

Niveles plasmáticos Cinética de eliminación Parámetros Farmacocinéticos Regímenes de dosificación

Curso de Farmacología General

Medicina III año

Instituto de Ciencias Biomédicas – Facultad de Medicina

Programa de Farmacología Molecular y Clínica

Objetivos

1. Explicar la cinética de eliminación de los fármacos analizando el comportamiento de las concentraciones plasmáticas en el tiempo usando las curvas de eliminación
2. Analizar y explicar el origen de parámetros como vida media y la constante de eliminación
3. Definir el concepto de clearance y analizar los factores que dan origen a este parámetro
4. Explicar el concepto de vida media de eliminación de un fármaco y describir el proceso de acumulación de un fármaco administrado de manera intermitente. Explicar el concepto de estado estacionario.

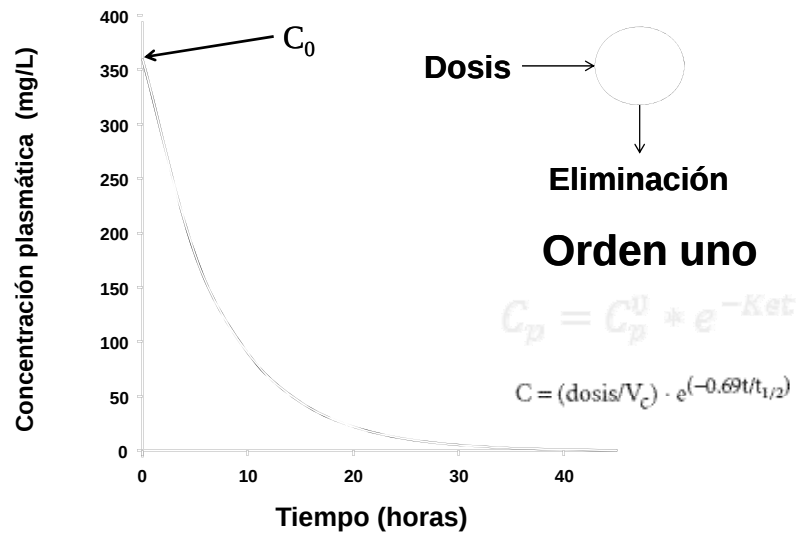
Objetivos

5. Explicar los principales parámetros farmacocinéticos y aplicar estos conceptos en el diseño de regímenes de dosificación.
6. Señalar la importancia de diseñar regímenes de dosificación individualizados
7. Calcular correctamente una dosis de carga y una dosis de mantención y derivar de estas un régimen de dosificación intermitente.
8. Conocer las situaciones clínicas donde es necesario la determinación de niveles plasmáticos.

Cinética de eliminación

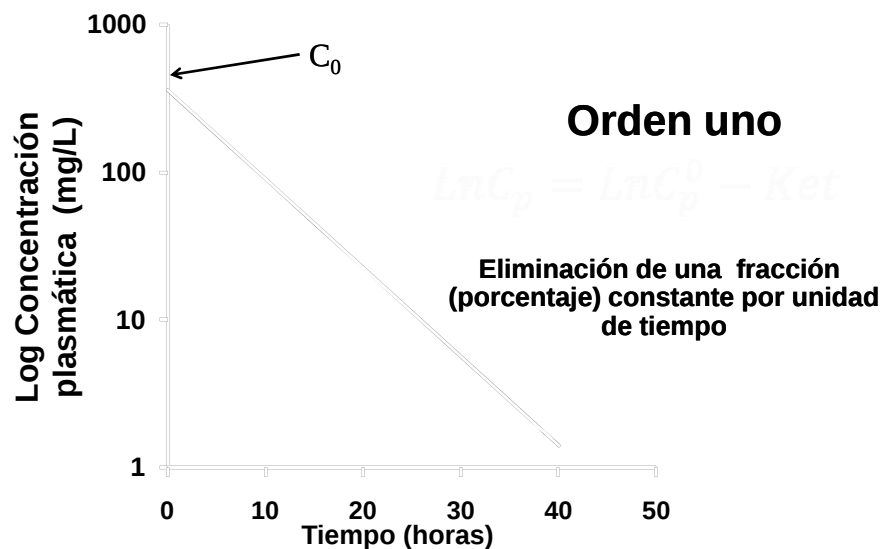
- Cuantifica la velocidad a la que los fármacos son eliminados del organismo
- Incluye la desaparición global del fármaco del organismo
 - Metabolismo + todas las formas y vías de excreción
- Cuantitativamente se expresa mediante el clearance y la constante de eliminación (K_e)

Cinética de eliminación



- Se administra un fármaco por vía intravenosa en “bolo” dosis única a un paciente.
- Asumiendo que el fármaco administrado se distribuye uniformemente por todo el organismo y de manera instantánea,

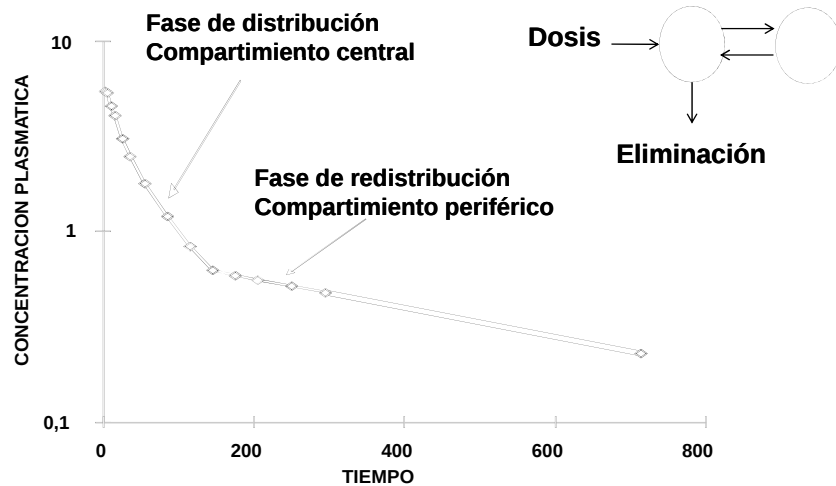
Cinética de eliminación



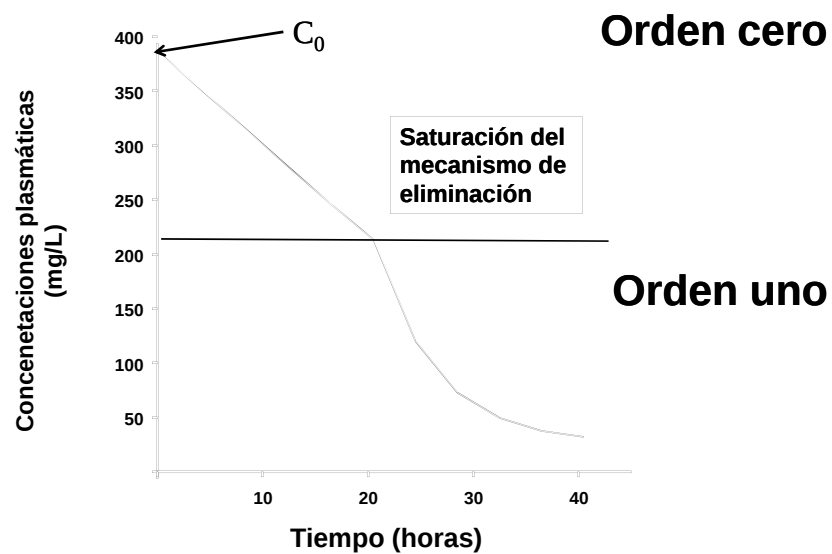
- Se administra un fármaco por vía intravenosa en “bolo” dosis única a un paciente.
- Asumiendo que el fármaco administrado se distribuye uniformemente por todo el organismo y de manera instantánea,

Cinética de eliminación

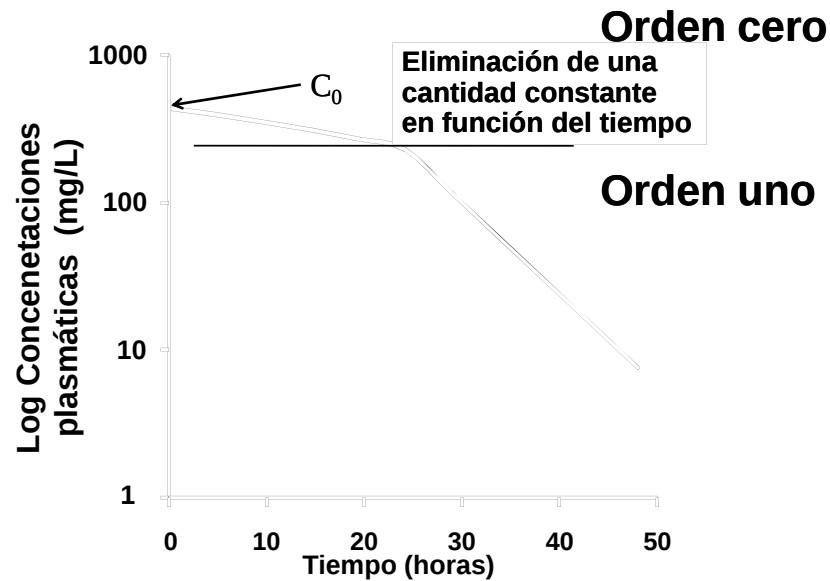
Modelo de distribución bicompartimental



Cinética de eliminación



Cinética de eliminación



Parámetros de eliminación

• Constante de eliminación

- Indica la probabilidad que un fármaco sea eliminado del organismo
- Se obtiene dividiendo la diferencia de concentración por el periodo de tiempo en que ocurre esa diferencia a partir de la gráfica $\log [D]_p$ vs tiempo

$$K_e = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t^2 - t^1} = \frac{-0.693}{t^2 - t^1} = \frac{-0.693}{V_{1/2}}$$

• Vida Media

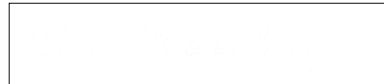
- Tiempo requerido para disminuir C_p a la mitad

Parámetros de eliminación

• Depuración (clearance)

– Describe el proceso total de eliminación de una sustancia independiente del mecanismo responsable

- Es la cantidad de volumen plasmático desde donde el organismo elimina totalmente el fármaco, por unidad de tiempo
- Considera al cuerpo como un único sistema eliminador
Metabolismo + Excreción Renal + Excreción Biliar, etc
- Es un proceso constante si la cinética es de primer orden
 - Depuración depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución



Vida Media

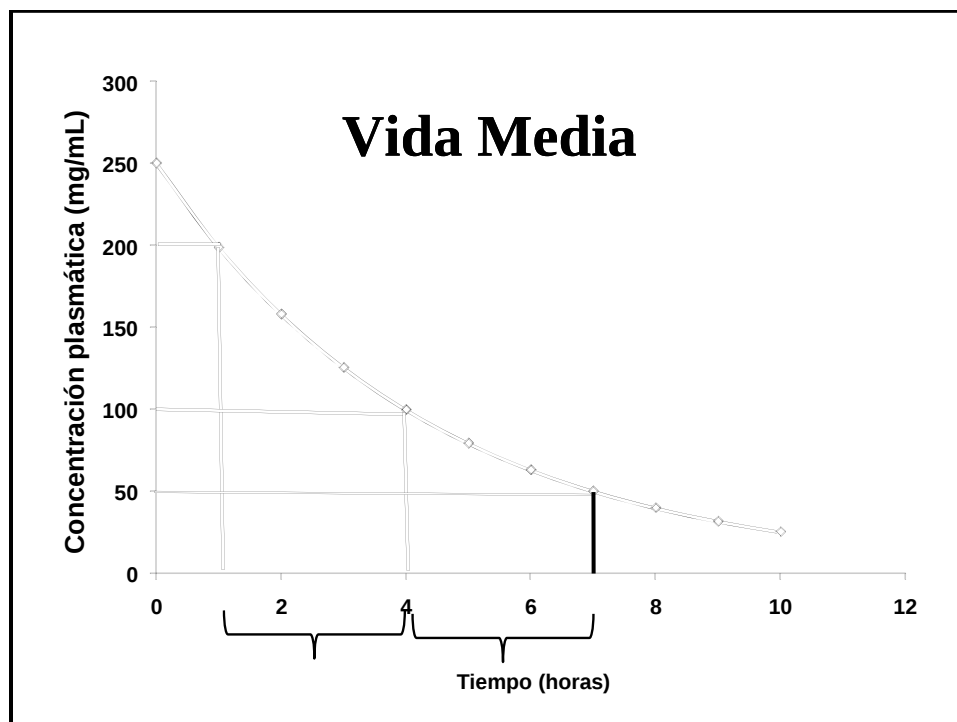
- Tiempo requerido para disminuir la concentración plasmática de un fármaco en 50%
- Depende de la depuración y del volumen de distribución

$$V_{1/2} = 0.693 * \frac{Vd_{app}}{Cl}$$

- Si disminuye la depuración, la vida media aumenta, siempre y cuando el Vd no cambie
- Si V_d aumenta, y si el Cl_r disminuye la vida media también va a aumentar

Utilidad

- Calcular el tiempo necesario para la eliminación completa de un fármaco
- Calcular un intervalo apropiado entre dosis
- Calcular el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario
 - 4 - 5 vidas medias



Parámetros Farmacocinéticos

Volumen de distribución

$$Vd_{app} = \frac{Dosis (AUC)}{C_p^0}$$

Constante de eliminación

$$K_e = \frac{-0.693}{V_{1/2}}$$

Clearance

$$Cl = K_e * Vd_{app}$$

Vida media

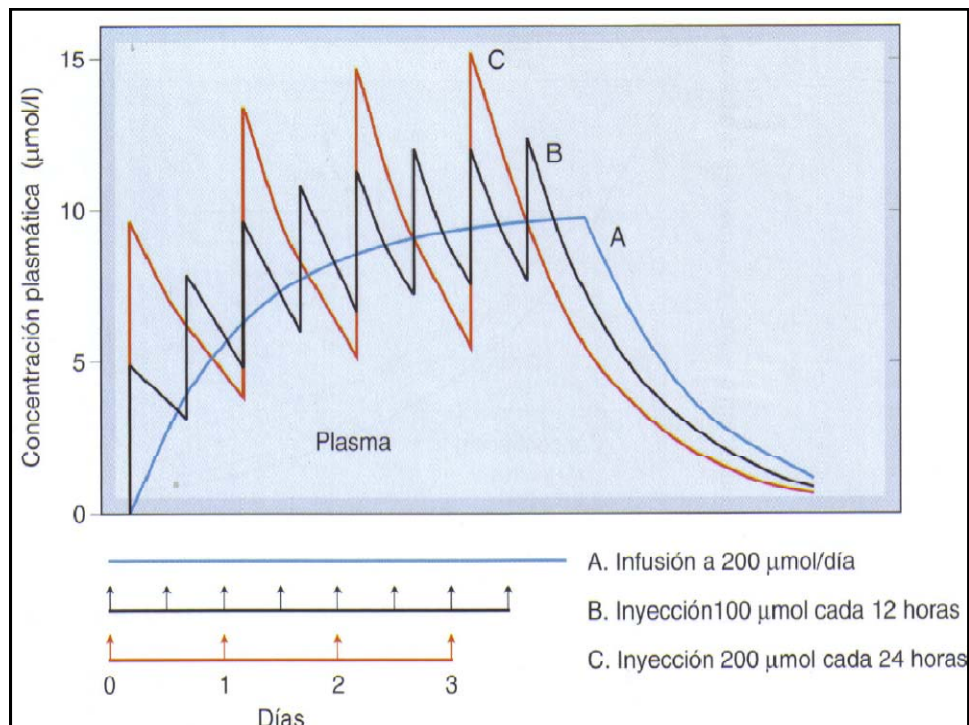
$$V_{1/2} = 0.693 * \frac{Vd_{app}}{Cl}$$

Régimen de Dosificación

- Lo usual es la administración repetida de un fármaco, a dosis constantes e intervalos regulares
- En consecuencia habrá acumulación
- La C_p aumentará hasta alcanzar un equilibrio:

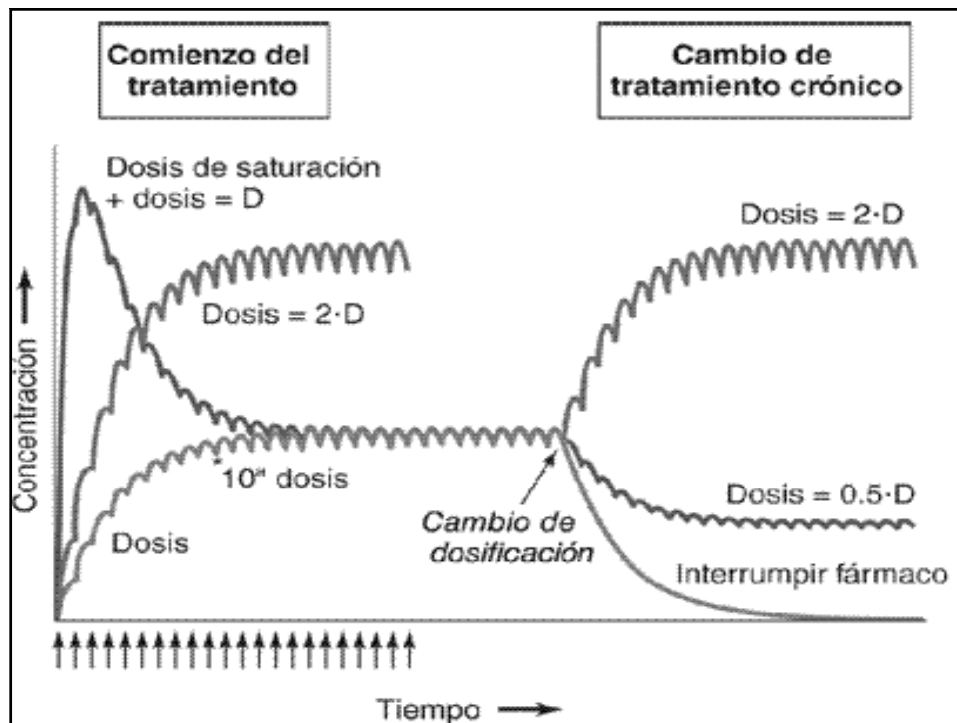
Estado Estacionario

- La velocidad de eliminación es igual a la velocidad de administración
- Las fluctuaciones entre las concentraciones máxima y mínima son idénticas



Estado estacionario

- El estado estacionario se alcanza aproximadamente entre 5 y 7 vidas medias, pero en general más del 90% después de 4 vidas medias
- Un fármaco se acumula en el organismo cuando
 - La cantidad que ingresa es mayor a la que sale
 - La velocidad de ingreso es mayor que la velocidad de salida
 - Se administra una misma dosis a intervalos inferiores a la vida media



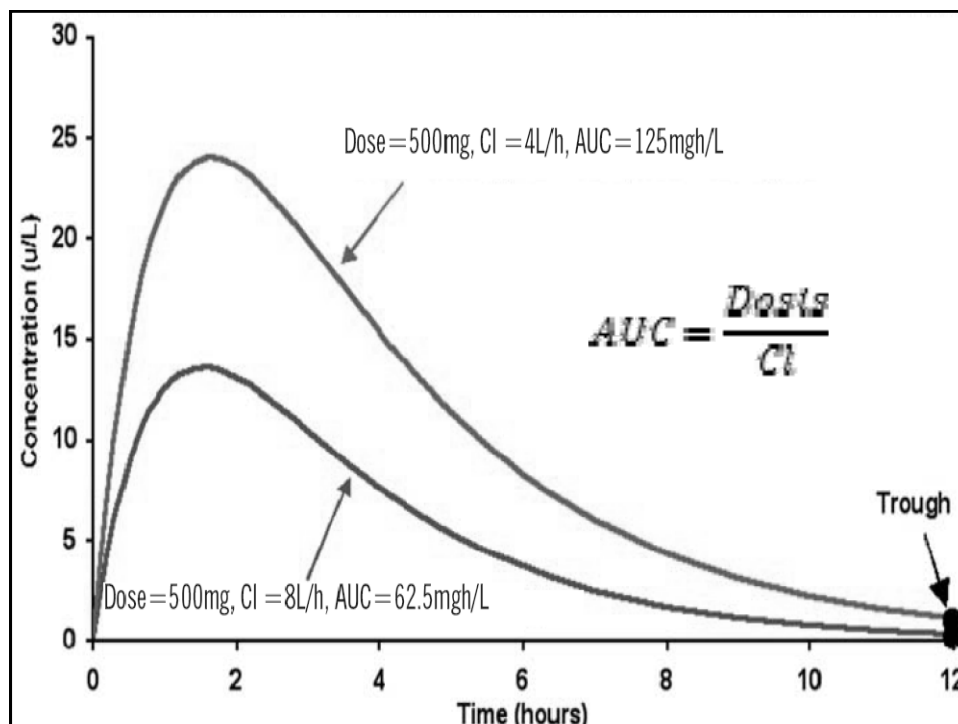
Diseño de regímenes de dosificación

- Objetivo:
 - Mantener concentraciones terapéuticas en el estado estacionario
 - Individualizar la terapia
 - Mantener la concentración plasmática dentro de rangos apropiados
 - Maximizar el efecto benéfico y minimizar el riesgo de reacciones adversas
 - Fármacos con *margen terapéutico estrecho*
 - Anticonvulsivantes, Digoxina, Teofilina

Dosis de Mantención

- Calcular la dosis necesaria para reponer el fármaco eliminado en la dosis anterior y mantener el estado estacionario
 - Calcula una velocidad de administración
 - La concentración plasmática deseada es arbitraria y depende del margen terapéutico y de los efectos deseados
 - El valor calculado depende del clearance
 - Si la administración va a ser por vía oral hay que dividir por la biodisponibilidad (F)
 - Si se va a dar de forma intermitente, hay que multiplicar por el intervalo de administración (τ)
- Casi siempre coincide con la vida media

$$\text{Dosis de mantención} = \frac{Cl * Cp_{EE}}{F} * \tau$$



Dosis de carga

- Administrar una cantidad de fármaco suficiente para alcanzar rápidamente concentraciones dentro del rango del estado estacionario
 - Evita el proceso de acumulación paulatino hasta llegar al estado estacionario que ocurre con una dosificación intermitente tradicional
- Para fármacos con vida media prolongada y que requieran inicio de acción rápido
- Sólo se calcula una cantidad, NO un intervalo
- Depende del volumen de distribución

$$Dosis\ de\ carga = Vd_{app} * Cp_{EE}$$

Ejemplo dosis de carga

- Amiodarona
- Heparina
- Digoxina – cedilanid
- Clopidogrel
 - 4 comprimidos el primer día, y luego un comprimido al día

Monitoreo de las concentraciones plasmáticas

¿En qué circunstancias es útil medir niveles plasmáticos?

1. Cuando hay daño severo en hígado o riñón
2. Ajuste de dosis en fármacos de estrecho margen terapéutico
3. Cuando hay una clara relación entre la C_p y el efecto deseado
4. Cuando las concentraciones no se pueden predecir a partir de la dosis
 - Alta variabilidad interindividual
5. Difícil monitorear efectos adversos o tóxicos
6. RAM semejantes a la enfermedad
7. Cuando hay una falla terapéutica
 - Falta de cumplimiento, tolerancia o mala absorción
8. Cuando se sospecha interacción
9. Cuando se sospecha sobredosis o abuso

Monitoreo de las concentraciones plasmáticas

- ¿Cuándo se deben tomar las muestras?
 - En esquemas de infusión continua, puede ser en cualquier momento
 - En esquemas de administración intermitente
 - En cualquier momento para identificar niveles tóxicos
 - A las 4 a 5 vidas medias luego de iniciado el esquema para evaluar el estado estacionario
 - Justo antes de la siguiente administración cuando se quiere ajustar la dosis

Monitoreo de las concentraciones plasmáticas

- Antibióticos aminoglicósidos
 - Importa medir valor peak y también valor valle
 - A mayor valor de peak, mejor actividad antibiótica. A menor valor de valle menor riesgo de toxicidad
- Fenitoína:
 - Cinética de eliminación de orden cero
- Litio
- Digoxina