

Farmacocinética no lineal

Asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética

Dra. María Nella Gai H

Un caso clínico

- Paciente recibe 300mg de fenitoína durante dos semanas: $C_p = 5 \text{ mg/L}$.
 - Se aumenta dosis a 400 mg: $C_p = 15 \text{ mg/L}$
 - Con una dosis de 500 mg el paciente experimenta efectos adversos.
 - $C_p \gg$ a 20 mg/L
 - Aumento no lineal dosis/concentración
-

Principio de la superposición

- La concentración plasmática y la cantidad de fármaco y sus metabolitos excretados en la orina , a cualquier tiempo dado, aumentan en proporción directa con el incremento de la dosis, ya sea simple o múltiple.
 - Corrigiendo por la dosis los valores se superponen a todos los tiempos.
-

En cinética lineal se cumple que:

- Funciona el principio de la superposición
- La dosis administrada produce un cambio proporcional en algunos parámetros

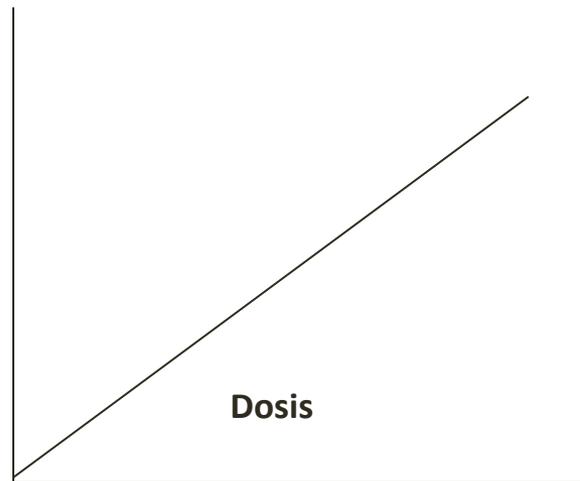
-

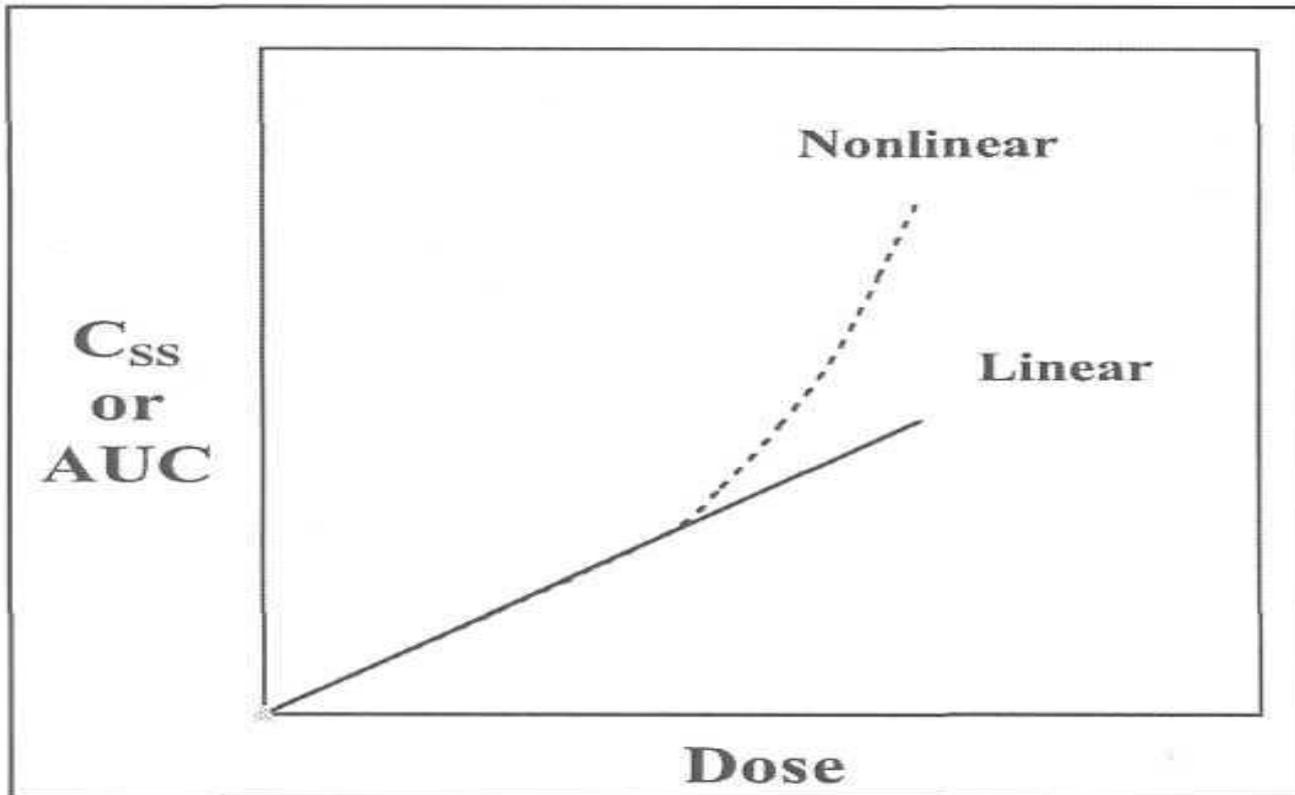
ABC

C_{max}

C_{ss}

X_u





- *Fig. 1. The qualitative relationship between the steady-state plasma concentration (C_{SS}) or area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the administered dose for drugs with linear (solid line) and nonlinear (dashed line) pharmacokinetics.*
- **Mehvar R. American Journal of Pharmaceutical Education Vol. 65, Summer 2001**

Farmacocinética no lineal

- Ocurre cuando las concentraciones terapéuticas están cerca de la concentración en que se saturan algunos sistemas.

**¿Qué procesos
farmacocinéticos
pueden
saturarse?**

Todos: A, D, M y E

Farmacocinética no lineal a nivel de la absorción

- **Transporte saturable**

Ej: Vit B2 - Vit B12 - Amoxicilina

- **Metabolismo presistémico**

Ej: propranolol – ciclosporina – tacrolimus - nitrendipino

- **Problemas de solubilidad**

Ej: griseofulvina- carbamazepina

Absorción GI de Vitamina B12

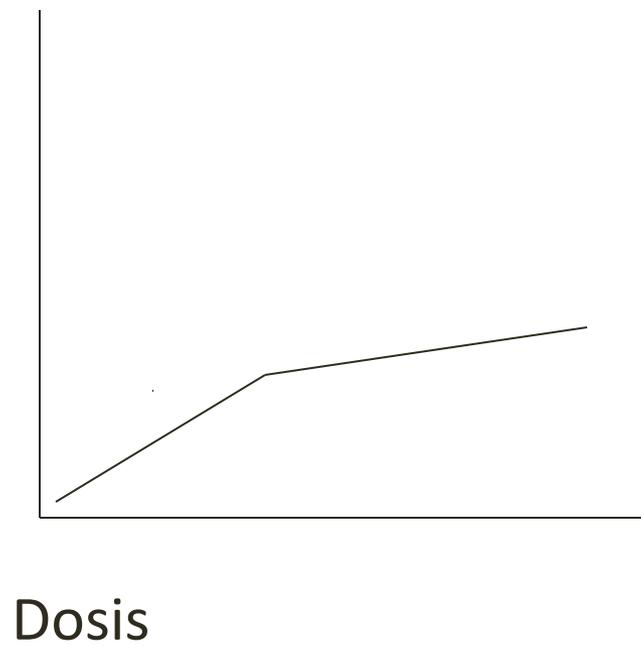
Dosis (mg)	Cantidad Absorbida	% de la dosis
0.5	0.4	80
2.0	0.9	45
5.0	1.3	26
10	1.5	15
50	2.0	4
200	3.3	1.6
500	6.0	1.1

Absorción no lineal de Amoxicilina

Dosis (mg)	F
250	0.8
500	0.6
750	0.4
1000	<< que las anteriores

Amoxicilina

ABC

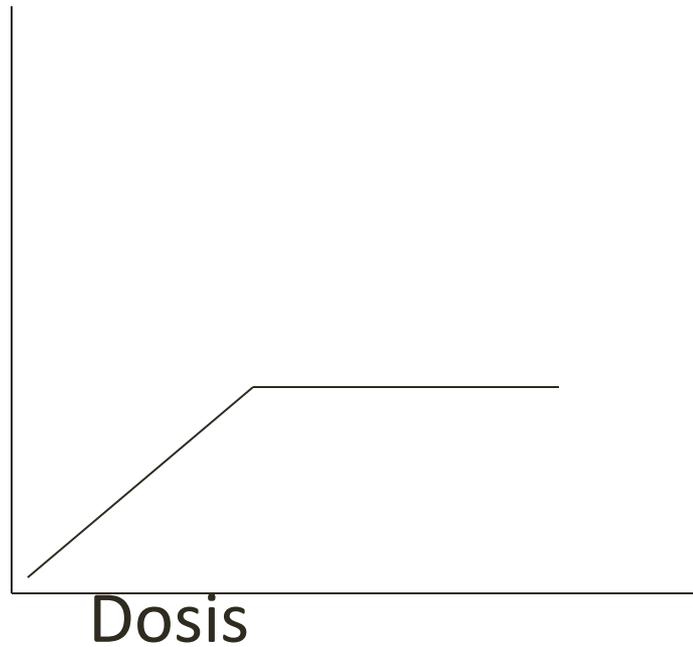


Amoxicilina

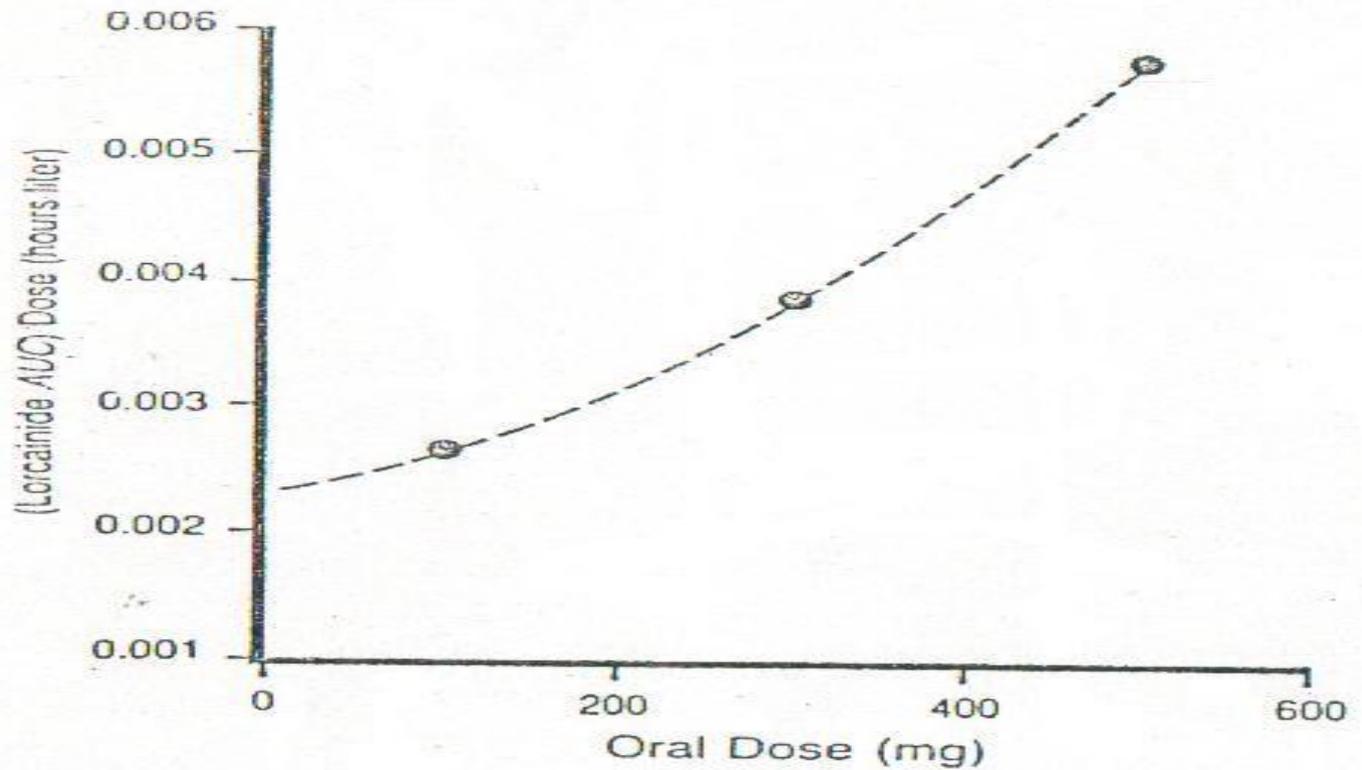
- Posibilidades:
- a.- Problemas de solubilidad
- b.- Problemas de transporte
- Parte se absorbe por difusión y parte por TA
- Al saturarse el transportador, lo que se absorbe mediante ese mecanismo permanece constante

Comportamiento teórico en que sólo hay TA y éste se satura, o bien, hay problemas de solubilidad

ABC



Saturación de la eliminación presistémica: lorcainide (antiarrítmico)



Farmacocinética no lineal a nivel de la distribución

- Unión a proteínas se puede saturar por exceso de Cpl de fármaco o por disminución de la [Prot]
- Saturación de la unión a proteínas plasmáticas:
- Cpl ↓ Vd ↑

Albúmina: 43 g/l (0,6 mM)

α 1 glicoproteína ácida: 0,015 mM

Saturación de la unión a tejidos:

Cpl ↑ Vd ↓

Ejemplos: ácido valproico, prednisolona a altas dosis

Farmacocinética no lineal a nivel de la eliminación

Metabolismo:

- Capacidad limitada
- Modificación del flujo de sangre hepático

Excreción

- Secreción activa saturable
- Reabsorción saturable

Cinética de Michaelis-Menten

Velocidad de metabolización

$$\frac{dX}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_m + C}$$

$K_m = C$ cuando la velocidad = $V_m/2$

V_m = velocidad máxima del proceso

Cinética de Michaelis-Menten

Extremos:

- Cuando $C \ll K_m$

$V = V_m C/K_m$ Aparece como de primer orden

- Cuando $C \gg K_m$

$V = V_m$ Aparece como de orden cero

Etanol

- **Alcohol dehidrogenasa, que tiene capacidad limitada.**
- **$V_m = 10 \text{ g/hr}$; $K_m = 100 \text{ mg/L}$.**
- **Etanol no se une a proteínas plasmáticas.**
- **Efectos se manifiestan a concentraciones de 250 mg/L .**
- **5.000 mg/L :coma ó letal.**
- **A concentraciones altas la velocidad de eliminación se hace constante (V_m)**

Etanol: $V_m = 10 \text{ g/h}$, $K_m = 100 \text{ mg/l}$

Cpl (mg/l)	Veloc Metabolización (g/h)	Cl (l/h)
7000	9.9	1.4
5000	9.8	2.0
3000	9.7	3.2
1000	9.1	9.1
500	8.3	17
200	6.7	33
100	5.0	50
50	3.3	67
10	0.91	91

Salicilatos

- Dosis en que se administra el AAS
Antiagregante plaquetario: 100 mg diarios
Analgésico y antipirético: 2 g diarios
Antirreumático: 4-8 g diarios
- Transformación a ácido salicílico y salicilfenol glucuronato:
Michaelis-Menten
- Transformación a ácido gálico y salicilacil glucuronido:
primer orden

Michaelis-Menten y (Michaelis Menten + orden uno)

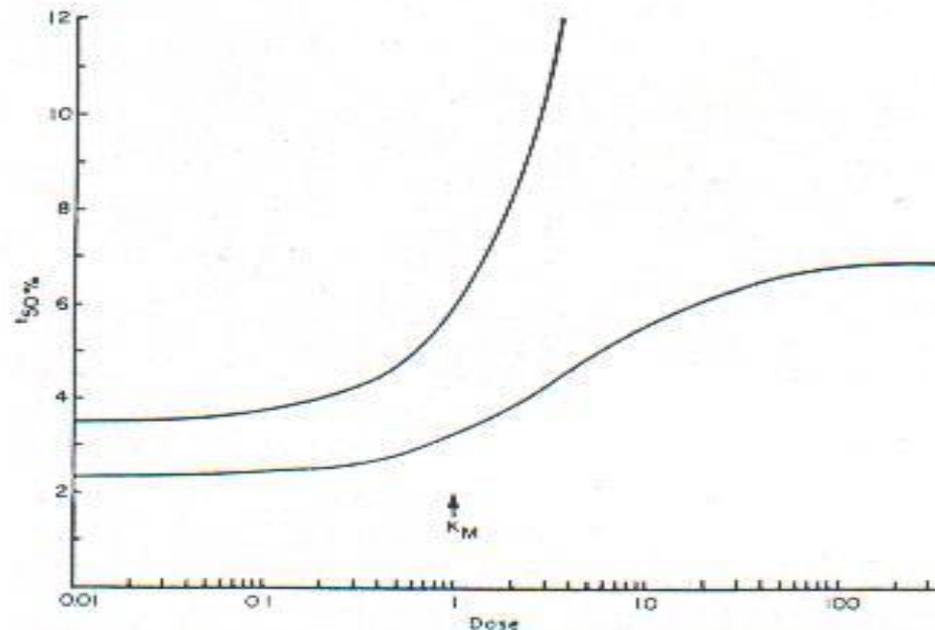


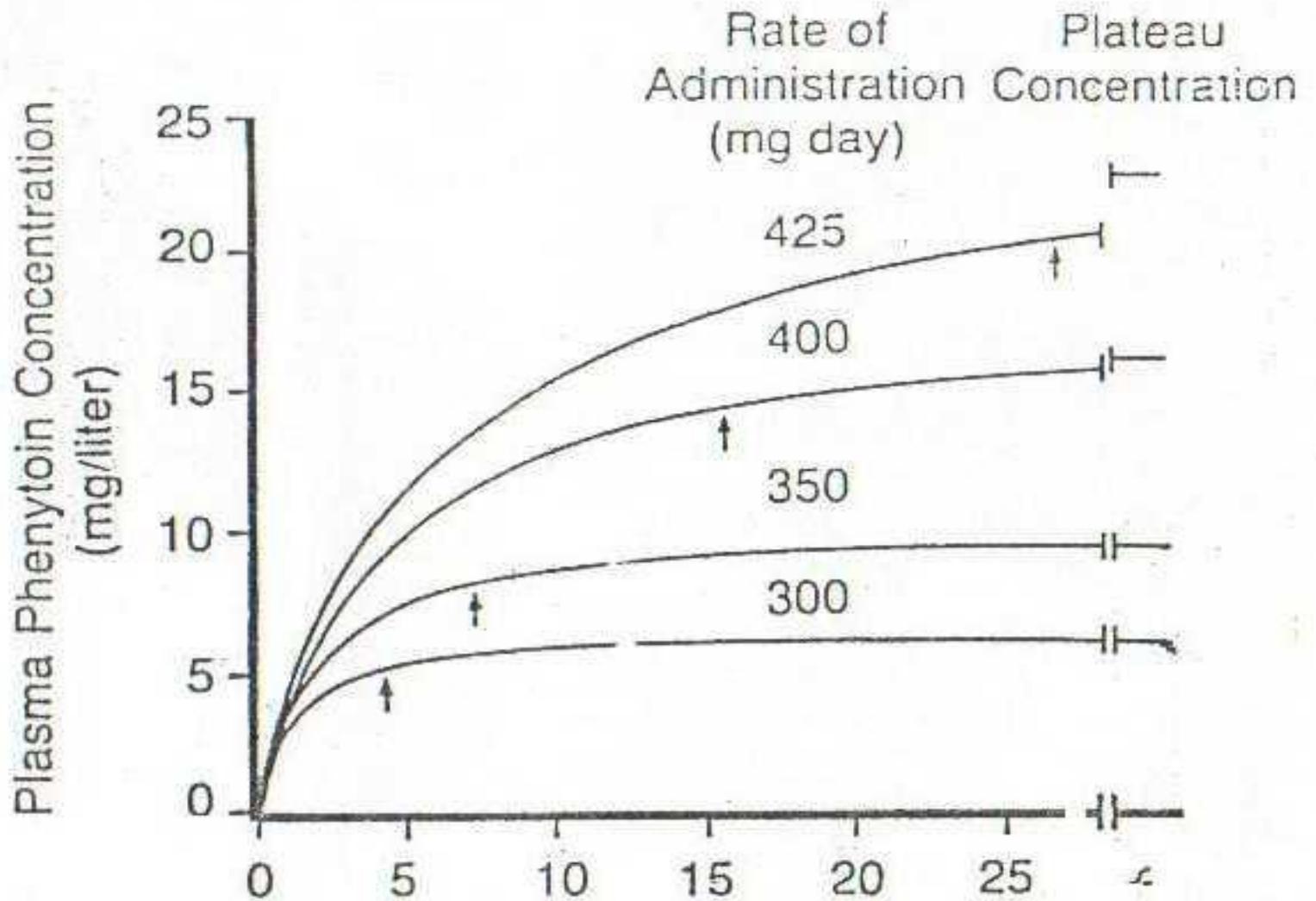
Fig. 7.6 Comparison of dose dependence of $t_{50\%}$ (time for elimination of 50% of the dose) after intravenous administration of a drug that is eliminated by a single Michaelis-Menten process (upper curve) or one that is eliminated by a single Michaelis-Menten process in parallel with a first-order process (lower curve). In each case, $K_M = 1.0$ and $V_M = 0.2$. The rate constant K' for the first-order process is equal to 0.1. (Data from Ref. 16.)

Fenitoína

- Presenta farmacocinética no lineal a nivel del metabolismo en prácticamente todo el margen terapéutico.
- ¿En qué se expresa?
- En que la Cpl no es directamente proporcional a la dosis administrada

Farmacocinética no lineal a nivel de la eliminación

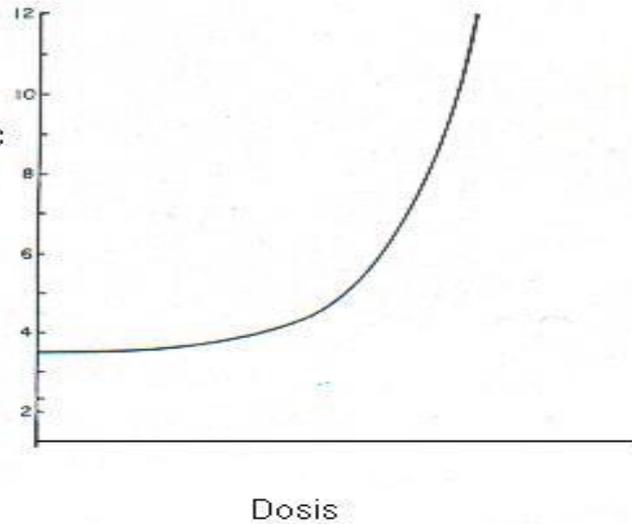
- C_{pl} , C_{ss} , ABC : no son proporcionales a la dosis
- Cl , K y $t_{1/2}$: no son constantes
- Tiempo para llegar al EE siguen siendo $7 t_{1/2}$, pero ésta varía



Css: 6 - 9,3 - 16 - 22,7 mg/L. Flecha 90 % Css

Comportamiento de Fenitoína

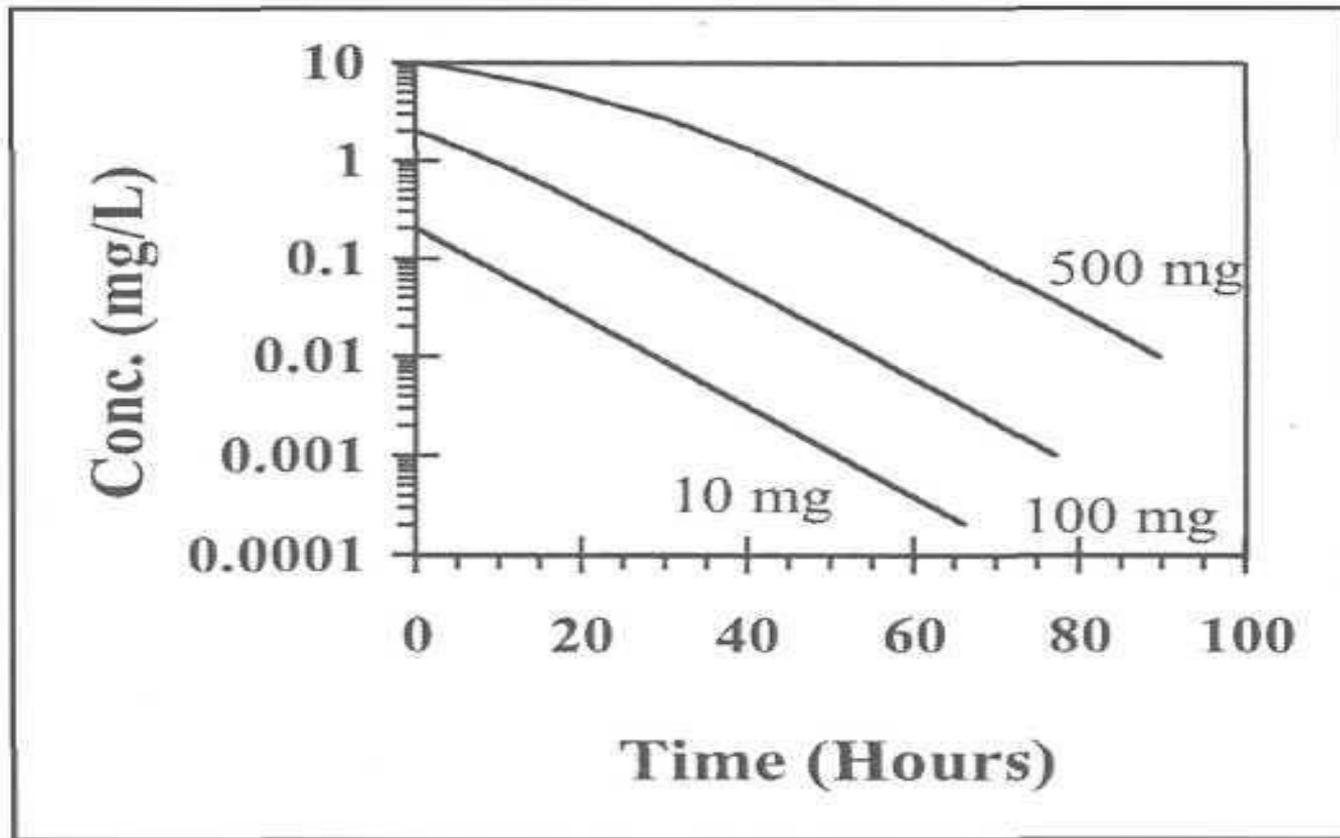
$\frac{ABC}{Dosis}$
 $\frac{C_{ss}}{Dosis}$



¿Cómo cambian los parámetros?

- Clearance: disminuye
- Vida media: aumenta
- K: disminuye
- ABC, C_{ss}: aumenta (con el cuadrado de la dosis cuando se llega a C_{pl} >> K_m)

¿Cómo reconocer una cinética no lineal a nivel de eliminación?



- *Fig. 2. The simulated plasma concentration-time courses of a drug after the intravenous administration of 3 different doses. Average pharmacokinetic parameters of phenytoin (volume of distribution of 50 L, V_{max} of 500 mg/day, and K_u of 4 mg/L) were used for the simulation.*
- **Mehvar R. American Journal of Pharmaceutical Education Vol. 65, Summer 2001**

¿Cómo reconocer una cinética no lineal a nivel de eliminación?

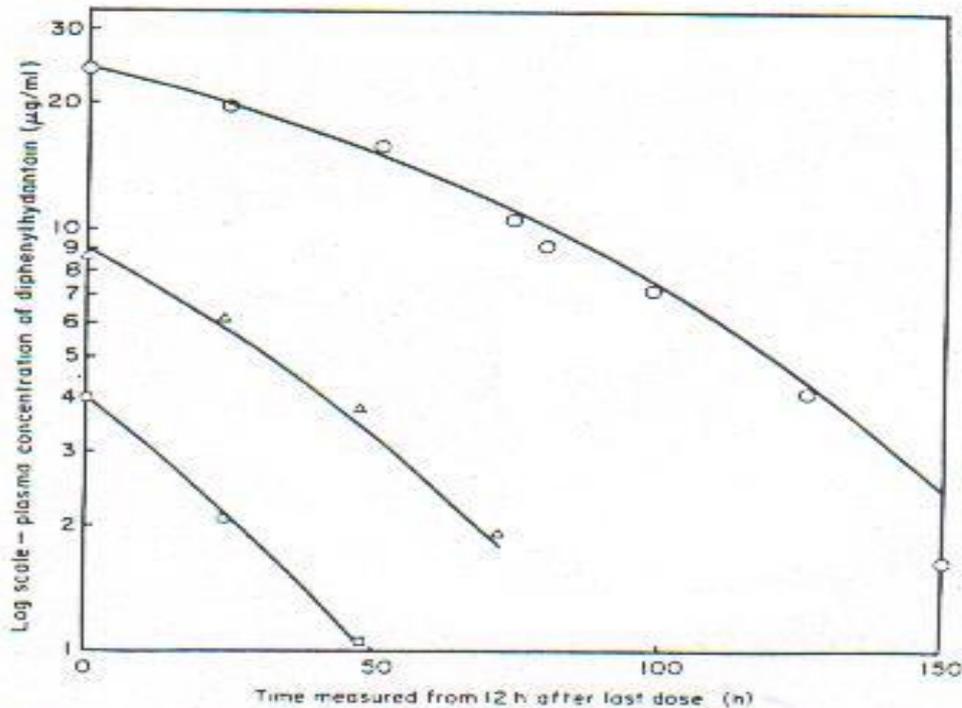


Fig. 7.2 Phenytoin (diphenylhydantoin) concentration in plasma 12 h after the last dose of a 3 day regimen of the drug at three different daily doses. The data are described by Eq. (7.9). ○: 7.9 mg/kg Δ: 4.7 mg/kg □: 2.3 mg/kg. (From Ref. 10, © 1972 PJD Publications Ltd., reprinted with permission.)

Parámetros farmacocinéticos: Clearance

Para F que se elimina por sólo un proceso de capacidad limitada

$$Cl = \frac{V_m \bullet V_d}{K_m + C_{pl}}$$

- Cuando:
- $C_{pl} \ll K_m$: $Cl = \text{constante}$
- $C_{pl} \gg K_m$: $Cl = \text{depende de la } C_{pl}$

Parámetros farmacocinéticos: Vida Media

$$t_{1/2} = \frac{0,693 (K_m + C_{pl})}{V_m}$$

- Cuando $C_{pl} \ll K_m$: cte
- Cuando $C_{pl} \gg K_m$: depende de C_{pl}

Parámetros farmacocinéticos

- A Cpl bajas es lineal con la dosis y luego no
- A Cpl bajas es lineal con la velocidad de introducción y luego no

$$ABC = \frac{Dosis}{Cl}$$

$$C_{ss} = \frac{v \text{ introducción}}{Cl}$$

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Cuando se llega a un EE, lo que entra es igual a lo que sale.
- La velocidad de eliminación, expresada en dosis diaria, es igual a la velocidad de entrada (dosis diaria)

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Se administra una cierta dosis diaria (R_1), para alcanzar una C_{ss} (1) estando seguros de que esa C_{ss} está dentro del rango no lineal. Se espera a llegar al EE, se monitoriza y se registra esa $C_{ss}(1)$
- Se administra al mismo sujeto una segunda dosis diaria (R_2), diferente de la anterior, para alcanzar una C_{ss} (2) estando seguros de que esa C_{ss} está dentro del rango no lineal. Se espera a llegar al EE, se monitoriza y se registra esa $C_{ss}(2)$

$$C_{ss_1} = \frac{R_1}{Cl_1}$$

$$C_{ss_2} = \frac{R_2}{Cl_2}$$

$$R = \frac{C_{ss} \cdot V_m}{K_m + C_{ss}}$$

Reemplazando C_{ss} en ecuación anterior

$$R = \frac{\frac{R}{Cl} \cdot V_m}{K_m + \frac{R}{Cl}}$$

$$R = \frac{\frac{R}{Cl} \cdot V_m}{\frac{Cl \cdot K_m + R}{Cl}}$$

$$R = V_m - Cl K_m$$

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

- Con R_1 y C_{ss_1} se calcula Cl_1
- Con R_2 y C_{ss_2} se calcula Cl_2
- $R_1 = V_m - Cl_1 K_m$
- $R_2 = V_m - Cl_2 K_m$
- Sistema de 2 ecuaciones y 2 incógnitas
- Se obtiene V_m y K_m

¿Cómo hacer para calcular dosis en cinética de eliminación no lineal?

Sabiendo ahora V_m ,
 K_m y la C_{ss} , se calcula
la velocidad de
ingreso en dosis
diaria

$$V_{ingreso} = \frac{V_m \cdot C_{deseada}}{K_m + C_{deseada}}$$

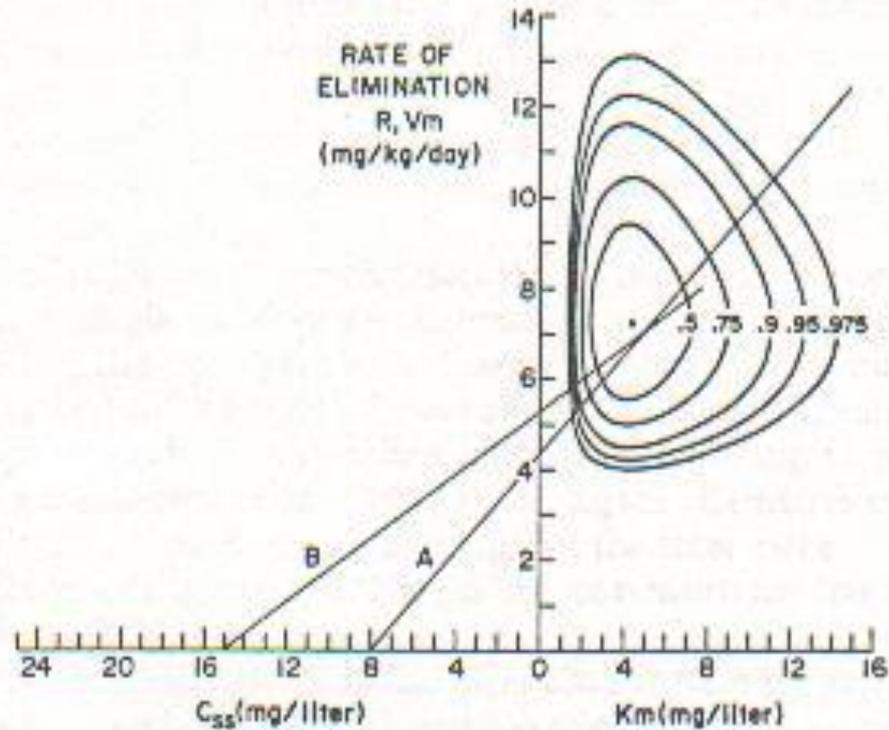
Tiempo necesario para alcanzar el 90% del EE

$$t_{90\% EE} = \frac{Km \cdot Vd}{V_{\max} - X_D} (2,3V_{\max} - 0,9X_D)$$

Tiempo que debe transcurrir para pasar de una $C1$ (inicial) a una diferente ($C2$) cuando se ha sobrepasado la concentración objetivo

$$t = \frac{C1 - C2 + Km \cdot \ln \frac{C1}{C2}}{\frac{V_{\max}}{Vd}}$$

Fenitoína ejemplo de nomograma



Fenitoína explicación nomograma

- Las órbitas representan la fracción de la muestra de pacientes que tienen valores de K_m y V_m que están dentro de esa órbita. El valor de V_m está en la ordenada y el valor de K_m está en la parte derecha de la abscisa. La parte izquierda de la abscisa representa el valor de concentración en estado estacionario. Así en la órbita que representa al 50% de la muestra (.5), los valores de K_m están entre 2,5 y 7 y los de V_m entre 5 y 8,5, aproximadamente. El eje de las ordenadas además representa la velocidad de eliminación, que en el estado estacionario es igual a la velocidad de ingreso y que, en el caso de un paciente bajo tratamiento, sería la dosis diaria en mg/kg/día.