

Farmacología (curso 2018-2019)

Grado de Medicina - UAH

Seminario 1. Aspectos cuantitativos de la farmacocinética:

Cinéticas de orden 0, 1 y mixta.

Pautas posológicas.

Dosis de carga o impregnación y dosis de mantenimiento.

Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)

Farmacocinética: representaciones gráficas y tratamiento matemático

◆ Interpretación de los datos sobre variaciones en los cambios de concentraciones o cantidades de fármacos y sus metabolitos en sangre, plasma, orina y otros tejidos y fluidos corporales.

- Cinética de orden 0: la velocidad es independiente de la cantidad de fármaco que sufre el proceso
- Cinética de orden 1: la velocidad es directamente proporcional a la cantidad de fármaco que sufre el proceso
- Gráficas de concentración frente al tiempo

Cinética de orden 0

◆ La velocidad es independiente de la cantidad de fármaco que esté sufriendo el proceso (e.g. absorción, metabolismo o excreción)

$$\frac{dA}{dt} = -k_0$$

$$A_{(t)} = -k_0t + \text{constante}$$

◆ La representación de la c_p frente al tiempo es lineal. Ejemplos:

- Entrada a circulación sanguínea de un fármaco administrado por infusión i.v. continua
- Absorción de muchas formas depot, e.g. decanoato de flufenazina
- Metabolismo saturable, e.g. etanol, A.A.S., fenitoína

Cinética de orden 1

◆ La velocidad es directamente proporcional a la cantidad de fármaco que está sufriendo el proceso (e.g. absorción, metabolismo o excreción)

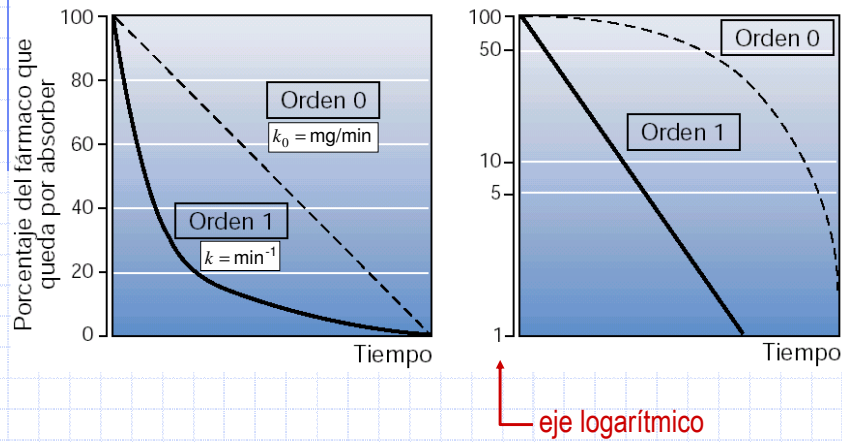
$$\frac{dA}{dt} = -kA$$

$$A_{(t)} = A_{(0)}e^{-kt} \rightarrow \ln A_{(t)} = -kt + \text{constante}$$

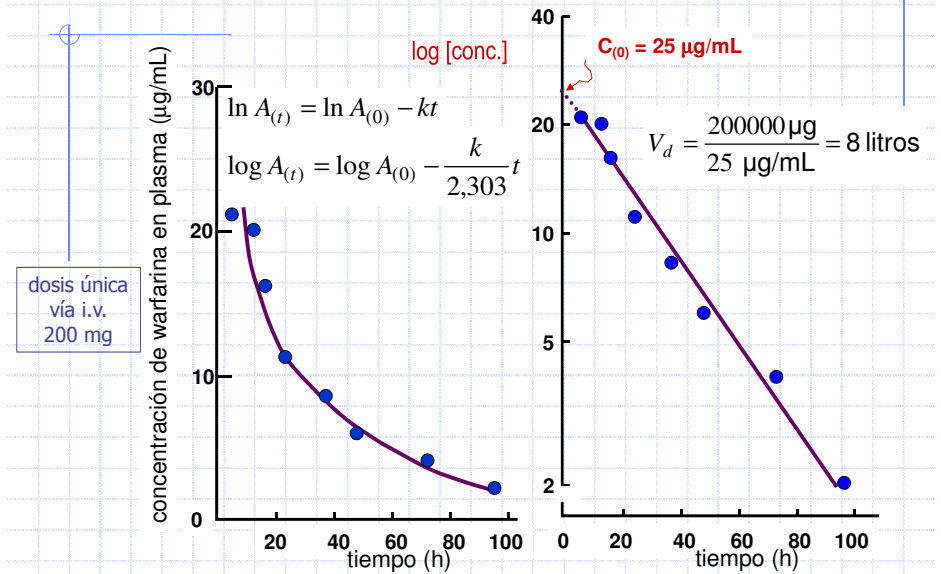
◆ La representación de la c_p frente al tiempo es curvilínea, pero se convierte en lineal si se toma el *logaritmo* de la c_p . Ejemplos:

- La mayor parte de los procesos cinéticos que afectan a los fármacos

Cinéticas de absorción



Interpretación de las representaciones de concentraciones plasmáticas frente al tiempo

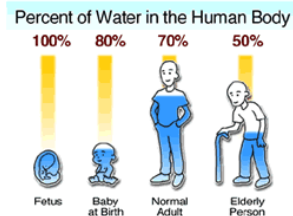


Volumen de Distribución

- Relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración del fármaco en la sangre o en el plasma:

$$V_d = \text{dosis} / C_p$$

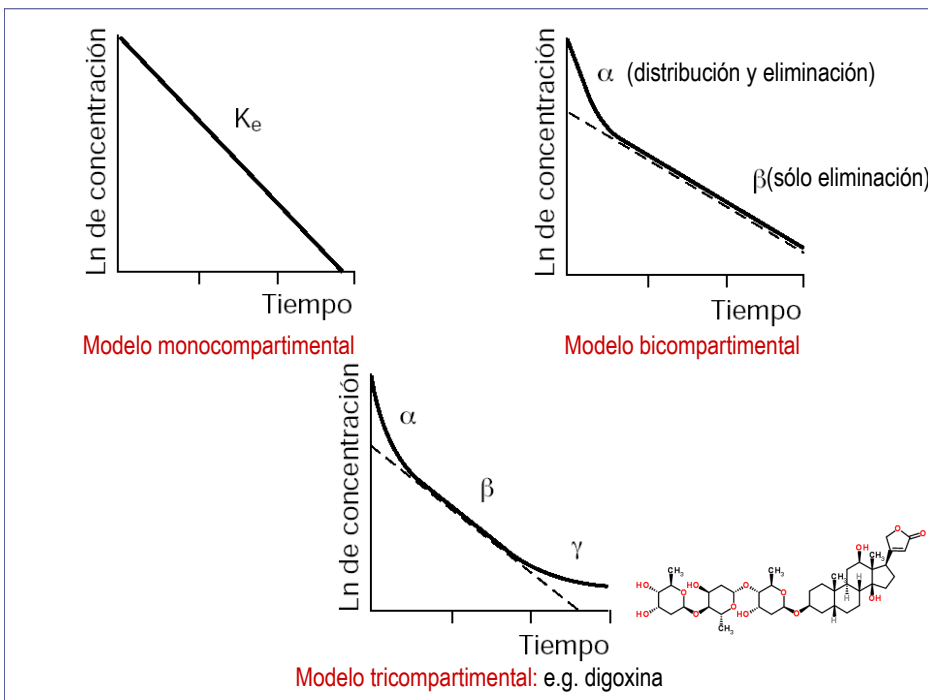
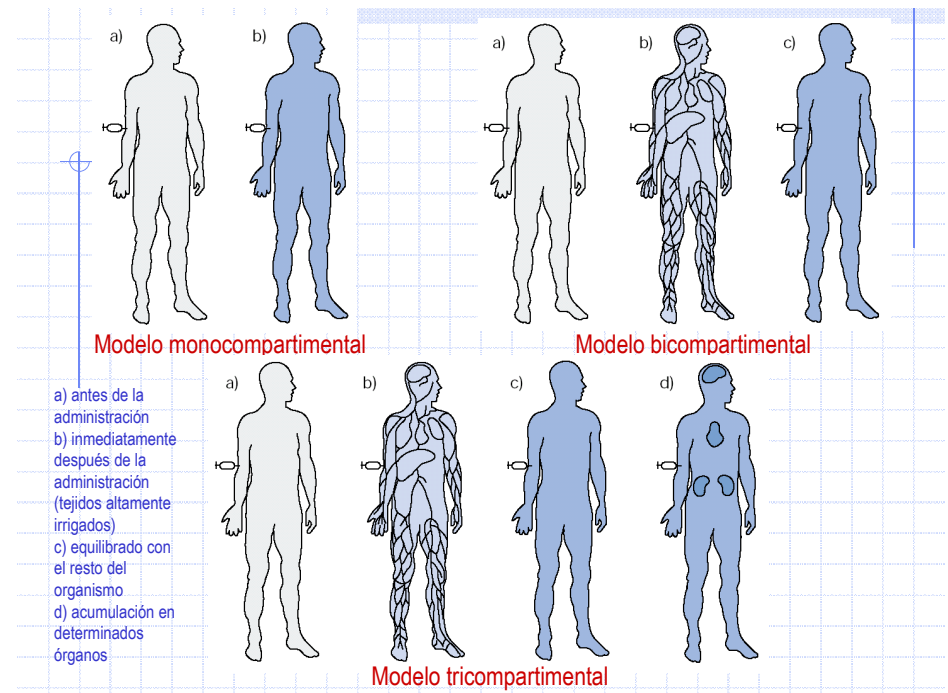
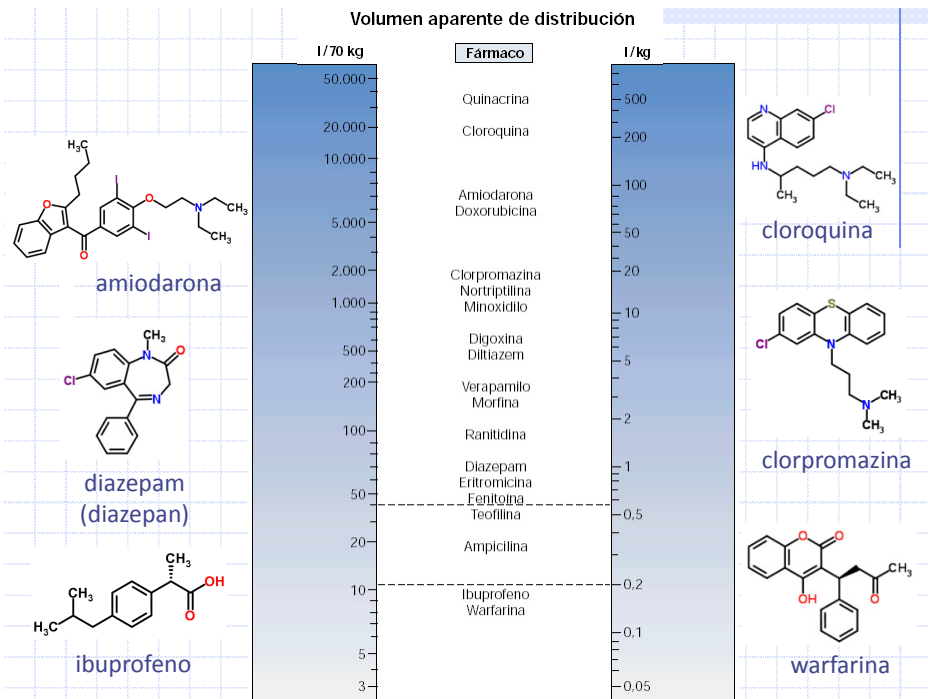
Paciente de 70 Kg (p.c.):



- ✓ Volumen de agua corporal (~60% p.c.) = 42 litros
- Fluidos intracelulares (55%) = 23 litros ("compartimento virtual")
- Fluidos extracelulares (45%) = 19 litros
- Plasma (4,5% p.c.) = 3,2 litros

Volumen (aparente) de Distribución

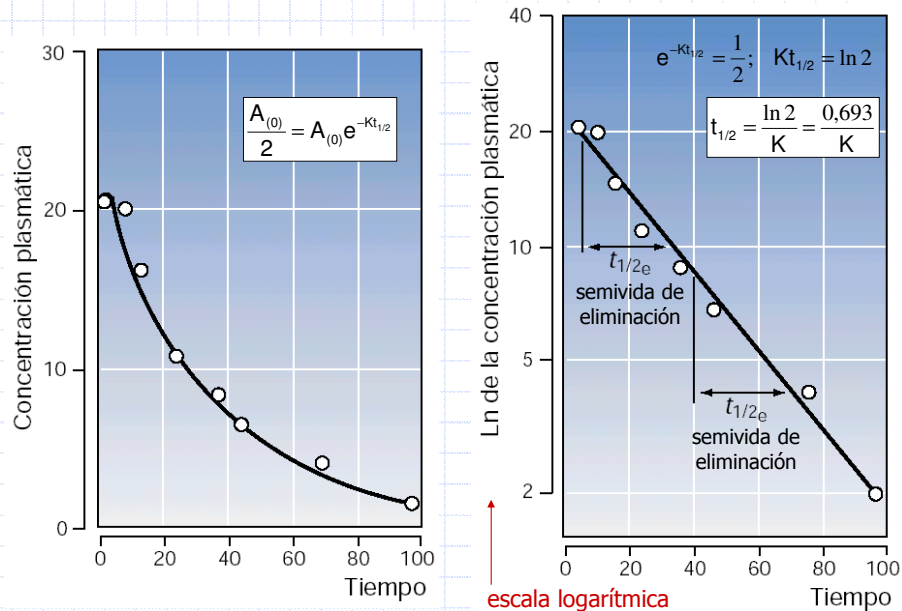
- Volumen corporal = 42 litros
- V_d de digoxina = ¡ 650 litros !
- El fármaco ha sido "secuestrado" o "almacenado" preferencialmente en otros tejidos diferentes de la sangre, e.g. corazón



Usos del Volumen de Distribución

- ◆ Planificación del régimen de dosificación
 - Utilidad de expresarlo en litros por Kg de peso corporal
- ◆ Relacionar la semivida con el aclaramiento
 - Aclaramiento total = $0,693 \cdot V_d / t_{1/2}$
- ◆ Interpretar interacciones entre fármacos
 - Cuanto mayor sea el V_d , menor la unión a proteínas plasmáticas

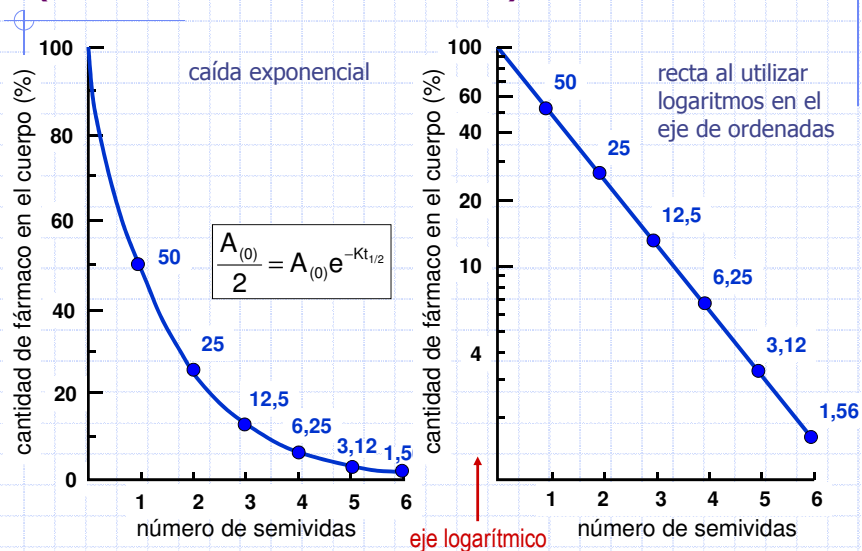
Cinética de eliminación de orden 1



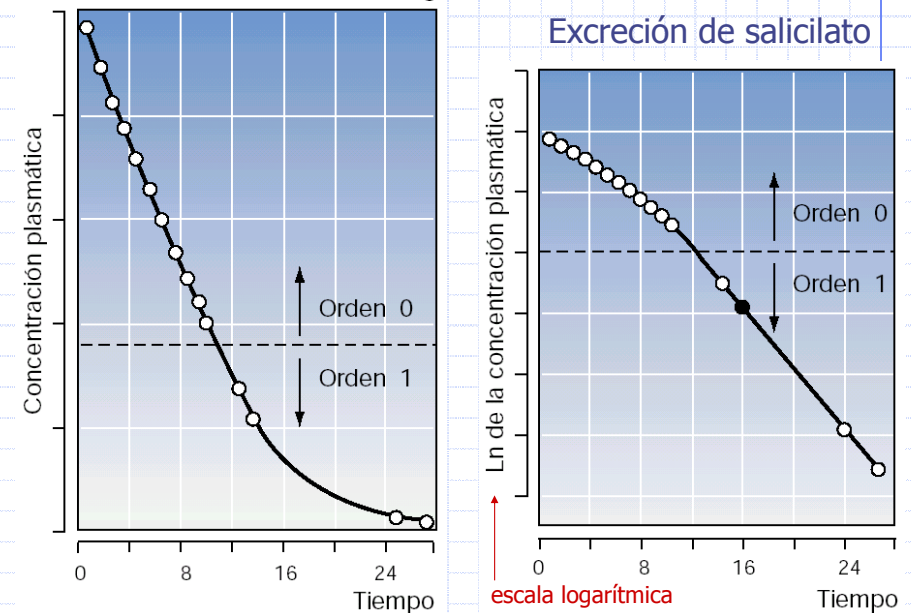
Semivida de eliminación (metabolismo + excreción)

- ◆ Cuantifica la tasa global de eliminación y la cantidad de fármaco que permanece en el organismo en un tiempo dado
- ◆ Influye en la concentración plasmática promedio en el estado estacionario durante la administración de dosis múltiples
- ◆ Durante la administración de dosis múltiples, se tardan $\approx 5-6$ vidas medias en alcanzar el estado estacionario si los intervalos interdosis son próximos al valor de la semivida

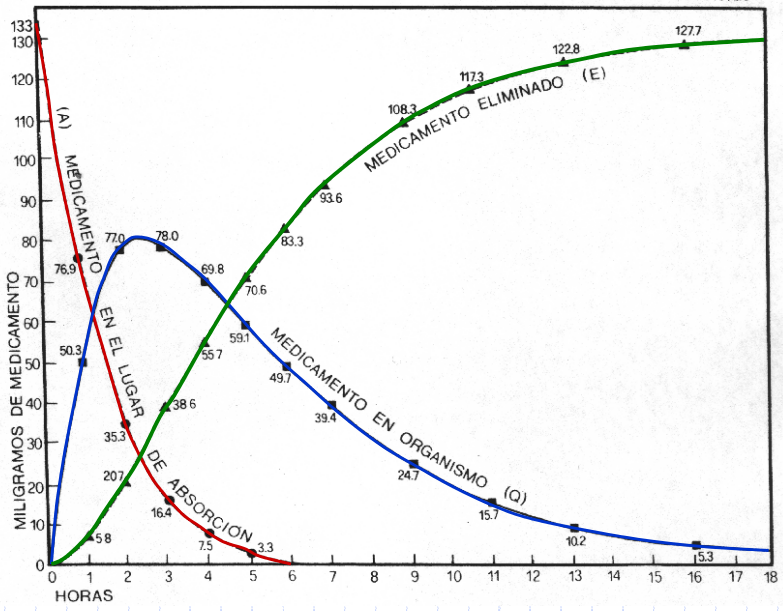
Semivida de eliminación (metabolismo + excreción)



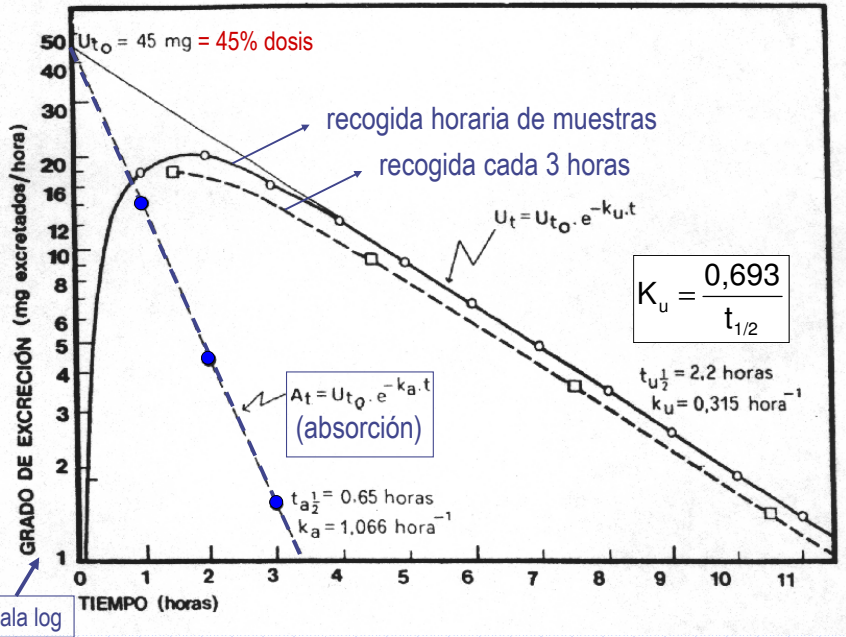
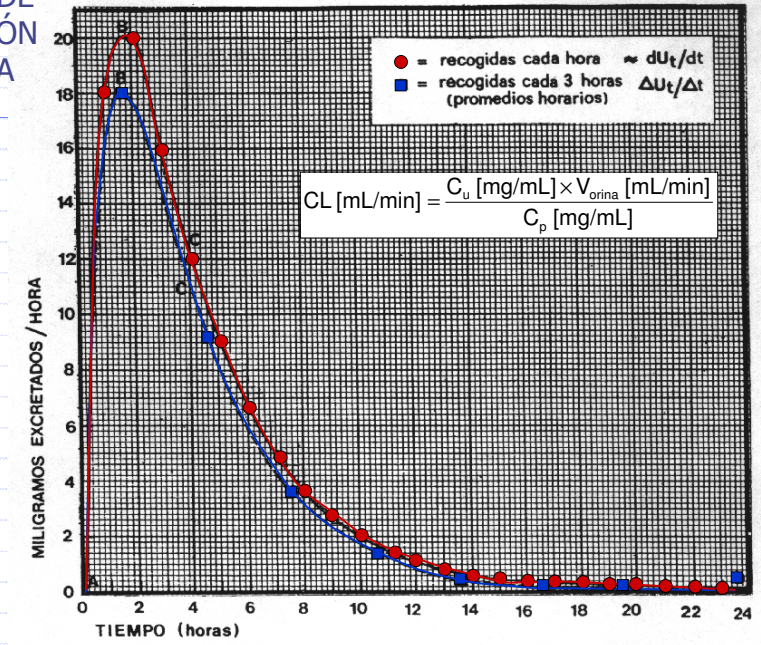
Cinética de eliminación mixta



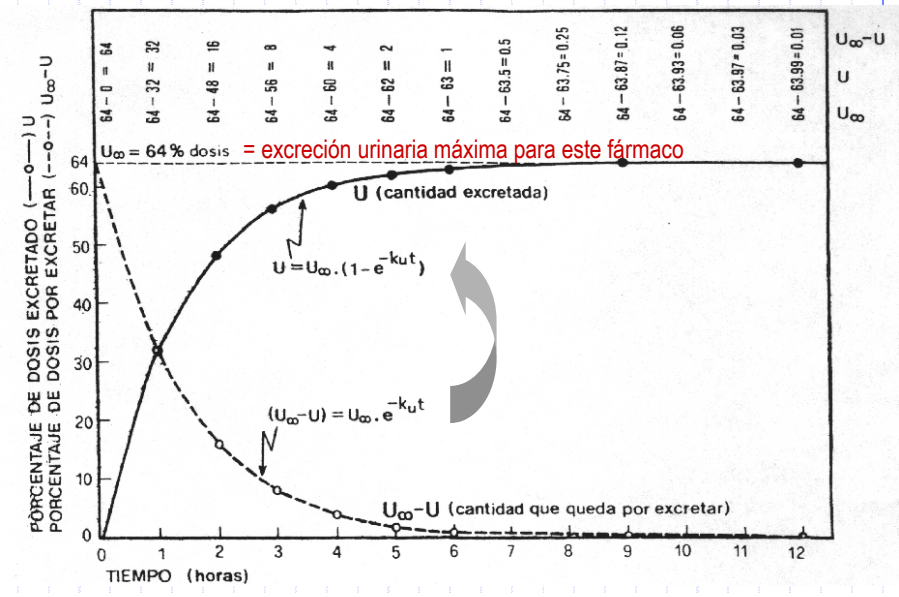
CURVAS DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN



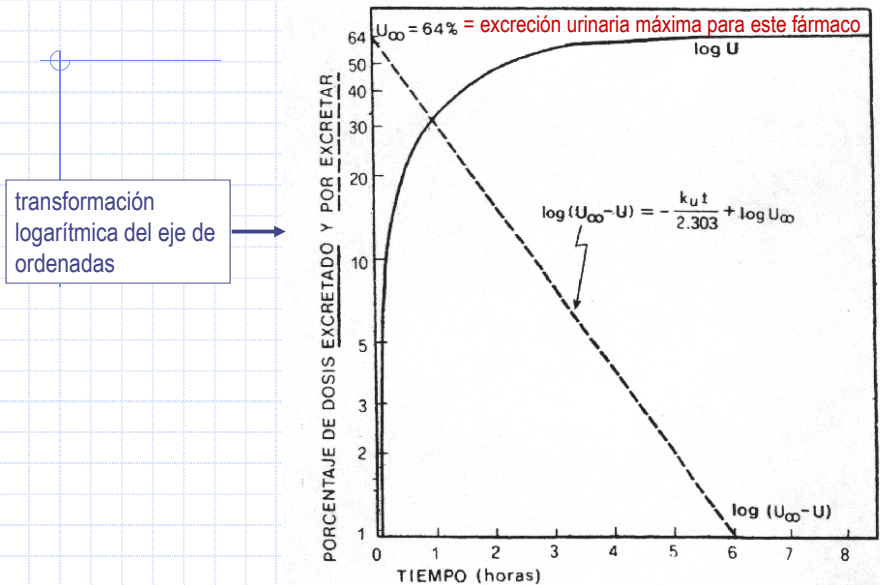
CURVAS DE EXCRECIÓN URINARIA



CURVA DE EXCRECIÓN ACUMULATIVA (vía i.v.)



CURVA DE EXCRECIÓN ACUMULATIVA (vía i.v.)



Aclaramiento renal de fármacos

- El aclaramiento (*clearance*, CL) es el volumen de plasma que queda libre de fármaco por unidad de tiempo
- El aclaramiento es una constante para cada fármaco y viene dado en mL/min (ó mL/h):

$$CL \text{ [mL/min]} = \frac{\text{velocidad de eliminación [mg/min]}}{C_p \text{ [mg/mL]}}$$

donde

$$\text{Velocidad de eliminación [mg/min]} = k \text{ [1/min]} \times C_p \text{ [mg/mL]} \times V_d \text{ [mL]}$$

$$\text{Constante de velocidad de eliminación (k) [1/min]} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

$$CL \text{ [mL/min]} = \text{Constante de velocidad de eliminación (k) [1/min]} \times V_d \text{ [mL]} = \ln 2 \times \frac{V_d}{t_{1/2}}$$

Semivida o vida media ($t_{1/2}$)

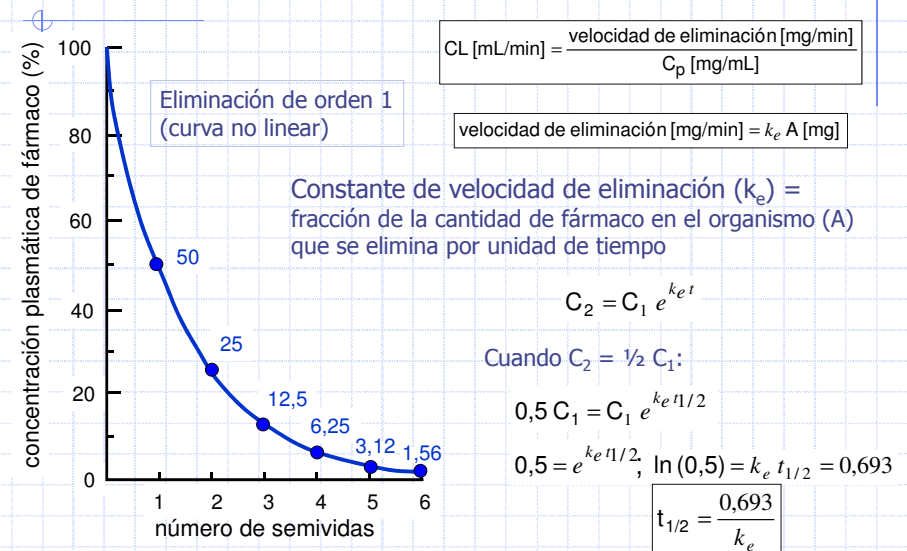
- ◆ Tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática del fármaco se reduce a la mitad

- Permanece constante en la cinética de orden 1
- Varía con el tiempo en la cinética de orden 0

- ◆ Usos:

- Información sobre cuánto tiempo permanece el fármaco en el organismo.
- Indicación sobre la frecuencia con la que hay que administrar el fármaco.
- Necesarias ~ 5 semividas para eliminar ~97% del fármaco administrado en una dosis única.
- Necesarias ~ 5 semividas para alcanzar el estado estacionario en administraciones repetidas.

Semivida o vida media ($t_{1/2}$)



Semivida o vida media ($t_{1/2}$)

$$t_{1/2} [\text{min}] = \ln 2 \times V_d [\text{mL}] / CL [\text{mL/min}] \quad (\ln 2 = 0,693)$$

o

$$t_{1/2} [\text{min}] = \ln 2 / \text{constante de velocidad de eliminación (k)} [1/\text{min}]$$

- ◆ La semivida es el tiempo requerido para que la concentración del fármaco disminuya en un 50%
- ◆ La semivida es constante y está relacionada con la constante de velocidad de eliminación (k) para fármacos que siguen una cinética de orden 1.

Semividas ($t_{1/2}$) promedio de algunos fármacos de uso corriente en pacientes con función renal normal

< 1 h	1-4 h	4-12 h	12-24 h	1-2 días	> 2 días	dep. dosis
Dobutamina	Aminoglucósidos	β -bloqueantes (la mayoría)	Clonidina	Alopurinol*	Amiodarona	Fenobarbital (en sobredosis)
Dopamina	Bumetanida	Glibenclamida	Clorpromazina	Carbamacepina	Cloroquina	Fenitoína
Insulina	Cefalosporinas	Hidralazina	Doxiciclina	Clonacepán	Diacepán	Salicilatos
Naloxona	Eritromicina	Sulfonamidas (muchas)	Espironolactona*	Clorpropamida	Digitoxina	
Nitroprusiato	Furosemida	Teofilina	Haloperidol	Diazóxido	Fenobarbital	
Penicilinas (la mayoría)	Morfina	Tolbutamida	Litio	Digoxina	Tiroxina	
	Paracetamol	Trimetoprim	Minociclina	Triyodotironina		
	Procainamida	Valproato		Warfarina		

* Estos fármacos tienen semividas más cortas de las tabuladas, pero aparecen listadas bajo las semividas de sus metabolitos activos.

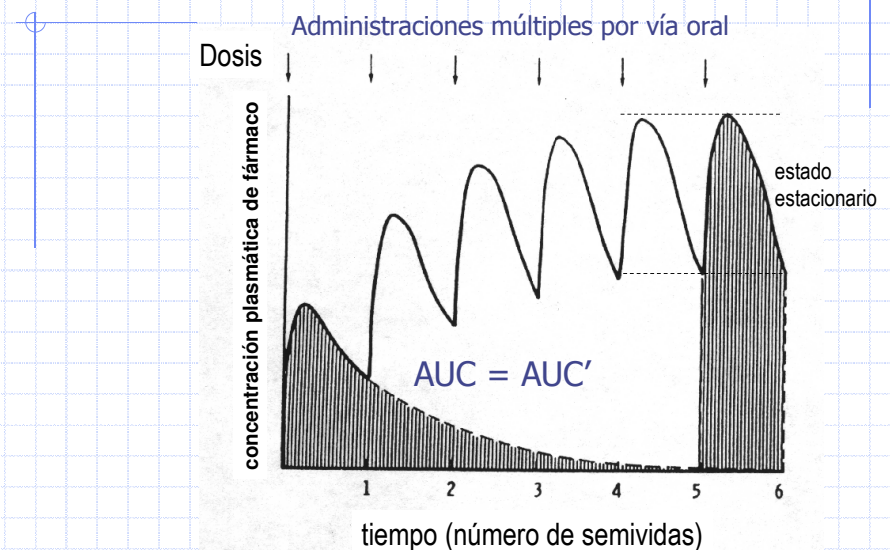
Usos de la semivida ($t_{1/2}$)

- ◆ Guía para estimar el tiempo que tardará en eliminarse el fármaco del organismo:

Nº semividas	Porcentaje eliminado	
1	50	= 50%
2	50 + 25	= 75%
3	50 + 25 + 12.5	= 87.5%
4	50 + 25 + 12.5 + 6.25	= 93.75%
5	50 + 25 + 12.5 + 6.25 + 3.125	= 96.9%

- ◆ Guía para determinar la **tasa de acumulación** del fármaco en el organismo cuando se utilizan dosis múltiples: posología, incluyendo infusión i.v.
- ◆ Guía para establecer la relación entre la **dosis de carga** y la **dosis de mantenimiento**: $D_M = D_C (1 - e^{-kt})$

Cinética de dosis múltiples



Dosis de carga y dosis de mantenimiento

Dosis de carga:

Para fármacos con semividas largas, un tiempo de 3-5 veces la $t_{1/2}$ es demasiado largo para esperar a que se alcance la C_{ee} :

→ utilización de la dosis de carga

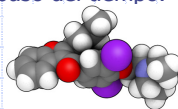
La dosis de carga debe 'llenar' el V_d para conseguir la C_p deseada:

$$\text{Dosis de carga [mg]} = V_d [\text{mL}] \times C_p [\text{mg/mL}]$$

Dosis de mantenimiento:

Debe restituir el fármaco que está siendo eliminado con el paso del tiempo.

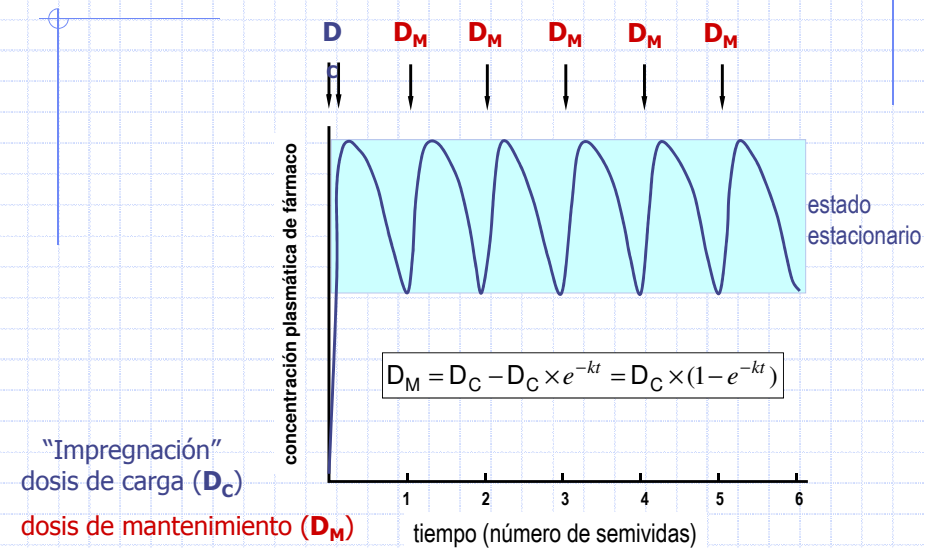
Ejemplo: AMIODARONA (antiarrítmico), gran volumen de distribución (~70 L/kg) y semivida muy larga.



Dosis de carga (inicio): 600 mg/24 horas, durante 8-10 días [aunque en ciertos pacientes podría ser necesaria una dosis de 800-1000 mg/24 horas].

Una vez obtenida una respuesta clínica satisfactoria, se procederá a instaurar una **dosis de mantenimiento** de 100-400 mg/24 horas.

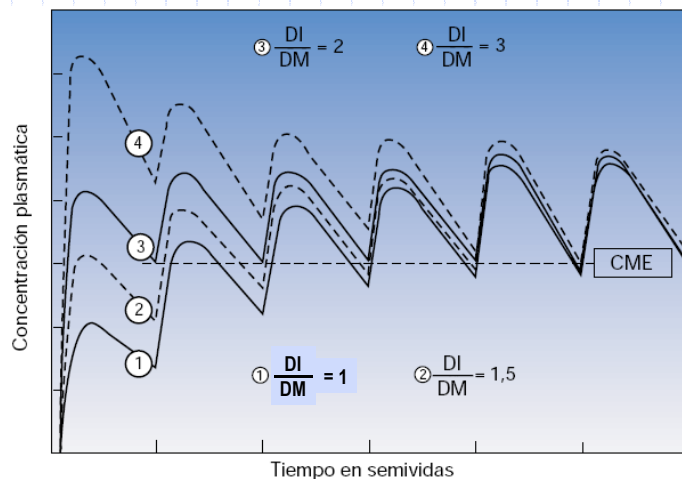
Uso de una *dosis de carga* para alcanzar antes el estado estacionario



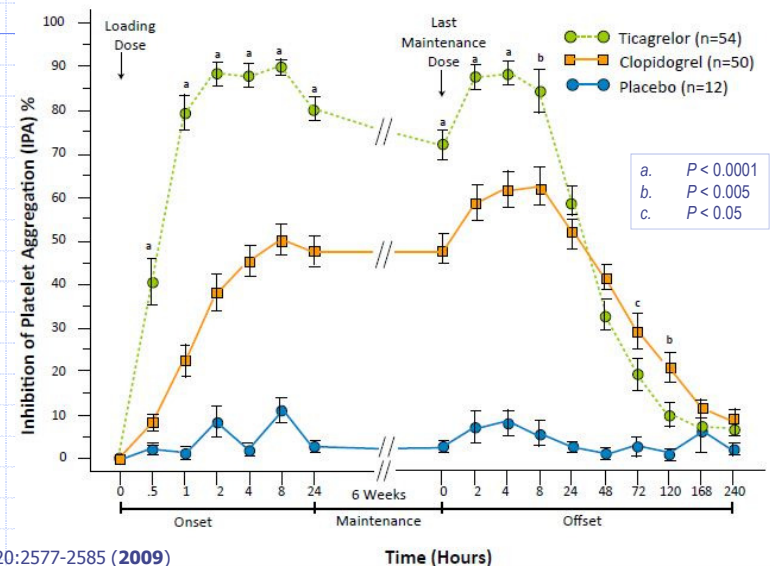
Dosis múltiples extravasculares

DI/DM = dosis inicial/dosis de mantenimiento

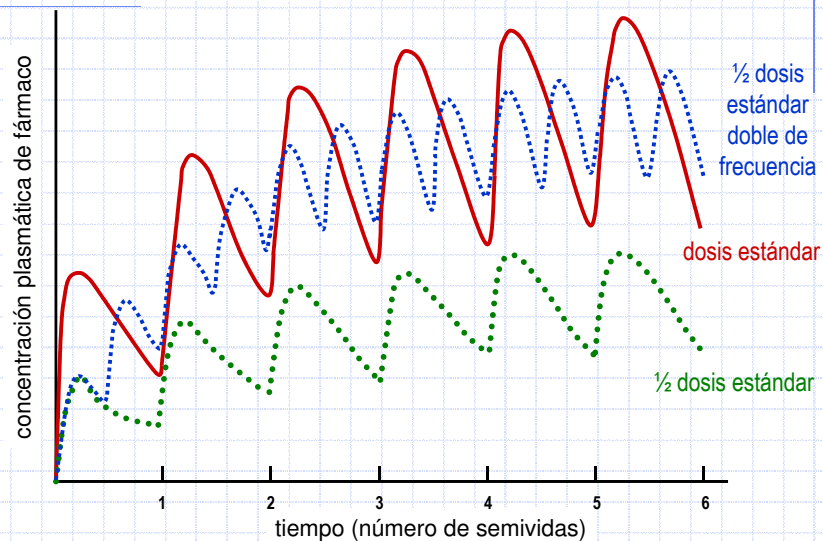
Si $DI/DM > 1$, DI = dosis de carga



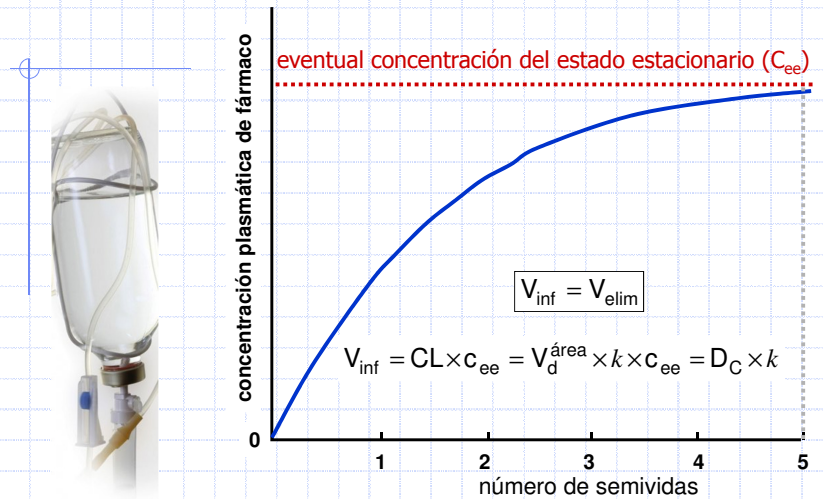
FARMACOCINÉTICA DE LA INHIBICIÓN DE LA AGREGACIÓN PLAQUETAR



Efecto de variar la dosis y la frecuencia de administración sobre el tiempo que se tarda en alcanzar el estado estacionario



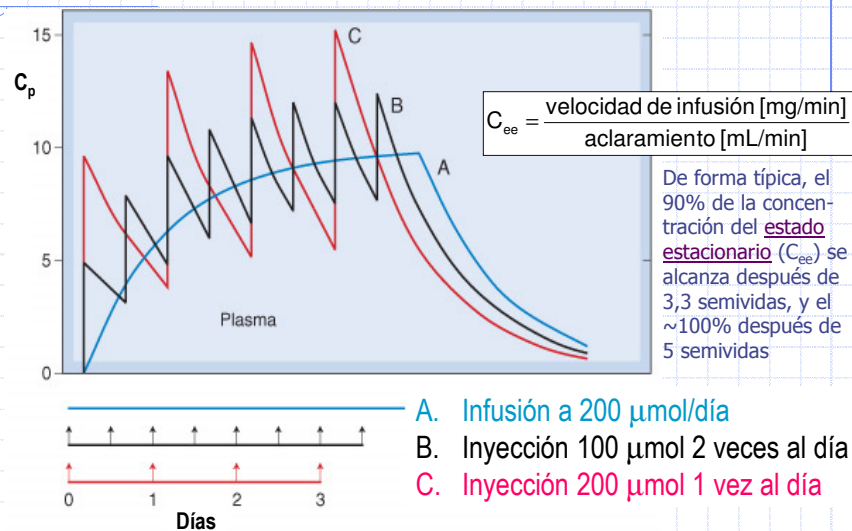
Infusión intravenosa continua



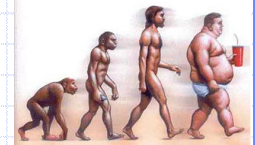
Velocidad de infusión [mg/min] = Aclaramiento [mL/min] x C_{ee} [mg/mL] →
 Velocidad de infusión [mg/min] = $\ln 2 \times V_d$ [mL] / $t_{1/2}$ [min] x C_{ee} [mg/mL]

Regímenes de dosificación y estado estacionario

cantidad administrada por unidad de tiempo
 = cantidad eliminada por unidad de tiempo



Área de superficie corporal (body surface area, BSA)



◆ Ecuación de Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600 (cm \text{ kg}/m^4)}}$$

Calculadora interactiva

Step 1. Enter Height & Weight then click "Calculate".

Weight: pounds can convert lbs to kg
 Height: inches or 5' 6"

Calculate using Formula: Mosteller [click for info re: Body Surface Area formulas](#)

Body Surface Area = m²

Step 2. Safety Check. Set Age and Gender, then re-Calculate.

Age: years or Adult
 Gender: Male Female

Body description:

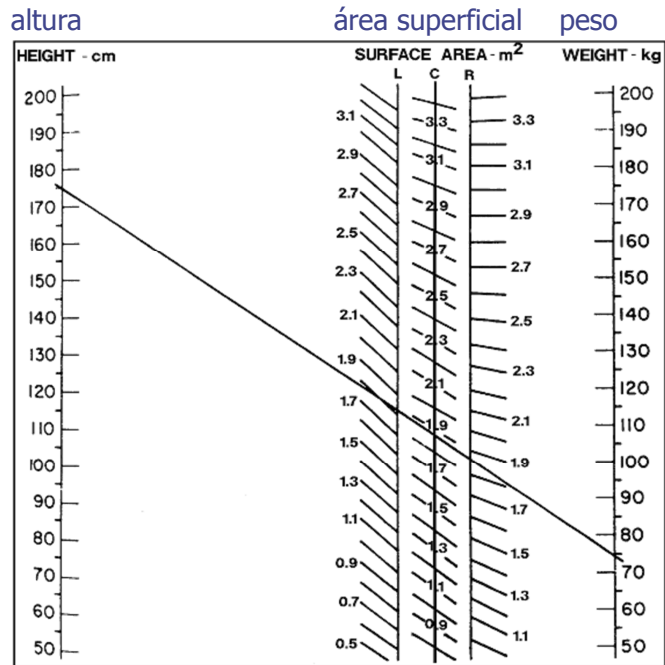
Step 3. Optional Medication Dose Calculator

Multiply BSA m² x Dose/m²

Calculate Dose equals

<http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm>

NOMOGRAMA



Algunas abreviaturas de términos latinos corrientemente utilizadas como pautas posológicas

- ◆ qd (*quaque die*): una vez al día
- ◆ bid (*bis in die*): dos veces al día
- ◆ tid (*ter in die*): tres veces al día
- ◆ qid (*quater in die*): cuatro veces al día
- ◆ qod (*quaque altera die*): en días alternos (*"every other day"*)

- ◆ qxh (*quaque = cada; xh = n^o horas*)
 - Ejemplo: 2 cáps q4h = 2 cápsulas cada 4 horas
- ◆ hs (*hora somni*): al acostarse
- ◆ ac (*ante cibum*): antes de las comidas
- ◆ pc (*post cibum*): después de las comidas
- ◆ ud (*ut dictum*): según instrucciones