la misma.

4. DISCUSION DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Introducidos los datos de los tres fármacos expuestos en la Tabla II obtenemos informes en los que se pueden observar: 1º) que la Tobramicina se elimina con gran facilidad y debe reponerse una determinada dosis al final de la diálisis. 2º) que la Digoxina, a pesar de tener un aclaramiento alto, no se elimina prácticamente, debido a su alto volumen de distribución y 3º) que, análogamente, al propranolol le ocurre lo mismo.

Es importante subrayar que los resultados para los aclaramientos, vidas medias y constantes de eliminación de los tres fármacos obtenidos con el programa son muy semejantes a los ofrecidos en la bibliografía específica (16).

De los resultados expuestos hasta aquí se llega a la conclusión de que la aplicación de este programa nos permite

predecir si el fármaco se va a eliminar o no durante la diálisis y en caso afirmativo, calcular las cantidades del mismo que deben reponerse en la postdiálisis.

5 BIBLIOGRAFIA

1. -E,Holland FF and Eberle K. Advances in dialysis: Hemodialysis membranes. *Kidney Int.*,1980 ;18: S-19 a S-25.
2. -Sprenger et al: Kinetic modeling of hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int.* 1983; 24:143-51.
3. -Rowland M. Plasma Protein Binding and Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* 1980 ; 2:29-37.
4. -Keller F, Wilms H,Schultze G, Offerman G and Molzahn. Effect of plasma protein binding, volume of distribution and molecular weight on the fraction of drugs eliminated by hemodialysis. *Clin. Nephrology* ; 1983: 19: 201-5.
5. -Colton C K and Lowrie E G: Heodialysis: Physical principles and technical considerations. In: Brenner B M , Rector Jr eds.: *The Kidney* 2th ed. Philadelphia : W B Saunders, 1982:2425-89.
6. -Henderson LW, Silverstein M E, Ford CA and Lysaght M J: Clinical response to maintenance hemodiafiltration. *Kidney Int.* 1975; S 58 - S63.
7. -Sargent JA y Gotch FA. Principios y Biofísica de la Diálisis. En :von Drukker W, Pearsons FM, Maher JF,ed. *Sustitución de la función renal por diálisis 1ª ed.* Barcelona: Ed. JIMS S.A., 1982 :31-61.
8. -Bennett W M. Guide to drug dosage in renal failiure. In *Clinical Pharmacokinetics. Drug data handbook.* Ed. Adis Press. pp 39-89. New Zeland, 1989.
9. -Pr. G. Hougin. Dialyse. En Pr.G. Hougin et Mc Saux *Pharmacocinétique.* ed. Ellipses pp 199-208 Paris 1990
10. -Aweeka F.T. Drug reference Table. In *Handbook of drud Therapy in Liver and Kidney Disease.* Ed. Schrier R.W., Gambertoglio J.G., Aweeka F.T. Little, Brown and Co.pp 285-371. Boston 1991.
11. -Rowland M. Dyalisis. In. Lea and Febiger. pp 420-37. Philadelphia 1989. *Clinical Pharmacokinetics, conceprt and applications*
12. -Maher JF. Principles of Dialysis and Dialysis of Drugs. *The Am. J. of Medicine*, 1977 ;62 :475-481.
13. -Keller F, Offerman G, Lode H. Supplementary Dose after Hemodialysis. *Nephron*, 1982 ; 30 : 220-227.
14. -Fiber GF-180-M. Hollow fiber dialyzer Performance and Technical data. Ab. GAMBRO Lundia. Sweden.1983.
15. -Benett WM,Aronoff GR, Morrison G et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. *Am. J. of Kidney Diseases.*1983; 3: 155-93.
16. -Maher JF. Aspectos farmacológicos de la diálisis regular. En :von Drukker W, Pearsons FM, Maher JF,ed. *Sustitución de la función renal por diálisis 1ª ed.* Barcelona: Ed. JIMS S.A., 1982 :341-76.