

Farmacocinética clínica de la famotidina

Resumen objetivo elaborado por el Comité Editorial de IntraMed en base al artículo

Clinical Pharmacokinetics of Famotidine

de los autores

H. Echizen y T. Ishizaki.

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por

Clin. Pharmacokinet. 21, 178–194 (1991)

Introducción

En la medida en que el ácido gástrico desempeña un papel importante en el desarrollo de lesiones de la mucosa gastroduodenal (por ej., úlcera y erosión), la inhibición de la secreción de ácido gástrico por un antagonista del receptor de histamina H₂ se ha considerado una piedra angular en el tratamiento y la prevención de la enfermedad ulcerosa péptica y otras condiciones relacionadas. La famotidina es un antagonista del receptor H₂ que ha ganado rápidamente una amplia aceptación clínica debido a su potente efecto antisecretor y su potencial de interacción farmacológica relativamente bajo. Está estructuralmente relacionado con la cimetidina y la ranitidina, pero posee un núcleo de tiazol en lugar de un núcleo de imidazol (cimetidina) o un núcleo de furano (ranitidina). Estas diferencias estructurales pueden estar asociadas con las diferencias en su potencia antisecretora, farmacocinética e interacción farmacológica.

La famotidina es aproximadamente 20 y 7.5 veces más potente que la cimetidina y la ranitidina, respectivamente, en la inhibición de la

secreción de ácido gástrico basal en humanos. Ensayos terapéuticos anteriores han demostrado que la famotidina tiene una eficacia terapéutica comparable con los antagonistas de los receptores H₂ anteriores en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, cuando se compararon dosis farmacológicamente equivalentes.

Características farmacocinéticas de la famotidina

1. Farmacocinética después de dosis intravenosas únicas

Después de la administración intravenosa de famotidina, el perfil de concentración plasmática del fármaco exhibe un decaimiento biexponencial con una vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de 0,18 a 0,5 h y una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de 2,59 a 4 h en adultos sanos voluntarios).

1.1 Distribución

El volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{ss}) y durante la fase logarítmica lineal terminal (V_z) de famotidina obtenida de

voluntarios adultos sanos varía de 0,94 a 1,33 l/kg. Estos valores son en gran medida comparables con los de cimetidina y ranitidina. Los valores de volumen de distribución (Vd) obtenidos de sujetos sanos no parecen diferir significativamente de los observados en pacientes con insuficiencia renal o cirrosis hepática. El análisis de los datos acumulativos en la literatura sugiere que el Vd de la famotidina puede disminuir con el envejecimiento.

Dicke et al. han demostrado que la famotidina se transfiere a través de la placenta humana a una velocidad similar a la de otros antagonistas de los receptores H₂ (es decir, cimetidina, ranitidina y nizatidina). La cimetidina y la ranitidina se excretan en la leche materna humana en proporciones leche/plasma que varían de 3 a 12 y de aproximadamente 1 a 4, respectivamente. La famotidina también se excreta en la leche materna humana en una proporción leche/plasma media de 1,78 a las 6 h después de una dosis oral única de 40 mg. Suponiendo que la concentración máxima (C_{máx}) de la famotidina después de una dosis oral de 40 mg es de aproximadamente 100 µg/l, la cantidad máxima de medicamento que podría ingerir un lactante menor de 1 año se calcularía aproximadamente 0.14 mg/día o 0,015 a 0.04 mg/kg/día. Si esta estimación supuesta es correcta, la excreción de famotidina en la leche materna humana sería clínicamente insignificante.

Se afirma que los antagonistas de los receptores H₂, particularmente la cimetidina, producen efectos secundarios neurológicos (por ejemplo, confusión mental). Debido a que se ha sugerido que el desarrollo de neurotoxicidad de estos fármacos se asocia con altas concentraciones de fármacos en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR), la distribución de la fa-

motidina en el sistema nervioso central (SNC) es de interés clínico. Famotidina se distribuye en el LCR a una proporción media de concentración de LCR/plasma de 0,12 a las 4 h después de la administración oral en pacientes con barrera hematoencefálica intacta. La proporción es menor que la de la cimetidina (0,24) pero puede ser algo mayor que la de la ranitidina (0,06 a las 4 h después de la dosis). La distribución o penetración de la famotidina y posiblemente otros antagonistas de los receptores H₂ en el SNC puede aumentar en pacientes con una barrera hematoencefálica funcionalmente interrumpida por trauma, neurocirugía o inflamación.

1.2 Metabolismo

En la actualidad, el óxido S de famotidina es el único metabolito conocido de la droga en humanos. Después de la administración intravenosa de famotidina, aproximadamente del 2 al 8% de la dosis se recuperó en orina como óxido S de famotidina en humanos. Estudios anteriores han demostrado que el clearance no renal (CLNR) de la famotidina consistía en solo del 21 al 33% del clearance plasmático total (CL). Por lo tanto, el metabolismo hepático de la famotidina solo haría una contribución menor a la eliminación general del medicamento. La actividad biológica del óxido S de famotidina, si existe, es actualmente desconocida.

1.3 Eliminación

La famotidina se excreta predominantemente sin cambios en la orina. Después de una infusión intravenosa, la recuperación urinaria de la forma inalterada varió de 67 a 79% durante 72 h. Además, debido a que el clearance renal (CLR) de la famotidina obtenida de voluntarios sanos (por ej., aproximadamente 300 ml/min) excede por mucho el valor normal de la tasa de

filtración glomerular (100 a 120 ml/min), se considera que esta droga es eliminada por los riñones a través de la filtración glomerular y la secreción tubular renal. De hecho, la eliminación renal de famotidina se reduce en pacientes con insuficiencia renal, en proporción al clearance de creatinina (CLCR). El CLR fue independiente de la dosis después de la administración oral de famotidina de 5 a 40 mg en voluntarios sanos, lo que sugiere que la secreción tubular renal del fármaco no sería saturable a una dosis terapéutica estándar o habitual. La eliminación biliar o fecal de famotidina no se ha estudiado en humanos.

2. Unión a proteínas plasmáticas

La famotidina se une débilmente a las proteínas plasmáticas. La fracción unida a proteínas determinada varió de 12,3 a 18,3%; las fracciones unidas in vivo evaluadas en plasma obtenidas de 5 sujetos sanos que recibieron 40 mg de famotidina por vía oral variaron de 9,6 a 28,3%. El hecho de que la famotidina se una débilmente a las proteínas plasmáticas implica que tendría un bajo potencial de interacción farmacológica en los sitios de unión a proteínas plasmáticas. Hasta la fecha, no se han informado resultados que sugieran una posible interacción farmacológica con otros agentes terapéuticos en los sitios de unión a proteínas, según el conocimiento de los autores.

3. Farmacocinética después de dosis orales únicas

Después de la administración oral de famotidina, las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzan la C_{max} en un momento (t_{max}) de alrededor de 1,9 a 3,7 h después de la dosis. Después de la administración oral de famotidina en un rango de dosis de 5 a 40 mg, la C_{max}, el área bajo la curva de concentración plasmá-

tica-tiempo (AUC) y la cantidad de fármaco inalterado excretado en la orina (A_e) estuvieron en gran medida relacionados con la dosis, lo que sugiere que la biodisponibilidad oral de este fármaco es independiente de la dosis. La t_{1/2β} observada después de una dosis oral única osciló entre 2,5 y 3,5 h en voluntarios sanos, sin diferencias apreciables entre las 3 formulaciones de dosificación (tableta, cápsula y suspensión).

La famotidina se absorbe de forma incompleta después de la administración oral, debido probablemente a su baja solubilidad en lípidos. Independientemente de la formulación (tableta o cápsula), la biodisponibilidad oral absoluta osciló entre 40 y 49%, basado en las AUC plasmáticas. La biodisponibilidad oral de famotidina estimada a partir del A_e también fue comparable con esa estimación. Los alimentos no parecen afectar la biodisponibilidad de famotidina. Sin embargo, se ha demostrado que la administración conjunta de un potente antiácido con una capacidad neutralizante de 150 mEq (Mylanta II 30 ml) redujo la C_{max} y el AUC de famotidina en un 20 a 30% en comparación con los valores obtenidos después de la administración de famotidina sola. No obstante, la administración conjunta no afectó su t_{max}, por lo que no está claro si una reducción de 20 a 30% en la biodisponibilidad tendría alguna implicancia clínica. No se observó interacción significativa con el medicamento cuando el antiácido se ingirió 2 h después de la dosis de famotidina.

4. Farmacocinética durante la administración de dosis múltiples

Aunque la famotidina a menudo se administra durante un período prolongado, hay poca información disponible sobre su comportamiento farmacocinético durante la administración

de dosis múltiples. Durante la administración oral repetida de famotidina 20 mg 3 veces al día, la C_{max} y las concentraciones plasmáticas mínimas (C_{min}) del fármaco fueron en gran medida constantes (es decir, aproximadamente 100 y 50 µg/L, respectivamente) durante 8 semanas en voluntarios sanos. Morgan y Stambuk (1986) informaron que no se observó acumulación significativa en la C_{min} de famotidina no solo en voluntarios sanos sino también en pacientes cirróticos con función renal normal. Por lo tanto, no parece haber evidencia firme que indique que la farmacocinética de la famotidina podría ser no lineal durante un régimen de dosificación a largo plazo. Se requieren más estudios para evaluar las características farmacocinéticas durante la administración de dosis múltiples.

Efecto de la edad y el estado de la enfermedad en la farmacocinética

1. Edad

La disposición farmacocinética de famotidina en voluntarios sanos de edad avanzada ha sido estudiada por Lin et al. (1988) después de la infusión intravenosa y por Inotsume et al. (1989) después de la administración oral. Lin y col. mostraron que en ancianos (65 a 74 años) había un CL de famotidina aproximadamente 50% menor (0,19 l/h/kg) que en jóvenes (23 a 32 años, 0,39 l/h/kg). Los pacientes de edad avanzada también tuvieron una t_{1/2β} del fármaco significativamente prolongado (4,1 h) en comparación con los voluntarios jóvenes (2,9 h). La razón para que el grupo de ancianos tenga un CL y CLR reducidos de famotidina es más probable que sea una reducción relacionada con la edad en el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular o la función tubular renal, y/o una combinación de éstas.

Dado que Somogyi et al. (1980) han demostrado que el V_d de la cimetidina se reduce en proporción a la edad, es interesante preguntar si lo mismo ocurre con la famotidina. Aunque no se han realizado estudios sistemáticos, el análisis retrospectivo de datos sugiere que el V_d de la famotidina puede disminuir con el envejecimiento. Sin embargo, no está claro si un cambio relacionado con la edad tendría alguna implicancia clínica. Kraus y col. (1990) estudiaron la farmacocinética de famotidina en 10 pacientes pediátricos de 2 a 7 años con función renal normal durante un período de convalecencia de cirugía cardíaca. Los parámetros farmacocinéticos intravenosos medios obtenidos de estos pacientes fueron en gran medida comparables con los obtenidos de voluntarios adultos sanos. No hay datos disponibles sobre estos parámetros en recién nacidos o lactantes.

2. Estado de enfermedad

2.1 Insuficiencia renal

Debido a que la famotidina se elimina principalmente a través de los riñones como se discutió anteriormente, se espera que los pacientes con insuficiencia renal tengan un CLR disminuido y una t_{1/2β} prolongada. Estudios previos han demostrado que en pacientes con insuficiencia renal, tanto el CL como el CLR de famotidina se redujeron en proporción a su CLCR individual. En pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CLCR <10 ml/min), el CL de famotidina se redujo a un valor inferior a 5 l/h y la t_{1/2β} se prolongó a un rango de 12 a 27 h.

Los estudios previos sugieren fuertemente que la dosis de mantenimiento de famotidina para pacientes con insuficiencia renal debe reducirse de acuerdo con el CLCR individual. Takaba-

take et al. (1985) han recomendado que la dosis de famotidina para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave se reduzca al 50 y 25% de la dosis estándar, respectivamente.

2.2 Cirrosis hepática

La disposición farmacocinética de famotidina en pacientes con enfermedad hepática se ha estudiado después de dosis únicas intravenosas y orales en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada. Aunque no se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos entre voluntarios sanos y pacientes con cirrosis hepática compensada o descompensada, el CL medio del fármaco obtenido de pacientes con cirrosis hepática descompensada tendió a ser inferior al obtenido de pacientes con cirrosis hepática compensada y voluntarios sanos. Se requieren más estudios para determinar si los pacientes con cirrosis hepática descompensada tienen un CL de famotidina reducido en comparación con pacientes sin enfermedad hepática o aquellos con cirrosis compensada.

Hemodiálisis y hemofiltración

1. Hemodiálisis

Debido a que la famotidina tiene un peso molecular relativamente pequeño, baja unión a proteínas plasmáticas (20%) y un Vd bastante pequeño, se puede suponer que puede eliminarse mediante varios métodos de diálisis. Gladziwa y col. (1988) descubrieron que la hemodiálisis que se realizaba con membrana de polisulfona (1,25 m²) y membrana de cuprofano (1,3 m²) durante aproximadamente 5 horas, eliminó 16 y 6% de una dosis intravenosa de 20 mg de famotidina, respectivamente. También estudiaron la eliminación de la famo-

tidina por diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) en 4 pacientes y encontraron que solo el 4,5% de una dosis similar se recuperó en el dializado de 24 h. Debido a que la dializabilidad de la famotidina por ambos métodos es baja, no se requerirán dosis suplementarias del medicamento después de estos.

2. Hemofiltración

Tanto la hemofiltración arteriovenosa intermitente como la continua se usan ampliamente como alternativa a la hemodiálisis. Gladziwa y col. (1988) mostraron que la hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) con membrana de polisulfona (1,35 m²) eliminó el 16% de una dosis intravenosa de famotidina 20 mg. También mostraron que la hemofiltración intermitente realizada con una membrana de poliacrilonitrilo (1.4m²) eliminó el 8% de la dosis administrada. En este contexto, la eliminación de famotidina por hemofiltración intermitente y continua se considera clínicamente insignificante y, por lo tanto, no se requerirán dosis suplementarias después de ninguno de los procedimientos.

Relación dosis (o concentración) - respuesta

1. Relación dosis (o concentración)-respuesta antisecretora

Ryan y col. (1987) estudiaron el perfil antisecretor de famotidina con varias dosis orales (10, 20 y 40 mg dos veces al día a las 9 a.m. y 9 p.m.) en 10 voluntarios sanos y observaron que las secreciones gástricas tanto basales nocturnas como estimuladas por la comida se suprimían de forma relacionada con la dosis. También observaron una asociación significativa entre las concentraciones plasmáticas medias de famotidina y la inhibición media de la secre-

ción de ácido estimulada por las comidas. Sin embargo, la observación de que existía una considerable variabilidad interindividual en la relación entre la concentración plasmática de famotidina y la inhibición del ácido gástrico no permitió que se usaran concentraciones plasmáticas individuales del fármaco para predecir el efecto antisecretor.

Miwa y col. (1984) fueron los primeros en estudiar la relación entre la concentración plasmática de famotidina y el efecto antisecretor en humanos. Descubrieron que una concentración plasmática de famotidina de 13 µg/l era la CI50 de la secreción de ácido gástrico estimulada por pentagastrina. Burland y col. (1975) y Lebert y col. (1981) también han demostrado que los valores de CI50 de cimetidina y ranitidina fueron de aproximadamente 500 y 165 µg/l, respectivamente. Por lo tanto, se puede considerar que la famotidina es aproximadamente 40 y 10 veces mayor en términos de su potencia antisecretora que la cimetidina y la ranitidina, respectivamente.

La variabilidad entre sujetos en la respuesta antisecretora a la famotidina ha sido estudiada por Echizen y col. (1988), quienes monitorearon continuamente las concentraciones plasmáticas del fármaco versus el pH gástrico durante 6 a 8 h después de la administración intravenosa del fármaco a voluntarios sanos y pacientes con hemorragia digestiva alta. No hubo diferencias significativas tanto en la magnitud como en la sensibilidad de la respuesta antisecretora a la famotidina entre voluntarios sanos y pacientes con hemorragia digestiva alta. Si bien la magnitud fue bastante constante, hubo una gran variación entre sujetos en la sensibilidad al efecto antisecretor. Estos hallazgos explicarían en cierta medida por qué los intentos anteriores no han tenido éxito en co-

rrelacionar las concentraciones plasmáticas de los anti H2 con la supresión de la producción de ácido gástrico basándose en datos de un número relativamente pequeño de pacientes.

2. Implicancias terapéuticas de los datos de concentración-respuesta

Muchos ensayos clínicos controlados han demostrado claramente que la supresión de la secreción de ácido gástrico por la famotidina y otros antagonistas de los receptores H2 promueve la tasa de curación de la úlcera gástrica y duodenal. Estudios recientes han enfatizado la importancia de mantener un pH gástrico alto (es decir > 3,5) para prevenir la ulceración inducida por el estrés y la gastritis hemorrágica (o erosiva) en pacientes críticos. Utilizando la relación concentración-respuesta de famotidina obtenida de estudios previos, es posible estimar una dosis o tasa de infusión para lograr las 24 horas del día un pH gástrico alto en las condiciones clínicas mencionadas anteriormente.

Por ejemplo, suponiendo que un paciente de 70 kg con sangrado gastrointestinal alto tiene un CL de famotidina de 25 l/h, una infusión continua a una velocidad de 1,25 mg/h o 30 mg/día produciría una concentración en estado estacionario (CSS) de famotidina de alrededor de 50 µg/l, logrando así un pH gástrico alto (> 4) durante todo el período de infusión. Se requieren más estudios clínicos para justificar la validez de esta pauta de dosificación para prevenir las lesiones de la mucosa gastroduodenal inducidas por el estrés en pacientes críticos. Queda por determinar si alguna condición clínica (por ejemplo, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática) alteraría la sensibilidad del órgano diana a un antagonista del receptor H2. Los estudios sugirieron que los pacientes pediátricos con quemaduras y los pacientes adul-

tos con cirrosis hepática parecen ser resistentes al efecto antisecretor de la cimetidina. Sin embargo, no se sabe si la aparente resistencia al efecto antisecretor de la droga en estos pacientes debe atribuirse a uno o varios mecanismos farmacocinéticos (por ej. un aumento del CL) o mecanismos farmacodinámicos (por ej. un aumento de la CI50 para la secreción de ácido gástrico), o una combinación de los mismos.

Potencial de interacción farmacológica

Debido a que los antagonistas de los receptores H₂ disfrutaban de un gran mercado y se usan ampliamente en la práctica clínica, los médicos deben estar al tanto de las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente relevantes entre la famotidina y otros medicamentos. A partir de los datos informados hasta la fecha, la famotidina parece poseer un potencial de interacción farmacológica más bajo que cimetidina y ranitidina, con no solo respecto al metabolismo hepático, sino también a la eliminación renal.

1. Metabolismo hepático

Se cree en general que la cimetidina se une al citocromo P450 y luego produce un complejo estable de citocromo-sustrato que impide el acceso de otros agentes al sistema enzimático citocromo P450. Experimentos *in vitro* con microsomas de hígado humano, han demostrado que la famotidina no se unió al citocromo P450 en concentraciones de hasta 4 mmol/l o 1,35 g/l. Además, la famotidina no inhibió la actividad de ninguna de las isozimas hepáticas humanas estudiadas *in vitro*.

Los datos obtenidos de estudios *in vivo* en humanos que examinan una posible interacción farmacológica entre famotidina y otras drogas

sugieren que la famotidina no afecta la eliminación de fármacos con un metabolismo de hepático de capacidad limitada (es decir, de bajo CL, por ej. diazepam, teofilina) ni la de algunos fármacos con un metabolismo hepático dependiente de flujo (es decir, de alto CL) que sí están alteradas por la cimetidina o la ranitidina. También se ha demostrado que la famotidina no alteró ni el flujo sanguíneo hepático ni el flujo sanguíneo portal en voluntarios sanos y en pacientes con hepatitis crónica. Hasta la fecha, no se sabe si la famotidina alterara el metabolismo no oxidativo (por ejemplo, la conjugación con ácido glucurónico) en humanos.

2. Excreción renal

La cimetidina inhibe la eliminación renal de varios fármacos catiónicos (por ejemplo, procainamida) y creatinina al competir con estas sustancias en el sitio de la secreción tubular renal. Debido a que la famotidina es un fármaco catiónico y se excreta en la orina a través de la secreción tubular renal activa, también se supone, por razones teóricas, que interfiere con la excreción de otros fármacos catiónicos o sustancias endógenas. Sin embargo, Abraham y col. (1987) y Klotz y col. (1985) mostraron que la famotidina no inhibía la eliminación renal de procainamida y creatinina. Sin embargo, sigue existiendo la posibilidad de que la famotidina se excrete mediante un mecanismo que utiliza un sistema de transporte de cationes diferente al de la cimetidina y otras drogas catiónicas. También puede ser plausible que las concentraciones plasmáticas alcanzadas por una dosis terapéutica habitual (por ejemplo, 20 mg dos veces al día) sean demasiado bajas para causar una competencia significativa con otros medicamentos en el sitio de secreción tubular renal.

Conclusiones e implicancias terapéuticas

Los antagonistas de los receptores H2 han abierto una nueva era en el tratamiento y prevención de la enfermedad de úlcera péptica y condiciones clínicas relacionadas. Aunque la cimetidina, el primer antagonista del receptor H2 introducido en la práctica clínica, es generalmente segura y bien tolerada, posee una mayor incidencia de efectos secundarios adversos en comparación con los antagonistas H2 desarrollados más recientemente. La ranitidina es más potente que la cimetidina y se ha afirmado que carece del potencial de interacción farmacológica y la propiedad antiandrogénica que sí posee esta última. En este contexto, la famotidina puede tener ciertas ventajas sobre los 2 antagonistas de los receptores H2 desarrollados anteriormente en términos de su mayor potencia antisecretora y menor potencial de interacción farmacológica.

Desde el punto de vista farmacocinético, definitivamente se requieren más estudios para examinar las características farmacocinéticas de la famotidina durante la administración de dosis múltiples en pacientes con insuficiencia renal o con cirrosis hepática, y en pacientes de

edad avanzada. Las características farmacocinéticas de la famotidina también deben estudiarse en otras condiciones clínicas (por ejemplo, lesiones por quemaduras), donde se ha demostrado que la eliminación de los antagonistas de los receptores H2 anteriores está alterada.

Desde un punto de vista farmacodinámico, se deben hacer intentos para estudiar una posible alteración de la sensibilidad de los órganos diana al fármaco en diversas condiciones clínicas (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, cirrosis hepática, lesiones por quemaduras) donde se ha informado de una aparente resistencia al fármaco. Finalmente, numerosos ensayos clínicos comparativos han demostrado que los antagonistas de los receptores H2 disponibles actualmente tienen un efecto antiulceroso similar. Por lo tanto, se deben hacer intentos para evaluar la relación costo-efectividad y riesgo-beneficio de la famotidina versus cada uno de los agentes anteriores en el tratamiento y la prevención de la enfermedad ulcerosa péptica y las afecciones relacionadas, como la hemorragia digestiva alta.

Copyright © IntraMed, 1997-2020. www.intramed.net

