

300627

27



UNIVERSIDAD LA SALLE 27

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE  
NIFEDIPINA EN DIFERENTES POBLACIONES

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ROSA LETICIA VILLAGRAN ORDAZ

ASESOR DE TESIS Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS SE REALIZO EN LA SECCION DE TERAPEUTICA EXPERIMENTAL  
DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA DEL CENTRO DE  
INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO  
NACIONAL , BAJO LA DIRECCION DEL DR. GILBERTO CASTAÑEDA  
HERNANDEZ

**Yavé es mi roca y mi fortaleza,  
mi libertador y mi Dios.  
El es la roca en que me asilo,  
mi escudo, mi salvación,  
mi fortaleza y mi refugio.**

**2- Samuel 22: 2-3**

***María Guadalupe Ordaz Centeno***

***Francisco Villagran López***

***Si existiera una palabra con la que  
podiera expresarles todo mi agradecimiento***

***nunca dudaría en pronunciárselas.***

***Porque tan magníficamente han realizado su tarea***

***de ser padres que solo puedo decirles:***

***Gracias***

***LOS AMO***

*José Francisco*

*Juan Luis*

*Maria Guadalupe*

*Mónica*

*Francisco*

*Mis incansables y pacientes amigos de la vida mis hermanos.*

*Mario Villagran Fernández*

*Porque espero que cumplas todos tus objetivos en la vida y porque nunca  
dejes de soñar.*

*" Los sueños nos hacen libres "*

*A mis profesores y amigos que hicieron inolvidable mi estancia en la  
Universidad LA SALLE y por contribuir a mi formación profesional.*

## **AGRADECIMIENTOS**

***Con mi más sincero agradecimiento al Dr. Gilberto Castañeda Hernández por su excelente dirección en la realización de esta tesis.***

***Gracias por su paciencia al enseñarme.***

***Por escucharme y guiarme. Sobre todo gracias por brindarme su amistad y, ser un ejemplo de superación en la vida.***

***Dr. Francisco Flores, Dr. Vinicio Granados, M en C Patricia García, QFB Guadalupe C. Vidal y a todos los miembros del laboratorio de Farmacocinética del CINVESTAV por su constante apoyo a lo largo del desarrollo de esta tesis.***

***Al QFB José Luis Ibarnea Avila por sus valiosas y acertadas sugerencias a la tesis.***

***A mis sinodales y a la Dr. Araceli Sánchez de Corral por sus comentarios al trabajo final de la tesis.***

## INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	I
LISTA DE ESQUEMAS .....	II
LISTA DE TABLAS .....	III
LISTA DE FIGURAS .....	IV
RESUMEN .....	V
CAPITULO I. OBJETIVOS .....	1
CAPITULO II. JUSTIFICACION .....	2
CAPITULO III. INTRODUCCION .....	5
3.1 Conceptos básicos de la Farmacocinética .....	5
3.2 Factores que alteran la Farmacocinética .....	21
3.3 Aspectos generales de la Nifedipina .....	22
3.4 Factores que alteran la Farmacocinética de la nifedipina .....	30
CAPITULO IV. METODOLOGIA .....	31
CAPITULO V. RESULTADOS .....	35
CAPITULO VI. DISCUSION .....	54
CAPITULO VII. BIBLIOGRAFIA .....	60



## LISTA DE ABREVIATURAS

$C_{max}$  Concentración máxima

$t_{max}$  Tiempo máximo

$t_{1/2}$  Vida media

ABC Area bajo la curva

Vd Volumen de distribución

IV Inyección intravenosa

n Número de sujetos

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. POBLACIONES CON ESTUDIO DE NIFEDIPINA .....	4
ESQUEMA 2. REPRESENTACION DE LA ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION DE LOS FARMACOS .....	6
ESQUEMA 3. SISTEMA HEPATICO MONOOXIGENASA CITOCROMO P <sub>450</sub> .....	15
ESQUEMA 4. GRAFICA QUE REPRESENTA EL CURSO TEMPORAL DE LOS FARMACOS DE LOS EN EL ORGANISMO .....	20
ESQUEMA 5. CELULA MUSCULAR LISA .....	24
ESQUEMA 6. METABOLISMO DE LA NIFEDIPINA .....	29

## LISTA DE TABLAS

TABLA 1. PARÁMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA COMO CAPSULAS DE 10 mg.....	37
TABLA 2. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION COMO 2 CAPSULAS DE 10 mg .....	41
TABLA 3. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA COMO TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 20 MG.....	44
TABLA 4. INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA A UNA DOSIS DE 10 mg POR VIA ORAL EN SEIS SUJETOS CAUCASICOS (Ahsan et al., 1991) .....	47
TABLA 5. INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA A UNA DOSIS DE 10 mg POR VIA ORAL EN DIEZ SUJETOS MEXICANOS (Palma et al., 1995) .....	47
TABLA 6. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL... ..	48

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA DE CAPSULAS DE 10 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS.....	38
FIGURA 2. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA DE 2 CAPSULAS 20 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, JAPONESAS, ARABES Y SUDASIATICAS .....	42
FIGURA 3. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA PARA TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 20 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS Y MEXICANAS .....	45
FIGURA 4. REPRESENTACION GRAFICA DEL $V_d$ REPORTADA EN IV DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS .....	50
FIGURA 5. REPRESENTACION GRAFICA DE LA DEPURACION REPORTADA EN IV DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS .....	51
FIGURA 6. GRAFICA COMPARATIVA DE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE CAPSULAS DE 10 mg DE NIFEDIPINA ENTRE MEXICANOS Y CAUCASICOS .....	53

## RESUMEN

El estudio de la farmacocinética en distintas poblaciones nos ayuda a evaluar si la dosis en que se da un fármaco es adecuado considerando las características étnicas de los pacientes. La nifedipina es un fármaco de importancia clínica para tratar enfermedades como lo son la angina de pecho y la hipertensión arterial. Y entre sus cualidades es un marcador del CYP3A4 un subtipo del citocromo P<sub>450</sub>.

Nos planteamos entonces el objetivo de realizar un estudio bibliográfico de los aspectos farmacocinéticos de la nifedipina en distintas poblaciones.

Para llevar a cabo este trabajo, la estrategia fue la revisión bibliográfica. Se establecieron ciertos criterios para considerar a los estudios en esta revisión. Para ser incluidos los datos de los artículos estos debieron ser: un estudio farmacocinético de la nifedipina en voluntarios sanos, siendo estos de la misma población, sin que hubieran ingerido jugo de toronja, ni administrado otro fármaco adicional a la nifedipina.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron que para cápsulas de 10 mg la C<sub>max</sub> (concentración máxima), el ABC (área bajo la curva) y la t<sub>1/2</sub> (vida media) fueron mayores en mexicanos y sudasiáticos que en caucásicos. Cuando se administran 20 mg en cápsula y en tabletas de liberación prolongada las diferencias encontradas son similares, es decir, mayores concentraciones en mexicanos y sudasiáticos que en caucásicos. Con el fin de elucidar cuáles son los mecanismos implicados en estas diferencias interétnicas, decidimos profundizar la revisión bibliográfica. Se asumieron a priori dos posibles causas: hábitos nutricionales y diferencias de carácter genético en el metabolismo.

Con respecto a los hábitos nutricionales, se encontraron dos trabajos. En uno de ellos se sometió a sujetos ingleses (caucásicos) a una dieta occidental y a una dieta sudasiática (hindú). Se determinó la influencia que causan estas dietas en la farmacocinética de la nifedipina. En el otro trabajo se sometió a sujetos mexicanos a una dieta occidental y a una dieta mexicana típica y se examinó la influencia de estas dietas sobre la farmacocinética de nifedipina. Ambos trabajos concluyen que el cambio en dietas no afectó la farmacocinética de nifedipina. Con base en estos resultados, se observa que los hábitos nutricionales no son la causa de las diferencias entre poblaciones.

Con respecto al metabolismo, se analizaron los trabajos en los que la nifedipina fue administrada por vía intravenosa, es decir que no hay influencia del proceso de absorción. Se vio que el volumen de distribución no fue distinto en las distintas poblaciones, por lo que se descarta a la distribución causa de las diferencias. En cambio, la depuración de la nifedipina fue menor en mexicanos y sudasiáticos que en caucásicos. De estos resultados se concluye que las diferencias entre poblaciones son debidas a la eliminación. Dado a que se sabe que la depuración de nifedipina es por metabolismo llevado a cabo por el citocromo CYP3A4, se concluye que la actividad de este citocromo varía entre las poblaciones.

Los resultados de esta revisión prueban que existen diferencias interétnicas en la actividad metabólica del CYP3A4. Esto no solo es importante para la nifedipina, sino también para otros fármacos metabolizados por este citocromo, como es la ciclosporina. En base a estos resultados, se recomienda que la farmacocinética de todos los fármacos, pero sobre todo de los altamente tóxicos, se estudie en la población mexicana para poder diseñar los regímenes de dosis que más convengan.

# **CAPITULO I**

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL :

Realizar un estudio bibliográfico sobre la farmacocinética de nifedipina en diferentes poblaciones.

### OBJETIVOS PARTICULARES :

Recopilar los datos farmacocinéticos reportados de nifedipina en diferentes poblaciones.

Analizar los datos farmacocinéticos de nifedipina encontrados en la bibliografía de las distintas poblaciones.

Elucidar la(s) posible(s) causa(s) de variación farmacocinética en la farmacocinética de la nifedipina en las distintas poblaciones.



## **CAPITULO II**

## JUSTIFICACION

Los estudios farmacocinéticos sobre la nifedipina han sido abundantes (esquema 5) durante los últimos años y hasta ahora no se ha realizado un estudio más extenso sobre los datos arrojados por dichos trabajos. En algunos casos se ha especulado sobre las diferencias en cuanto a parámetros farmacocinéticos se refiere en las distintas poblaciones estudiadas. Es de sumo interés realizar una recopilación de los datos farmacocinéticos reportados en las distintas poblaciones y así poder especular sobre las posibles causas de dichas diferencias.

Actualmente se aprueban diferencias definidas entre etnias que posiblemente tengan al metabolismo del fármaco como la posible causa. Es decir, las variaciones de enzimas que defienden al organismo de sustancias exógenas varían de población en población. Algunas de estas enzimas son las monooxigenasas, esterasas y algunas transferasas (Kalow, 1991).

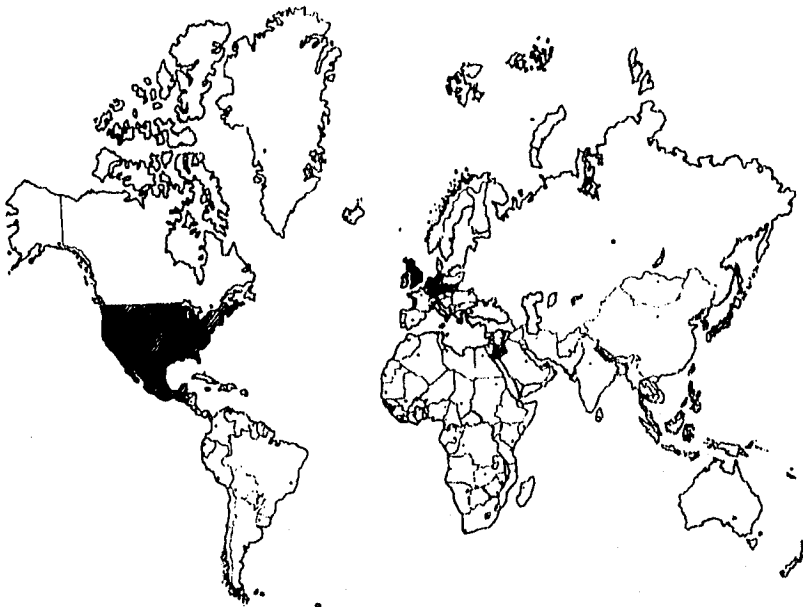
Se ha encontrado que al administrar cápsulas 20 mg los japoneses poseen un valor mayor de ABC y Cmax que los alemanes. (Rashid et al., 1995). Además de que con cápsulas 10 y 20 mg en los mismos datos farmacocinéticos los mexicanos poseen valores más altos que los caucásicos (Rashid et al., 1995). Así mismo los sudasiáticos poseen concentraciones mayores que los caucásicos (Rashid et al., 1995).

En el caso de nifedipina y en específico de la población mexicana, se ha observado una alta concentración de la misma que provoca una baja de presión arterial muy rápida y por lo tanto una descompensación en el organismo.

Tomando en cuenta estas evidencias sobre las variaciones entre etnias en la

#### *JUSTIFICACION*

farmacocinética de nifedipina, es entonces importante el comparar todos los estudios llevados a cabo en distintas poblaciones. Es conveniente destacar que, por lo general, en México se usan los medicamentos a las dosis que se han determinado en poblaciones caucásicas. Al documentar variaciones farmacocinéticas interétnicas, será posible generar la información que permita diseñar un régimen de dosis más conveniente para nuestra población.



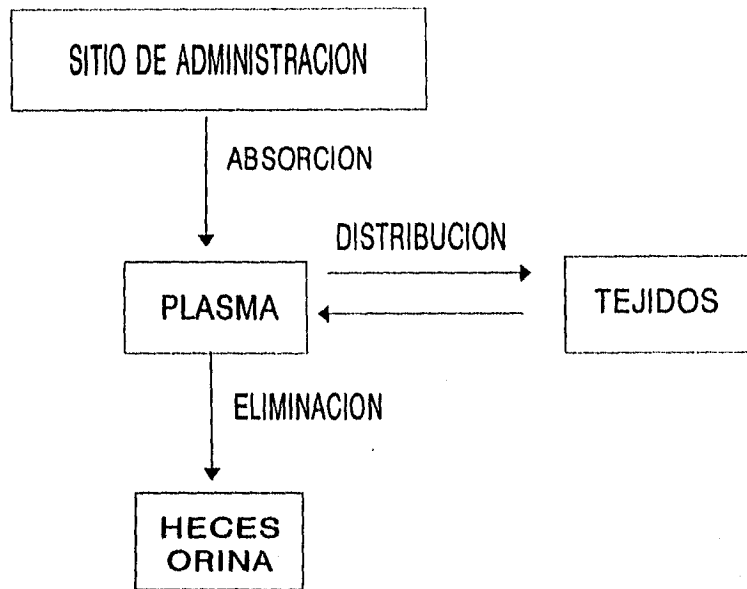
ESQUEMA 1. POBLACIONES CON ESTUDIOS DE NIFEDIPINA

## **CAPITULO III**

ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE NIFEDIPINA EN DIFERENTES  
POBLACIONES

3.1 CONCEPTOS BASICOS DE LA FARMACOCINETICA

Al ser administrado un fármaco, éste sufre varios procesos dentro del organismo los cuales son: absorción, distribución y eliminación. El estudio de estos procesos es la farmacocinética. Básicamente, la farmacocinética se encarga de estudiar los cursos temporales de las concentraciones de un fármaco y/o sus metabolitos en sangre, orina o plasma para poder establecer modelos matemáticos relativamente sencillos que permitan diseñar o utilizar regímenes de dosificación adecuados. De esta forma se puede mantener una mínima incidencia de efectos colaterales y, lograr el cumplimiento del tratamiento. Es decir, que el individuo respete el esquema que se le está prescribiendo (Flores y Hong, 1994).



ESQUEMA 2. REPRESENTACION DE LA ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION DE LOS FARMACOS

## ABSORCION

El primer proceso por el que pasa un fármaco cuando es administrado extravasalmente y que es objeto de estudio de la farmacocinética es la absorción. La absorción es la transferencia del fármaco desde el sitio de administración al torrente sanguíneo (Gladtke y Hattingberg, 1979). La absorción depende de la vía de administración del fármaco. Por vía intravenosa e intraarterial los fármacos no sufren el proceso de absorción, siendo que la totalidad del fármaco llega a la sangre. Por otras vías, como la oral, la absorción suele resultar parcial, pues antes de llegar al torrente sanguíneo, se disuelve primeramente el medicamento en el tracto gastrointestinal penetrando al tejido epitelial de las células de la mucosa intestinal. Al pasar por estos sitios es común que parte del fármaco pueda ser metabolizado y no pasar la totalidad de la dosis administrada (Goodman and Gilman, 1991).

Existen dos mecanismos para que se realice la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, siendo estos la difusión pasiva o el transporte activo. La difusión pasiva depende del gradiente de concentraciones mientras que el transporte activo va en contra del gradiente de concentraciones.

La absorción se ve modificada por algunos factores como son: pH, flujo de sangre en los sitios de absorción, la superficie total disponible para la absorción y el tiempo de contacto en la superficie de absorción.

Para determinar cuanto fármaco ha sido aprovechado después de la absorción se ha utilizado un parámetro que es expresión en porcentaje del fármaco que pasa al torrente sanguíneo sin ningún cambio químico. Este parámetro ha sido denominado biodisponibilidad y depende en gran medida del paso del fármaco a través del hígado



nombrado " primer paso " donde hay una importante actividad metabolizante. También depende de la solubilidad del fármaco, la inestabilidad química y del tipo de formulación ( Harvey y champe, 1992).

Las vías de administración de los fármacos son variadas y han sido planeadas de acuerdo a la rapidez o lentitud con que se necesita que el fármaco actúe y de acuerdo a las propiedades del fármaco; siendo estas:

a). Vías enterales

1. Oral. Esta es la ruta de administración más conocida y más utilizada pues entre sus ventajas sobre las demás rutas de administración esta es la de más facil administración al paciente, es la más segura, conveniente y económica. Sus principales desventajas son la incapacidad de algunos fármacos de absorberse debido a sus características físicas, a la destrucción de algunos compuestos por las enzimas digestivas o el bajo pH gástrico, las irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimentos o de otros agentes. Además, el fármaco puede ser metabolizado por el tracto gastrointestinal por las enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación general (Goodman y Gilman 1991).

Cuando el fármaco es destruido por el jugo gástrico o causa irritación gástrica se administra con una cubierta entérica que previene su disolución en el contenido ácido gástrico (Goodman y Gilman, 1991).

La velocidad de absorción de un fármaco se ha podido controlar en el caso de la vía oral creando tabletas de liberación prolongada. Esto se logra regulando la velocidad de disolución del medicamento a través de algunos agentes que ayuden a liberar con

lentitud al fármaco dentro de la formulación farmacéutica. Como resultado, se obtiene una reducción en la frecuencia de administración del fármaco, por un mantenimiento del efecto terapéutico durante periodos mas largos y una menor incidencia y/o intensidad de efectos indeseables.

2. Sublingual. Esta ruta de administración tiene gran importancia debido a su rápida acción que se debe a la gran irrigación que existe en la boca y que esta conectada directamente a la vena cava superior, evitando que el fármaco pase por el hígado y así mismo su biotransformación (Goodman y Gilman 1991).

3. Rectal. En ocasiones, a los pacientes les es difícil deglutir tabletas como es el caso de los bebés o los ancianos sin dejar de mencionar a los pacientes inconscientes. Entonces, la vía rectal es una buena opción para administrar el fármaco (Goodman y Gilman, 1991).

Las ventajas que tiene la vía rectal contra la oral es que casi el 50 % del fármaco no pasa por hígado, lo que reduce el metabolismo de primer paso. Sin embargo, en esta vía la absorción del fármaco suele ser irregular e incompleta y debe considerarse que algunos agentes irritan la mucosa rectal (Goodman y Gilman 1991).

b). Vías parenterales.

Estas vías se utilizan cuando los fármacos son poco absorbidos por el tracto gastrointestinal o, al igual que en el caso de vía rectal, en pacientes inconscientes. Lo que caracteriza esta vía es la rápida acción del fármaco en el organismo y la ausencia

## INTRODUCCION

de primer paso por el hígado. Las más comunes son la intravenosa, intramuscular y subcutánea. Existen otras que son muy poco utilizadas como las vías intraarterial, intratecal e intraperitoneal.

1. Intravenosa. Lo que se busca al realizar una administración intravenosa es que entre el fármaco directamente al torrente sanguíneo y que la concentración sanguínea del fármaco sea exacta y rápida. Se logra así una acción farmacológica más rápida. Sin embargo, se pueden alcanzar concentraciones muy elevadas tanto en plasma como en tejido dando lugar a reacciones desfavorables (Goodman y Gilman, 1991).

2. Intramuscular. El fármaco se disuelve lentamente pues queda depositado en los sitios de inyección fuera del músculo (Goodman y Gilman, 1991).

3. Subcutánea. Es muy parecida a la intramuscular (Goodman y Gilman, 1991).

### c). Otras

1. Inhalatoria. Cuando el fármaco puede ser dispersado en aerosol o que se vaporice fácilmente. Esta vía ayuda a la distribución del fármaco en la membrana alveolar siendo en ocasiones más rápida que la intravenosa. Es muy común en enfermedades respiratorias como asma (Goodman y Gilman, 1991).

2. Tópica. La vía de administración tópica es cuando se desea una acción local del fármaco como en el tratamiento de enfermedades de la dermis (Goodman y Gilman,

1991).

3. Transdérmica. Es una opción cuando se desea que el fármaco se de en dosis pequeñas y constantes. Aunque todavía es poco utilizada (Goodman y Gilman, 1991).

## DISTRIBUCION

Una vez que el fármaco es absorbido y que llega a la corriente sanguínea, este procede a distribuirse en los líquidos intersticiales y celulares.

La distribución de los fármacos en el organismo puede determinarse en el momento en que el fármaco sale del torrente sanguíneo y entra a fluidos intersticiales o a las células.

Los perfiles de distribución de los fármacos reflejan ciertos factores fisiológicos y propiedades fisicoquímicas de los agentes. Así puede distinguirse una fase inicial de distribución determinada por el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional. El corazón, el hígado, el riñón, el cerebro y otros órganos con buena irrigación reciben la mayor parte del fármaco durante los primeros minutos después de la absorción (Rowland y Tozer, 1989). La llegada de estos agentes al músculo, la mayoría de las vísceras, piel y grasa es más lenta, y estos tejidos pueden requerir de varios minutos a varias horas para alcanzar el equilibrio (Rowland y Tozer, 1989).

La distribución también puede estar restringida por la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, en particular la albúmina, lo que ocasiona un acceso limitado a los sitios de acción celulares así como de metabolismo y eliminación. Los fármacos pueden acumularse en los tejidos a concentraciones más elevadas que lo esperado en

## INTRODUCCION

función del equilibrio de difusión como resultado de gradientes de pH, fijación a constituyentes intracelulares o partición en lípidos (Goodman and Gilman, 1991).

Para evaluar la distribución de los fármacos se hace un cálculo del volumen de distribución que se analizará más adelante. Este parámetro nos da una idea de qué tan extensamente se está distribuyendo un compuesto y, por lo tanto, permite asumir la cantidad del fármaco que está llegando a diferentes sitios del organismo (Flores and Hong, 1994).

## ELIMINACION

Antes de ser excretados, algunos fármacos sufren cambios estructurales, es decir se biotransforman. Otros fármacos pueden ser eliminados sin cambio. El grado en que un fármaco se biotransforma depende en gran medida de su constitución química. Por ejemplo, luego de la filtración glomerular renal, la mayoría de los compuestos liposolubles escapan a la excreción ya que son fácilmente reabsorbidos desde el filtrado por difusión a través de las células tubulares renales. Así, cuando un compuesto es más polar, y que por lo tanto menos liposoluble, se incrementa su excreción y se disminuye su volumen de distribución (Harvey y Champe, 1992).

La biotransformación se realiza por medio de enzimas que por lo general se encuentran en el retículo endoplasmático liso de las células del hígado. Estas enzimas pueden encontrarse también en órganos como el riñón, el pulmón y el epitelio gastrointestinal, aunque en menor cantidad (Goodman y Gilman, 1991).

Las reacciones de biotransformación pueden clasificarse en dos tipos (Harvey y Champe, 1992):

Fase I. Son aquellas reacciones que convierten al fármaco original en un metabolito más polar por oxidación, reducción o hidrólisis. Puede resultar un metabolito inactivo o en ocasiones más activo que el original (llamando entonces al fármaco original profármaco).

Fase II. Son las reacciones llamadas de conjugación o de síntesis, dando la unión de metabolitos polares, con un sustrato endógeno como glucuronato, sulfatos, acetato o un aminoácido.

### FASE I.

Oxidación. Esta biotransformación es catalizada por las enzimas monooxigenasas que se encuentran presentes en el retículo endoplasmático hepático y que requieren de agentes reductores para oxidar, como el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) y el oxígeno molecular (atmosférico).

La inserción de un átomo de oxígeno molecular en el sustrato, produce un intermediario inestable, que se rompe dando el producto final.

La mayor parte de las reacciones oxidativas se dan por un grupo de isoenzimas denominadas citocromo P<sub>450</sub>. De las cuales sobresale la enzima NADPH-citocromo P<sub>450</sub> óxido reductasa por estar en grandes cantidades. Aunque se ha comprobado que esta familia de enzimas tienen un gran número de subfamilias y estas, diferentes formas de expresión genética (Daly et al. 1993).

El fármaco se une al citocromo P<sub>450</sub> oxidado. Este complejo es entonces reducido por la reductasa combinándose posteriormente con el oxígeno molecular. Un segundo

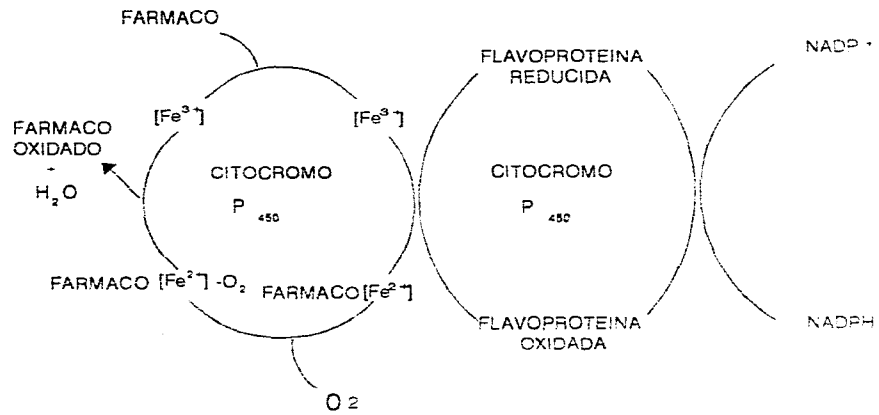
## INTRODUCCION

electrón y dos iones hidrógeno son cedidos por el sistema dador siendo los productos finales un metabolito oxidado y agua (Goodman y Gilman, 1991).

La biotransformación por monooxigenasas incluyen N- oxidación, N- hidroxilación, desaminación de aminas primarias y secundarias y el remplazo de un átomo de azufre por un oxígeno.

Hidrólisis. En estas reacciones intervienen las esterases no específicas. Se encuentran presentes en el hígado, plasma, tracto gastrointestinal y otros tejidos (Goodman y Gilman, 1991).

Reducción. La reducción del grupo nitro y la degradación y la reducción de la unión azo representa este tipo de reacción que se realiza por medio de las enzimas del retículo endoplasmático y del citosol hepático (Goodman y Gilman, 1991).



ESQUEMA 3. SISTEMA HEPATICO MONOOXIGENASA CITOCROMO P<sub>450</sub>.



FASE II.

**Conjugación.** Las glucuroniltransferasas hepáticas son las responsables de la formación de glucurónido. También están presentes en el retículo endoplasmático. Producen los metabolitos de fármacos que tienen presentes los grupos fenol, alcohol o un grupo carboxilato. Estos metabolitos en general son inactivos y son secretados por la orina y la bilis (Goodman and Gilman, 1991).

Como se puede suponer, después de que el fármaco sufre el proceso de distribución sigue su eliminación, ya sea que el fármaco se elimine tal cual como entró o que se haya biotransformado.

Los fármacos pueden ser eliminados por el pulmón, riñón, bilis, heces. La eliminación también se da, aunque en muy poca cantidad en el sudor, las lagrimas y la saliva.

La excreción renal, que es la más importante, tiene tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.

### PARAMETROS FARMACOCINETICOS

Los parámetros farmacocinéticos más importantes para poder establecer la dosificación del medicamento son: depuración sistémica (CL), volumen de distribución (Vd), constante de eliminación (Ke), vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), concentración máxima alcanzada ( $C_{max}$ ), el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima ( $t_{max}$ ) y el área bajo la curva (ABC)(Flores y Hong 1994).

**Depuración sistémica (clearance).** Se define como el volumen de sangre

## INTRODUCCION

que se limpia de fármaco por unidad de tiempo. Es el resultado de la suma de las depuraciones realizadas en los diferentes órganos, siendo los más importantes el hígado y el riñón (depuración hepática y depuración renal). (Flores and Hong, 1994).

La depuración sistémica es entonces obtenida como:

$$CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepático}} + CL_{\text{otros}} = CL_{\text{sistémico}}$$

Otras vías de eliminación son la saliva y el sudor así como la partición en el intestino y el metabolismo en otros sitios (Goodman and Gilman, 1991).

Una dosificación adecuada es cuando existe equilibrio entre eliminación y administración del fármaco.

$$\text{Dosificación} = CL \cdot C_{ee}$$

En donde: CL es la depuración del fármaco y  $C_{ee}$  es la concentración del fármaco en estado de equilibrio. Si se conoce la concentración en sangre o en plasma, el índice de depuración del fármaco determinaría el índice de administración del fármaco (Goodman and Gilman, 1991).

Volumen de distribución (Vd). Se define como el volumen virtual en que se diluye el fármaco en el organismo.

Si el volumen de distribución es alto indica una distribución en todo el organismo y, en algunos casos, depósito del fármaco en algunos tejidos. Si el volumen de distribución es pequeño, el fármaco se distribuye poco en líquidos corporales (Flores and Hong, 1994).

## INTRODUCCION

El volumen de distribución varía dependiendo del pKa del fármaco, el grado de unión a las proteínas del plasma, el coeficiente de partición lipido/agua, del grado de unión a los tejidos, de las diferencias del flujo sanguíneo regional, etc. (Goodman and Gilman 1991).

El volumen de distribución se calcula como:

$$Vd = D / Co$$

D es la cantidad de fármaco en el organismo

Co es la concentración del fármaco al tiempo cero después de una administración intravenosa.

Estos dos parámetros farmacocinéticos son de los más importantes, ya que con ellos se podrían predecir las acciones de dosis subsecuentes. Sin embargo, solo se pueden obtener cuando los fármacos son administrados por vía intravenosa, por lo que se recurre a otros parámetros farmacocinéticos para aquellas vías que no entran directamente a circulación.

Constante de eliminación (ke). Este parámetro indica la velocidad a la que el fármaco se elimina de la circulación sistémica (Goodman y Gilman, 1991)

Vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>). Es el tiempo que se requiere para eliminar 50% del fármaco presente. Se obtiene como:

$$t_{1/2} = 0.693 / ke$$

Debido a que la vida media es una función de ke, también se ve influida por los factores que modifican la ke.

Concentración máxima alcanzada (C<sub>max</sub>). Este parámetro farmacocinético

nos indica cual es la concentración más alta que se detecta.

Tiempo máximo ( $t_{max}$ ). Es el tiempo en el que se alcanza la  $C_{max}$ .

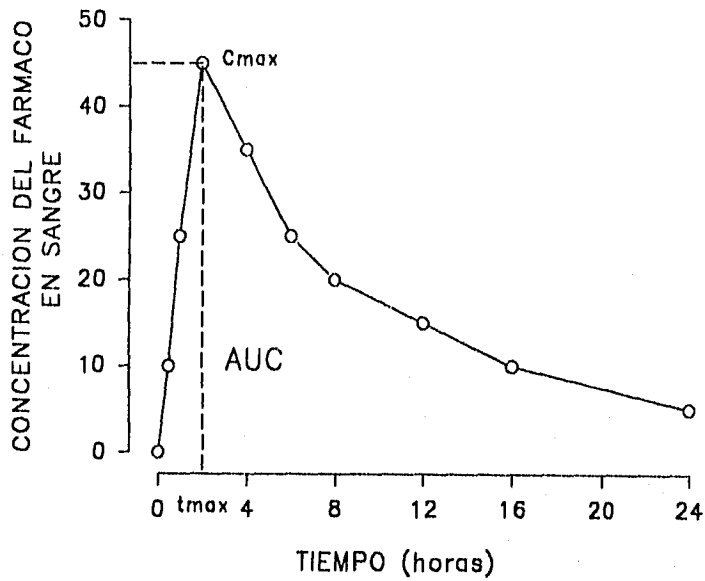
Area bajo la curva (ABC). Nos indica cuanto fármaco se absorbió. Esto nos permite saber cuanto fármaco está disponible para tener el efecto deseado. Se obtiene a través de graficar niveles plasmáticos contra tiempo (Flores y Hong, 1994).

La determinación de parámetros farmacocinéticos se realiza por medio del ajuste de la curva de concentración plasmática contra tiempo. Por lo general, se asume que el organismo está dividido en 1 o 2 compartimentos. Estos compartimentos son abstracciones que no corresponden a entidades anatómicas definidas (Flores y Hong, 1994).

Cuando se dice que el modelo es de un compartimiento se supone que el fármaco se distribuye instantáneamente. Con el modelo de dos compartimentos se asume que el fármaco tarda un cierto tiempo en distribuirse y posteriormente es eliminado.

Otra manera de determinar los parámetros farmacocinéticos es directamente de la curva de concentración plasmática contra tiempo, sin asumir ningún modelaje compartamental. Esta opción se prefiere a los modelos compartamentales cuando existen pocos puntos experimentales para definir la fase de absorción, lo que sucede para los medicamentos que se absorben rápidamente (Flores y Hong 1994).

En el caso de  $C_{max}$  y  $t_{max}$  se calculan directamente de la gráfica y el ABC se calcula por el método de los trapezoides (se suman segmentos del área). La  $k_e$  se obtiene mediante la regresión log-lineal de los últimos 3 o 4 puntos de la curva y la  $t_{1/2}$  mediante la división de  $0.693/k_e$  (Flores and Hong, 1994).



ESQUEMA 4. GRAFICA QUE REPRESENTA EL CURSO TEMPORAL DE LOS FARMACOS EN EL ORGANISMO

### 3.2 FACTORES QUE ALTERAN LA FARMACOCINETICA

Los factores principales que influyen sobre la farmacocinética son principalmente el peso corporal, la edad, el sexo, la temperatura corporal, el tiempo de vaciado gástrico, el flujo sanguíneo, el medio ambiente, el estado nutricional, el embarazo, factores genéticos, el ritmo cardíaco, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades renales y las enfermedades hepáticas (Flores and Hong, 1994).

Para estudiar los factores que intervienen a nivel genético, la farmacocinética se apoya en la farmacogenética. Esta es una área de sumo interés para establecer las posibles variaciones genéticas en los efectos de los medicamentos. Se ha demostrado que existen diferencias en algunas enzimas entre diferentes poblaciones. Como ejemplos están enzimas como las monooxigenasas, dihidrooxigenasas, dehydrooxigenasas, esterasas y algunas transferasas (Kalow, 1991).

En esta área, es difícil determinar si las diferencias étnicas o inter-raciales son causadas por el medio ambiente o debidas a factores a causas genéticos : Por ejemplo, diferencias entre 2 poblaciones puede ser por el tipo de comida ya que algunos componentes nutricionales pueden interferir con la absorción y metabolismo del fármaco, a pesar de que no existan diferencias en la estructura de las enzimas de origen genético.(Kalow, 1991).

### 3.3 ASPECTOS GENERALES DE LA NIFEDIPINA

Actualmente existe un gran interés sobre los compuestos denominados bloqueadores de los canales lentos del calcio. Entre estos compuestos, se consideran como prototipos al Verapamilo, un bencenoacetilnitrilo, al Diltiazem una benzotiazepina y a la nifedipina que forma parte de la familia de las 1,4 dihidropiridinas (Regardh et al, ). Estos compuestos tienen una importante acción farmacológica sobre el sistema cardiovascular.

Es importante señalar que el calcio esta involucrado en el origen del potencial de acción. En las células contráctiles del miocardio sirve de enlace entre la excitación y la contracción muscular controlando la energía almacenada y su consumo (Braunwald 1982).

Se pensó en un principio que los agentes bloqueadores de los canales lentos de calcio ejercían su acción sobre los receptores beta-adrenérgicos miocárdicos. Sin embargo, también se sugirió una posible acción de estos fármacos sobre la inhibición del movimiento de iones calcio junto con la inhibición del acople excitación-contracción (Fleckenstein et al., 1983).

Posteriormente, se dió como un hecho que existían dos corrientes iónicas dirigidas hacia dentro en la despolarización del tejido auricular (Rougier et al., 1969): 1) el canal rápido que es el encargado de llevar el sodio a las células cardíacas y es inhibido por la tetrodotóxina; y el 2) el canal lento que es provocado por el movimiento de iones calcio hacia las células a través de poros. La acción de este canal es más lenta que el anterior de ahí su nombre. Además es inhibido por el ion magnesio. Con estas evidencias y la ayuda de un derivado del verapamilo se determinó que estos agentes bloqueaban el

## *INTRODUCCION*

canal lento de calcio es decir bloquean la entrada de calcio a las células (Goodman y Gilman, 1991).

### *FARMACODINAMIA*

La acción de la nifedipina es selectiva para el músculo liso vascular el cual para despolarizarse depende del movimiento de calcio hacia dentro de la célula. Así mismo, la contracción del músculo liso vascular se debe a la presencia citoplasmática de este ion (Meyer et al., 1983).

La contracción del músculo liso vascular puede ser por dos mecanismos. El primero es el acople electromecánico mediado por canales de calcio sensibles a voltaje, que se abren por despolarización de la membrana iniciando así el proceso contráctil. El segundo es el acople farmacomecánico inducida por agonistas pero sin despolarización de la membrana (Goodman y Gilman 1991).

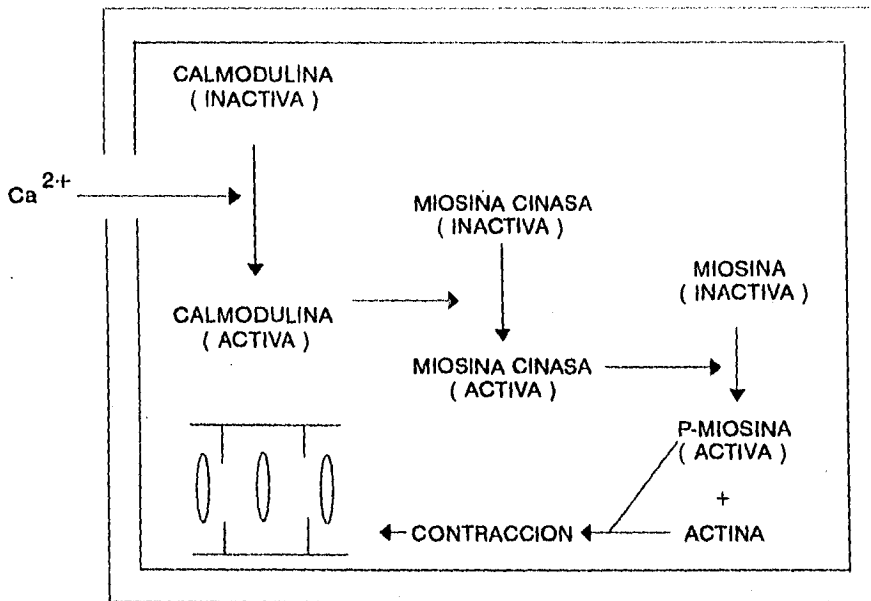
Los pasos para que se realice la contracción son los siguientes, independientemente del mecanismo del que se trate. Primero, se libera calcio intracelular del retículo sarcoplásmico seguido del aumento del influjo de calcio extracelular. Aumenta así la concentración citosólica de calcio, lo cual ocasiona la unión de calcio-calmodulina activando el complejo miosina-cinasa dando como resultado la fosforilación de la cadena ligera de miosina que interacciona con la actina provocando la contracción del músculo liso (Braunwald, 1982).

La regulación del calcio mioplásmico comprende varios mecanismos. Las velocidades con las que el músculo se contrae o se relaja son dependientes, respectivamente, de la velocidad con que el calcio es entregado y removido de la vecindad de los miofilamentos (Braunwald, 1982).



INTRODUCCION

La nifedipina bloquea los canales de calcio dependientes de voltaje relajando el músculo liso vascular (Katz, 1985). La nifedipina ejerce también una acción sobre las células cardíacas. La nifedipina da una acción inotrópica negativa (disminución de la contractibilidad) al actuar directamente sobre el tejido cardíaco. Esta acción, sin embargo, se ve contrarrestada por un efecto inotrópico positivo desencadenado por reacciones reflejas a la vasodilatación, como liberación de catecolaminas (Goodman y Gilman, 1991).



ESQUEMA 5. CELULA MUSCULAR LISA

## USOS TERAPEUTICOS

La nifedipina es utilizada para tratar todas las manifestaciones de angina de pecho como son la angina de pecho crónica inducida por el ejercicio o la angina de pecho variante e inestable pudiendo ser preliminar al infarto de miocardio. Estos trastornos se deben a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno provocado por la aterosclerosis de las arterias coronarias o por el aumento del tono de las arterias coronarias, incluyendo el espasmo arterial. Las acciones benéficas de los bloqueadores de los canales de calcio son dilatación de las arterias coronarias, la redistribución del flujo sanguíneo hacia las áreas isquémicas, la vasodilatación periférica y la reducción de la poscarga (Singh, 1986).

Además, la nifedipina es ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial, debido a su acción vasodilatadora (Singh, 1986).

## CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Tiene baja incidencia de efectos colaterales como mareos, eritema facial, cefaleas, edema periférico, hipotensión y náuseas. Estos efectos en general son tolerables.

En casos extremos se ha registrado isquemia miocárdica, vasodilatación coronaria selectiva en regiones no isquémicas del miocardio y aumento del requerimiento de oxígeno debido a taquicardia excesiva (Krebs, 1983).

Debe tenerse precaución al administrar nifedipina a pacientes hipotensos.

FARMACOCINETICA

Vías de administración. Varias rutas de han sido propuestas e incluyen a las formas farmacéuticas para uso oral (cápsulas, tableas de liberación prolongada, suspensiones), rectal (supositorios, infusión) e intravenoso (ampolletas).

Comercialmente, al menos en México, solo se encuentran las presentaciones de cápsulas de gelatina blanda con 10 mg de nifedipina para las vías orales con deglución y sublingual, además de la tableta de liberación prolongada de 20 mg. En realidad, la de administración sublingual, no es tal, ya que la técnica consiste en la ruptura de la cápsula con los dientes, y el mantenimiento del contenido líquido en la cavidad oral por lo menos de tres a cinco minutos, manifestando características de absorción bucal. Sin embargo, convencionalmente se le denomina bajo el rubro de sublingual (Horster et al., 1972).

Recientemente ha surgido en el mercado farmacéutico nacional, la presentación de tabletas de liberación sostenida, mejor conocido como sistema terapéutico gastrointestinal conteniendo 30 mg de nifedipina (Adalat Oros), se basa en el principio de la Bomba Osmótica garantizando así, la permanencia de la nifedipina a los niveles terapéuticos durante un tiempo más prolongado (Swanson et al 1987; Krakof et al 1990).

## ABSORCION

La absorción de la nifedipina después de la administración oral es del orden del 90 % (Hoster et al., 1972; Raemsch and Sommer, 1983). Debe indicarse que casi todos los estudios se han hecho en poblaciones caucásicas europeas, de las que se han obtenido la información siguiente.

La biodisponibilidad oral varia entre el 43 % y el 60 % (Raemsch and Sommer, 1983; Debbas et al., 1986).

La concentración plasmática máxima encontrada después de la administración de cápsulas de 10 mg de nifedipina por la vía oral va de 40 ng/ml hasta 149 n/ml (Kleinbloesem et al., 1984; Bach, 1983).

El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima  $t_{max}$  varia de 30 a 90 minutos por la vía oral (Patzschke et al., 1975). En tabletas de liberación prolongada 20 mg han sido registrados valores de 25.91 ng/ml hasta de 62 ng/ml (Kleinbloesem et al., 1984; Taburet et al., 1983).

## DISTRIBUCION

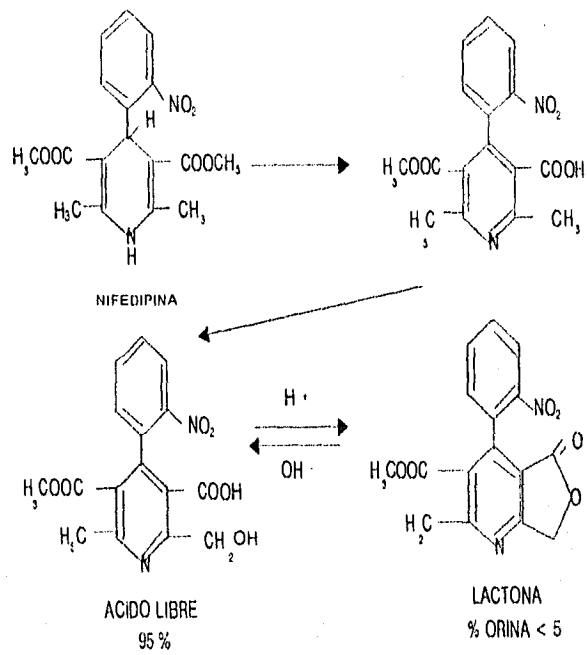
La nifedipina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente el 98 % (Horster et al., 1972), siendo volumen de distribución aparente de 0.62 - 1.42 l/Kg (Foster et al., 1983).

## ELIMINACION

La nifedipina se metaboliza por el citocromo P<sub>450</sub>, específicamente por la familia CYP3A4 (Kleinbloesem et al. 1984)

La biotransformación de la nifedipina comienza con un metabolito intermedio a partir del cual se producen los dos metabolitos principales siendo el ácido libre (ácido hidroxicarboxílico) presente en un 95 % estando en equilibrio con la lactona en un 5 %. Ningún metabolito es activo (Kondo et al., 1980). La nifedipina se metaboliza casi completamente, por lo que es difícil encontrarla en la orina. Cerca del 80 % de una dosis es eliminada por los riñones en forma de metabolitos hidrosolubles y el resto es eliminado por las heces igualmente en su forma metabolizada (Raemsch and Sommer, 1983).

La vida media obtenida en las cápsulas de 10 mg fue de 2.4 a 3.4 horas (Rumiantsev et al., 1985) y en las tabletas de liberación prolongada de 20 mg varía de 10.8 a 6.1 horas (Challenor et al., 1986).



ESQUEMA 6. METABOLISMO DE LA NIFEDIPINA

### 3.4 FACTORES QUE ALTERAN LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA

- El factor genético es uno de los más importantes para asumir las diferencias existentes entre los valores farmacocinéticos de la nifedipina en distintas poblaciones. Existen cantidades diferenciales de enzima monooxigenasa en distintas poblaciones (Kalow, 1991) a las cuales se les atribuye la oxidación de nifedipina en el organismo.

- Alimentación. Al administrar nifedipina con jugo de toronja se ve elevada su concentración máxima. El jugo de toronja contiene flavonoides, los cuales se ha comprobado que inhiben los citocromos; lo cual origina que más nifedipina quede sin metabolizar aumentando así la  $C_{max}$  (Rashid et al., 1993)

- El sexo (Hoyo-Vadillo et al., 1989; Lobo et al., 1986) no es un determinante en la farmacocinética de la nifedipina.

- Las tabletas anticonceptivas no modifican la farmacocinética de nifedipina tampoco lo hacen (Lobo et al., 1986)

- El tabaquismo tampoco causa cambio alguno en la farmacocinética (Renwick et al., 1987).

- La biodisponibilidad de la nifedipina se altera con la administración de otros fármacos como es el Diltiazem (Tateishi et al., 1989), Ranitidina, Cimetidina, (Renwick et al., 1987) y atenolol (Fitzsimons et al., 1991).

## **CAPITULO IV**



La realización de este trabajo se hizo de la siguiente manera:

A). Como primer paso fue la búsqueda de bibliografía, la cual se realizó por computadora en el paquete de midline en el cual se presenta el nombre del artículo, autor, revista donde se encuentra y un resumen del artículo. La búsqueda se realizó retrospectivamente de 1995 a 1970 por medio de palabras claves o unión de las mismas siendo estas **NIFEDIPINA, BIODISPONIBILIDAD y FARMACOCINETICA**. Solo fueron escogidos aquellos artículos que cumplieran con las siguientes características:

1. Que el fármaco utilizado fuera la nifedipina y que haya sido un estudio farmacocinético.
2. El estudio se debió de haberse realizado con voluntarios sanos no importando el país.

Se ha comprobado que la farmacocinética de la nifedipina no se altera por, el sexo (Hoyo-Vadillo et al., 1989), la toma de tabletas anticonceptivas y, el consumo de cigarro (Renwick et al., 1987) por lo que no hay exclusión para estos datos pero si los hay en el caso de que el sujeto de estudio tenga:

- El voluntario tuviera daño hepático o daño en el sistema gastrointestinal o enfermedades del organismo que sean curadas por la nifedipina (angina de pecho e hipertensión); pues puede ser causa de una menor absorción del fármaco, una mayor

excreción y diferencias significativas en su farmacocinética respectivamente. De aquí parte el haber escogido solo aquellos trabajos con voluntarios sanos.

- El haber ingerido jugo de toronja para administrar la nifedipina. El jugo de toronja es rico en flavonoides, sustancias que son capaces de inhibir a los citocromo CYP3A4 y CYP3A5. Es por esta razón que al administrar nifedipina con jugo de toronja se ve elevada la concentración del fármaco por lo tanto alterada su farmacocinética.

- También se excluyeron a los trabajos que hubieran administrado la nifedipina con ranitidina, cimetidina, diltiazem y atenolol pues también se altera la farmacocinética de nifedipina.

- Se excluyeron a todos los obesos. Solo fueron incluidos aquellos que los voluntarios sanos fueran jóvenes 20-40 años.

- Que la población no fuera homogénea, es decir se tomaron todos aquellos artículos que analizaran a individuos de la misma etnia. El número de sujetos es variable según los artículos, pudiendo tener n (número de sujetos) de 6 hasta de 130.

- El método de análisis de HPLC fuera específico para la nifedipina y no presentará interferencia con algún metabolito u otro compuesto endógeno.

- Farmacocinética completa. Con un tiempo de muestreo mínimo de 8 h Para cápsulas y 24 h tabletas de liberación prolongada.

B). Una vez realizada la búsqueda, y como segundo paso se procedio a la recolección de dicha bibliografía. Esto se logró con el acervo de bibliografía del departamento de terapéutica experimental del CINVESTAV y acudiendo a las bibliotecas pertinentes.

C). Como siguiente paso fueron capturados en una tabla los siguientes datos y parámetros farmacocinéticos recolectados de la bibliografía: Población (país de procedencia de los sujetos),  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , ABC,  $t_{1/2}$ , n (número de sujetos), marca y presentación (cápsulas de 10 mg y tabletas de liberación prolongado 20 mg).

Se realizó otra tabla con los mismos parámetros farmacocinéticos exceptuando  $t_{1/2}$  recopilados de dos artículos donde a los sujetos fueron dadas dos tipos de alimentaciones la nativa y otra con cápsula de 10 mg.

También se realizó la tabla para administración por vía intravenosa pero con los parámetros correspondientes para este tipo de administración fueron volumen de distribución y depuración. Ya que son los más relevantes en este caso (ver introducción).

Debido a que la mayor parte de los trabajos se realizaron con la formulación de Bayer, y para tener mayor control del estudio, se descartaron todos aquellos datos que se hubieran registrado con otras marcas que no fueran Bayer a excepción de Pfizer que

ha demostrado su bioequivalencia con la formulación de Bayer.

Fue verificado que todos los estudios se hayan realizado bajo las mismas condiciones: una o dos semanas antes del estudio no se haya ingerido ningún medicamento a excepción de tabletas anticonceptivas, haber dado la nifedipina en ayunas con 50 o 150 ml de agua. Un ligero refrigerio (sandwich y agua) en las primeras horas. Se coloca una cánula a cada voluntario y se va recolectando la sangre las muestras necesarias para el estudio, las cuales se colocan en tubos con heparina son centrifugados obteniendo el plasma y guardados a -20C hasta su análisis por HPLC.

Se verificó que todos los parámetros farmacocinéticos estuvieran en las mismas unidades.

D). Ya capturados los datos y debidamente verificados se procedio a analizarlos y discutirlos para poder llegar a una conclusión sobre los mismos.

## **CAPITULO V**

## RESULTADOS

Los resultados que se presentan se tomaron de los artículos que fueron escogidos de acuerdo a todos los parámetros ya establecidos en la metodología.

En las tablas se registra a la población. En este caso se consideran Caucásicos a los alemanes, estadounidenses, ingleses, rumanos y holandeses. También se considera a los mestizos como mexicanos y a los bangladeshis como sudasiáticos. Así como a los japoneses como orientales y a los jordanos, árabes.

El  $n$  siendo el número de sujetos varía como ya se mencionó en la metodología de 6 a 130. Esta variación es porque cada artículo toma a los sujetos que considera necesario para su estudios.

Se registran en las tablas los siguientes parámetros tomados de los artículos la  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , ABC y  $t_{1/2}$ . Siendo para las formulaciones orales, así mismo se en este tipo de formulaciones se presentan dos tablas referida a cambios en la dieta de los sujetos.

Una vez presentadas las tablas se muestran sus figuras correspondientes. Las cuales relacionan a la población con su ABC.

Para la formulación por vía IV se toman los parámetros de Vd y Cl. Estos parámetros son relacionados con su población en las figuras correspondientes.

Por último se compara la concentración plasmática de nifedipina entre Mexicanos y Caucásicos en una gráfica.

**TABLA 1.** En esta se muestran los parámetros farmacocinéticos correspondientes a la cápsula de 10 mg.

Se encontraron 10 artículos que cumplieran todas las especificaciones propuestas para este trabajo, los cuales comprendían a 3 distintas poblaciones siendo los caucásicos, mexicanos y sudasiáticos.

Para el caso de la  $C_{max}$ , podemos observar que, en la mayoría de los estudios realizados en caucásicos el valor promedio se encuentra entre 70 y 100 ng/ml. Tan solo en dos estudios se obtuvieron valores por arriba de 100 ng/ml. En cambio, en los tres estudios realizados en mexicanos la  $C_{max}$  promedio fue superior a los 130 ng/ml. En cuanto a los dos estudios reportados en bangladeshis, la  $C_{max}$  promedio fue de 142 y 99 ng/ml. Los valores de  $t_{max}$  oscilaron entre media hora y hora y media, sin que se observaran tendencias distintas entre poblaciones.

Una diferencia importante se detectó a nivel de la vida media que fue del orden de 5 horas en mexicanos y bangladeshis, siendo de solo alrededor de 1.5 a 3 horas en caucásicos. Como consecuencia de esta diferencia en  $t_{1/2}$  aunada a la observada en  $C_{max}$  se obtiene que el ABC es significativamente mayor en mexicanos y sudasiáticos.

Esta situación queda claramente ilustrada en la gráfica 1.

TABLA 1. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA COMO CAPSULA DE 10 mg

Población	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	ABC (ng h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	n	Referencia
Estadounidenses (Caucásicos)	73.46 ± 17.48	0.57 ± 0.06	125 ± 17.82 (b)	3.4 ± 10.36	12	*Foster et al., 1983
Estadounidenses (Caucásicos)	78.9 ± 10.84	0.97 ± 0.24	145.3 ± 12.48 (c)	1.7 ± 0.15	15	*Reitberg et al., 1987
Ingléses (Caucásicos)	78.5 ± 12.7	0.6 ± 0.095	148 ± 22.77 (d)	2.2 ± 0.22	10	Renwick et al., 1987
Ingléses (Caucásicos)	79 ± 5.7	ND	154 ± 7.94 (e)	2.5 ± 0.17	59	Renwick et al., 1988
Rumanos (Caucásicos)	59 (19a)	0.85 (0.07a)	200 (36a) (f)	1.85 (0.18a)	7	Leucuta et al., 1989
Mexicanos (Mestizos)	134.1 ± 7	0.5 ± 0	267.4 ± 22.6 (g)	ND	5	Palma et al., 1989
Mexicanos (Mestizos)	145 ± 23	0.61 ± 0.07	384 ± 41 (h)	5.07 ± 0.57	12	Hoyo et al., 1989
Holandeses (Caucásicos)	122 ± 16.74	0.53 ± 0.043	179 ± 28 (i)	2.3 ± 0.2	12	Soons et al., 1992
Ingléses (Caucásicos)	93 ± 9.43	0.7 ± 0.077	166 ± 14.24 (j)	2.3 ± 0.2	27	Ashan et al., 1993
Bangladeshis (Sudasiáticos)	142 ± 25.5	1.4 ± 0.3	382 ± 55 (k)	4.8 ± 0.63	16	
Mexicanos (Mestizos)	134 ± 7	0.5 ± 0	258 ± 22.9 (l)	ND	5	Palma et al., 1994
Ingléses (Caucásicos)	135 ± 16.6	0.25 ± 0	187 ± 23.4 (m)	2.6 ± 0.42	7	Rashid et al., 1995
Bangladeshis (Sudasiáticos)	99 ± 27.5	0.63 ± 0	402 ± 70 (n)	5.3 ± 0.5	8	

Media ± Error estándar.  
Cápsula, Bayer. \*Pfizer

"a" intervalo de confianza.  
ND dato no encontrado

( ) asignatura dada a estos valores en la figura 1.



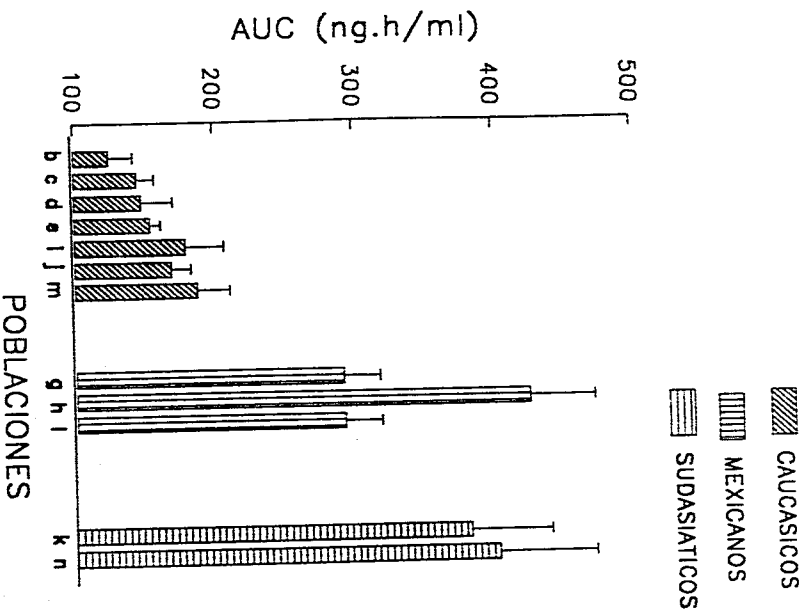


FIGURA 1. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA DE CAPSULAS DE 10 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS

**TABLA 2.** En esta tabla se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos en la administración oral de 20 mg de nifedipina (dosificando con dos cápsulas de 10 mg).

Fueron encontrados 5 artículos que cumplan con las especificaciones propuestas en la metodología de este trabajo. Las poblaciones encontradas fueron caucásicos, orientales, arabes y sudasiáticos.

La  $C_{max}$  fue menor en poblaciones caucásicas. Los sudasiáticos, arabes y orientales tuvieron valores de  $C_{max}$  similares, arriba de los reportados para cuacásicos.

La  $t_{max}$  estuvo en el rango de  $0.7 \pm 0.12$  a  $1.2 \pm 0.49$  h. y no se observaron diferencias entre poblaciones.

Las vidas medias observadas en caucásicos fueron similares a las reportadas con una dosis de 10 mg de nifedipina en cápsula (ver tabla 1), lo que sugiere que la farmacocinética es lineal. La vida media a japoneses estuvo del rango observado para caucásicos. En cambio, la vida media en sudasiáticos fue considerablemente mayor. El área bajo la curva observada en japoneses es significativamente mayor que en caucásicos.

Las áreas obtenidas en los dos estudios reportadas en sudasiáticos son todavía

## RESULTADOS

mayores. Este se debe a que los japoneses mostraron una  $C_{max}$  mayor que los caucásicos pero con una vida media similar. Los sudasiáticos en cambio, no solo tuvieron una  $C_{max}$  mayor que los caucásicos, sino que también exhibieron una  $t_{1/2}$ . Ambos factores contribuyen a las altas AUC en esta población. Los árabes mostraron valores de AUC un poco por arriba de los caucásico, pero la diferencia fue muy pequeña en comparación con los japoneses y sudasiáticos.

TABLA 2. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION COMO 2 CAPSULAS DE 10 mg

Población	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (h)	ABC (ng.h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	n	Referencia
Alemanes (Caucásicos)	146.6 ± 24.17	0.7 ± 0.12	386.7 ± 33.76 (a)	3.9 ± 0.94	6	Ramsch et al., 1986
Japoneses (Orientales)	236 ± 28.9	1 ± 0.37	598 ± 10 (b)	2.5 ± 0.25	6	Tateishi et al., 1989
Jordanos (Arabes)	249.9 ± 37.37	0.896 ± 0.21	424.6 ± 43.78 (c)	ND	12	Shaheen et al., 1991
Ingleses (caucásicos)	172 ± 20.59	0.8 ± 0.15	323 ± 22.32 (d)	2.8 ± 0.21	27	Ahsan et al., 1991
Bangladeshis (Sudasiáticos)	250 ± 84.52	1.2 ± 0.49	989 ± 74.24 (e)	8.3 ± 0.63	5	
Bangladeshis (Sudasiáticos)	241 ± 29.58	0.9 ± 0.16	802 ± 62.62 (f)	6.5 ± 0.62	30	Ahsan et al., 1993

Media ± Error estándar

ND datos no encontrados

Cápsula, Bayer

( ) asignatura dada a estos valores en la figura 2

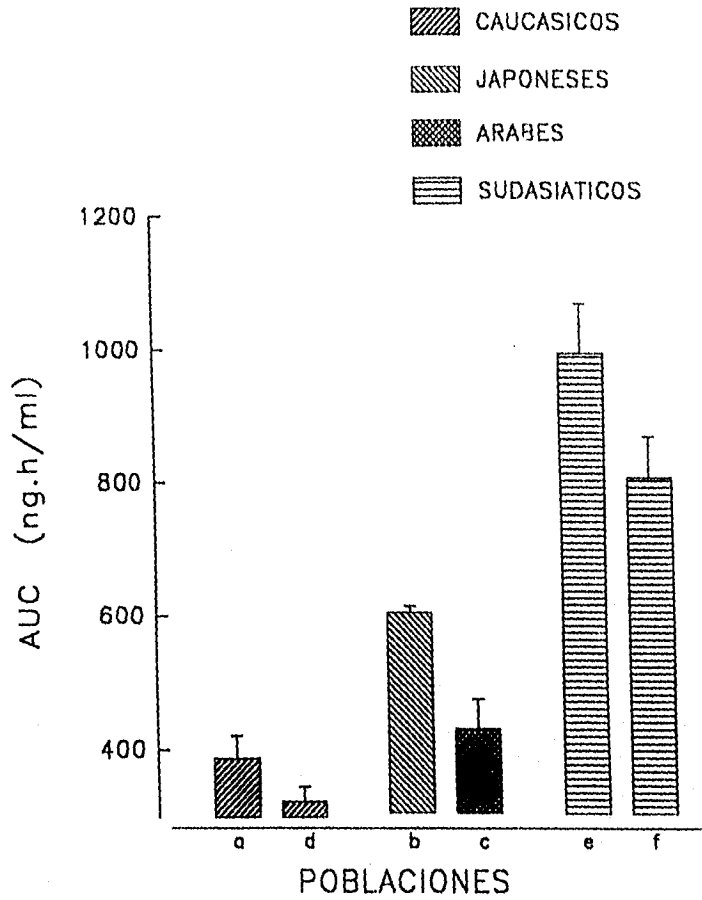


FIGURA 2. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA DE 2 CAPSULAS 20 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, JAPONESAS, ARABES Y SUDASIATICAS

**TABLA 3.** La siguiente tabla representa a los valores reportados por tabletas de liberación prolongada de 20 mg.

Solo 6 artículos pudieron ser incluidos de acuerdo a las necesidades de este trabajo. Caucásicos y mexicanos fueron las poblaciones que se estudiaron en estos trabajos.

Todas las poblaciones mostraron valores de  $C_{max}$  y  $t_{max}$  similares. La vida media solo se reportó en tres estudios. Sin embargo, al igual que con la cápsula de 10 mg, la vida media fue más larga en mexicanos que en caucásicos.

En cuanto al ABC, los resultados confirman lo observado con la cápsulas de 10 mg, es decir, que los mexicanos tienen valores mayores a los mostrados por los caucásicos. Esta diferencia se aprecia claramente en la gráfica 3.

**TABLA 3. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINSTRADA COMO  
TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 20 mg**

Población	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	ABC (ng.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	n	Referencia
Alemanes (Caucásicos)	36 ± 4	2.3 ± 0.4	324 ± 31 (a)	ND	12	Lesko et al., 1989
Ingleses (Caucásicos)	33.3 ± 3.9	ND	258 ± 19.6 (b)	ND	12	Lobo et al., 1986
Holandeses (Caucásicos)	37.9 ± 1.4	ND	314 ± 13.6 (c)	ND	130	Schellens et al., 1989
Mexicanos (Mestizos)	48.7 ± 7.3	2 ± 0.7	526 ± 62 (d)	16.9 ± 3	12	Hoyo et al., 1989
Ingleses (Caucásicos)	34 ± 4.7	2.5 ± 0.2	255 ± 34 (e)	5.6 ± 0.5	15	Fitzsimons et al., 1989
Holandeses (Caucásicos)	ND	ND	295 ± 37 (f)	7.7 ± 0.7	8	Schellens et al., 1991

Media ± Error estándar  
ND datos no encontrados

( ) asignatura dada a estos valores en la figura 3  
Tabletas de liberación prolongada, Bayer

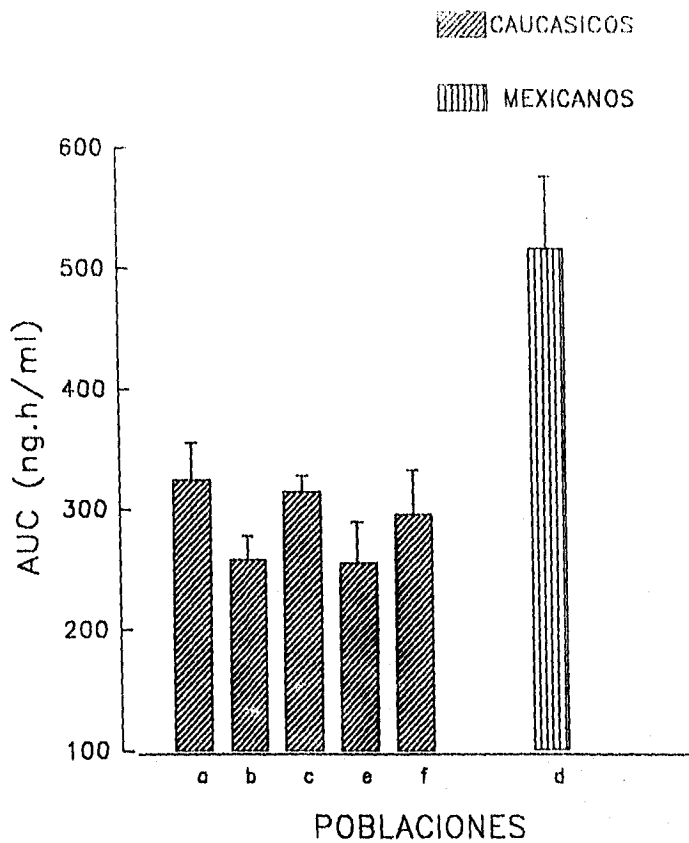


FIGURA 3. REPRESENTACION GRAFICA DEL ABC REPORTADA PARA TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 20 mg DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS Y MEXICANAS



## RESULTADOS

**TABLA 4.** En esta tabla se muestran los datos farmacocinéticos de nifedipina en un estudio en el cual se administró nifedipina 10 mg cápsula a voluntarios sanos de población caucásica los cuales se les dió primeramente dieta occidental y posteriormente, por tres días se les dio dieta Hindú, para comprobar si había o no diferencia en los parámetros farmacocinéticos al cambiar la dieta.

Si observamos los parámetros reportados en esta tabla son más bien semejantes, no se observa ninguna diferencia significativa en ninguno de los parámetros  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y AUC.

**TABLA 5.** Esta tabla muestra los parámetros farmacocinéticos de nifedipina en voluntarios sanos de población mexicana, a los que se les dieron dos diferentes dietas para poder observar la influencia de una alimentación típica mexicana en las diferencias farmacocinéticas de poblaciones.

Primeramente se dió la dieta nativa mexicana y después de varios días una dieta occidental. Los sujetos estuvieron bajo cada una de estas dietas por una semana.

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  y AUC no tuvieron ninguna diferencia más bien valores muy cercanos.

Estos resultados sugieren que no es la dieta la que ocasiona las diferencias entre caucásicos y mexicanos o sudasiáticos.

TABLA 4. INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA A UNA DOSIS DE 10 mg POR VIA ORAL EN SEIS SUJETOS CAUCASICOS (Ahsan et al., 1991)

Parámetro	Dieta Occidental	Dieta Hindú
C <sub>mac</sub> (ng/ml)	125 ± 27.4	119 ± 19.6
t <sub>max</sub> (h)	0.8 ± 0.25	0.8 ± 0.45
ABC (ng.h/ml)	317 ± 38	283 ± 33.5

TABLA 5. INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA A UNA DOSIS DE 10 mg POR VIA ORAL EN DIEZ SUJETOS MEXICANOS (Palma et al., 1995)

Parámetro	Dieta Occidental	Dieta Mexicana
C <sub>mac</sub> (ng/ml)	107 ± 3.8	134 ± 3.5
t <sub>max</sub> (h)	0.42 ± 0.02	0.45 ± 0.29
ABC (ng.h/ml)	285 ± 9.8	327 ± 10

Media ± Error estándar  
Cápsula, Bayer

**TABLA 6.** La última tabla corresponde a la administración intravenosa, de nifedipina.

E incluyen datos de caucásicos, mexicanos y sudasiáticos obtenidos a partir de 7 artículos encontrados que cumplen con los criterios establecidos.

En este caso se compararon los 2 parámetros farmacocinéticos más importantes, que son el volumen de distribución y la depuración. Así mismo, para ver si existe alguna influencia en la masa corporal, los parámetros se dan también normalizadas por el peso.

Los valores de  $V_d$  se encontraron dentro de un mismo rango en todas las poblaciones (gráfica 4).

Sin embargo, la depuración fue considerablemente menor en mexicanos y sudasiáticos que en caucásicos (gráfica 5).

TABLA 6. PARAMETROS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR VIA INTRAVENOSA

Población	Vd (l)	Vd (l/kg)	Cl (ml/min)	Cl (ml/min.kg)	n	Referencia
Estadounidenses (Caucásicos)	ND	1.12 ± 0.42 (a)	759 ± 110	10.3 ± 4.5 (h)	9	Foster et al., 1983
Alemanes (Caucásicos)	ND	0.62 ± 0.4 (b)	550 ± 44.6	7.5 ± 0.6 (i)	7	Raemsch et al., 1983
Holandeses (Caucásicos)	77 ± 11	0.97 ± 0.16 (c)	588 ± 52.9	7.5 ± 0.7 (j)	7	Kleinbloesem et al., 1986
Rumanos (Caucásicos)	51 ± 5	0.83 ± 0.05 (d)	508 ± 46.5	8.3 ± 0.45 (k)	5	Leucuta et al., 1989
Ingleses (Caucásicos)	71 ± 7	0.97 ± 0.08 (e)	598 ± 65.76	8.5 ± 1.2 (l)	7	Rashid et al., 1995
Bangladeshis (Sudasiáticos)	77 ± 8.7	1.19 ± 0.14 (f)	297 ± 32.9	4.8 ± 0.9 (m)	7	Rashid et al., 1995
Mexicanos (Mestizos)	67 ± 5.3	0.93 ± 0.07 (g)	308 ± 19	4.3 ± 0.16 (n)	6	Castañeda et al., 1995

Media ± Error estándar ( ) asignatura dada a estos valores en las figuras 4 y 5  
 ND Datos no encontrados

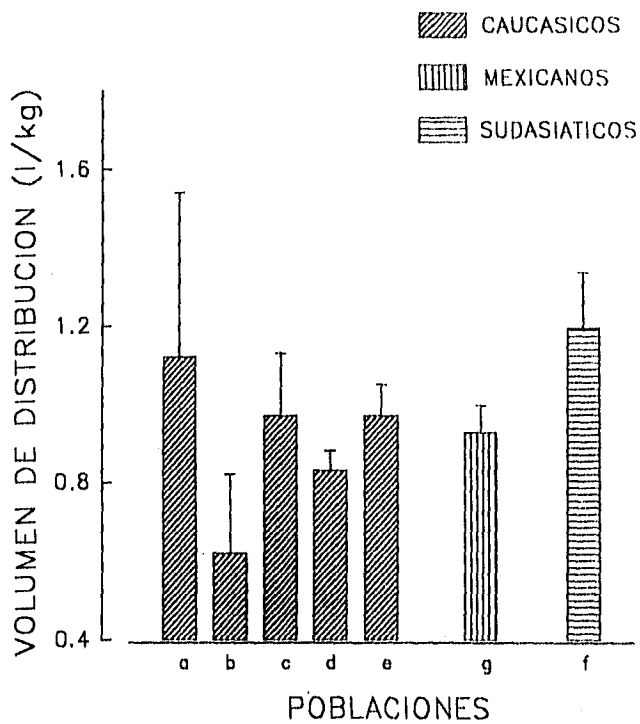


FIGURA 4. REPRESENTACION GRAFICA DEL Vd REPORTADA EN IV DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS.

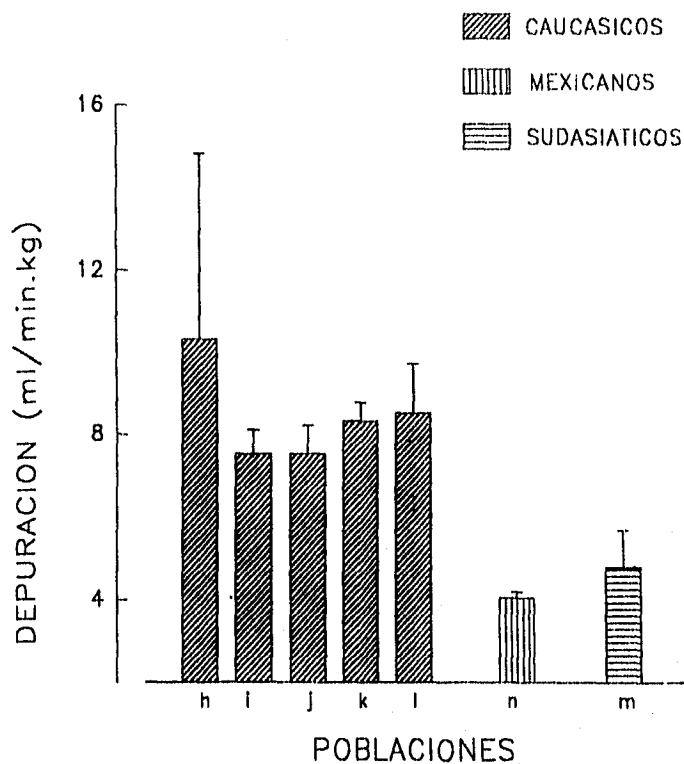


FIGURA 5. REPRESENTACION GRAFICA DE LA DEPURACION REPORTADA EN IV DE NIFEDIPINA EN POBLACIONES CAUCASICAS, MEXICANAS Y SUDASIATICAS.

Como consecuencia de las diferencias farmacocinéticas entre las distintas poblaciones, se tiene que los mexicanos presentan concentraciones más altas que los caucásicos. La gráfica 6 ejemplifica esta afirmación comparando datos promedio reportados en estos dos grupos étnicos.

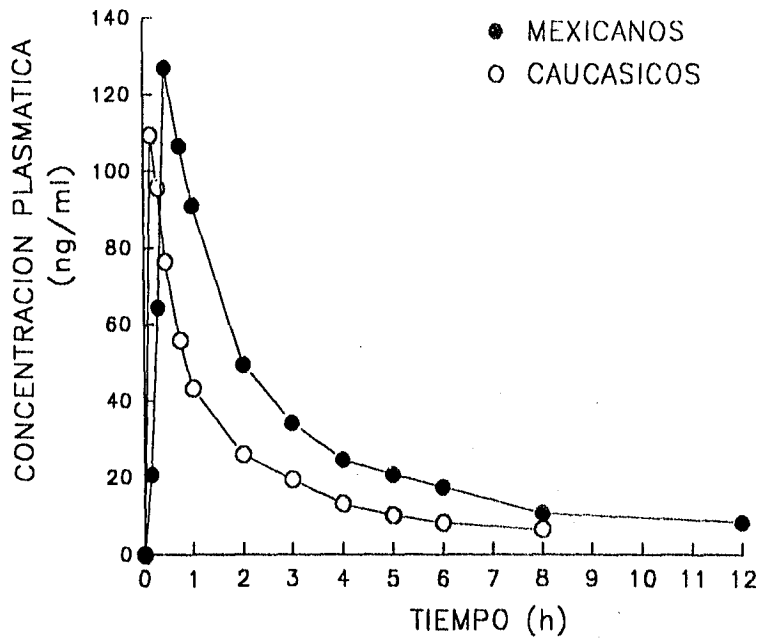


FIGURA 6. GRAFICA COMPARATIVA DE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE CAPSULAS DE 10 mg DE NIFEPINA ENTRE MEXICANOS Y CAUCASICOS



## **CAPITULO VI**

## DISCUSION

La farmacocinética describe tres procesos principales: la absorción, distribución y eliminación. Estos procesos son descritos por parámetros farmacocinéticos como son el  $V_d$  (volumen de distribución) que nos indica el volumen virtual en que se diluye el fármaco en el organismo y la depuración siendo el volumen de sangre que se limpia de fármaco por unidad de tiempo. Estos dos parámetros son únicamente obtenidos cuando un fármaco es administrado por vía intravenosa, o cuando se conoce su biodisponibilidad absoluta por otra vía.

Cuando los fármacos son dados por vía oral, y no se conoce la biodisponibilidad absoluta, se prefiere usar otros parámetros, con los que es posible describir las generalidades de la curva de concentración plasmática contra tiempo. La  $C_{max}$  que nos muestra cual es la concentración más alta que se alcanza en el organismo. El  $t_{max}$  que nos indica en cuanto tiempo se alcanza la concentración máxima. La  $t_{1/2}$  es un parámetro farmacocinético que nos ayuda a saber en cuanto tiempo se elimina la mitad de la dosis administrada de un fármaco. Por último, un parámetro que nos ayuda a incluir la  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y  $t_{1/2}$  es el ABC por lo que este es uno de los más importantes además de que nos indica la cantidad de fármaco que esta biodisponible es decir cuanto fármaco se encuentra en el organismo para ejercer su función farmacológica.

Si retomamos los datos reportados por la bibliografía presentados en este trabajo es posible observar que existen diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de nifedipina en las distintas poblaciones. Después de su administración oral.

De acuerdo a los datos ABC reportados en estas poblaciones, en mexicanos y sudasiáticos es mayor la biodisponibilidad de la nifedipina comparando con los caucásicos de los que se ha registrado menor fármaco disponible en el organismo para realizar su efecto. Este parámetro es importante como se mencionó anteriormente, pues es el único capaz de abarcar a los tres procesos de la farmacocinética. Sin embargo solo es una expresión de estos procesos sin delimitarlos. No permitiendo que podamos distinguir cual de los parámetros es que produce estas diferencias. Por lo que necesario describir los otros parámetros para poder discernir cual o cuales de los procesos son los que intervienen en esta diferencia.

La  $C_{max}$  es el parámetro que nos ayuda a observar la cantidad absorbida del fármaco y en este caso fue mayor en poblaciones de mexicanos y sudasiáticos en comparación con los caucásicos que es marcadamente menor. Tanto con la dosificación de una cápsula de 10 mg y la dosificación de 2 cápsulas de 10 mg como con la tableta de liberación prolongada.

En cuanto al tiempo en que se alcanzó la  $C_{max}$  refiriéndonos al  $t_{max}$  no tuvo ninguna diferencias es decir todas las poblaciones presentaron la  $t_{max}$  en un rango parecido, tanto con la cápsula como con la tableta de liberación prolongada. Debido a esto, podemos decir que la velocidad de absorción no se ve afectada. El fármaco desde que es administrado hasta su paso por al torrente sanguíneo tiene un curso característico y al parecer en el caso de la nifedipina es muy parecido en todas las poblaciones.

La distribución es un parámetro que se mide solamente por el volumen de

## DISCUSION

distribución. Para describir este parámetro en este trabajo es necesario retomar la tabla 6 y la gráfica 4, en las cuales es fácil observar que no existe diferencia entre las poblaciones por lo que se concluye la nifedipina se distribuye por el organismo de igual manera en todas las poblaciones.

La eliminación es el proceso de la farmacocinética que tiene entre sus parámetros que lo describen a la  $t_{1/2}$  y la depuración. La  $t_{1/2}$  reportada en la bibliografía, tanto después de administración oral como intravenosa es mayor en poblaciones sudasiáticas y mexicanas, siendo menor en poblaciones caucásicas. Lo que nos indica que la nifedipina se elimina con más lentitud en poblaciones sudasiáticas y mexicanas que en poblaciones caucásicas.

El siguiente parámetro que describe a la eliminación es la depuración que es mayor en poblaciones caucásicas porque se elimina con mayor rapidez que en los mexicanos y sudasiáticos como también lo demuestran los datos de  $t_{1/2}$ .

De los tres procesos el que posiblemente se vea afectado es la eliminación de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos reportados. Además que las diferencias en la eliminación en cuanto a sus parámetros se refiere, son contundentes.

Si decimos que es la eliminación es el proceso que afecta a la nifedipina en su paso por el organismo, es entonces necesario describir si es afectada por la alimentación o por algún factor genético.

Como fue descrito en la introducción la farmacocinética de la nifedipina no es afectada por el tabaquismo, sexo o medicación anticonceptiva. Quedan entonces los

## DISCUSION

factores alimenticio y genético como los posibles alteradores de la farmacocinética de la nifedipina.

La alimentación podría alterar el CYP3A4, que es el sistema que metaboliza a la nifedipina, eliminándola así del organismo (Rashid et al, 1995), ya sea inhibiendolo o activandolo según fuera el caso.

El factor alimenticio no aparece como causante de las variaciones farmacocinéticas de la nifedipina. Se encontraron datos que demuestran que la alimentación no es factor que afecte a la eliminación de la nifedipina como lo vemos en las tablas 4 y 5 descritos por Ahsan y Palma respectivamente. A los caucásicos no les afectó el cambio de dieta occidental a hindú en los parámetros farmacocineticos, ni a los mexicanos les afectó la dieta occidental. Por lo que se concluye que la dieta no influye sobre la farmacocinética de las poblaciones. Es así como podemos descartar al factor alimenticio como el factor importante para la variabilidad de la eliminación.

Una vez sabiendo que la alimentación no es el factor que altera la farmacocinética de la nifedipina, nos resta evaluar al factor genético.

Uno de los primeros en haber especulado que la farmacocinética de la nifedipina se ve alterada por algún factor genético fue el grupo de Kleinbloesem (1984). Estos autores sugieren que la farmacocinética de la nifedipina es afectada a nivel genético en su paso por el organismo durante el proceso de eliminación al ser oxidado por el CYP3A4 para el cual posiblemente tenga polimorfismos a los que se les atribuiría estas variaciones en su acción. Mencionan que el CYP3A4 posiblemente posea una acción

## DISCUSION

muy lenta en el caso de los que registren una depuración muy lenta o una acción muy rápida en el caso de los que la depuración sea alta.

El grupo de Kleinbloesem (1984) reportó que en una población holandesa, es decir caucásica, existe una mayor cantidad de sujetos metabolizadores rápidos que metabolizadores lentos. Hoyo-Vadillo y colaboradores (1989) también observaron los fenotipos de metabolizadores lentos y rápidos de nifedipina en la población mexicana. Sin embargo, contrastantemente con los holandeses, los metabolizares lentos son el grupo más abundante en la población mexicana. Es pertinente decir que las diferencias en metabolismo entre las poblaciones no es exclusiva del CYP3A4. Es bien conocido que existen los fenotipos de acetiladores rápidos y lentos, lo que refleja diferencias en la actividad de la enzima N<sup>1</sup> acetil transferasa. Recientemente, Casteñeda y colaboradores (1995) describieron que la proporción de acetiladores lentos y rápidos en la población mexicana difiere de la reportada en poblaciones caucásicas.

Si bien sabemos que la nifedipina se oxida por el CYP3A4 no podemos saber si en mexiácanos y en sudasiáticos está presente en poca cantidad o su función es deficiente con respecto a los caucásicos con los datos reportados por Kleinbloesem et al (1984) y por Hoyo et al (1989).

Para saber más acerca de este factor genético es necesario que se apoye la farmacocinética de otras ramas de la ciencia como es la farmacogenética, aprovechando las técnicas de biología molecular. Lo que nos aportaría datos más relevantes sobre la acción del CYP3A4 sobre la nifedipina en las diferentes poblaciones.

## DISCUSION

Por último, es necesario mencionar las repercusiones de las diferencias poblacionales en la práctica clínica. Darmajansjah (1992) publica un trabajo en el cual el propuso que en su país Indonesia no fueran dadas las mismas dosis que en otros países pues comprobó que existía una diferencia significativa en los resultados farmacológicos de ciertos fármacos como lo eran fenotiazidas (antieméticos), rifampicina entre otros logrando que se cambiará la dosificación en dichos fármacos y que fueran de acuerdo a las características de su población.

Es por eso que también nosotros nos abocamos a esta tarea. Sabemos que no es posible que en todos los casos las dosificaciones propuestas para caucásicos sean también adecuadas para los mexicanos. Es necesario retomar las diferencias que se han destacado a lo largo de este trabajo para comprobar que cada población esta marcada por diferentes condiciones lo que afecta a los fármacos.

Sabemos que los sudasiáticos tienen características muy parecidas a los mexicanos lo cual no sucede con los caucásicos, árabes o japoneses (aunque hay muy poca información de estos) refiriéndonos a la nifedipina.

Quizá a otros fármacos tengan también estas u otras diferencias farmacocinéticas entre poblaciones. Por este motivo, es necesario que se lleven a cabo estudios sistemáticos en nuestra población, para que se puedan determinar los regímenes de dosificación más adecuados.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## **CAPITULO VII**



BIBLIOGRAFIA

Anderson P. Pharmacokinetics of calcium channel blocking agents. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58 (suppl. II): 43-57.

Ashan CH, Andrew G, Renwick AG, Waller DG, Challenor F, George CF, Amanullah M. The influence of dose and ethnic origins on the pharmacokinetics of nifedipine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 329-338.

Ashan CH, Renwick AG, Macklin B, Challenor V, Waller DG, George CF. Ethnic differences in the pharmacokinetics of oral nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 399-403.

Bach P. Determination of nifedipine in serum or plasma by reversed-phase liquid chromatography. *Clin Chem* 1983; 29: 1344-1348.

Braunwald, E. Mechanism of action of calcium channel - blocking agents. *N. Engl. J Med* 1983; 307: 1618-1627.

Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Herrera JE. Differences in nifedipine concentration-effect relationship between capsule and slow release tablet administration. *J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 198-203.

Castañeda HG, Palma AJ, Montoya CM and Flores MF. Interethnic Variability in Nifedipine Disposition: Reduced Systemic Plasma Clearance in Mexican Subjects. *British J of Clin Pharmacol*. In press.

Challenor V, Waller D, Gruchy A, et al. The effects of food and posture of the Pharmacokinetics of a Bifasic release preparation of Nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:565-570.

BIBLIOGRAFIA

Darmansjah I. and Muchtar A. Dose-response variation among different populations. *Clin Pharmacol and Ther* 1992; 52: 449-452.

Debbas N, Jackson S, Shan K, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of slow release nifedipine during chronic dosing in volunteers. *Br J Clin Pharmac* 1986; 21: 385-458.

Fitzsimons TJ, Norris SC, Adam HK, Ryan J, McAinsh J. A study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in combination with atenolol. *Biopharmaceutics and drug disposition* 1991; 12: 81-94.

Fleckenstein, A.: History of Calcium Antagonists; *Circ.res.*, 1983; 52 (suppl. I): 3-16.

Flores MJF, Hong E, Conceptos básicos de Farmacocinética; Importancia en la terapéutica diaria. Folleto Terapéutica experimental.

Foster TS, Hamann SR, Richard VR, Bryant PJ, Graces DA, McAllister RG Jr. Nifedipine kinetics and bioavailability after single intravenous and oral doses in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 161-170.

Gladtke E., Von Hattingberg HM., Pharmacokinetics. 2da edición, 1979. pp 141.

Goodman and Gilman. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica Experimental*. Octava Edición. 1990.

Harvey R. y Champe P. *Pharmacology*. Primera edición. 1992

Horster f, Dumm B, Maul W, et al. Klinische Untersuchungen Zur Pharmakokinetik Von Radioaktiv Karkiertem 4-(2'-nitrophenyl)-2, 6 dimethyl 1, 4-dihydropyridin-3, 5-dicarbonsauredimethyl ester. *Arzneimittelforschung* 1972; 22:330.

BIBLIOGRAFIA

Hoyo VC, Castañeda HG, Herrera JE, Vidal GJ, Salazar LA, Moreno RA, Chávez F, Tena I, Hong E. Pharmacokinetics of oral nifedipine: relevance of the distribution phase. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 251-256.

Hoyo VC, Castañeda HG, Herrera JE, Vidal GJ, Moreno RA, Chávez F, Hong E. Pharmacokinetics of nifedipine slow release tablet in Mexican subjects: further evidence for an oxidation polymorphism. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 816-820.

Kalow W. Interethnic variation of drug metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* 1991; 12: 102-107.

Katz, A. Basic Cellular Mechanisms of action of the Calcium-Channel Blockers. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 2-9.

Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van de Linde JA, Voogd PJ, Breimer DD. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984 35: 742-749.

Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutics System in the Treatment of Hypertension. Results of a Multicenter Trial. *Am J Hypertens* 1990; 3:318s-325.

Krebs, R.: Adverse Reactions with Calcium Antagonist. *Hypertension*, 1983; 5(suppl. II): 125-129.

Lesko Lj, Hunter JR, Burgess RC, Rodgers GP: Accumulation of nifedipine after multiple doses. *J Clin Pharmacol* 1989; 38:486-488.

Lobo J, Jack DB, Kendall MJ. The intra and inter-Subject variability of nifedipine

BIBLIOGRAFIA

pharmacokinetics in young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 57-60

McAllister R, Scott R, Hamann R and Blouin R. Pharmacokinetics of Calcium-entry blockers. *Am J Cardiol* 1985; 55: 30-40.

Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Souich P, Hoyo-Vadillo C, Flores-Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G. Discrepancy between bioavailability and hypotensive effect of oral and sublingual nifedipine. *Am J Ther* 1994; 2: 1-7

Palma-Aguirre JA, Pérez UJ, Nava RA, Flores MJ, Hoyo VC and Castañeda HG. Evidence Against the Involvement of Nutritional Habits in the Inter-ethnic Variability with Regard to Oral Nifedipine Bioavailability. *Pharmaceutical Sciences* 1995; 1: 29-31.

Palma-Aguirre JA, Rosas-Alcáraz G, Rodríguez JM, Leon-Urrea F, Montoya-Cabrera MA. Bioavailability and pharmacokinetics of nifedipine administered by different routes in healthy.

Patzscke K, Schlossman K and Horster F. Nifedipine (Adalat). Pharmacokinetics and biotransformation en: alstaedter R: (Monograph). *Leverkusen, Bayer A. G.* 1975; pp 85-90.

Raemsch K and sommer J. Pharmacinetiks and metabolism of nifedipine. *Hypertension* 1983; 5(suppl. II): 18-24.

Rämsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R. Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipina, nitrendipine and nimodipine. *Am J Nephrol* 1986; 6 (Suppl 1): 73-80.

Rashid TJ, Martin U, Clarke H, Waller G, Renwick AG, George CF. Factors

## BIBLIOGRAFIA

affecting the absolute bioavailability of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 51-58.

Rashid J, Mckinstry C, Renwick AG, Dirnhuber M, Waller DG, George CF. Quercetin an in vitro inhibitor of CYP3A does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 460-463.

Regardh CG., Bäärnhielm C., Hoffmann BE, Hoffman KJ. Pharmacokinetics and biotransformation of 1,4 dihydropyridine calcium antagonists. *Progress in Drug Research*. 12, 1968.

Reitberg DP, Love SJ, Quercia GT, Zinny MA. Effect of food on nifedipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 72-75.

Renwick AG, Le Vie J, Challenor VF, Waller DG, Gruchy B, George CF. Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur Clin Pharmacol* 1987; 32: 351-355.

Renwick Ag, Robertson DRC, Macklin B, Challenor V, Waller DG, George CF. The pharmacokinetics of oral nifedipine -a population study. *J Clin Pharmacol* 1988; 25: 701-708.

Rietbrock N, Kausch M, Engelhardt M, Woodcock BG. Nonbioequivalence of sublingual nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 589-590.

Rowland M. y Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Segunda Edición 1989.

Rumiantsev D, Pirovsky V and Metelitsa V. Clinical Pharmacokinetics of Verapamil and Nifedipine. *Pharmacol Toksicol* 1985; 48: 99-109.

Schellens JHM, Soons PA, Breimer DD. Lack of bimodality in plasma kinetics in

BIBLIOGRAFIA

a large population of healthy subjects. *Biochemical Pharmacology* 1988; 37: 2507-2510.

Schellens JHM, Soons PA, Van der Wart JHF, Hoevers JW, Breimer DD. Lack of pharmacokinetics interaction between nifedipine, sparteine and phenytoin in man. *Br. Clin Pharmacol* 1991; 31:175-178.

Schellens JHM, Van Haelst IMM, Houston JB, Breimer DD. Nonlinear first-past metabolism of nifedipine in healthy subjects. *Xenobiotica* 1991; 21: 547-555.

Shaheen O, Zmeili S, Al-Qussuis Y, Arafat T, Mouti. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two commercial oral nifedipine products. *J J Clin Pharmacol Ther and tox* 1991; 337-341.

Singh, B: The Mechanism of Action of Calcium Antagonists Relative to Their Clinical Applications. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 109-121.

Soons PA, Schoemaker HC, Cohen AF, Breimer DD. Interindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 324-331.

Swanson DR, Barclay BL, Wong PSL, et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System. *Am J Med* 1987;83 (suppl 6B: 3-9.

Taburet A, Singlas E, Colin J, et al. Pharmacokinetics studies of nifedipine tablet. Correlation with antihypertensive effects. *Hypertension* 1983; 5(suppl. II): 29-33.

Tateishi T, Ohashi K, Sudo T, Sakamoto K, Toyosaki N, Hosoda S, Toyooka T, Kumagai Y, Sugimoto K, Fujimora A, Ebihara A. Dose dependent effects of diazepam on the pharmacokinetics of nifedipine. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 989-997.