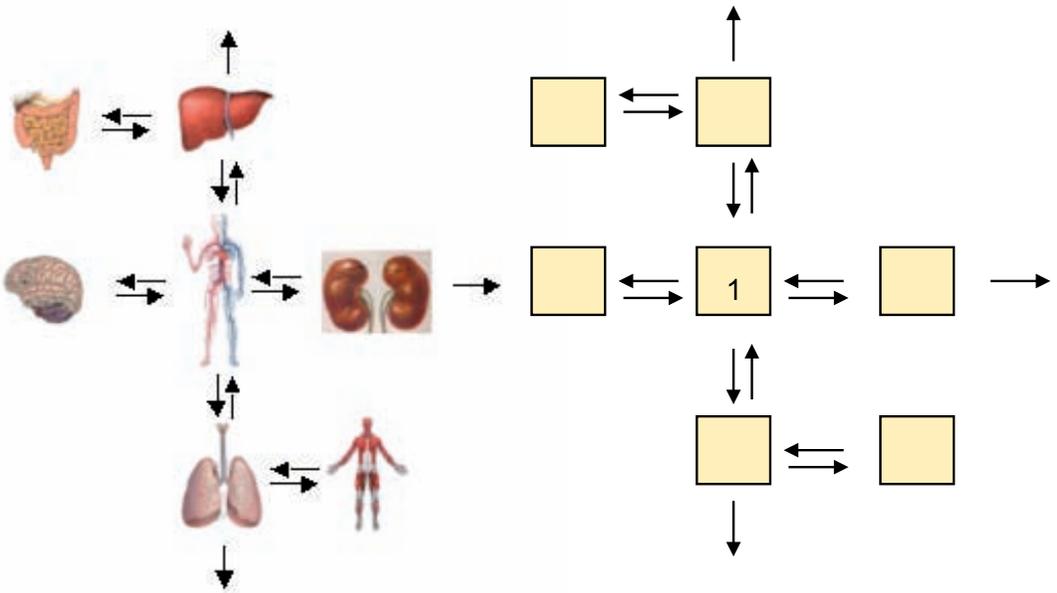


Silvana Alvariza · Camilo Bentancur
Rosa Eiraldi · Pietro Fagiolino



Guía de Farmacocinética

Guía de Farmacocinética

Silvana Alvariza,
Camilo Bentancur,
Rosa Eiraldi,

Pietro Fagiolino

Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Química
Universidad de la República

© Silvana Alvariza, Camilo Bentancur, Rosa Eiraldi, Pietro Fagiolino, 2010, Universidad de la República

Imagen de tapa: Camilo Bentancur

Edición: equipo de la Unidad de Comunicación de la Universidad de la República

ISBN: 978-9974-0-0659-1

Índice

Prólogo	7
Parte I: Aspectos Cualitativos	9
Transporte a través de las membranas biológicas	11
Absorción	17
Distribución	25
Metabolismo	29
Excreción renal	37
Bibliografía	41
Parte II: Aspectos Cuantitativos	43
Capítulo 1. Ingreso instantáneo de fármacos. Modelo monocompartmental.	45
Capítulo 2. Ingreso no instantáneo de fármacos. Modelo monocompartmental	53
Capítulo 3. Modelo bicompartmental	63
Capítulo 4. Función $C(t)$ de mejor ajuste a datos experimentales	70
Capítulo 5. Análisis multicompartmental de la absorción gastrointestinal	75
Capítulo 6. Respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los sistemas	80
Capítulo 7. Tratamientos con dosis múltiples	88
Capítulo 8. Sistemas Variantes. Variabilidad Intraindividual de Base Fisiológica. Edad. Género. Ritmos Biológicos.	97
Capítulo 9. Aspectos farmacocinéticos en el diseño de medicamentos	106
Capítulo 10. Sistemas combinados de fármacos y metabolitos	111
Parte III: Problemas	119
Capítulo 1	121
Capítulo 2	122
Capítulo 3	122
Capítulo 4	123
Capítulo 5	124
Capítulo 6	125
Problemas de evaluaciones de exámenes	127

“Hay que hacer por los hombres algo más que quererlos”
Paco Espínola

Esta Guía de Farmacocinética se instrumenta en el marco del Programa de Mejora de la Calidad de Enseñanza, modalidad Edición de Material Didáctico, convocatoria 2008 de Proyectos de la Comisión Sectorial de Enseñanza, Universidad de la República.

Su objetivo es servir de apoyo a los estudiantes de Farmacocinética y Biofarmacia, asignatura obligatoria de la carrera de Químico Farmacéutico del Plan 2000 ubicada en el tercer año, constituyéndose en el primer curso que aborda el medicamento desde la óptica de su vinculación con el paciente.

Para instrumentar esta publicación se ha decidido incluir tres partes:

Parte I: Aspectos Cualitativos

Parte II: Aspectos Cuantitativos

Parte III: Problemas

La pertinencia y oportunidad de los contenidos fueron evaluados durante la edición 2009 del curso de Farmacocinética y Biofarmacia.

Abordar y escribir estos temas fue un desafío realmente constructivo que demandó una actualización no sólo en conocimientos de farmacocinética y sus aplicaciones, también en herramientas informáticas aplicables a la edición de material impreso. Aún así, el equipo de autores siempre podrá mejorar los contenidos y su presentación.

Agradezco al equipo de autores el entusiasmo y la dedicación entregada en la concreción de esta publicación. Muy especialmente al Prof. Dr. Pietro Fagiolino, en sus 27 años de enseñanza de farmacocinética en la Universidad de la República.

Prof. Adj. Rosa Eiraldi
Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Química
Universidad de la República

Docente Responsable del Proyecto *Edición de Guía de Farmacocinética*
Mayo de 2010

Parte I:

Aspectos Cualitativos

Transporte a través de las membranas biológicas

Las fases de la farmacocinética de cualquier fármaco implican el pasaje de los mismos a través de las distintas membranas celulares, por tanto, es de fundamental importancia conocer los mecanismos de esta transferencia así como los distintos factores incidentes, para poder entender la disposición corporal de los distintos fármacos. Estos factores son el tamaño y estructura espacial, grado de ionización y solubilidad relativa en lípidos de ambas especies y su grado de enlace con proteínas séricas y tisulares.

Las membranas plasmáticas están compuestas por una doble capa lipídica (lípidos anfipáticos), con sus cabezas polares hacia el citosol y exterior celular y las cadenas hidrofóbicas formando una capa continua. Dentro de las membranas y atravesando las mismas, están las llamadas proteínas de membrana con variadas funciones como ser receptores, canales iónicos o transportadores.

Estas membranas son permeables a moléculas pequeñas, entre ellas el agua, que las atraviesa según diferencias en la presión osmótica dentro y fuera de la célula; este flujo puede acarrear, en algunos casos, moléculas de fármacos. Las proteínas, por su mayor tamaño y alto grado de ionización, y por consiguiente los fármacos que permanecen unidos a ellas, no cruzan esta barrera con facilidad, esto determina que el desplazamiento a través de las membranas esté limitado a fármacos libres salvo excepciones.

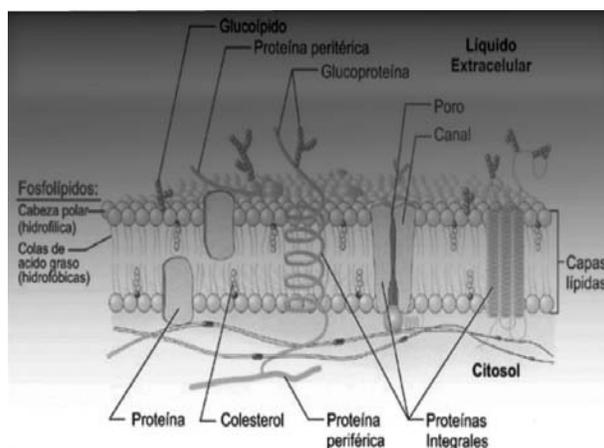


Figura 1. Estructura de la membrana plasmática.

Hay diferentes tipos de transporte que dependen fundamentalmente de las características de la molécula y del lado de la membrana en que se encuentre.

Moléculas pequeñas son transportadas mayormente por difusión pasiva, difusión facilitada o por procesos en los que interviene consumo de ATP (transporte activo), mientras que moléculas de mayor tamaño son transportadas por pinocitosis o exocitosis.

Transporte por difusión

La velocidad de difusión a través de la membrana está afectada por el gradiente de concentración, es decir, el barrido del fármaco absorbido por el *flujo lang*, el tamaño molecular y la liposolubilidad y grado de ionización. La transferencia sucede hasta que se llega al equilibrio entre la concentración interior y exterior de la molécula salvo en el caso de los electrolitos que dependen también del gradiente electroquímico y del pH. Así, moléculas pequeñas, lipofílicas y neutras, pasarán más rápidamente a través de las membranas por difusión pasiva,

mientras que moléculas ionizadas y/o de mayor tamaño, tienen dificultad para atravesar la doble capa lipídica y necesitan portadores para lograrlo, (transportadores y canales) y, si es en favor del gradiente electroquímico, se denomina difusión facilitada.

Estos transportadores son proteínas de membrana que en algunos casos pueden llegar a ser muy selectivos con sus sustratos, un ejemplo claro de esto es la penetración de la glucosa a través de la proteína transportadora de glucosa sensible a la insulina. El transporte en contra del gradiente electroquímico, también es mediado por proteínas de membrana pero en este caso, consume energía en forma de ATP y se denomina transporte activo.

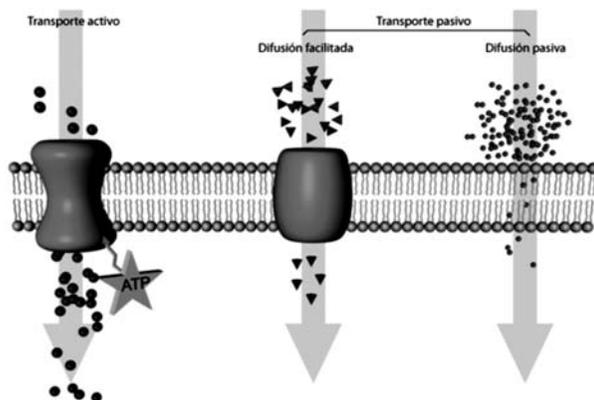


Figura 2. Diferentes tipos de transporte a través de la membrana.

Transporte mediado por proteínas

Este tipo de transporte puede ser con o sin gasto de energía, es decir por difusión facilitada o dependiente de ATP. Como características generales se pueden citar que es –por lo general– más rápido que la difusión pasiva, tiene gran afinidad por el sustrato lo que lo hace altamente específico, es saturable según el modelo cinético de Michaelis-Menten, puede ser inhibido competitivamente por otros sustratos y se puede regular a distintos niveles.

Dentro de las llamadas proteínas transportadoras existen dos superfamilias:

- transportadores activos primarios ABC (casete de proteínas unidas a ATP) donde se encuentran las ATPasas y la P-glicoproteína (P-gp);
- transportadores activos secundarios y terciarios (facilitadores mayores).

P-glicoproteína (P-gp)

La P-gp es una proteína transmembranal, dímero de 170 kDa, producto del gen MDR1, compuesta de 1280 aminoácidos. Su estructura se caracteriza por ser un sistema de transporte ATP dependiente, atraviesa 12 veces la membrana y sus 2 regiones situadas en el lado interno presentan sitios de unión al ATP.

Se presenta a nivel de las células epiteliales del yeyuno y del íleon, de los túbulos renales, de los canalículos biliares, en la membrana de varias subpoblaciones de leucocitos, pero también de la barrera hematoencefálica (BHE) asegurando una detoxificación. En particular en el intestino, no tiene una distribución uniforme en toda su extensión, sino que su densidad aumenta progresivamente desde el estómago hacia el colon.

Usando como fuente la energía del ATP, la P-gp transporta sustancias hidrofóbicas en las siguientes direcciones:

- hacia el lumen intestinal;

- hacia el filtrado glomerular (posterior orina);
- hacia afuera del cerebro;
- hacia el interior del útero;
- hacia la bilis;
- hacia afuera de los leucocitos;
- hacia afuera de las gónadas;
- afuera de otros órganos.

La P-gp limita la absorción intestinal de medicamentos, favorece la excreción hacia el filtrado glomerular y hacia las vías biliares promoviendo la eliminación de los fármacos, transportándolos hacia afuera, y oponiéndose a las penetraciones en distintos tejidos y células, disminuyendo la distribución de agentes xenobióticos.

Así, la inhibición de la P-gp facilita la absorción y la distribución general de los fármacos, reduce su excreción y contribuye a aumentar su concentración plasmática.

Son reconocidos por esta proteína, un amplio espectro de compuestos xenobióticos estructural y farmacológicamente distintos. Por lo general los sustratos son grandes con peso molecular mayor a 300 daltons, lipofílicos, con tendencia a ser cationes a pH fisiológico, con varias agrupaciones atómicas donadoras de electrones (ya sea por presentar átomos de O, N, S, F, Cl, o electrones en orbitales π con sistemas insaturados). El reconocimiento del sustrato por parte de la P-gp se realiza por lo menos atendiendo una separación dímero de 2.5 a 4.6 amstrong entre dos grupos electrón donante en la misma molécula sustrato.

El sistema de transportadores de eflujo es altamente adaptable tanto por sustancias endógenas como xenobióticos, presentando *up-* o *down-regulation* en su expresión según sea el estímulo recibido y el sitio donde se encuentre.

Entre los transportadores de eflujo ABC, codificados por el gen de resistencia a múltiples drogas (*mdr1*), se encuentran las proteínas de multirresistencia MRP de estrecha relación funcional con la P-glicoproteína. La regulación de las proteínas MRP3 y MRP1 hepáticas y MRP2 renal en ratas, ilustra la plasticidad en la regulación de la expresión de estos transportadores pero también sugiere que este tipo de proteínas (P-gp incluida), son reguladas coordinadamente.

Se han identificado señales moleculares en las que se basa esta regulación, entre las que se destacan receptores nucleares (intracelulares) que regulan la transcripción de proteínas ABC y enzimas metabolizadoras:

- receptor de Farnesoides y Xenobióticos (FXR);
- receptor de Pregnanos y Xenobióticos (PXR);
- receptor de Esteroides y Xenobióticos (SXR);
- receptor Hepático de Xenobióticos (LXR);
- receptor de Proliferador Activado de Peroxisomas (PPAR);
- receptor Constitutivo de Androstano (CAR).

Además de ligandos endógenos, como hormonas o señales intracelulares, estos receptores son activados por una variedad de xenobióticos como Rifampicina, Dexametasona, Fenobarbital, etcétera, induciendo, y Ciclosporina y otros, inhibiendo la expresión de estas proteínas transportadoras en la membrana.

Otra forma de reducir su función es por inhibición competitiva de un sustrato frente a otro a nivel del sitio de unión, o impidiendo de alguna forma la translocación del fármaco desde el interior celular hacia afuera (transporte de eflujo).

Se pueden citar numerosos ejemplos de interacciones entre fármacos que son sustratos de P-gp, mediadas por una modulación de ésta a distintos niveles.

1. La coadministración de Itraconazol (antifúngico inhibidor de P-gp) y Digoxina (cardiotónico sustrato de P-gp), disminuye el clearance renal de Digoxina resultando en un incremento en la concentración plasmática de ésta.
2. En la administración conjunta de Loperamida (antidiarreico de acción central) y Quinidina (antiarrítmico inhibidor de P-gp), se produce una saturación de la P-gp

en la BHE, aumentando la concentración de Loperamida en el SNC sin cambiar significativamente la concentración plasmática de ésta.

3. La Rifampicina (antibiótico inductor de P-gp) produce una reducción considerable en la biodisponibilidad de Digoxina sin que se aprecien cambios en la excreción ni en la vida media de ésta.

La P-gp tiene su capacidad controlada por una variedad de estímulos endógenos y exógenos como respuesta al estrés. Ellos son:

- agentes citotóxicos;
- shock térmico;
- irradiación;
- estrés genotóxico;
- inflamación y sus mediadores;
- citoquinas;
- factores de crecimiento.

La P-gp y la subfamilia CYP3A4 del complejo enzimático Citocromo P450 muestran muchos sustratos e inhibidores comunes. Tienen una distribución común en varios tejidos (intestino e hígado, por ejemplo): La P-gp actúa concertadamente con el CYP3A4 con el fin de reducir la exposición sistémica a ciertos xenobióticos.

Muchas interacciones medicamentosas clínicamente importantes se deben a la inhibición del metabolismo en el hígado humano del CYP3A4. La P-gp es un lugar común de contribución a estas interacciones medicamentosas porque muchos fármacos que son sustratos del complejo CYP, también lo son de este transportador de eflujo. La inhibición simultánea de la P-gp por parte de numerosos inhibidores del CYP3A4 contribuye a la variada gama de interacciones droga-droga desarrolladas en humanos.

Los hallazgos relacionados con la P-gp y la disposición de las drogas determina un nuevo panorama en la Farmacocinética de los medicamentos, por lo que las implicancias clínicas de determinadas situaciones son seguramente ineludibles.

MRP2

El MRP2 (ABCC2), es una bomba de eflujo, miembro de la superfamilia de transportadores de membrana ABC, que juega un rol importante principalmente con sustancias lipófilas conjugadas con glutatión, glucurónido y sulfato, es decir, con productos de fase II del metabolismo. Tiene 1545 aminoácidos y, como todas las proteínas ABC, está compuesta por un núcleo conteniendo 2 dominios de unión a nucleótidos.

A diferencia de otros miembros de la familia de ABC, el MRP2 es expresado específicamente en la **membrana apical** de células polarizadas, cumpliendo una función esencial en la detoxificación que es evitar la acumulación de sustancias en el interior celular.

Así, su expresión es predominantemente en la membrana canalicular del hepatocito, en la membrana apical del túbulo proximal del riñón y en el intestino. Se concentran en el duodeno proximal, en el yeyuno y en menor medida en el íleon distal. Una distribución similar de algunas enzimas de fase II como UDP-Glucuroniltransferasas, GSH-S-transferasas, permiten un funcionamiento coordinado en el metabolismo.

En la BHE las bombas de eflujo limitan la captación de drogas y, si bien no se ha caracterizado con precisión la función del MRP2 en este caso, hay evidencias que pacientes con focos epilépticos y resistencia a tratamientos con anticonvulsivantes habituales, presentan sobreexpresión de este transportador en la región. Debido a que estos fármacos son sustratos de las bombas de eflujo, se cree que la alta densidad de MRP2 en la BHE puede contribuir al efecto observado.

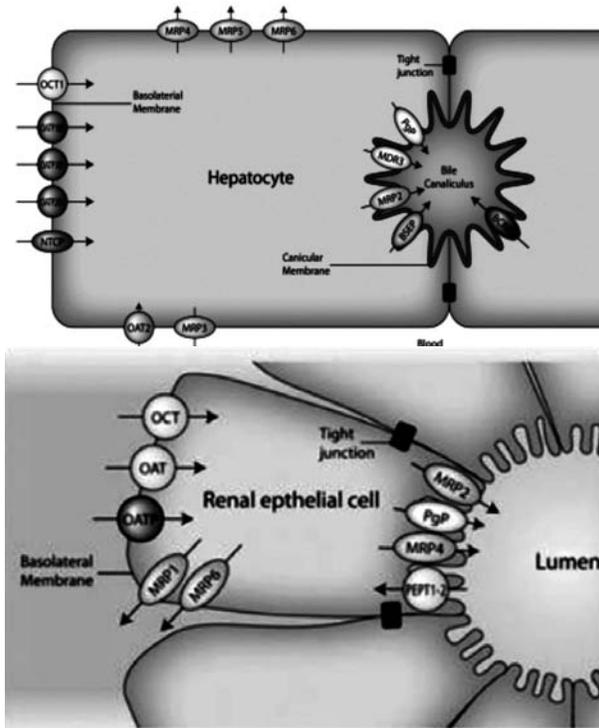


Figura 3. Distintos transportadores y su localización en el hepatocito y célula del epitelio renal.
 OAT: Transportador de aniones orgánicos. OCT: Transportador de cationes orgánicos. MRP: Proteína de multirresistencia. P-gp: P-glicoproteína. PEPT: Transportador de tripéptidos. NTCP: Transportador de polipéptidos Na⁺-Taurocolato dependiente.

A pesar que la localización fisiológica en la membrana apical dificulta el diseño de experimentos para estudiar el transporte a través de las membranas, se han reportado una variedad de sustratos endógenos y xenobióticos para el MRP2.

El transporte transcelular a través del epitelio, ya sea desde la sangre hacia el lumen (epitelio renal), o desde el lumen hacia la sangre (epitelio gastrointestinal), es un proceso que incluye captación celular del sustrato, procesos metabólicos que puedan suceder dentro de la célula y transporte a través de la membrana apical. Para esto se necesita de dos sistemas transportadores; por un lado un transportador específico en la membrana basolateral y además otro en la membrana apical. Se ha demostrado un transporte transcelular eficiente únicamente cuando los dos tipos de transportadores están expresados.

La regulación de la expresión del transportador MRP2 se da mediante tres procesos simultáneos, a distintos niveles:

- síntesis de la proteína en el retículo endoplasmático y procesamiento de ella en el aparato de Golgi;
- traslación desde el citosol hacia la membrana;
- recuperación desde la membrana hacia el citosol (endocitosis).

Al igual que en otros transportadores de eflujo, la expresión del MRP2 puede ser modulada (inducida o inhibida) tanto por sustancias endógenas como por xenobióticos, por mecanismos moleculares en alguno de los niveles reseñados, alterando en definitiva su expresión final. Sales biliares, Glutatión, Gentamicina, Indometacina, etcétera son inductores del MRP2, mientras que Progestágenos, Ciclosporina, Fenobarbital, Flavonoides, etcétera inhiben su expresión.

La expresión del MRP2 en el canalículo biliar se encuentra influida por el flujo de bilis. Puede ser regulada en un muy corto plazo por inserción exocítica o por endocitosis. De esta forma la expresión de MRP2 permite una rápida adaptación, a diferencia de lo observable con otros transportadores de eflujo.

La importancia del MRP2 determina que alteraciones en su expresión o funcionamiento pueden ocasionar trastornos como por ejemplo:

- disminución de funcionalidad hepática y de su capacidad de excretar aún compuestos endógenos como conjugados de bilirrubina, esteroides y leucotrienos (la ausencia total se conoce como síndrome de Dubin-Johnson con hiperbilirrubinemia);
- cambios en los procesos de absorción, distribución y clearance de quimioterápicos (Metotrexate, Vinblastina, etcétera), antibióticos (Ampicilina, Rifampicina, etcétera), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), Estatinas y conjugados de muchos productos tóxicos.

Como en el caso de la P-gp, la intervención del MRP2 en el metabolismo y excreción de fármacos puede ser la causa de interacciones medicamentosas. Así, el Carvedilol (bloqueante $\alpha\beta$ selectivo) en tratamientos prolongados induce la expresión de P-gp y MRP2 intestinal; lo que a su vez provoca un descenso en los niveles plasmáticos del propio Carvedilol. Otro ejemplo es la regulación de P-gp y MRP2 intestinal por parte de la Carbamazepina, disminuyendo la disposición del β bloqueante Talinlol.

Finalmente, se cree que una de las causas de fracaso de la terapia antineoplásica en ciertas leucemias y tumores sólidos sea la sobreexpresión de esta proteína en las células cancerígenas, impidiendo que sean alcanzadas en estas células concentraciones del fármaco eficaces.

Difusión pasiva

Una vez disueltos en los fluidos biológicos muchos fármacos se absorben por difusión pasiva a través de la bicapa lipídica y a favor del gradiente de concentración.

Las mayoría de las moléculas polares e ionizadas no se absorben o lo hacen muy lentamente por este mecanismo, mientras que los compuestos de carácter lipofílico atraviesan rápidamente las membranas absorbentes.

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles cuya forma no ionizada puede absorberse por este mecanismo.

El paso a través de las membranas se puede dar también por poros o canales que la atraviesan y comunican las partes acuosas que se hallan a uno y otro lado de la misma.

El tamaño y número de poros depende del lugar de absorción que se considere. El aumento en el grado de ionización, al igual que del peso molecular disminuyen la penetración efectiva de sustancias a través de los poros.

Transporte mediado

Para fármacos de polaridad elevada y cuyo tamaño es muy grande para atravesar los poros, su paso a través de las barreras biológicas puede estar mediado por proteínas integrales de membrana denominadas transportadores.

Una droga que se absorbe por este mecanismo se une en primer lugar a una zona específica de la molécula del transportador formando un complejo fármaco-transportador. Posteriormente y como consecuencia de un cambio conformacional el fármaco es transferido hacia el otro lado de la membrana.

Como se menciona en esta misma guía en el apartado “Transporte a través de las membranas biológicas”, el transporte mediado se caracteriza por su selectividad y saturabilidad. Se trata de un proceso selectivo en cuanto a que sólo serán afines las moléculas que presenten agrupaciones atómicas determinadas, orientadas espacialmente mediante una estructura que permita la vinculación con residuos específicos del transportador.

Para una dada densidad de la molécula transportadora, el proceso de transporte puede saturarse si la concentración de fármaco es muy elevada. Se llega a la llamada velocidad máxima de absorción que no puede superarse.

Cuando el proceso de absorción es mediado por un transportador, la velocidad de absorción puede describirse matemáticamente de acuerdo a la ecuación de Michaelis-Menten que se detalla en el apartado “Metabolismo” de esta guía.

Transporte por formación de pares iónicos

Para algunos fármacos electrolitos fuertes o moléculas altamente ionizadas y que mantienen su carga a cualquier pH fisiológico, se puede dar su absorción por unión de los mismos a compuestos de carga contraria, dando lugar a un complejo neutro que difunde a través de la membrana.

Pinocitosis

Este proceso permite el paso de grandes moléculas por formación de una vesícula en la membrana que engloba al fármaco y lo dirige a su través.

Factores fisiológicos en la absorción gastrointestinal

La vía oral es la más frecuentemente utilizada para la administración de medicamentos. La absorción principalmente tiene lugar en el intestino delgado, ocasionalmente el colon y el estómago pueden ser otros sitios de absorción de fármacos administrados por vía oral.

Una vez deglutido el medicamento, en el caso de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, el fármaco se disuelve y se dispersa en el fluido gástrico. Su progresión hacia el lumen intestinal se regula mediante el proceso de vaciado gástrico.

Una vez en el intestino, la absorción del fármaco se ve condicionada por varios factores. La motilidad intestinal regula el tiempo de tránsito y puede influir en la cantidad y velocidad con la que un fármaco se absorbe. Los efectos de pérdida presistémicos pueden producirse antes de la absorción debido a reacciones de descomposición del fármaco por efecto de las secreciones digestivas y de la flora bacteriana, disminuyendo la biodisponibilidad del fármaco administrado. De forma similar puede haber retención del fármaco por parte de la mucina y componentes de la dieta.

Además, luego del ingreso al enterocito el fármaco puede estar expuesto a la acción de enzimas de esta célula, teniendo lugar un proceso de biotransformación anterior a la circulación general. Esta biotransformación previa también puede tener lugar en el hepatocito, que es alcanzado por el fármaco vía portal. Se la conoce como *metabolismo presistémico*.

Desde el punto de vista de los transportadores de eflujo localizados en el tracto gastrointestinal, puede llegar a ser relevante la intensidad del fenómeno de eflujo hacia el fluido luminal.

El conjunto de estos procesos se suele agrupar bajo el concepto de *efecto de primer pasaje* y es el principal determinante de la baja biodisponibilidad observada en algunos fármacos administrados por la vía oral, ya que en estos casos la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica depende de la magnitud de estos efectos de pérdida presistémica.

Existe la posibilidad que la absorción de un fármaco dado sólo tenga lugar en una zona limitada del tracto gastrointestinal. Se la conoce como *ventana de absorción*. Puede ser de apenas unos centímetros (ventana de absorción estrecha) o puede ser muy amplia. Concretamente es una zona que presenta desde el punto de vista fisiológico (pH, transportadores, etcétera) un entorno favorable a la absorción del fármaco en cuestión.

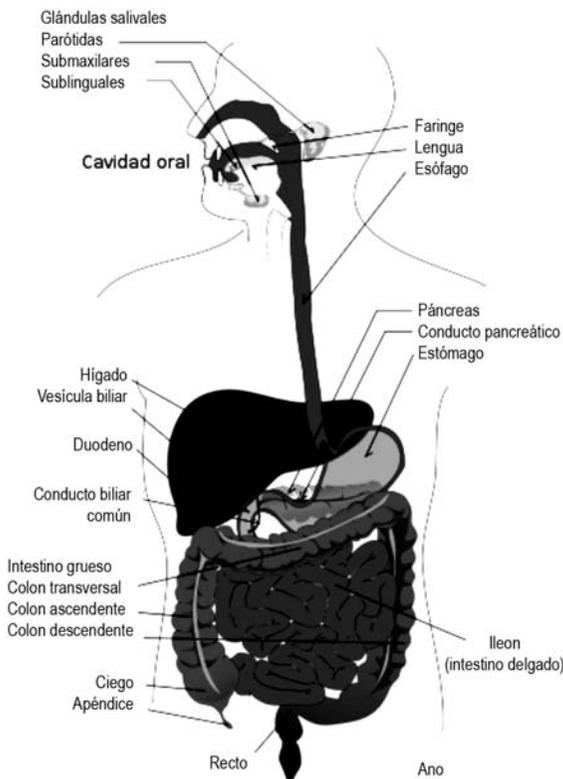


Figura 5. Órganos del tracto gastrointestinal.

Factores que actúan en la luz gastrointestinal

Propiedades fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas de los fármacos condicionan tanto la velocidad como la magnitud de la absorción.

Una vez disuelta la droga en los fluidos de la luz intestinal, las características fisicoquímicas que más influyen en su absorción pasiva son:

- lipofilia;
- pKa;
- tamaño molecular.

Cuando la molécula no reúne las condiciones necesarias para ser absorbida razonablemente por el tubo digestivo se debe recurrir o bien a un cambio en la vía de administración, o a una modificación estructural de la molécula para mejorar las características de absorción de la misma.

Adsorción y formación de complejos

La presencia de sustancias endógenas o exógenas puede provocar la pérdida de absorbabilidad de algunos fármacos debido a la existencia de sustancias inertes que lo insolubilizan o lo fijan de algún modo.

Existen también interacciones entre la droga y componentes de la dieta que pueden dar lugar a la formación de complejos insolubles de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} o Fe^{2+} .

También pueden formarse complejos insolubles de moléculas cargadas positivamente con los ácidos biliares.

Las sales biliares no obstante pueden favorecer la absorción de algunos fármacos, ya que presentan acciones humectantes y micelizantes capaces de mejorar la absorción de determinadas drogas liposolubles y mejorar así su velocidad de disolución.

Efecto del pH

Algunos fármacos sufren una descomposición no metabólica total o parcial en contacto con fluidos gástricos debido a su propia reactividad química pH-dependiente.

El pH que prevalece en cada tramo de la luz intestinal condiciona la mayor o menor ionización de los fármacos que son ácidos o bases débiles o moderados, aspecto que repercute en la lipofilia aparente de los fármacos y por lo tanto en su velocidad de absorción.

La diferencia en el pH entre distintos tramos intestinales puede provocar la aparición de zonas de absorción preferente, por difusión facilitada. Estas zonas del tracto gastrointestinal constituyen para estos fármacos, ventanas de absorción.

Acción enzimática de los fluidos gastrointestinales

Los fluidos gastrointestinales contienen varias enzimas esenciales para la digestión de los alimentos, que a su vez pueden actuar sobre determinados medicamentos.

La pancreatina y la tripsina pueden provocar desacetilación de algunas moléculas, las proteasas son el principal inconveniente en la administración de fármacos peptídicos, los cuales se descomponen por acción de las mismas en la luz intestinal.

Existen también enzimas tanto lipasas, como descarboxilasas y esterasas que pueden comprometer la biodisponibilidad de ciertas drogas.

Acción enzimática de la microflora bacteriana intestinal

El potencial metabólico de la flora intestinal puede tener gran impacto en el proceso de absorción. Un ejemplo es la hidrólisis de los conjugados glucurónidos del fármaco excretado por la bilis que regeneran frecuentemente el fármaco original, lo que supone una resorción del mismo y en muchos casos la generación de un ciclo enterohepático.

Sin embargo los procesos más relevantes que realiza la microflora son los de reducción a nivel de los dobles enlaces, grupos azoicos, grupos nitro, deshidroxilaciones, dasalquilaciones y descarboxilaciones.

Los factores que rigen el tipo y número de microorganismos en el tracto gastrointestinal son, por una parte las secreciones gástricas y biliares que limitan el crecimiento en estómago y duodeno, y por otra parte la motilidad intestinal que coadyuva a la limpieza del tracto y limita la proliferación de la microflora bacteriana en duodeno y yeyuno. En consecuencia, el metabolismo por parte de la microflora intestinal no afecta por igual a todos los fármacos.

Presencia de alimentos

La presencia de alimentos en el tubo digestivo puede modificar la velocidad y magnitud de la absorción de un gran número de fármacos por diferentes mecanismos.

Puede haber una disminución o aumento de la velocidad de vaciado gástrico, dependiendo de la composición del alimento (ácido o básico; líquido o sólido; proteico, lipídico, carbohidratos), así como de su temperatura.

También pueden los alimentos influir en la motilidad intestinal.

Por otra parte la presencia de alimentos puede ocasionar otros efectos que afecten la biodisponibilidad, como la adsorción del fármaco con alguno de los componentes de la dieta, inactivando parte de la dosis administrada.

Cuando la droga utiliza mecanismos especializados de absorción, pueden tener lugar fenómenos de competición entre el fármaco y componentes de la dieta por el sistema de transporte.

La ingesta de alimentos provoca la liberación de secreciones endógenas necesarias para la digestión de los alimentos cuyos efectos son específicos para cada fármaco, así como un aumento en la viscosidad del medio que suele retrasar la difusión del fármaco hacia las membranas absorbentes.

Por estas razones y según el fármaco y la formulación del medicamento administrado, pueden los alimentos ingeridos alterar en forma no deseada su biodisponibilidad.

Sin embargo, en algunas ocasiones la coadministración de drogas y alimentos puede resultar beneficiosa.

Efectos de primer paso

Antes de llegar a la circulación sistémica, los fármacos administrados por vía oral pueden sufrir procesos de pérdida presistémica en su tránsito por el tracto gastrointestinal, fundamentalmente por acción del intestino y del hígado. Estos procesos son el metabolismo y secreción intestinal, el metabolismo y secreción hepática.

Las venas mesentéricas transportan todos los nutrientes y moléculas absorbidas en el tubo digestivo y son tributarias de la vena porta. Este hecho determina que todas las especies absorbidas en el tubo digestivo ingresen al hígado antes de comenzar su circulación sistémica por todo el organismo.

De esta forma el contenido del fármaco que llega a la circulación sistémica puede ser muy inferior a la dosis administrada y a la cantidad de fármaco presente en la vena porta.

Algunas sustancias muy lipófilicas pueden sortear la circulación portal y pasar a la circulación sistémica vía sistema linfático.

Recirculación enterohepática

La sangre conteniendo los nutrientes provenientes del tracto gastrointestinal ingresa al hígado por medio de la vena porta. Nutrientes como carbohidratos, lípidos y vitaminas pueden ser removidos y almacenados hasta que sean necesarios para el organismo.

El hígado también sintetiza y secreta bilis, lo cual provee una ruta de excreción para sustancias endógenas y exógenas como la bilirrubina, fosfolípidos, colesterol, drogas y toxinas en general.

La bilis es una sustancia acuosa y por lo tanto más adecuada para la excreción de compuestos hidrosolubles. Muchos compuestos son metabolizados en el hígado a moléculas más solubles para su posterior excreción biliar o renal. Además la formación de micelas de ácido biliar en una concentración superior a la concentración micelar crítica permite solubilizar compuestos liposolubles. Las sales biliares son luego reabsorbidas activamente desde la porción terminal del ileon a la circulación portal para completar su ciclo de recirculación enterohepática.

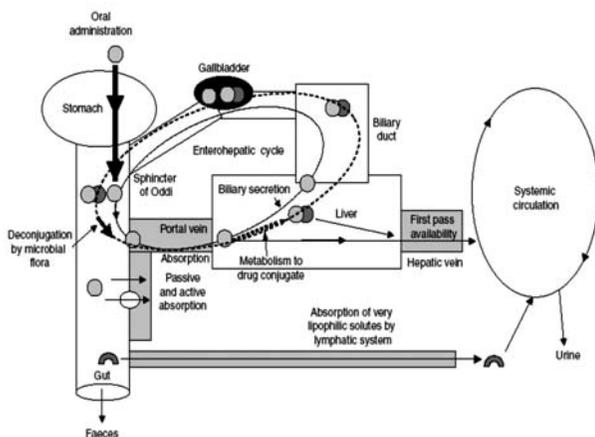


Figura 6. Recirculación enterohepática.

Las sustancias que entran en el tracto intestinal pueden ser absorbidas por la circulación portal y ser removidas de la circulación sistémica por el hígado. El metabolito puede entonces ser excretado en la bilis y volver a pasar por el tracto intestinal y estar nuevamente disponible para su recirculación enterohepática.

En la recirculación enterohepática las sustancias que se absorben a nivel del tracto gastrointestinal son llevadas por la vena porta hacia el hígado y captadas desde la sangre portal por los hepatocitos. Una vez en el hepatocito la sustancia puede verse a la sangre vía vena hepática y pasar luego a la circulación sistémica, ser transformada por los diferentes sistemas enzimáticos presentes en el hígado, o ser excretada hacia la bilis.

Para algunos fármacos en los que este proceso no se interrumpe, puede aumentar o disminuir la semivida de eliminación.

Como se ha visto entonces, el hígado es el mayor órgano del cuerpo donde ocurre el metabolismo de xenobióticos. Una de sus funciones más importantes es el clearance de drogas por biotransformación o excreción biliar (Clearance hepático CL_H).

Varias moléculas, tanto endógenas como exógenas, sufren recirculación enterohepática, lo cual puede servir a funciones fisiológicas, como en el caso de la recirculación de los ácidos biliares.

Para drogas que son extensamente excretadas por la bilis y dependiendo de la magnitud de la recirculación enterohepática, este fenómeno es de crucial importancia, ya que puede tener efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos como la semivida de eliminación, el área bajo la curva (AUC) y la estimación de la biodisponibilidad.

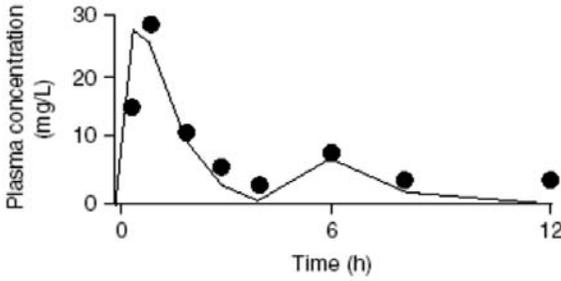


Figura 7. Se muestra aquí el perfil plasmático de un paciente tratado con Micofenolato de Mofetilo.

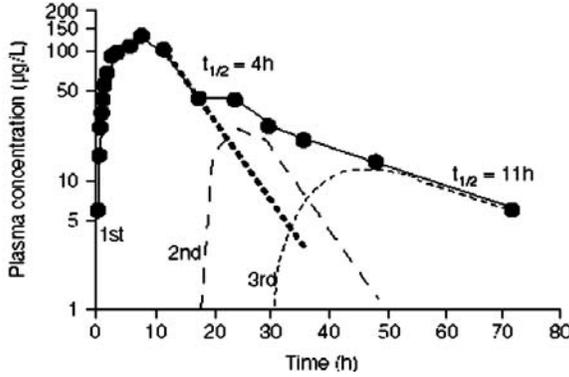


Figura 8. En esta figura se muestran los perfiles de concentraciones plasmáticas luego de una administración oral de 1,5 mg de Estradiol en 18 mujeres posmenopáusicas. Se puede ver aquí los picos secundarios terciarios, y el incremento que el mismo acarrea en la semivida de eliminación de la sustancia.

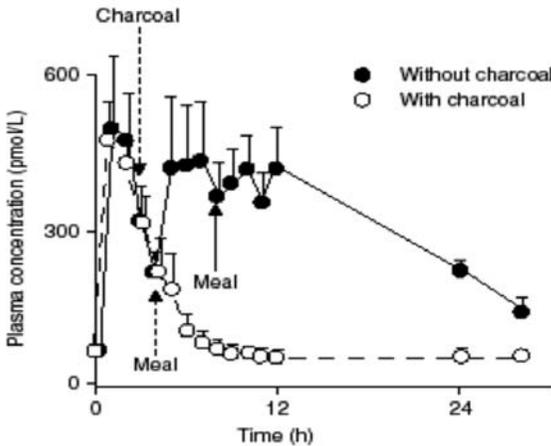


Figura 9. Concentraciones plasmáticas de Estriol luego de la administración oral de 12 mg de la droga con y sin 20 g de carbón activado (charcoal).

Este fenómeno, puede en algunos casos, dependiendo de la molécula administrada, no tener impacto en la terapéutica, ya que para algunos fármacos la contribución relativa de la recirculación en la semivida global puede ser muy poco significativa.

Luego que un fármaco es absorbido (o administrado en el sistema vascular), es necesario que se vincule con el sitio de acción o diana para que se desarrolle la acción farmacológica. A la circulación en la sangre y el pasaje desde la sangre hacia los distintos tejidos se le denomina *distribución*.

El abordaje por parte de una sustancia que se está distribuyendo desde la sangre hacia un tejido determina en primera instancia la salida de la sustancia desde el vaso hacia el fluido extracelular y luego el pasaje desde éste hacia el tejido en cuestión.

La cantidad de fármaco y la velocidad con que llegue a cada sitio del organismo, dependerá de propiedades fisicoquímicas del fármaco y del estado del paciente. Desde el punto de vista del paciente, dependerá del gasto cardíaco, el volumen hístico y el riego en la región de interés. Así es que hígado, riñones y encéfalo recibirán en un principio la mayor parte del fármaco, en tanto que al músculo esquelético, piel, grasa y el resto de las vísceras, el fármaco llegará con mayor lentitud.

Dada la alta permeabilidad de la membrana del endotelio capilar (primera barrera a sortear), la difusión del fármaco hacia el fluido intersticial se da con algunas pocas excepciones, muy rápidamente. Esto determina que la distribución hacia los diferentes tejidos, que puede llevar desde minutos a horas en alcanzar el equilibrio, quede limitada por la partición del fármaco entre el plasma y el tejido, donde la liposolubilidad, el grado de ionización del mismo y la fracción del fármaco que se encuentra unida a las proteínas del plasma, juegan un papel fundamental.

La distribución entonces consta simultáneamente, de los siguientes procesos dinámicos:

- circulación del fármaco en sangre;
- transferencia del fármaco hacia el espacio extravascular (plasma y líquido intersticial);
- pasaje del fármaco a través de la membrana plasmática hacia el interior de las células;
- retención (eventual) del fármaco en un tejido aunque su eliminación desde el plasma continúe.

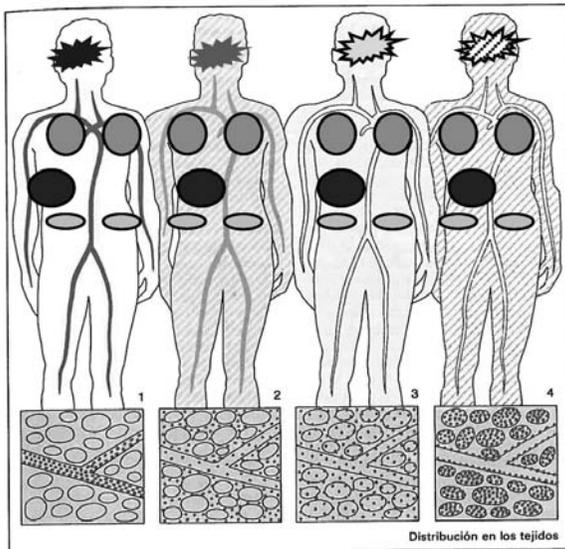


Figura 10. Distribución.

Al circular en la sangre el fármaco alcanza el sitio de acción, el de biotransformación y el de excreción simultáneamente, eliminándose desde el compartimiento central a la vez que se distribuye a los tejidos periféricos.

Los fármacos circulan en sangre unidos en mayor o menor medida a proteínas plasmáticas. De las proteínas plasmáticas la albúmina es la de mayor importancia y es la que se une a los fármacos ácidos; mientras que la glucoproteína ácida α_1 se une a algunos fármacos básicos. Los enlaces inespecíficos con algunas otras proteínas son mucho menos comunes.

La unión a las proteínas plasmáticas es de carácter reversible y depende de la concentración de fármaco, la cantidad de sitios de unión en la proteína y su afinidad por ellos. Al porcentaje del fármaco total que viaja por la sangre unido a albúmina, glucoproteína α_1 , etcétera, se le llama unión a la(s) proteína(s) plasmática(s) y se abrevia como *UPP*.

La *UPP no siempre es lineal* y su carácter saturable determina que la tasa de unión sea menor en ciertos fármacos, a altas concentraciones.

Algunas enfermedades por sus características pueden modificar la *UPP*. A modo de ejemplo, una hepatopatía grave, una sepsis o un síndrome nefrótico en un paciente, son causa de hipoalbuminemia y esto provoca una disminución en la cantidad de fármaco unido y por lo tanto un aumento en la fracción libre. De igual modo, enfermedades como cáncer, artritis o infarto de miocardio, incrementan los valores de proteína ácida α_1 y se genera una mayor unión de fármacos básicos.

La unión a las proteínas plasmáticas es una unión no selectiva. Si bien existe competencia por los sitios de unión entre fármacos de similares características fisicoquímicas, en la mayoría de los casos no se ven desplazamientos importantes. Por ejemplo el Ácido Valproico (o Ácido Dipropil Acético, DPA) es de muy alta afinidad, con alta *UPP*, y es capaz de desplazar a muchos otros fármacos aumentando sensiblemente su fracción libre.

El efecto, metabolismo y excreción de un fármaco, dependen del equilibrio que se alcanza entre el tejido (donde se incluye a los órganos eliminadores y al sitio de acción) y la cantidad de fármaco que circula *libre*.

Así una disminución en la *UPP* implica una disminución en la concentración total de fármaco circulante por una mayor eliminación. Una fracción libre mayor de una cantidad total menor, resulta en que una vez reestablecido el equilibrio, la cantidad de fármaco que circula libre *permanece constante*.

Un cambio en la *UPP no incide* entonces, en la cantidad de droga que llega al sitio de acción. De esta manera, la respuesta farmacológica media del organismo (deseada o adversa) no depende de la fracción libre.

Aún así un cambio en la *UPP* en fármacos de estrecho margen terapéutico, puede ser muy significativo clínicamente durante el lapso que media entre la ocurrencia de tal fenómeno y el alcance del nuevo equilibrio o pseudoequilibrio de distribución.

En la práctica clínica la mayoría de las veces las determinaciones en sangre (concentraciones plasmáticas) miden la cantidad total circulante de fármaco, y no se distingue entre fármaco libre y fármaco ligado. La competencia entre fármacos por los sitios de unión a las proteínas plasmáticas, puede inducir a error a la hora de interpretar los resultados.

Fijación tisular

Ya sea por transporte activo o simplemente porque se unen fuertemente (a proteínas, fosfolípidos, etcétera), hay fármacos que se acumulan en ciertos tejidos al punto que su concentración en ellos puede llegar a ser cientos de veces mayor que la cantidad en sangre.

Casi siempre la unión a los tejidos es reversible. Cuando se presenta esta acumulación el tejido u órgano se comporta como una suerte de reservorio. Si a su vez alberga el sitio de acción, puede prolongar la acción del medicamento en ese sitio. También puede ser causa de efectos adversos y/o daño local como cuando se acumula Gentamicina (un antibiótico aminoglucósido) en el riñón y el sistema vestibular.

Algunos tejidos de esta manera pueden actuar como reservorios de fármaco. Se citan a continuación algunos ejemplos:

- Grasa: el tejido adiposo representa desde el 10% del peso corporal en personas magras y alcanza hasta el 50% en personas obesas. Puede convertirse eventualmente en un importante depósito para sustancias liposolubles. Además, es un tejido de poca irrigación sanguínea. Los anestésicos por lo general son muy liposolubles. Por ese motivo cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. El Tiopental (anestésico de acción rápida y ultracorta), puede hallarse en la grasa corporal hasta 70% luego de transcurridas 3 horas de haber sido administrado.
- Hueso: metales pesados y fármacos quelantes de calcio como tetraciclinas son acumulados en la superficie ósea por adsorción y convierten al hueso en un depósito de liberación lenta. Además, Pb o Ra, provocan daño en la médula ósea y disminución en la irrigación, aumentando el daño local y su tiempo de permanencia. Este efecto puede ser aprovechado en la osteoporosis: el Etidronato de Sodio se fija a los cristales de hidroxiapatita en la matriz ósea mineralizada y, como es resistente a la degradación por pirofosfatasas, la estabiliza.

Redistribución

El cese del efecto farmacológico ocurre generalmente por metabolismo y/o excreción, cuando en el sitio de acción el fármaco se encuentra por debajo de la cantidad mínima efectiva. Sin embargo, puede ser consecuencia de la redistribución. El tiopental tiene acción muy rápida. Permea muy bien al encéfalo (su sitio de acción) por su alta liposolubilidad y tamaño relativamente pequeño. El sistema nervioso central (SNC) tiene una red vascular sumamente densa. Se dice que está altamente vascularizado. Por esta razón el Tiopental alcanza el equilibrio SNC-plasma de forma tan rápida que produce anestesia general a solo un minuto después de haber sido administrado intravenoso. Al terminar la administración, la concentración en plasma disminuye rápidamente porque se distribuye hacia otros tejidos como la grasa y el músculo. Entonces, al no fijarse fuertemente a los receptores encefálicos y mantener un estrecho equilibrio entre las concentraciones plasmática y encefálica, la cantidad en el sitio de acción también disminuye rápidamente. El resultado es una disminución rápida y pronunciada en su efecto anestésico, de duración ultracorta.

El ser humano está en permanente contacto con elementos y productos químicos extraños al organismo (xenobióticos), desde sustancias presentes en los alimentos, hasta los contaminantes ambientales.

Para evitar el daño que pudieran provocarle, ha desarrollado a lo largo de la evolución distintos mecanismos para depurar y eliminar con mayor o menor rapidez los xenobióticos. Esta capacidad de biotransformar o metabolizar sustancias depende de los mismos mecanismos de transporte y vías enzimáticas que utiliza para procesar los componentes de la dieta y productos endógenos.

El hígado es el órgano metabolizador por excelencia aunque no es responsable del 100 % del metabolismo. Es altamente irrigado: aproximadamente 1.5 L/min. Esta irrigación es dual: parte arterial procedente de la arteria hepática (25%), y parte venosa que llega desde el intestino, zona esplácnica y mesenterio a través de la vena porta (75%).

Se considera que un fármaco está disponible para ser distribuido en todo el organismo (biodisponible) una vez que llega al ventrículo izquierdo del corazón.

Si es ingerido por boca debe absorberse en el tracto gastrointestinal y por ende, pasar a través del hígado transportado en sangre venosa antes de llegar al corazón. En ese paso por intestino e hígado es factible que una parte sufra alguna transformación metabólica. Como ya se mencionó en el apartado “Absorción” incluido en esta guía, y como el fármaco no está biodisponible aún, a estas transformaciones se las denomina *metabolismo de primer paso o presistémico*.

Por otra parte, cuando los fármacos ya se encuentran en la porción arterial de la gran circulación e ingresan al hígado tanto por arteria hepática como por vena porta, se verán afectados de la misma manera por los complejos enzimáticos. A estas transformaciones se las denomina *metabolismo hepático sistémico*. Del mismo modo en su pasaje por el intestino, proviniendo de la arteria, se denomina *metabolismo intestinal sistémico*.

Una vez en el hígado, las sustancias sufren transformaciones que se pueden clasificar en reacciones de fase I y reacciones de fase II, ambas catalizadas enzimáticamente.

- Reacciones de fase I: Son reacciones simples de oxidación, reducción, e hidrólisis, que introducen grupos funcionales (-OH, -COOH, -NH₂) y les confieren a las sustancias más hidrofilia, generalmente inactivándolas. En algunos casos puede suceder que a través de la hidrólisis de un enlace amida o éster pueda activarse un fármaco inactivo (profármaco). Ejemplo: el antitumoral Ciclofosfamida.
- Reacciones de fase II: Son reacciones de conjugación en las que fármacos o metabolitos electrófilos y potencialmente tóxicos se combinan con ácido glucurónico, glutatión, etcétera (generalmente a través de grupos funcionales insertados o expuestos por reacciones de fase I), produciendo sustancias de mayor peso molecular y muy hidrosolubles, facilitando su eliminación de los tejidos.

Dentro de las reacciones de fase I, las de reducción e hidrólisis son poco frecuentes en fármacos aunque no por ello menos importantes. Las reducciones se llevan a cabo principalmente en los microsomas hepáticos y a través de bacterias intestinales. Pueden ser nitrorreducción (Cloranfenicol), azorreducción (colorantes de alimentos), o la Cortisona, que es reducida a su metabolito Hidrocortisona. Las hidrólisis están catalizadas por hidrolasas plasmáticas y tisulares. Estas enzimas pueden ser esterases, amidasas, peptidasas, etcétera según el enlace que involucren. Algunos de los fármacos afectados por este tipo de reacciones son la Procaína y la Mepivacaína. También son reacciones que se utilizan para activar profármacos como es el caso de Micofenolato de Mofetilo o Valpromida.

La oxidación, también es de fase I y es la reacción metabólica más importante, por la variedad de reacciones oxidativas y por la cantidad de fármacos que son metabolizados de esta manera. El sistema oxidativo se encuentra principalmente en microsomas hepáticos y en las células epiteliales del intestino aunque está presente en casi todo el organismo. Consta de

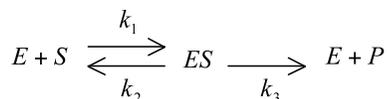
dos enzimas: Citocromo P450 (CYP) y NADPH-citocromo P450 reductasa y es necesaria la presencia de O_2 y NADPH para oxidar al sustrato.



Donde A es el sustrato (xenobiótico o sustancia endógena).

Cinética de Michaelis-Menten

Ya que las reacciones metabólicas son catalizadas enzimáticamente, no son reacciones que respondan a una cinética de primer orden, aunque en muchos casos se comporten de esa forma a concentraciones fisiológicas. Además de la concentración de sustrato, se debe considerar la cantidad de enzima presente, así:



Se pasa a describir el procedimiento de Michaelis-Menten para el tratamiento de este tipo de cinética. Se supone que nada del producto P retrocede hacia el sustrato, entonces:

$$\text{Velocidad de formación de } P = v = k_3 \cdot [ES]$$

Pero como en estado estacionario velocidad de ingreso = velocidad de salida,

$$\begin{aligned} v_{\text{ingreso}} &= k_1 \cdot [E] \cdot [S] \\ v_{\text{salida}} &= [ES] \cdot (k_2 + k_3) \\ k_1 \cdot [E] \cdot [S] &= [ES] \cdot (k_2 + k_3) \end{aligned}$$

Despejando $[ES]$ se llega a:

$$[ES] = \frac{[E] \cdot [S]}{\frac{k_2 + k_3}{k_1}} = \frac{[E] \cdot [S]}{K_m}$$

La constante K_m es la constante de Michaelis-Menten: $K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$ (1)

$[S]$ = sustrato no combinado; $[E]$ = enzima libre.

$$\text{Pero: } [S]_{\text{total}} = [S] + [ES]$$

y como $[ES] \ll [S]$, entonces se puede considerar $[S]_{\text{total}} = [S]_{\text{libre}}$

En cuanto a $[E]$, el planteo es: $[E]_{\text{total}} = [E]_{\text{libre}} + [ES]$

Reordenando y despejando:

$$[ES] = \frac{([E]_{\text{total}} - [ES]) \cdot [S]}{K_m} = \frac{[E]_{\text{total}} \cdot [S] - [ES] \cdot [S]}{K_m}$$

O lo que es lo mismo:

$$([E]_{\text{total}} - [ES]) \cdot [S] = K_m \cdot [ES]$$

De donde:

$$[ES] = \frac{[E]_{total} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (2)$$

Volviendo a la ecuación de velocidad se obtiene la expresión:

$$v = k_3 \cdot [ES] = \frac{k_3 \cdot [E]_{total} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (3)$$

La velocidad es máxima cuando toda la enzima está saturada, es decir, toda la enzima presente se encuentra como $[ES]$, de esta manera:

$$v_{m\acute{a}x} = k_3 \cdot [E]_{total} \quad (4)$$

Sustituyendo estas ecuaciones en la ecuación general de velocidad se tiene la expresión conocida de la cinética de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Teniendo en cuenta las unidades de k_1 , k_2 y k_3 en la reacción planteada, se puede deducir que K_m tiene unidades de concentración.

Para la mayoría de las enzimas, $K_m \in [10^{-1}, 10^{-6}] M$, pero el valor de K_m depende de cada sustrato y de las condiciones del entorno.

La constante K_m tiene dos significados:

1. $K_m = [S]$ a la que $v = \frac{v_{m\acute{a}x}}{2}$, o sea cuando están ocupados la mitad de los centros activos de la enzima.

2. $K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$, si $k_3 \ll k_2$, la disociación del complejo $[ES]$ hacia $[E]$ y $[S]$ es mucho más rápida que la formación del producto P y la devolución de E libre, entonces $K_m = \frac{k_2}{k_1}$, que es la constante de disociación del complejo.

$k_3 = N^\circ \text{ de recambio} = N^\circ \text{ de moléculas de sustrato convertidas en producto, en una unidad de tiempo, cuando la enzima está totalmente saturada de sustrato. Cada ciclo catalítico ocurre cuando } t = 1/k_3.$

$$v = \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad \text{con } K_m \in [10^{-1}, 10^{-6}] M$$

1. En condición de saturación, $K_m < [S]$, entonces

$$v = v_{m\acute{a}x} = k_3 \cdot [E]_{total}$$

2. En condiciones de $[S] < K_m$.

$$v = \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot [S]}{K_m} = \frac{k_3 \cdot [E]_{total} \cdot [S]}{K_m}$$

pero

$$K_m = \frac{k_3 \cdot k_1}{(k_3 + k_2)}$$

y así

$$v = \frac{k_3 \cdot k_1}{(k_3 + k_2)} \cdot [E]_{total} \cdot [S]$$

k_1 = velocidad de formación del complejo $[ES]$ y no puede superar la velocidad de encuentro de E con S . Esta velocidad de encuentro *está controlada por la difusión*.

Si la difusión limita los valores individuales de $k_1 \in [10^{-8}, 10^{-9}] M^{-1} s^{-1}$

$$\frac{k_3}{K_m} = \frac{k_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3}$$

entonces el límite máximo de k_3 / K_m no puede superar el valor de k_1 .

La conclusión es que la velocidad catalítica está limitada por la velocidad a la que se encuentran los “reactivos” de la reacción, o sea enzimas y sus respectivos sustratos.

El aumento en la velocidad catalítica sólo puede conseguirse disminuyendo el tiempo de difusión, de ahí la estructura consecutiva de los complejos enzimáticos. En ellos el producto de una reacción es encontrado por la siguiente enzima. La asociación de enzimas en estos complejos es una estructura organizada espacialmente.

El límite impuesto por la velocidad de difusión puede parcialmente superarse manteniendo sustratos y productos de la reacción catalítica en el reducido espacio del complejo multienzimático.

Tratamiento de datos

Las reacciones que, como las metabólicas, son catalizadas enzimáticamente, presentan una **cinética de Michaelis-Menten**, o sea que responden a la ecuación de velocidad

$$v = \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Si se grafica entonces $v = f([S])$ se obtiene la siguiente curva

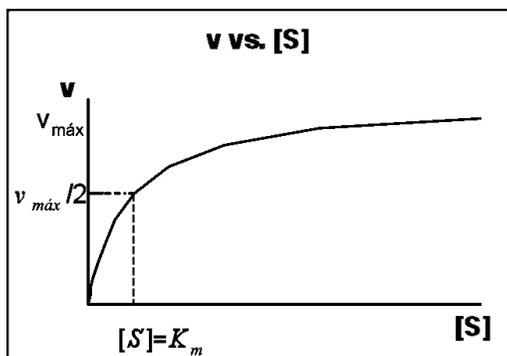


Figura 11. Cinética enzimática

Donde se aprecia que a concentraciones de sustrato bajas, la velocidad aumenta linealmente conforme aumenta la cantidad de sustrato, mientras que a altas concentraciones, se acerca asintóticamente a una velocidad límite ($v_{m\acute{a}x}$).

También se puede hacer un rearrreglo de la ecuación y así **obtener los dobles inversos** según:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{v_{m\acute{a}x}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{m\acute{a}x}}$$

y de esta manera graficar $\frac{1}{v} = f\left(\frac{1}{[S]}\right)$

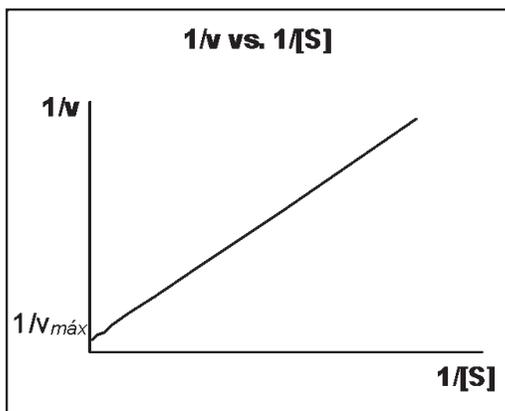


Figura 12. Dobles inversos.

y obtener una recta cuya pendiente es $\frac{K_m}{v_{máx}}$ y la ordenada en el origen $\frac{1}{v_{máx}}$.

Si bien esta es una buena manera de obtener los parámetros a partir de datos experimentales, a concentraciones de sustrato bajas ($1/[S]$ grandes), pequeños errores pueden variar mucho la pendiente, la ordenada en el origen y la intersección con el eje de abscisas ($-1/K_m$).

Otra forma de relacionar estos parámetros es a través de los paneles de **Eadie-Hafstee** que, mediante un planteo que quizás sea un poco más complejo, minimiza el error en el cálculo de K_m y $v_{máx}$ ya que utiliza los valores de velocidad en los dos ejes.

Se despeja la velocidad de la siguiente forma:

$$v = v_{máx} - K_m \cdot \frac{v}{[S]} \quad \text{y se grafica } v = f\left(\frac{v}{[S]}\right)$$

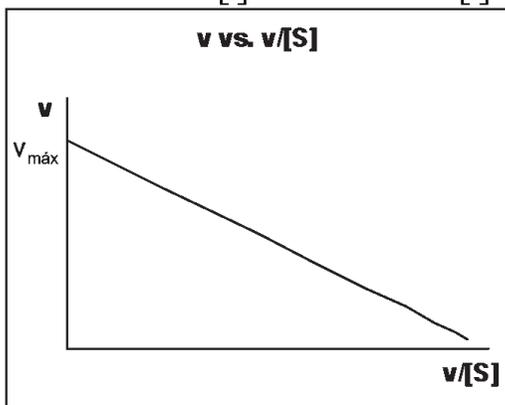


Figura 13. Panel de Eadie-Hafstee.

Se obtiene una recta cuya pendiente es $-K_m$ y la ordenada en el origen resulta ser $v_{máx}$.

El Citocromo P450, así llamado porque al combinarse con monóxido de carbono tiene un máximo de absorción a una longitud de onda de 450 nm, es una superfamilia de enzimas que contienen, como muchas de las proteínas que utilizan O_2 como sustrato, un grupo hemo inserto de manera no covalente en la cadena polipeptídica.

Este complejo enzimático está presente en casi todas las células del cuerpo pero es en el hígado y en el intestino delgado donde se puede encontrar su expresión con mayor densidad.

A nivel hepático su densidad es homogénea con igual concentración en todos los microsomas. Sin embargo a lo largo del tracto gastrointestinal va aumentando gradualmente alcanzando en el íleon distal aproximadamente el doble de concentración que en el duodeno.

Se conocen más de 50 isoenzimas del CYP-450 humanas, de las cuales la mayoría metabolizan fármacos y productos de la dieta mientras que otras participan en síntesis de esteroides y ácidos biliares. Las isoenzimas que se encargan de catalizar reacciones de síntesis son sumamente específicas en cuanto a sustratos y no participan en el metabolismo de xenobióticos. Las enzimas responsables del metabolismo son capaces de reconocer una gran variedad de sustancias a veces muy diferentes entre sí.

Existen varias isoenzimas del CYP-450. Su clasificación es de acuerdo a las similitudes en las secuencias genéticas que las codifican. Debido al alto número de isoenzimas reconocidas, se las separa en familias (con un 40% de identidad genética asignándoles un número), subfamilias (con un 70% de identidad agregando una letra) y luego otro número que caracteriza el gen particular para esa isoenzima.

Dos de las isoenzimas más importantes, tanto por la cantidad de sustancias que son sus sustratos como por la densidad con las que se las encuentra en el organismo, son la CYP 3A4 y la CYP 2C19. Éstas participan en el metabolismo de drogas tan disímiles como el Diazepam y el Omeprazol generando, en ambos casos, metabolitos que a su vez son sustrato de la otra enzima y produciendo un mismo metabolito final por dos rutas diferentes (puede que el metabolito intermedio sea eliminado directamente o conjugado en fase II y no llegue a formarse el final en un 100% según la ruta).

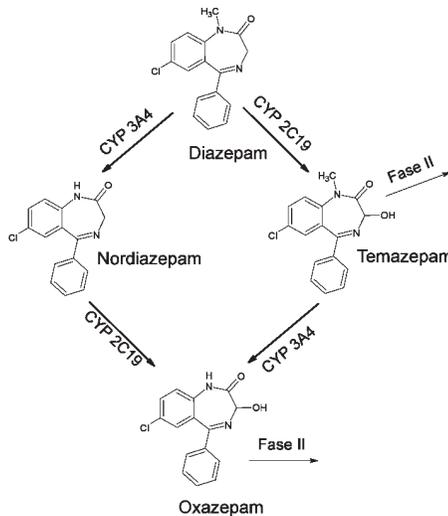


Figura 14. Esquema de las reacciones iniciales de fase I implicadas en el metabolismo del Diazepam. Hacia el metabolito Oxazepam confluyen dos rutas que implican metabolitos intermedios distintos.

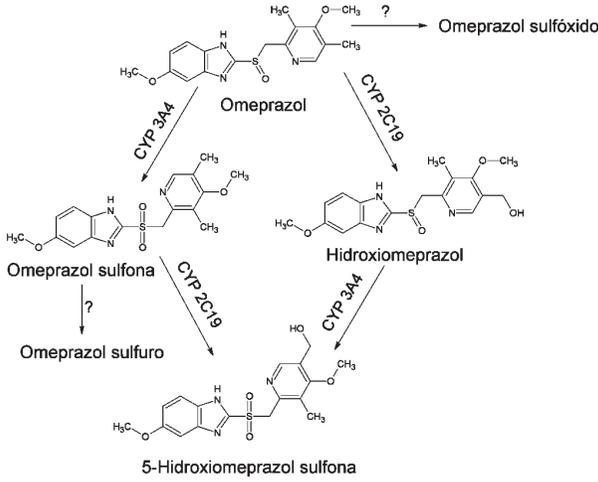


Figura 15. Esquema de las reacciones iniciales de fase I implicadas en el metabolismo del Omeprazol. Hacia el metabolito 5-Hidroxiomeprazol confluyen dos rutas que implican metabolitos intermedios distintos.

Por otro lado, algunas isoformas minoritarias pueden ser determinantes en la variación interindividual del metabolismo de algunas drogas. La CYP 3A5 es capaz de metabolizar gran parte de los xenobióticos que son sustrato de la CYP 3A4 pero es más eficiente para un grupo de ellos. En la mayoría de los individuos el contenido de CYP 3A5 representa una fracción muy inferior del total de CYP 3A en los microsomas hepáticos e intestino delgado. Sin embargo, diferencias genéticas interindividuales y étnicas pueden determinar que esta expresión aumente hasta un 50% o más. De esta manera los individuos que presentan el polimorfo de esta enzima determinado por el alelo CYP 3A5*1, son metabolizadores más rápidos de estas drogas y presentan valles más bajos de concentraciones sanguíneas a igual dosis pues tienen un clearance más intenso.

La excreción constituye la ruta final de eliminación de un fármaco o sus metabolitos. Este proceso puede realizarse por diferentes vías: renal, biliar o glandular.

Por su importancia fisiológica, el riñón constituye la principal vía de excreción.

A nivel farmacológico la excreción renal de un fármaco puede utilizarse en el tratamiento de patologías renales. Por otra parte la acumulación renal de algunos fármacos puede tener una importante implicación toxicológica.

Anatomía y fisiología del riñón

Anatómicamente cada riñón constituye un agregado de aproximadamente un millón de nefronas. Cada una de estas nefronas constituye una unidad anatómica básica que permite explicar el funcionalismo renal.

La figura 16 muestra el esquema de una nefrona y sus componentes fundamentales.

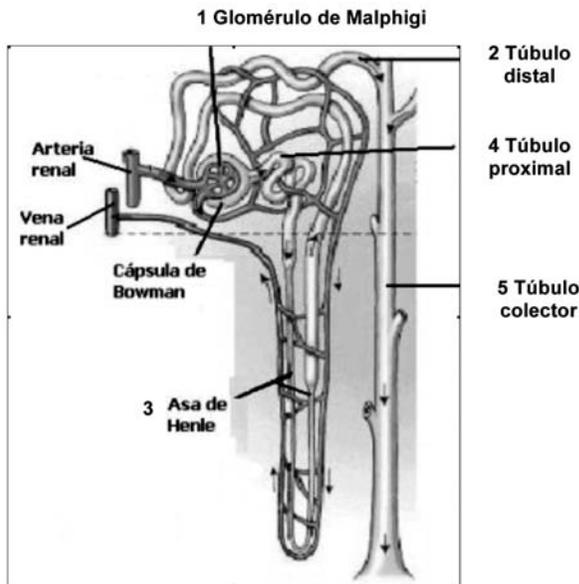


Figura 16. Esquema de una nefrona, unidad anatómica y funcional del riñón.

1. *Glomérulo de Malpighi.* Constituido por una red de hasta de 50 capilares paralelos incluidos en la llamada cápsula de Bowman. La sangre accede y abandona el glomérulo a través de la arteriola aferente y eferente respectivamente. La presión de la sangre en el glomérulo facilita la formación de un ultrafiltrado que fluye hacia los túbulos de la nefrona.
2. *Túbulo distal.* Situado nuevamente en la corteza renal.
3. *Asa de Henle.* Sección tubular localizada en la médula renal.
4. *Túbulo proximal.* Situado en la corteza renal junto al glomérulo.
5. *Túbulo colector.* Este túbulo comienza en la corteza y atraviesa la médula renal paralelamente al Asa de Henle. Reúne el líquido procedente de varias nefronas y se vacía finalmente en la pelvis renal.

Mecanismos de excreción renal

La excreción renal de un fármaco implica la existencia de uno o varios de los procesos conocidos como filtración glomerular, reabsorción tubular y excreción tubular activa.

Se encuentran involucrados en la excreción renal transportadores de membrana (como la P-gp) en los procesos tubulares renales. Su expresión y su modulación pueden tener implicancias clínicas, según las características del fármaco.

Filtración glomerular

El flujo sanguíneo renal normal en un individuo adulto es de aproximadamente 1.2 L/min, equivalente a 20-25% del gasto cardíaco total.

Como puede observarse figura 16 la nefrona está irrigada por dos redes capilares, el glomérulo y los capilares peritubulares. Estas dos redes están separadas entre sí por la arteriola eferente lo que crea una considerable resistencia al curso de la sangre y origina una red de alta presión a nivel del glomérulo y una red de baja presión a nivel de los capilares peritubulares. Esta diferencia de presión facilita un proceso continuo de filtración de la sangre generando un ultrafiltrado que sale del glomérulo y fluye hacia la cápsula de Bowman.

Este proceso de filtración se ve facilitado por la alta permeabilidad de los capilares del glomérulo cuyo tamaño de poro permite el paso de la mayoría de las moléculas con peso molecular inferior a 10 KDalton, incluyendo fármacos en forma libre. Únicamente sustancias de elevado peso molecular como las proteínas y células sanguíneas no presentan capacidad de filtración glomerular.

La filtración glomerular es un proceso pasivo que obedece a una cinética de primer orden y su velocidad depende del flujo de filtración glomerular y la concentración libre del fármaco en el plasma.

Reabsorción tubular

Alrededor de 180 litros de ultrafiltrado atraviesan el glomérulo diariamente, sin embargo únicamente de 1 a 2 litros son excretados por la orina. El resto es recuperado nuevamente mediante el proceso de reabsorción tubular, recuperando así más del 99% del agua que ha sido filtrada hacia los túbulos.

Las sustancias disueltas, como pueden ser los fármacos que han filtrado a través del glomérulo, pueden ser reabsorbidas o no a través de los túbulos. Las sustancias que no se reabsorben en su tránsito a través de los túbulos se concentran en la orina, como consecuencia de la reabsorción de agua y son finalmente excretadas.

La reabsorción tubular de fármacos puede producirse utilizando mecanismos de transporte específicos o inespecíficos, siendo la difusión pasiva el mecanismo de reabsorción más frecuente. Por este motivo las sustancias más lipófilas, presentan mayor capacidad de reabsorción, mientras que las sustancias más polares y en especial los iones son excretados por la orina.

Para los fármacos que son ácidos o bases débiles, es la relación del pH de la orina y el pKa del fármaco la que va a condicionar su capacidad de reabsorción por difusión pasiva.

Como muestra la figura 17 los fármacos de naturaleza ácida con pKa inferior o igual a 2 (ácidos fuertes) se encuentran disociados prácticamente a cualquier pH y en consecuencia no pueden ser reabsorbidos. Los fármacos ácidos con pKa comprendido entre 3 y 7.5 (ácidos débiles) pueden variar su disociación dependiendo del pH de la orina y su reabsorción tubular es dependiente del pH.

Los ácidos con pKa superior a 8 (ácidos muy débiles) se encuentran en estado molecular al pH de la orina y son reabsorbidos mayoritariamente.

En el caso de los fármacos de naturaleza básica se da la situación inversa.

Ácidos		pKa	Bases	
Sin reabsorción	Ácidos Fuertes	0	Bases Muy Débiles	Reabsorción Total
		1		
		2		
		3		
Reabsorción Parcial	Ácidos Débiles	4		
		5		
		6		
		7		
Reabsorción Total	Ácidos Muy Débiles	8	Bases Débiles	Reabsorción Parcial
		9		
		10		
		11	Bases Fuertes	Sin Reabsorción
		12		
		13		

Figura 17. Influencia del pH de la orina y el pKa de los fármacos en su capacidad de reabsorción tubular.

En la práctica el pH de la orina es más variable que el de la sangre. Estas variaciones obedecen a factores tan diversos como la dieta, el estado clínico del individuo, medicación, la hora del día (por la noche la orina es algo más ácida).

Excreción tubular

Es el proceso mediante el cual ciertas sustancias y algunos fármacos pueden ser transportados directamente desde la sangre hacia la luz tubular, a través de las paredes de los túbulos utilizando mecanismos activos de transporte.

A diferencia de lo que ocurre a nivel de la filtración glomerular y reabsorción tubular, cuya influencia en la excreción renal depende de la fijación a proteínas plasmáticas, la reabsorción tubular no se ve influida significativamente por este proceso.

Influencia de los mecanismos de excreción en el clearance renal

El clearance, es un parámetro farmacocinético que cuantifica la velocidad con la que el organismo elimina un fármaco. Asimismo se puede definir el clearance para un órgano concreto, como es el caso del riñón, hígado u otros órganos que en menor proporción también cumplen esta función.

De esta forma el clearance total se puede expresar como la suma de todos los clearances parciales:

$$CL = CL_R + CL_H + CL_{OTROS}$$

El aclaramiento renal CL_R de un fármaco dependerá en la práctica del balance de las velocidades de los tres mecanismos anteriormente mencionados: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular.

Factores fisiopatológicos que modifican la excreción renal

Los factores fisiopatológicos que modifican la excreción renal tienen una notable importancia terapéutica pudiendo incidir significativamente en la farmacocinética de un principio activo con alteración de sus niveles plasmáticos y tisulares, lo que puede modificar su respuesta terapéutica.

Entre los factores fisiológicos tenemos:

- Edad: el niño recién nacido se caracteriza por una función renal inmadura que se va desarrollando hasta equipararse con la del adulto durante los primeros años de vida. Cuantitativamente la función renal del recién nacido suele estar entre el 20 y el 40%

de la de niños mayores y adultos. Al nacer, la filtración glomerular suele estar más desarrollada que la excreción tubular, descompensación que puede persistir hasta los seis meses de edad.

En el caso de los ancianos se experimenta una pérdida progresiva de su funcionalidad renal. El riñón experimenta diversos cambios tanto anatómicos como fisiológicos. El tamaño del riñón disminuye entre un 10 y un 20%, a la vez que se produce una disminución en el tamaño y número de nefronas. Hay también una disminución de todas las funciones renales.

- Género: el aclaramiento renal en las mujeres suele ser inferior en aproximadamente un 10% al de los hombres. Asimismo hay notables cambios en la funcionalidad renal durante el embarazo.
- Dieta: dietas ricas en proteínas incrementan el flujo sanguíneo renal y el flujo de filtración glomerular, y tienden a aumentar el tamaño y peso del riñón.
- Estados patológicos: diversas patologías, pueden por diferentes mecanismos modificar la excreción renal de fármacos.

La administración de medicamentos puede influir en el pH de la orina, la actividad de los transportadores y el flujo sanguíneo renal.

- Actividad física: la postura, el estar de pie, sentado ó acostado; el ejercicio físico, determinan cambios en el flujo sanguíneo renal que pueden afectar el clearance de un fármaco por esta vía.

Transporte a través de las membranas biológicas

- Aszalos, A., "Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II Clinical aspects", en *Drug Discovery Today*, 12 (19/20), 2007, pp. 838-843.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11ª ed, Mc Graw Hill, 2007, pp. 1-3, 41-47.
- Chan, L. M. S., Lowes, S., Hirst, B. H., "The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability", en *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21, 2004, pp. 25-51.
- Florez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, Á., *Farmacología humana*, 4ª ed, Masson, 2003, pp. 54-58.
- Jedlitschky, G., Hoffmann, U., Kroemer, H. K., "Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition", en *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2 (3), 2006, pp. 351-366.
- Matheney, C. J. et al., "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic implications of P-gp modulation", en *Pharmacotherapy*, 21 (7), 2001, pp. 778-796.
- Monchaud, C., Tran, M. A., "P-gp et son importance dans les interactions médicamenteuses", en *Extraits du Bulletin d'Information de Pharmacovigilance*, Toulouse, 28 (09), 2002.
- Sadeque, A. J. M., Wandel, Ch., He, H., Shah, S., Wood, A. J. J., "Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition", en *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 68, 2000, pp. 231-237.
- Yasuda, K. et al., "Interaction of Cytochrome P450 3A4 inhibitors with P-Glycoprotein", en *The J of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303 (1), 2002, pp. 323-332.

Absorción y recirculación enterohepática

- Doménech, J., Martínez, J., Plá, J. M., *Biofarmacia y Farmacocinética volumen II Biofarmacia*, Síntesis, 1998, pp. 85-101.
- Roberts, M. S., Magnusson, B. M., Burczynski, F. J., Weiss, M., "Enterohepatic Circulation, Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications", en *Clin. Pharmacokinetics*, 41 (10), 2002, pp. 751-790.

Distribución

- Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11ª ed, Mc Graw Hill, 2007, pp. 7-9.
- Doménech, J., Martínez, J., Plá, J. M., *Biofarmacia y Farmacocinética volumen II Biofarmacia*, Síntesis, 1998, pp. 441-466.
- Florez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, Á., *Farmacología humana*, 4ª ed, Masson, 2003, pp. 63-69.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, K., Bieger, D., *Color Atlas of Pharmacology*, 2ª ed, Thieme, 2000, pp. 22-31.

Metabolismo

- Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11ª ed, Mc Graw Hill, 2007, pp. 71-77.
- Dai, Y., Hebert, M. F., Isoherranen, N., Davis, C. L., Marsh, C., Shen, D. D., Thummel, K. E., "Effect of CYP3A5 polymorphism on Tacrolimus metabolic clearance in vitro", en *Drug Metabolism and Disposition*, 34, 2006, pp. 836-847.
- Dennison, J. B., Kulanthaivel, P., Barbuch, R. J., Renbarger, J. L., Ehlhardt, W. J., Hall, S. D., "Selective Metabolism of Vincristine in vitro by CYP3A5", en *Drug Metabolism and Disposition*, 34, 2006, pp. 1317-1327.
- Doménech, J., Martínez, J., Plá, J. M., *Biofarmacia y Farmacocinética Volumen II Biofarmacia*, Síntesis, 1998, pp. 501-512.
- Florez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, Á., *Farmacología humana*, 4ª ed, Masson, 2003, pp. 81-85.
- Huang, W., Lin, Y. S., McConn II, D. J., Calamia, J. C., Totah, R. A., Isoherranen, N., Glodowski, M., Thummel, K. E., "Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism", en *Drug Metabolism and Disposition*, 32, 2004, pp. 1434-1445.
- Klotz, U., "The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs. Pharmacokinetics and therapeutic implications", en *Clin Pharmacokinetics*, 46 (4), 2007, pp. 271-279.
- Lin, J. H., "Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein", en *Advanced drug delivery reviews*, 55, 2003, pp. 53-81.

Piqué, J. M., Feu, F., de Prada, G., Röhss, K., Hasselgren, G., "Pharmacokinetics of Omeprazole given by continuous intravenous infusion to patients with varying degrees of hepatic dysfunction", en *Clin Pharmacokinet*, 41 (12), 2002, pp. 999-1004.

Strayer, L., *Bioquímica*, 2ª ed., Ed. Reverté, Universidad de Standford, 1982, pp. 101-105.

Excreción renal

Doménech, J., Martínez, J., Plá, J. M., *Biofarmacia y Farmacocinética volumen II Biofarmacia*, Síntesis, 1998, pp. 553-565.

Parte II:

Aspectos Cuantitativos

Capítulo 1

Ingreso instantáneo de fármacos. Modelo monocompartmental.

La farmacocinética estudia el devenir del fármaco en el organismo teniendo como objetivo alcanzar un tratamiento medicamentoso que sea seguro y eficaz.

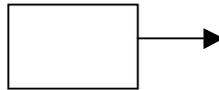
En el caso de tratamientos crónicos, se deberá determinar cuál es la dosis a administrar por determinada vía y cuál debe ser el intervalo de tiempo entre administraciones consecutivas.

Para definir el tratamiento medicamentoso adecuado, la farmacocinética hace uso de *modelos farmacocinéticos*, que mediante análisis matemático, por un lado explican las observaciones clínicas y ayudan a predecir velocidades y concentraciones del fármaco en fluidos y compartimientos.

Los compartimientos de estos modelos necesariamente no se relacionan con espacios, órganos, o fluidos realmente presentes en el cuerpo humano, por lo tanto un compartimiento es un espacio en donde las concentraciones del fármaco están en equilibrio entre los distintos sitios fisiológicos que lo constituyen.

Modelo monocompartmental

Se puede representar para algunos fármacos al organismo como un *modelo monocompartmental*. En estos casos se considera al organismo como un único sitio donde todas las concentraciones de una sustancia o fármaco dado, están en equilibrio, desde donde egresa o se transfiere hacia el exterior.



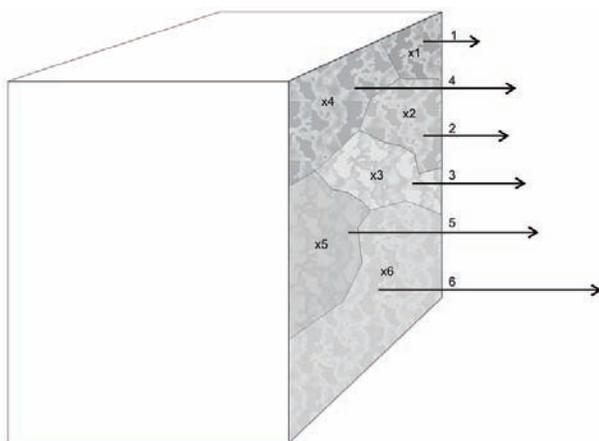
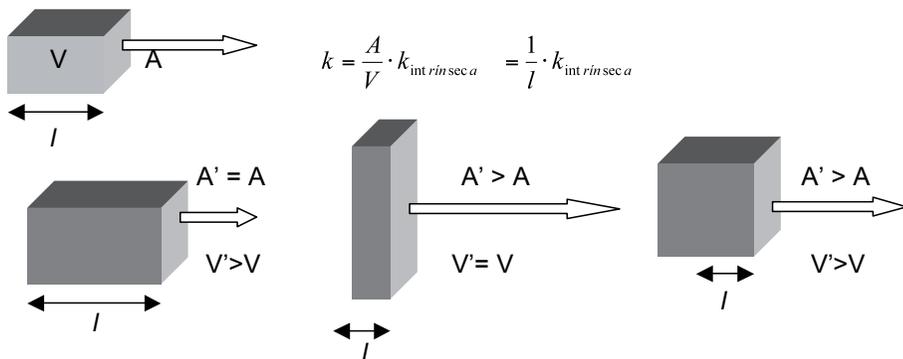
De esta forma, la “salida” desde ese compartimiento puede ser constante, dependiente de la cantidad que haya en el interior, o dependiente de la cantidad interior y del mecanismo de la transferencia. Esto se puede representar cinéticamente como un egreso de orden cero, de primer orden o con cinética saturable de Michaelis-Menten, respectivamente.

- Egreso de primer orden: $\frac{dx}{dt} = -k \cdot x$

- Michaelis-Menten: $\frac{dx}{dt} = \frac{-v_{m\acute{a}x} \cdot C}{K_m + C} = \frac{-v_{m\acute{a}x}}{K_M + x} \cdot x = \begin{cases} \frac{-v_{m\acute{a}x}}{K_M} \cdot x & x \ll K_M \\ -v_{m\acute{a}x} & x \gg K_M \end{cases}$

- Orden cero: $\frac{dx}{dt} = -k_0$

Se supone un modelo monocompartmental. El compartimiento presenta un volumen V , un área de salida hacia el exterior A y una profundidad l . En todo momento la transferencia referirá al volumen, profundidad y área de salida del compartimiento. Suponiendo una constante intrínseca de valor k , las variaciones en estas tres dimensiones afectarán la salida según:



Un compartimento farmacocinético está constituido por distintas zonas que individualmente contribuyen a la salida hacia el exterior. La figura (cubo grande) representa el caso en que la transferencia procede a través de un área fragmentada en 6 componentes cuyos mecanismos de transporte son diferentes. También aplica el caso en que la salida del compartimento procede por superficies distantes entre sí. En todo momento la cantidad de fármaco presente en el compartimento es X (en unidad de masa). La cantidad de fármaco que ha sido eliminado del compartimento se representa por E (en unidad de masa). Suponiendo cinéticas de 1^{er} orden, cada una de las 6 zonas integrantes de la macrosuperficie de transferencia presentará su propia k_i . La velocidad total de salida será:

$$\frac{dx}{dt} = - \left[\sum_{i=1}^6 k_i \right] \cdot x = - k \cdot x$$

Clearance (CL)

$$\frac{dE}{dt} = k \cdot x \quad \therefore \quad E(t) = \int_0^t k \cdot x(t) = \sum_{i=1}^6 \int_0^t k_i \cdot x = \int_0^t k \cdot V \cdot C(t) = \sum_{i=1}^6 E_i(t)$$

Se denomina **clearance (CL)**, al cociente entre la velocidad de eliminación y la concentración del compartimento.

$$\frac{dE/dt}{C} \equiv CL \quad \therefore \quad CL = k \cdot V = \left[\sum_{i=1}^6 k_i \right] \cdot V = \sum_{i=1}^6 CL_i$$

Los clearances para cada ruta de eliminación son aditivos. Si la cinética de eliminación es de 1^{er} orden, las constantes de eliminación también son aditivas.

La semivida de eliminación refiere al tiempo requerido para que la concentración se reduzca a la mitad, entonces:

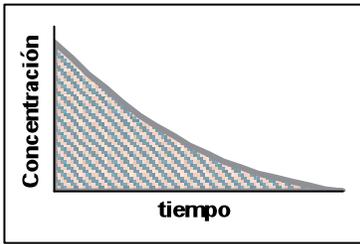
$$\frac{dx}{x} = -k \cdot dt \therefore \int_0^t \frac{\partial x}{x} = \int_0^t -k \cdot dt$$

$$\ln x(t) - \ln x(0) = -k(t-0) \Rightarrow x(t) = x(0)e^{-kt} \therefore C(t) = C(0) \cdot e^{-kt}$$

$$\text{Si } x(t) = \frac{1}{2}x(0) \therefore t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k} = t_{1/2}$$

Área bajo la Curva (AUC)

Sea el ingreso de un fármaco a una dosis dada por determinada vía de administración, la evolución de sus concentraciones a lo largo del tiempo estará descrita por la expresión $C=C(t)$. El área bajo la curva (AUC) desde el ingreso hasta tiempo infinito es un parámetro farmacocinético fundamental.



$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) \cdot dt$$

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) \cdot dt = \int_0^{C(0)} t(C) \cdot dC$$

Tiempo Medio de Residencia (MRT)

El tiempo medio de residencia viene de aplicar a la curva de $C(t)$ el test de momentos estadísticos. Es el tiempo en el que el 63% de las moléculas transitan por ese compartimiento.

$$AUC_0^{\infty} = \int_0^{\infty} C(t) \cdot dt = \frac{x(0)}{k \cdot V} = \frac{x(0)}{CL} = \frac{C(0)}{k}$$

$$MRT = \frac{AUC_0^{\infty}}{AUC_0^{\infty}} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C(t) \cdot dt}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt} = \frac{C(0)/k^2}{C(0)/k} = \frac{1}{k} = MRT$$

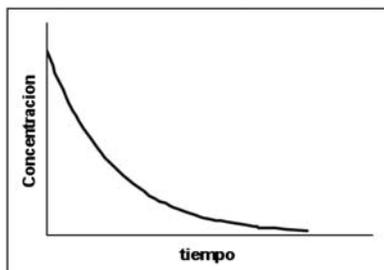
Siendo AUC el área bajo la curva en la gráfica tC vs. t .

Administración instantánea de una dosis D a tiempo cero

Suponiendo la administración de un fármaco por vía intravenosa y en bolo (IV, bolo), toda la dosis ingresa de forma inmediata en el primer instante.

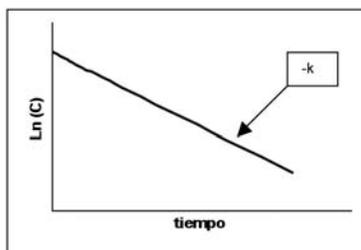


Para una administración IV, bolo, la representación de las concentraciones en función del tiempo es de acuerdo al perfil que se muestra a continuación, para un modelo monocompartimental.



$$C = C(0) \cdot e^{-kt}$$

Toda la dosis es ingresada en el primer instante, a tiempos posteriores las concentraciones solo descienden, por lo tanto la cantidad inicial $x(0)$, es la dosis. Si se linealiza la expresión anterior, la representación es la siguiente:

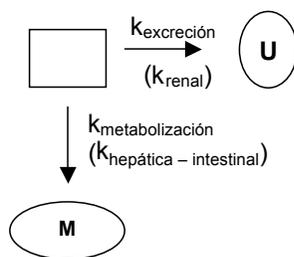


$$\ln C = \ln C(0) - kt$$

En este caso con eliminación de 1^{er} orden, la representación del $\ln C$ vs. t , es una recta con pendiente $-k$ y ordenada en el origen $\ln C(0)$ como se muestra en la Gráfica 1.2.

Se supone ahora que la eliminación transcurre por medio de 2 mecanismos: excreción renal y metabolización.

Hay un compartimiento externo donde se recibe la cantidad de fármaco excretado por vía renal (U); otro compartimiento externo recibe la cantidad del fármaco que ha sido metabolizada tanto por vía hepática como por vía intestinal (M).



Las ecuaciones que describen ambos procesos son las que se muestran a continuación, siendo CL_R y k_R el clearance y la constante de excreción renal, y CL_{HI} y k_{NR} el clearance y la constante de 1^{er} orden no renales vinculadas a la biotransformación.

$$U(t) = CL_R \int_0^t C(t) dt = k_R \cdot V \int_0^t C(t) dt$$

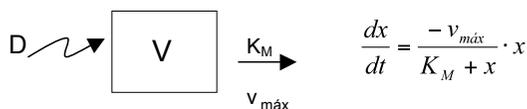
$$M(t) = CL_{NR} \int_0^t C(t) dt = k_{NR} \cdot V \int_0^t C(t) dt$$

Esto determina que la ecuación que describe el proceso tenga la forma:

$$C = C(0) \cdot e^{-(k_{exc} + k_{met})t}$$

El estudiante está en este momento en condiciones de resolver el Problema 1.1.

Si en lugar de una eliminación de 1^{er} orden, ésta responde a una cinética de tipo Michaelis-Menten en un modelo monocompartimental, el esquema es el siguiente:



La expresión de la cantidad de fármaco x en función del tiempo como $x = f(t)$, es una ecuación sin solución explícita. Se puede llegar a una expresión del tiempo en función de la cantidad del fármaco trabajando sobre el inverso de la ecuación de Michaelis-Menten e integrando, entonces

$$\frac{dt}{dx} = \frac{-K_M}{v_{\text{máx}} \cdot x} - \frac{1}{v_{\text{máx}}}$$

$$\int_0^t dt = \int_{x(0)}^{x(t)} \left(\frac{-K_M}{v_{\text{máx}} \cdot x} - \frac{dx}{v_{\text{máx}}} \right)$$

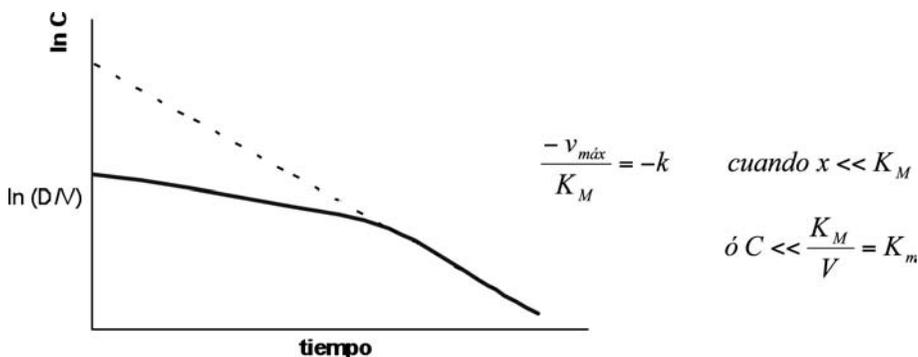
$$t - 0 = \frac{K_M}{v_{\text{máx}}} \cdot [\ln x(0) - \ln x(t)] + \frac{[x(0) - x(t)]}{v_{\text{máx}}}$$

Siendo $x = C \cdot V$, por lo que

$$t = \frac{K_M}{v_{\text{máx}}} \cdot \ln \left[\frac{C(0)}{C(t)} \right] + [C(0) - C(t)] \cdot \frac{V}{v_{\text{máx}}}$$

Despejando $\ln C$ de la ecuación anterior, se obtiene

$$\ln C = \frac{[C(0) - C]}{\left(\frac{K_M}{V} \right)} + \ln C(0) - \left(\frac{v_{\text{máx}}}{K_M} \right) \cdot t$$



Si el proceso es de Michaelis-Menten, cuando $C(0)$ no $\ll K_m$, la ordenada en el origen de un gráfico $\ln C$ vs. t , subestima el volumen V .

Es como si $k = \frac{v_{m\acute{a}x}}{K_m + x(t)}$ variara con el tiempo tomando cada vez más altos valores debido a la reducción de $x(t)$.

En este tipo de cinética no se puede definir un valor de semivida de eliminación ($t_{1/2}$). Tampoco un valor del clearance, dado que $CL = \frac{v_{m\acute{a}x}}{K_m + C}$ aumenta en el transcurso del tiempo.

Para calcular el área bajo la curva se integra la función entre los límites de la variable (normalmente C es la función y t la variable). Sin embargo en este caso se vio que para poder relacionar el tiempo con la concentración, la función es el tiempo y la variable es la concentración. Pues bien, para el cálculo de un área el resultado no cambia al invertir los ejes. Entonces:

$$\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt = \int_{C(0)}^0 t(C) \cdot dC$$

De la función derivada se tiene que:

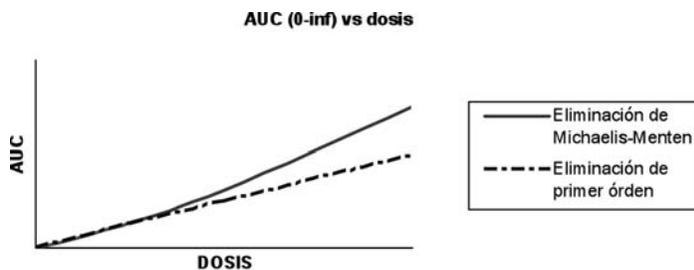
$$\frac{dC}{dt} = \frac{-v_{m\acute{a}x}/V}{K_m + C} \cdot C$$

$$\int_{C_0}^0 \frac{-K_m}{v_{m\acute{a}x}/V} \cdot dC - \frac{C \cdot dC}{v_{m\acute{a}x}/V} = \int_0^{\infty} C \cdot dt = AUC$$

$$AUC = \frac{K_m \cdot C(0)}{v_{m\acute{a}x}/V} + \frac{C(0)^2}{2 \cdot v_{m\acute{a}x}/V} = \frac{D}{v_{m\acute{a}x}} \cdot \left[K_m + \frac{C(0)}{2} \right]$$

$$AUC = \frac{K_m \cdot D}{v_{m\acute{a}x}} + \frac{D^2}{2 \cdot V \cdot v_{m\acute{a}x}}$$

La dependencia de AUC con la dosis es del tipo parabólico. En la gráfica siguiente se comparan las áreas bajo la curva según el tipo de eliminación.



En una cinética de eliminación de Michaelis-Menten cuando $C \ll K_m$, la ecuación de velocidad se simplifica a:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-v_{m\acute{a}x}/V}{K_m} \cdot C$$

Reordenando e integrando:

$$\int_{C_0}^0 \frac{K_m}{v_{m\acute{a}x} / V} \cdot dC = \int_0^{\infty} C \cdot dt$$

$$\frac{K_m \cdot C_0}{v_{m\acute{a}x} / V} = \frac{K_M \cdot D / V}{v_{m\acute{a}x}} = \frac{D}{\frac{v_{m\acute{a}x}}{K_M} \cdot V} = \frac{D}{CL}$$

Se llega a la misma expresi3n vista anteriormente para cin3tica de primer orden:

$$AUC = \frac{D}{CL}$$

Cuando $C \ll K_m$ se origina una expresi3n de AUC que depende linealmente con la dosis, e inversamente proporcional con el clearance.

En resumen, la relaci3n entre AUC y la dosis D, depende de la concentraci3n que se alcanza luego de la administraci3n. Relaci3n lineal, si C en todo el intervalo de dosis se mantiene mucho menor que K_m (cin3tica de primer orden). Relaci3n no lineal, en la medida que C alcanza valores cercanos a la K_m o superiores (cin3tica de Michaelis-Menten).

El estudiante est3 en este momento en condiciones de resolver el Problema 1.2.

Capítulo 2.

Ingreso no instantáneo de fármacos. Modelo monocompartimental

Se dispone de un fármaco “X” que se administra por medio de **perfusión intravenosa (PIV)** con una **velocidad de ingreso** que se simboliza como k_0 . Como k_0 es cantidad de fármaco que entra al sistema en el tiempo, sus unidades son de masa/tiempo (p.ej. mg/h); refiere a la indicación médica y en todo momento es independiente del paciente.

A diferencia de la administración IV en bolo, en la PIV la dosis va entrando paulatinamente en el sistema, siempre a velocidad constante. Cuando se instala la PIV, a tiempo $t=0$ la cantidad es cero (en IV bolo toda la dosis es ingresada en el primer instante). A tiempos posteriores la cantidad ingresada de fármaco por medio de la PIV dependerá del valor de k_0 y del tiempo transcurrido, siendo independiente de cualquier otra condición del sistema.

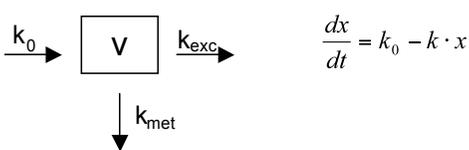
A medida que el fármaco ingresa al organismo por la vena, va distribuyéndose en el torrente sanguíneo, alcanzando todos los órganos y tejidos, y sufrirá los procesos de excreción y de biotransformación. Por lo tanto en forma simultánea a su ingreso, el fármaco va abandonando el sistema, ya sea en forma inalterada (excreción) o como metabolito (biotransformación).

Si k_0 se suspende a partir de un tiempo **T** llamado **tiempo de corte**, la dosis total ingresada refiere exclusivamente al período transcurrido desde la instalación de la PIV, o sea $t=0$ hasta ese $t=T$. A tiempos posteriores a T, ya no ingresará más fármaco, pero los procesos de distribución, excreción y metabolismo prosiguen. No hay más ingreso de fármaco a $t > T$, se desconectó el circuito que vinculaba la vena del paciente con la solución intravenosa parenteral conteniendo el fármaco.

Si se supone que un fármaco presenta una farmacocinética que se ajusta a un modelo de un solo compartimiento y que se administra por medio de una PIV, se necesita la expresión matemática que describa la cantidad “x” en el sistema en función del tiempo como “x(t)”, o mejor aún si se conoce el volumen del compartimiento, la expresión “C(t)”.

Dado un modelo para determinado fármaco que ingresa por determinada vía, hacer el balance de masa significa situarse en cada compartimiento y analizar los procesos de ingreso y egreso. En una administración intravenosa habrá tantas ecuaciones de balance de masa como compartimientos tenga el modelo. Una consideración importante es recordar para cada compartimiento cuáles son las condiciones iniciales, o sea cuánto valen las cantidades (o concentraciones) en el primer instante de la administración, o sea cuando $t=0$.

El modelo monocompartimental para este caso (**M1C-PIV**) y el balance de masa se detallan a continuación.



Este tipo de ecuación diferencial se puede resolver fácilmente por medio de la Transformada de Laplace. La Transformada de Laplace de una función continua “f(t)” se simboliza como L(f(t)). Su definición y propiedades se muestran a continuación:

Transformada de Laplace: $\int_0^t e^{-st} \cdot f(t) \equiv L(f(t))$

$$L(x) = \int_0^t e^{-st} \cdot x(t)$$

$$L(kx) = k \cdot L(x(t))$$

$$L(k_0) = \int_0^t e^{-st} \cdot k_0 = \frac{k_0}{s} \cdot (1 - e^{-st})$$

$$L\left(\frac{dx}{dt}\right) = \int_0^t e^{-st} \cdot \frac{dx}{dt} = e^{-st} \cdot x(t) \Big|_0^t + \int_0^t s \cdot e^{-st} \cdot x(t) = s \cdot L(x(t)) + e^{-st} \cdot (x(t)) - x(0)$$

Como la función x(t) es continua, la integral es desde 0 a ∞, al igual que dx / dt.

Volviendo al M1C PIV, se debe recordar que la función de entrada k₀ puede ser continua o interrumpirse a t = T. Resolviendo se llega a la expresión L(x):

$$s \cdot L(x) - x(0) = \underbrace{\frac{k_0 \cdot (1 - e^{-st})}{s}}_{= 0} - k \cdot L(x) \Rightarrow L(x) = \frac{k_0 \cdot (1 - e^{-st})}{s \cdot (s + k)}$$

A los efectos de antitransformar y obtener la buscada función x(t), la expresión final de la transformada L(x) deberá tener en su denominador un polinomio factorado. La antitransformada origina x(t) según:

$$x = \frac{k_0 \cdot (1 - e^{-kt})}{-k} \cdot e^{-kt} + \underbrace{\frac{k_0 \cdot (1 - e^{-0t})}{k}}_{= 0} \cdot e^{+0t}$$

Toda vez que se instala una PIV se presentan dos situaciones distintas, ya sea que se corte la perfusión o que se mantenga hasta llegar al estado estacionario.

En teoría el estado estacionario como situación de equilibrio dinámico, sólo es alcanzable a tiempo infinito. En la práctica se supone que se llega al 99% del estado estacionario una vez transcurridas siete semividas de eliminación desde el comienzo de la administración.

Si la PIV se interrumpe antes de alcanzar el estado estacionario, las concentraciones del fármaco obedecen a dos expresiones matemáticas: una ecuación para el período de tiempo comprendido entre la instalación de la PIV y el tiempo de corte, y otra para aquellos tiempos superiores al tiempo de corte.

La expresión de C(t), en la PIV interrumpida a t=T antes de llegar al estado estacionario, y para tiempos comprendidos entre el inicio de la perfusión y el tiempo de corte, es:

$$C = \frac{k_0 \cdot (1 - e^{-kt}) \cdot e^{-kt}}{(-k) \cdot V} \quad 0 \leq t \leq T$$

PIV interrumpida antes de llegar al estado estacionario, tiempos anteriores a T

Si no hay interrupción de k₀ (PIV constante) y prosigue el ingreso de fármaco hasta t = ∞ se obtiene:

$$C = \frac{k_0 \cdot (1 - e^{-kt})}{k \cdot V}$$

PIV constante

que resulta de mantener indefinidamente la fórmula anterior, o lo que es lo mismo de hacer que $L(k_0) = \frac{k_0}{s}$

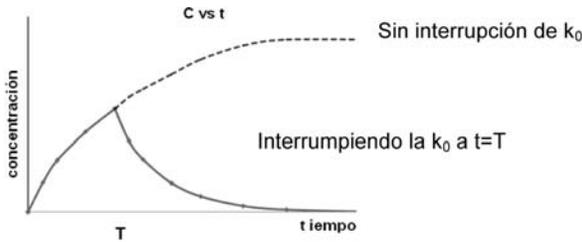
Retomando el caso de la perfusión interrumpida, para tiempos mayores al tiempo de corte (T), la función C(t) resulta:

$$C = \frac{k_0 \cdot (1 - e^{-kT}) \cdot e^{-kt}}{(-k) \cdot V} \quad t \geq T$$

PIV interrumpida antes de llegar al estado estacionario, tiempos posteriores a T

Se originan perfiles de las curvas de concentración tiempo diferentes según la situación sea de PIV constante llegando al estado estacionario, o PIV interrumpida a un tiempo T antes de alcanzar el estado estacionario.

La gráfica siguiente ilustra el perfil de una PIV interrumpida antes de alcanzar el estado estacionario.



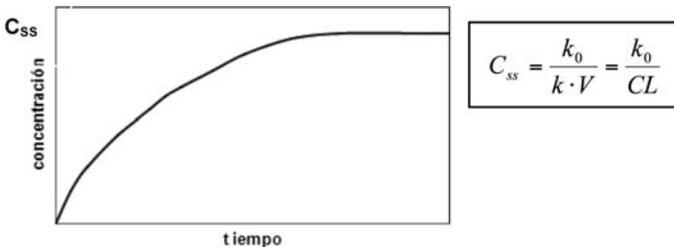
Si la PIV se mantiene constante, sin interrupciones, se alcanza el estado estacionario. Este hecho ocurre a $t \rightarrow \infty$.

En el estado estacionario se cumple que $\frac{dx}{dt} = 0$.

La concentración llega al valor máximo, el correspondiente al estado estacionario y permanece en ese valor, mientras perdura la PIV constante.

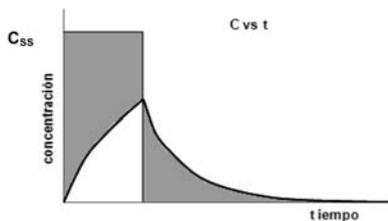
La gráfica se muestra a continuación.

El valor de la concentración en estado estacionario es un parámetro importante



$$C_{ss} = \frac{k_0}{k \cdot V} = \frac{k_0}{CL}$$

Volviendo a la PIV interrumpida a tiempo T, existe una relación de áreas. Las zonas de la gráfica sombreadas son iguales, lo que se demuestra a continuación.



$$AUC_0^\infty = AUC_0^T + AUC_T^\infty$$

$$AUC_0^T = \frac{k_0 \cdot T}{k \cdot V} - \frac{k_0 \cdot e^{-kT}}{-k \cdot k \cdot V} + \frac{k_0}{-k \cdot k \cdot V}$$

$$AUC_T^\infty = \frac{k_0 \cdot e^{-kt}}{-k \cdot k \cdot V} - \frac{k_0}{-k \cdot k \cdot V}$$

$$AUC_0^\infty = \frac{k_0 T}{k \cdot V} = \frac{k_0 T}{CL} = \frac{Dosis}{CL} = C_{ss} \cdot T$$

El estudiante está en este momento en condiciones de resolver el Problema 2.1.

En la primera semana se abordó la administración IV bolo. En la primera parte de esta semana se trató la administración por PIV interrumpida o continua, siempre en un modelo monocompartimental.

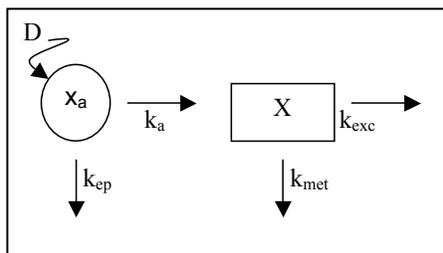
Cuando se trata de una *administración extravasal*, el fármaco no ingresa directamente al torrente sanguíneo. La dosis “D” hace su entrada en un compartimiento externo a partir del cual puede relacionarse con el compartimiento de este modelo monocompartimental por medio de un proceso de absorción.

A los efectos de desarrollar el modelo de administración extravasal se supone una cinética de absorción de primer orden, gobernada por una constante k_a .

Es necesario aclarar que para este tipo de administración extravasal existe la posibilidad de una pérdida de fármaco bajo la forma de eliminación presistémica. Este conjunto de procesos se simbolizan como una salida de fármaco desde el compartimiento externo de absorción, con una constante global presistémica simbolizada por k_{ep} .

El fármaco que se pierde por este mecanismo no tiene la posibilidad de ingresar como fármaco inalterado al sistema, perdiéndose antes de llegar a circular y distribuirse.

Las ecuaciones de balance de masa son distintas porque el modelo ya no es el mismo visto para la administración intravasal. Pero el proceso matemático es el mismo: se realiza el balance de masa, se establecen las condiciones iniciales, se transforman las ecuaciones del balance de masa por Laplace, se procede a despejar la expresión de $L(x)$ con un polinomio factorado en el denominador, se antitransforma para llegar a $x(t)$. Para llegar a $C(t)$ se deberá dividir entre el volumen V la expresión encontrada de $x(t)$. Las condiciones iniciales determinan que $x_a(0) = D$, que es el valor de la dosis administrada y que $x(0) = 0$



$$\frac{dx_a}{dt} = -(k_a + k_{ep}) \cdot x_a$$

$$\frac{dx}{dt} = k_a x_a - k \cdot x$$

$$s \cdot L(x_a) - D = -k_{epa} \cdot L(x_a)$$

$$L(x_a) = \frac{D}{(s + k_{epa})} \quad \left(\begin{array}{l} k_{epa} = k_{ep} + k_a \\ k = k_{exc} + k_{met} \end{array} \right)$$

$$s \cdot L(x) - 0 = k_a \cdot L(x_a) - k \cdot L(x)$$

$$L(x) = \frac{k_a \cdot L(x_a)}{(s + k)} = \frac{k_a \cdot D}{(s + k_{epa}) \cdot (s + k)}$$

El proceso de absorción puede ser continuo o puede verse interrumpido abruptamente. Si el proceso de absorción se interrumpe a $t = T$ ($k_a = 0$) y dado que:

$$L(k_a \cdot x_a) = k_a \int_0^t e^{-st} \cdot D \cdot e^{-k_{epa}t} = k_a \cdot \left[\frac{D \cdot e^{-(s+k_{epa})t}}{-(s+k_{epa})} \right]_0^t = \frac{k_a \cdot D}{(s+k_{epa})} \cdot [1 - e^{-(s+k_{epa})t}]$$

$$L(x) = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-(s+k_{epa})t}]}{(s+k_{epa}) \cdot (s+k)}$$

$$C = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-(k_{epa}-k)t}] \cdot e^{-kt}}{V \cdot (k_{epa} - k)}$$

$$C = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-(k_{epa}+k_{epa})t}] \cdot e^{-k_{epa}t}}{V \cdot (k - k_{epa})} + \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-(k+k_{epa})t}] \cdot e^{-kt}}{V \cdot (k_{epa} - k)}$$

Al igual que en la PIV interrumpida, se tendrá aquí una situación previa al tiempo T donde se corta el proceso de entrega del fármaco, y otra a tiempos posteriores.

Para $0 \leq t \leq T$ la ecuación es la siguiente:

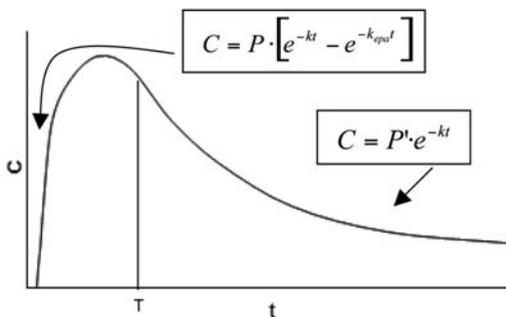
$$C = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [e^{-kt} - e^{-k_{epa}t}] \quad \text{Absorción interrumpida a } t=T, \text{ tiempos anteriores a } T.$$

Para tiempos superiores a T se deben resolver las ecuaciones atendiendo al hecho que a $t=T$ hay una cantidad de fármaco en el compartimiento, que no es cero.

Para $t \geq T$ la ecuación es:

$$C = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [e^{-kt} - e^{-(k_{epa}-k)T} \cdot e^{-kt}] = \frac{k_a \cdot D \cdot e^{-kt}}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [1 - e^{-(k_{epa}-k)T}] \quad \text{Absorción interrumpida a } t=T, \text{ tiempos posteriores a } T.$$

El perfil de concentración en el único compartimiento del sistema es:



$$P = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)}$$

$$P' = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-(k_{epa} - k)T}]}{V \cdot (k_{epa} - k)}$$

La situación analizada anteriormente corresponde a un proceso interrumpido a $t = T$. Si por el contrario este proceso prosigue en forma continua, a $T = \infty$ (no interrupción del proceso de absorción), la ecuación $C(t)$ es la tradicionalmente conocida, biexponencial, ya vista para $0 \leq t \leq T$.

Si $T \neq \infty$ (se interrumpe la entrada), y $t = T + t' \Rightarrow$ para $t \geq T$, se obtiene que:

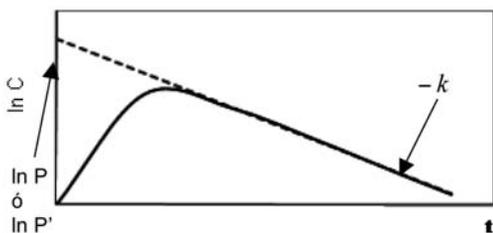
$$C = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [1 - e^{-(k_{epa} - k)T}] \cdot e^{-k(T+t')} = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [e^{-kT} \cdot e^{-kt'} - e^{-(k_{epa}T + kT - kT - kt')}]$$

$$C = \frac{k_a \cdot D}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot [e^{-kT} \cdot e^{-kt'} - e^{-k_{epa}T} \cdot e^{-kt'}]$$

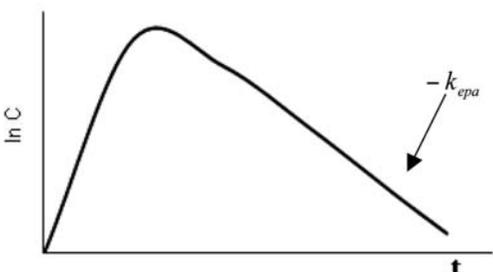
$$C = \frac{k_a \cdot D \cdot [e^{-kT} - e^{-k_{epa}T}]}{V \cdot (k_{epa} - k)} \cdot e^{-kt'}$$

lo cual significa que la concentración alcanzada en el organismo al final del proceso, decae monoexponencialmente según k , computando el tiempo de decaimiento desde el instante T : $t' = t - T$.

si $T = \infty$ o $T \neq \infty$, con $k_{epa} > k$

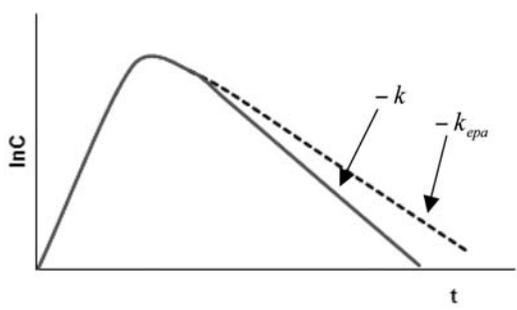


Si $T = \infty$ y $k > k_{epa}$



Porque el término $P' \cdot e^{-kt}$ se hace despreciable frente al término $P \cdot e^{-k_{epa}t}$. Para mejor cumplimiento debe ser $k \gg k_{epa}$.

Si $T \neq \infty$ y $k > k_{epa}$.



Porque el término $P \cdot e^{-kt}$ resta como único proceso vigente en el compartimiento organismo, al interrumpirse el ingreso de k_a .

Un parámetro fundamental es el área bajo la curva. La expresión correspondiente se muestra a continuación:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty C = \int_0^\infty P \cdot [e^{-kt} - e^{-k_{epa}t}] = \frac{k_a \cdot D \cdot (k_{epa} - k)}{V \cdot (k_{epa} - k) \cdot k_{epa} \cdot k} = \frac{FD}{CL}$$

Aquí aparece otro parámetro de la absorción igualmente importante que es el factor de biodisponibilidad "F".

$$F = \frac{k_a}{k_a + k_{ep}} = \frac{k_a}{k_{epa}}$$

El área bajo la curva se puede obtener por integración de la ecuación C(t) en función del tiempo. Pero si se dispone con anterioridad de la expresión de la L(x), haciendo el límite

de L(x) cuando $s \rightarrow 0$ en $\frac{L(x)}{V}$ se arriba al mismo resultado y es una forma más rápida de hallar el área bajo la curva.

Cuando la absorción es interrumpida en $t = T$, la integral origina una expresión dependiente de varias variables, como se muestra seguidamente

$$AUC_0^\infty = \int_0^T C + \int_T^\infty C = \int_0^T P \cdot [e^{-kt} - e^{-k_a t}] + \int_T^\infty P \cdot e^{-kt} = \frac{L(x)}{V} = f(V, D, k_a, k_{epa}, k, s, t)$$

Para $s = 0$ y $t = T$

$$AUC_0^\infty = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-k_{epa}T}]}{k_{epa} \cdot k \cdot V}$$

Esta ecuación general muestra varios aspectos:

$D \cdot [1 - e^{-k_{epa}T}]$: es la dosis que estuvo apta para absorberse

$\frac{k_a}{k_{epa}}$: representa la fracción de dosis que efectivamente se absorbió

$k \cdot V$: es la ya conocida expresión del clearance de eliminación

El tiempo medio de residencia ya fue definido como $MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot k}{\int_0^{\infty} C}$

y puede demostrarse que $MRT = \frac{1}{k_{epa}} + \frac{1}{k}$

Lo cual significa que si la eliminación presistémica no ocurriera:

$$MRT = \frac{1}{k_a} + \frac{1}{k} > \frac{1}{k_{epa}} + \frac{1}{k} > \frac{1}{k}$$

Surge una pregunta a esta altura de la deducción: ¿Cómo trabajar una situación donde se interrumpe la eliminación presistémica a $t=T$?

En este caso no se suspende el ingreso de fármaco ya que k_a sigue vigente y por lo tanto no se aplica eliminar monoexponencialmente lo que hasta T se obtuvo como concentración.

Es una situación donde tras caer monoexponencialmente lo que hasta T se obtuvo, debe sumarse una nueva entrada, sin eliminación presistémica del remanente de dosis.

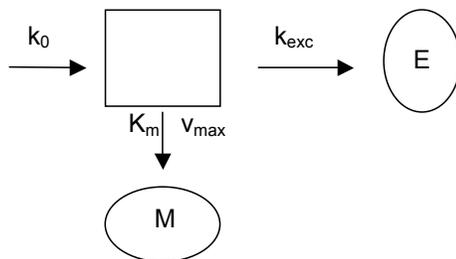
Si $t \geq T$ $t = T + t'$

$$C = \frac{k_a \cdot D \cdot [e^{-kT} - e^{-k_{epa}T}] \cdot e^{-kt'}}{V \cdot (k_{epa} - k)} + \frac{k_a \cdot D \cdot e^{-k_{epa}T}}{V \cdot (k_a - k)} \cdot [e^{-kt'} - e^{-k_a t'}]$$

$$AUC_0^{\infty} = \frac{k_a \cdot D \cdot [1 - e^{-k_{epa}T}]}{k_{epa} \cdot k \cdot V} + \frac{D \cdot e^{-k_{epa}T}}{k \cdot V}$$

El estudiante está en este momento en condiciones de resolver el Problema 2.2.

Se plantea ahora este modelo, con ingreso por medio de una perfusión a velocidad k_0 y con dos rutas de eliminación. Una vía cumple cinética de primer orden y la otra ruta presenta una cinética de Michaelis-Menten.



Cuando se alcanza el estado estacionario $dx/dt = 0$.

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - k_{exc} \cdot x - \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot x}{K_m \cdot V + x}$$

$$0 = k_0 - k_{exc} \cdot x_{ss} - \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot x_{ss}}{K_m \cdot V + x_{ss}}$$

$$0 = k_0 - CL_{exc} \cdot C_{ss} - \frac{v_{m\acute{a}x} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$k_0 \cdot K_m + k_0 \cdot C_{ss} = CL_{exc} \cdot K_m \cdot C_{ss} + CL_{exc} \cdot C_{ss}^2 + v_{m\acute{a}x} \cdot C_{ss}$$

$$\underbrace{CL_{exc} \cdot C_{ss}^2}_{a} + \underbrace{(CL_{exc} \cdot K_m + v_{m\acute{a}x} - k_0) \cdot C_{ss}}_{b} - \underbrace{k_0 \cdot K_m}_{c} = 0$$

Se obtiene un polinomio de segundo grado en C_{ss}

$$C_{ss} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4 \cdot a \cdot c}}{2 \cdot a}$$

Resulta interesante encontrar la relación de las cantidades de fármaco recuperado intercambiado por la ruta de excreción y la correspondiente a la cinética de Michaelis-Menten, y su dependencia con la k_0

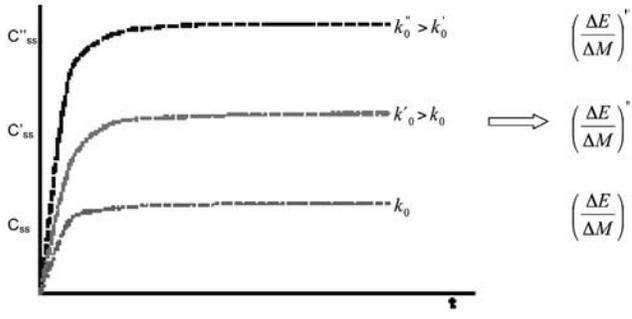
$$\int_{t_{1ss}}^{t_{2ss}} \frac{dE}{dt} = \Delta E_{ss}(\Delta t) \quad \text{idem para } \Delta M_{ss}(\Delta t)$$

El cociente $\left(\frac{\Delta E}{\Delta M}\right)_{\Delta t_{ss}}$ aumenta a medida que k_0 aumenta, debido a que en la medida que el clearance metabólico decrece, el clearance de excreción se mantiene constante.

$$\left(\frac{\Delta E}{\Delta M}\right)_{ss} = \frac{CL_{exc} \cdot \int_{t_1}^{t_2} C_{ss}}{\int_{t_1}^{t_2} \frac{v_{m\acute{a}x}}{k_m + C_{ss}} \cdot C_{ss}} = \frac{CL_{exc} \cdot C_{ss} \cdot \Delta t}{\left(\frac{v_{m\acute{a}x}}{k_m + C_{ss}}\right) \cdot C_{ss} \cdot \Delta t}$$

$$\left(\frac{\Delta E}{\Delta M}\right)_{ss} = \frac{CL_{exc} \cdot (k_m + C_{ss})}{v_{m\acute{a}x}}$$

Para distintas k_0 se obtienen distintas C_{ss} y distintos cocientes de cantidades eliminadas, excretadas.

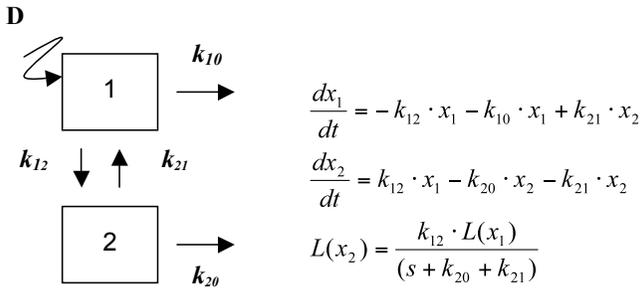


Capítulo 3. Modelo bicompartimental

El modelo bicompartimental más aplicado en la farmacocinética elimina el fármaco desde el compartimiento 1 exclusivamente.

Seguidamente se pasa al abordaje del modelo bicompartimental, con eliminación desde ambos compartimientos (situación general), que podrá simplificarse cuando corresponda a una eliminación exclusiva desde el compartimiento 1 (situación particular, $k_{20}=0$), que es la más corriente.

Ecuaciones de balance de masa:



Para resolver este sistema de ecuaciones con transformadas de Laplace hay que tener presente las **condiciones iniciales**: $x_1(0) = D$; $x_2(0) = 0$

Se deberá posteriormente trabajar resolviendo el sistema de ecuaciones 2×2 , con un polinomio $P(s)$ de segundo grado $P(s) = as^2 + bs + c$ en el denominador de $L(x_1)$ y de $L(x_2)$, que deberá estar factorado, siendo sus **raíces** $(-\alpha)$ y $(-\beta)$. Por definición se considera que $\alpha > \beta$.

Deberá tenerse presente que las raíces de este polinomio multiplicadas y sumadas guardan relación con los coeficientes **a**, **b** y **c** del $P(s)$, de acuerdo a las propiedades de las raíces de un polinomio de segundo grado.

$$s \cdot L(x_1) - x_1(0) = -k_{12} \cdot L(x_1) - k_{10} \cdot L(x_1) + \frac{k_{21} \cdot k_{12} \cdot L(x_1)}{(s + k_{20} + k_{21})}$$

$$L(x_1) \left[\frac{s^2 + s \cdot (k_{12} + k_{10} + k_{21} + k_{20}) + k_{12} \cdot k_{20} + k_{10} \cdot (k_{20} + k_{21})}{(s + k_{20} + k_{21})} \right] = D$$

$$L(x_1) = \frac{D \cdot (s + k_{20} + k_{21})}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{12} \cdot k_{20} + k_{10} \cdot (k_{20} + k_{21})$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{10} + k_{21} + k_{20}$$

$$L(x_2) = \frac{k_{12} \cdot D}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

Las ecuaciones de estas dos transformadas así expresadas permiten obtener respectivamente, la ecuación $x_1(t)$ y $x_2(t)$ (antitransformadas).

Si V_1 y V_2 representan los valores de los volúmenes de los compartimientos 1 y 2, se puede dividiendo $x_1(t)$ y $x_2(t)$ respectivamente entre ellos arribar a la buscada expresión de $C_1(t)$ y $C_2(t)$.

$$C_1(t) = \frac{D \cdot (k_{21} + k_{20} - \alpha) \cdot e^{-\alpha t}}{V_1 \cdot (\beta - \alpha)} + \frac{D \cdot (k_{21} + k_{20} - \beta) \cdot e^{-\beta t}}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

Si se definen los coeficientes preexponenciales como:

$$P_\alpha = \frac{D \cdot (k_{21} + k_{20} - \alpha)}{V_1 \cdot (\beta - \alpha)} \quad P_\beta = \frac{D \cdot (k_{21} + k_{20} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

la ecuación pasa a ser:

$$C_1(t) = P_\alpha \cdot e^{-\alpha t} + P_\beta \cdot e^{-\beta t}$$

De forma similar se obtiene la correspondiente al compartimiento 2, pero esta expresión es más simple pues posee un único factor pre-exponencial:

$$C_2(t) = \frac{k_{12} \cdot D \cdot e^{-\alpha t}}{V_2 \cdot (\beta - \alpha)} + \frac{k_{12} \cdot D \cdot e^{-\beta t}}{V_2 \cdot (\alpha - \beta)}$$

Siendo:

$$P_2 = \frac{k_{12} \cdot D}{V_2 \cdot (\alpha - \beta)}$$

la expresión final es:

$$C_2(t) = P_2 \cdot (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

El área bajo la curva desde cero a infinito de cada una de estas ecuaciones se puede hallar o bien integrándolas respecto del tiempo entre esos límites o bien colocando $s=0$ en las ecuaciones de $L(x_1)/V_1$ y $L(x_2)/V_2$.

$$AUC_{10}^\infty = \frac{D \cdot (k_{21} + k_{20})}{[k_{12} \cdot k_{20} + k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})] \cdot V_1} = \frac{D}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20} \cdot V_1}{k_{21} + k_{20}} \right] + k_{10} \cdot V_1} = \frac{D}{CL_{120} + CL_{10}}$$

$$\text{Siendo: } CL_{120} = \frac{k_{12} \cdot k_{20} \cdot V_1}{k_{20} + k_{21}} \quad \text{y} \quad CL_{10} = k_{10} \cdot V_1$$

$$AUC_{20}^\infty = \frac{D \cdot k_{12}}{[k_{12} \cdot k_{20} + k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})] \cdot V_2} = \frac{D}{k_{20} \cdot V_2 + \frac{k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20}) \cdot V_2}{k_{12}}}$$

Esta expresión de área bajo la curva del compartimiento 2 puede reordenarse dividiendo numerador y denominador por la suma de $(k_{12} + k_{10})$, resultando:

$$AUC_{20}^\infty = \frac{\frac{k_{12}}{k_{12} + k_{10}} \cdot D}{k_{20} \cdot V_2 + \left[\frac{k_{21} \cdot k_{10}}{k_{12} + k_{10}} \right] \cdot V_2}$$

De la ecuación vista para AUC_{20}^∞ se desprenden los siguientes conceptos:

1. El área es igual a la dosis dividida por un clearance que puede ser propio del compartimiento o aparente.
2. El clearance llamado "aparente" es el resultado de dividir el clearance propio por la fracción de dosis biodisponible para el compartimiento 2.
3. En el caso de administrar la dosis en el compartimineto 1, como fue asumido en el desarrollo previamente realizado, el factor de biodisponibilidad F para el compartimiento 2, es:

$$F = \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{10}}$$

4. El clearance que caracteriza el compartimiento 2, para cualquier ingreso de la dosis, está dado por la suma: de CL_{20} y CL_{210} siendo:

$$CL_{210} = \frac{k_{21} \cdot k_{10} \cdot V_2}{k_{12} + k_{10}} \quad \text{y} \quad CL_{20} = k_{20} \cdot V_2$$

Pseudoequilibrio

Muchas veces se hace necesario conocer la relación existente entre las concentraciones de ambos compartimientos:

$$\frac{C_2(t)}{C_1(t)} = \frac{-P_2 e^{-\alpha t} + P_2 e^{-\beta t}}{P_{1\alpha} e^{-\alpha t} + P_{1\beta} e^{-\beta t}}$$

Una situación especial de pseudoequilibrio se plantea toda vez que han transcurrido 7 semividas α , ya que a partir de ese momento la contribución de la exponencial en α es insignificante y ambas ecuaciones se transforman en monoexponenciales en β . Este supuesto no es válido cuando α posee un valor aproximado al valor de β .

Cuando : $t > 7 t_{1/2,\alpha} = \frac{7 \cdot 0.693}{\alpha}$ se cumplirá que:

$$C_2 / C_1 = k_{12} / (k_{12} + k_{20} - \beta) \text{ constante}$$

Volumen de distribución

En farmacocinética volumen es el cociente masa/concentración, que rara vez coincide con el espacio físico que alberga el compartimiento o el organismo.

$$V_1 = X_1 / C_1 \quad V_2 = X_2 / C_2$$

Se desea saber la cantidad total de fármaco en el sistema $X_{Total} = X_1 + X_2$

Se define el **volumen de distribución Vd** del sistema como el cociente:

$$X_{Total} / C_1 \equiv Vd \quad \text{o sea} \quad [X_1 + X_2] / C_1 \equiv Vd$$

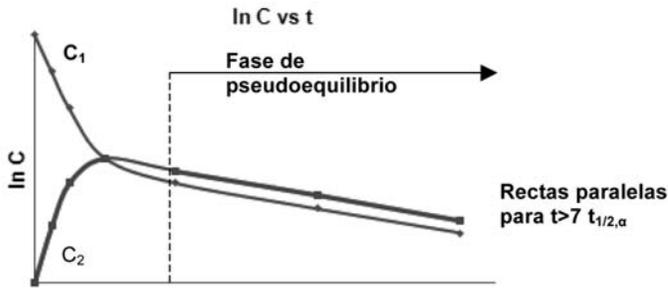
La razón por la que se considera C_1 en el denominador es porque esta concentración normalmente se corresponde con la concentración sanguínea o plasmática del fármaco, que son las que habitualmente se determinan.

Si ya han transcurrido 7 semividas α , se puede sustituir en la definición anterior las expresiones halladas de X_1 ; X_2 y C_1 , obteniéndose el llamado **volumen de distribución de fase beta**:

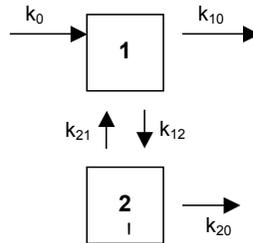
$$Vd(\beta) = \frac{D \left[\frac{k_{12}}{(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} + k_{20} - \beta)}{(\alpha - \beta)} \right]}{D \cdot (k_{21} + k_{20} - \beta) / V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

$$Vd(\beta) = \left[\frac{k_{12} + k_{21} + k_{20} - \beta}{k_{21} + k_{20} - \beta} \right] \cdot V_1$$

Luego de transcurridas ($7 t_{1/2,\alpha}$) hay una relación constante entre la masa y la concentración. Gráficamente esto se muestra a continuación:



Estado estacionario



$$\frac{dx_1}{dt} = k_0 - k_{12} \cdot x_{1ss} - k_{10} \cdot x_{1ss} + k_{21} \cdot x_{2ss} = 0$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_{12} \cdot x_{1ss} - k_{21} \cdot x_{2ss} - k_{20} \cdot x_{2ss} = 0$$

$$k_{12} \cdot x_{1ss} = (k_{21} + k_{20}) \cdot x_{2ss}$$

$$k_0 = x_{1ss} \cdot \left[k_{12} + k_{10} - \frac{k_{12} \cdot k_{21}}{k_{21} + k_{20}} \right] = x_{1ss} \cdot \left[\frac{k_{12} \cdot k_{21} + k_{12} \cdot k_{20} + k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20}) - k_{12} \cdot k_{21}}{k_{21} + k_{20}} \right]$$

$$k_0 = x_{1ss} \cdot \left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right]$$

$$C_{1ss} = \frac{k_0}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right] \cdot V_1} = \frac{\text{velocidad de ingreso}}{CL}$$

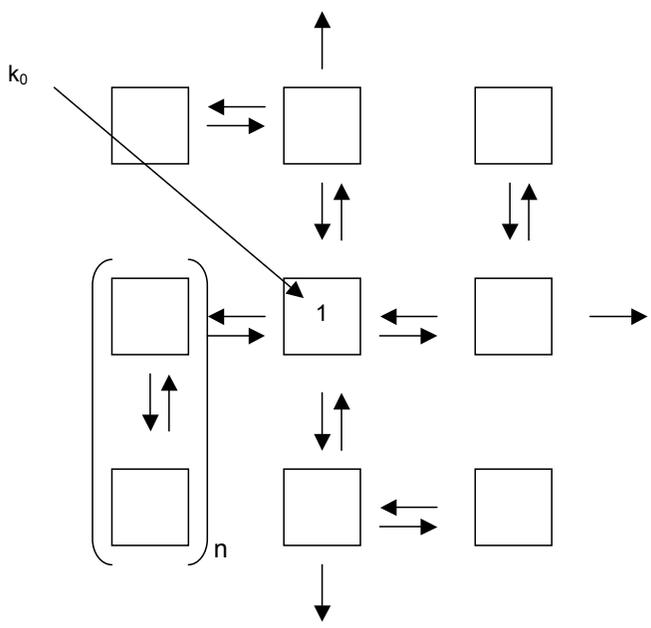
$$C_{2ss} = \frac{k_{12} \cdot k_0}{(k_{21} + k_{20}) \cdot \left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right] \cdot V_2}$$

Para los otros compartimientos que equilibran con el compartimiento que recibe el ingreso al sistema, las concentraciones de estado estacionario valen lo que vale el central por el factor de intercambio sustituyendo V_{central} por $V_{\text{compartimiento}}$.

O de otro modo general:

<i>velocidad de ingreso / CL desde el compartimiento</i>	$C_{2ss} = \frac{k_0}{\left[k_{20} + \frac{k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})}{k_{12}} \right]} \cdot V_2$
--	---

Válido para cualquier modelo



$$Vd_{ss} = \frac{\frac{k_0}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right]} + \frac{k_{12} \cdot k_0}{(k_{21} + k_{20}) \cdot \left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right]}}{\frac{k_0}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right]} \cdot V_1} = V_1 \cdot \left[\frac{k_{12} + k_{21} + k_{20}}{k_{21} + k_{20}} \right]$$

Por medio de estos razonamientos se concluye que siempre el volumen de distribución en el estado estacionario será menor que el volumen de distribución de la fase β .

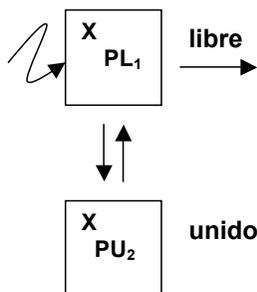
$Vd_{ss} < Vd(\beta)$

Unión a proteínas plasmáticas: UPP

En el Apartado de Distribución de la Parte I Aspectos Cualitativos, se menciona la manera en que un fármaco se vincula con todo el organismo por medio del torrente sanguíneo y se explica la unión a las proteínas plasmáticas UPP. Dado que los solutos difunden hacia los

distintos espacios corporales de manera libre, la UPP restringe el acceso en velocidad hacia los espacios extravasculares.

extravasculares.

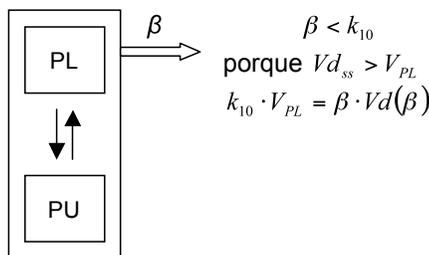


$$C_{libre} = \frac{D \cdot (k_{21} - \alpha)}{V_{PL} \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{D \cdot (k_{21} - \beta)}{V_{PL} \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t}$$

$$C_{unido} = \frac{D \cdot k_{12}}{(\alpha - \beta) \cdot V_{PU}} \cdot (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

$V_1 = V_{PL} =$ plasma sanguíneo

La ecuación de concentración luego de un tiempo $t > 7t_{1/2,\alpha}$ puede considerarse monoexponencial.



β es una constante de primer orden, híbrida de varias otras microconstantes

$$\beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{12} + k_{10} + k_{21})^2 - 4 \cdot k_{10} \cdot k_{21}}}{2}$$

El volumen que determina el valor de una constante cinética de 1er orden no tiene por qué ser físico, en este caso es termodinámico. Tanto la cantidad libre como la ligada están ocupando el mismo volumen físico plasmático (aproximado, dado el pequeñísimo volumen que agregan las PP al volumen de plasma).

Volumen de distribución área

$$Vd(\beta) \cdot \beta = V_1 \cdot \left[\frac{k_{12} + k_{21} - \beta}{k_{21} - \beta} \right] \cdot \beta = V_1 \cdot \left[\frac{\alpha - k_{10}}{\frac{\alpha \cdot \beta}{k_{10}} - \beta} \right] \cdot \beta = \frac{(\alpha - k_{10})}{(\alpha - k_{10})} \cdot V_1 = V_1 \cdot k_{10}$$

Solo válido cuando no hay otra salida que desde el compartimento 1.

Por eso en estos casos $Vd(\beta) = Vd(\text{área})$

$$AUC_{10}^{\infty} = \frac{D}{k_{10} \cdot V_1} = \frac{D}{\beta \cdot Vd(\beta)} \Rightarrow Vd(\beta) \frac{D}{\beta \cdot AUC_{10}^{\infty}} = Vd(\text{área})$$

También válido si sólo se elimina desde el compartimiento 2 y que $C_2 = C_1$

$$Vd(\beta) = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{20} - \beta}{k_{12}/V_2} = \frac{x_1 + x_2}{C_2}$$

$$\beta \cdot Vd(\beta) = \frac{\beta \cdot (k_{12} + k_{21} + k_{20} - \beta)}{k_{12}} \cdot V_2 = \frac{\beta \cdot \alpha}{k_{12}} \cdot V_2 = \frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{12}} \cdot V_2 = k_{20} \cdot V_2$$

y como $V_2 = \frac{k_{12} \cdot V_1}{k_{21} + k_{20}}$ cuando $C_1 = C_2$ V_2^* : volumen termodinámico forzando $C_1 = C_2$

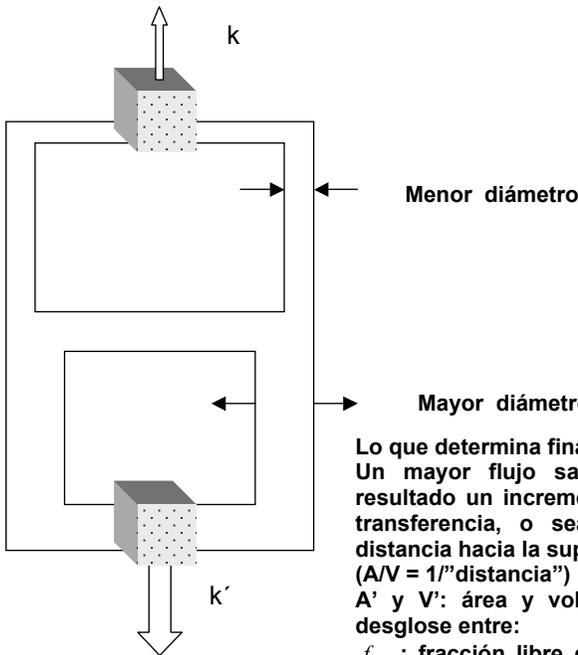
$\Rightarrow \beta \cdot Vd(\beta) = \frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} \cdot V_1 = k_{10}^* \cdot V_1 = k_{20}^* \cdot V_2$ k_{10}^* una macroconstante híbrida que ilustra la salida desde el compartimiento 1 a través del compartimiento 2.

$$\int_0^{\infty} C_1 = \int_0^{\infty} C_2 = \frac{D}{k_{20} \cdot V_2} = \frac{D}{\beta \cdot Vd(\beta)}$$

Dinámica circulatoria y su impacto en k



b Sea un compartimiento supuestamente prismático (de caras **a** y **b**). Habrá mayor flujo de solutos hacia la cara **b**, la cual recibe mayor número de impactos del soluto para ser transferido hacia afuera del compartimiento



Lo que determina finalmente que $k' > k$. Un mayor flujo sanguíneo arrojaría como resultado un incremento efectivo del área de transferencia, o sea una reducción de la distancia hacia la superficie favorecida ($A/V = 1/\text{distancia}$)

A' y V' : área y volumen físicos, luego del desglose entre:

f_{libre} : fracción libre de fármaco circulante en plasma y

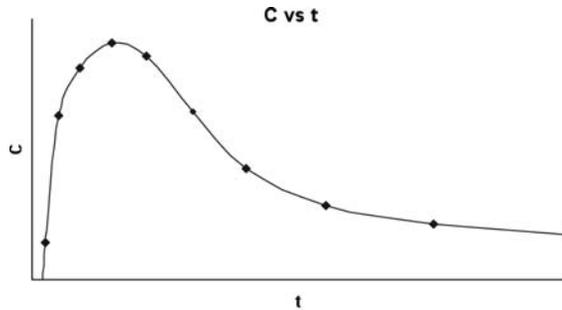
σ : fracción de flujo sanguíneo dirigido a la superficie de transferencia

$$k = \frac{A'}{V'} \cdot f_{\text{libre}} \cdot \sigma \cdot k_{\text{intrínseca}}$$

Función $C(t)$ de mejor ajuste a datos experimentales

Se dispone de una serie de valores de concentración-tiempo para un sistema paciente-medicamento.

La gráfica que se obtiene se presenta a continuación:



El trazo continuo resulta de la función que mejor ajustó a los datos experimentales obtenidos desde el momento de administración.

Como se estudió en las clases previas, una función probable con sustento farmacocinético sería biexponencial.

Se verá en las siguientes clases que la función multiexponencial se impone como solución farmacocinética de los sistemas individuo-medicamento.

Como regla se detallan las ecuaciones que describen distintas situaciones:

1. Modelo monocompartimental con administración instantánea: $C = P \cdot e^{-\lambda t}$
2. Modelo monocompartimental, con absorción de 1^{er} orden, biexponencial:
 $C = P_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + P_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$
3. Modelo multicompartmental, con $(z-1)$ compartimientos, absorción de 1^{er} orden, z exponenciales:

$$C = \sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{-\lambda_i t} \quad \lambda_i > \lambda_{i+1}$$

Se supone una situación con un ingreso de 1^{er} orden.

El análisis de la suma de los factores pre-exponenciales origina tres posibilidades:

- Si $\sum P_i = 0$, el sistema da respuestas farmacocinéticas desde el momento en que se administra la dosis.
- Si $\sum P_i < 0$, existe tiempo de latencia (T_0), durante el cual no se evidencian concentraciones, pese a que ya tuvo lugar en el individuo, la administración del medicamento.
- si $\sum P_i > 0$, existía fármaco previamente y se detectó su concentración antes de la administración en estudio (no se parte de una situación de dosis inicial), o no existía una concentración previa a la administración (se parte de una dosis inicial) y el resultado es en realidad el fruto de los errores experimentales en las determinaciones analíticas.

El ajuste de $C(t)$ se obtiene minimizando la **función criterio**:

$$SC = \sum_{i=1}^n (C_{i_teo} - C_{i_exp})^2 \cdot w_i$$

n : es el número datos experimentales (C , t)

w_i : es el **factor de ponderación**, que de alguna forma relaciona la diferencia entre los valores teórico y experimental de la concentración, y puede definirse de acuerdo a varias opciones, según se muestra a continuación.

$$w_i = 1; \frac{1}{C}; \frac{1}{C^2}; \frac{1}{\sqrt{C}}; \frac{1}{Var. Anal. C}$$

$C_{i_{teor}}$, se obtiene del modelo de ajuste elegido para obtener la función $C(t)$.

Se pasa a analizar el caso de un **modelo monocompartimental**, administración extravasal, M1C – EV, cinéticas de primer orden.

De acuerdo a datos experimentales de concentración tiempo, se llega a la ecuación general para dosis única:

$$C = P_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + P_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

Esta ecuación representa el comportamiento teórico.

Se dispone de los datos de concentración vs tiempo, experimentales. Sustituyendo en la ecuación hallada la variable tiempo por cada uno de los tiempos experimentales, se hallan las concentraciones teóricas.

Se compararán estas concentraciones teóricas con las halladas experimentalmente, en los tiempos correspondientes.

La resta entre estos valores (teórico y experimental) para cada tiempo, podrá arrojar un resultado positivo o negativo. A esta diferencia (positiva o negativa) se la eleva al cuadrado, originando siempre un resultado positivo, que es el apartamiento del resultado experimental respecto del teóricamente esperado, para cada tiempo de muestreo.

Sumados todos los cuadrados de las diferencias entre las concentraciones experimental y teórica, se obtiene un valor siempre positivo **SC**, suma de cuadrados.

Por lo tanto, cada SC se logra con un conjunto de parámetros, coeficientes pre-exponenciales y constantes ($P_{1j}, P_{2j}, \lambda_{1j}, \lambda_{2j}$).

La menor SC_j para cualquier conjunto posible **j** de parámetros, selecciona la mejor función para ese modelo de ajuste.

En la práctica no se conoce ni siquiera el modelo farmacocinético más apropiado. Para ello se prueban diferentes funciones-modelo dependientes, a los efectos de realizar el mejor ajuste estadístico.

Cada modelo ensayado arroja una expresión de $C=C(t)$, curva teórica de concentraciones, con un número de parámetros **p** que surge de sumar el número total de factores pre-exponenciales P_i y las constantes λ_i que presenta la ecuación asociada.

Además mediante la comparación con los datos experimentales, para cada modelo se obtiene una función con la menor SC, como se indicó previamente.

Por lo tanto cada modelo intentado para explicar los datos experimentales está caracterizado mediante la SC y el número de parámetros **p**.

Se debe disponer de un criterio para decidir cuál es el modelo (de todos los ensayados), que mejor se ajusta a los datos experimentales hallados.

El modelo de mejor ajuste, con su función asociada, será el que arroje menor valor de la **función de AKAIKE** definida como:

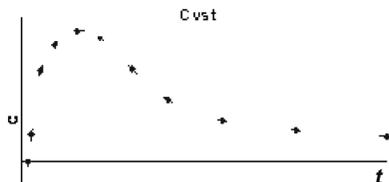
$$AIC = n \cdot \ln SC + 2 \cdot p$$

- n: es el número de datos experimentales
- SC: es la suma de cuadrados
- p: es el número de parámetros.

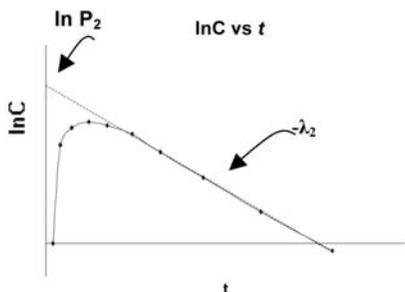
La búsqueda iterativa del conjunto **j** de parámetros (**P, k**) para cada modelo sigue distintas estrategias, siendo algunas: SIMPLEX, Gaus-Newton, Marquardt, etcétera.

Todas requieren valores iniciales de **P** y **k**. Dichos valores pueden obtenerse utilizando el **método de las residuales**, que se pasa a describir.

Sea una serie de datos experimentales de concentración tiempo, para un fármaco que ingresa con cinética de primer orden en un modelo monocompartimental.



Primeramente se representan los puntos experimentales de concentración-tiempo, tal cual se obtuvieron.



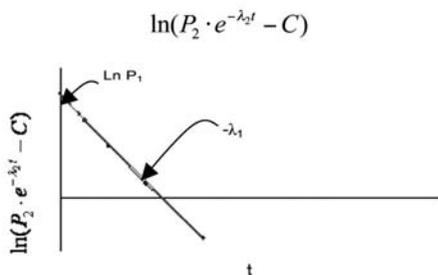
Posteriormentese grafica el $\ln C$ contra el tiempo. A partir de cierto tiempo experimental se aprecia un comportamiento lineal de la curva de $\ln C$, que se simplifica a la expresión:

$$\ln C = \ln P_2 - \lambda_2 t$$

La regresión lineal de este primer conjunto de valores $\ln C$ y t (últimos puntos) da por resultado P_2 y λ_2 .

Caracterizados P_2 y λ_2 , se pasa a hallar los otros parámetros de la ecuación, trabajando con los otros datos, aquéllos anteriores al momento de comienzo del comportamiento lineal de la curva de $\ln C$ vs t (primeros puntos).

El procedimiento es calcular primeramente cuánto vale el término $P_2 e^{-\lambda_2 t}$ (utilizando los parámetros recién hallados P_2 y λ_2 y los primeros tiempos experimentales) y restarle el valor de la concentración experimental correspondiente al tiempo de muestreo.



De esa forma por el método de los residuos se llega a la expresión

$$\ln(P_2 \cdot e^{-\lambda_2 t} - C) = \ln P_1 - \lambda_1 t$$

que define la segunda pendiente y la restante ordenada en el origen.

De esa forma culminado el procedimiento, se encuentran los dos parámetros λ_1 y P_1 que faltaban y para caracterizar completamente la ecuación de la curva de concentraciones $C=C(t)$ con los cuatro parámetros como:

$$C = P_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + P_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

El estudiante está en este momento en condiciones de resolver el Problema 4.1.

Hasta ahora se ha realizado el abordaje del modelo monocompartimental. Primeramente a partir de una administración IV bolo, luego como perfusión constante (continua o inter-rumpida a un tiempo de corte $t=T$) y últimamente con una administración extravasal con una cinética de absorción de primer orden.

Otra situación muy común es el modelo de dos compartimientos, que es el objeto de estudio que sigue.

Hay dos compartimientos C1 y C2 que se vinculan entre sí en la fase de disposición por medio de una cinética gobernada por las constantes k_{12} y k_{21} de primer orden.

El primer número en el subíndice indica el compartimiento de salida, el segundo número el de llegada.

Cada compartimiento se relaciona con el exterior, el C1 por una única ruta con k_{10} y el C2 por dos rutas, con una constante que engloba las dos rutas simbolizada como k_{20} .

El ingreso del medicamento es a partir del compartimiento externo A con una constante cinética k_a y presenta una ruta de salida preestémica k_{ep} .

El balance de masa involucra los compartimientos C1, C2 y A.

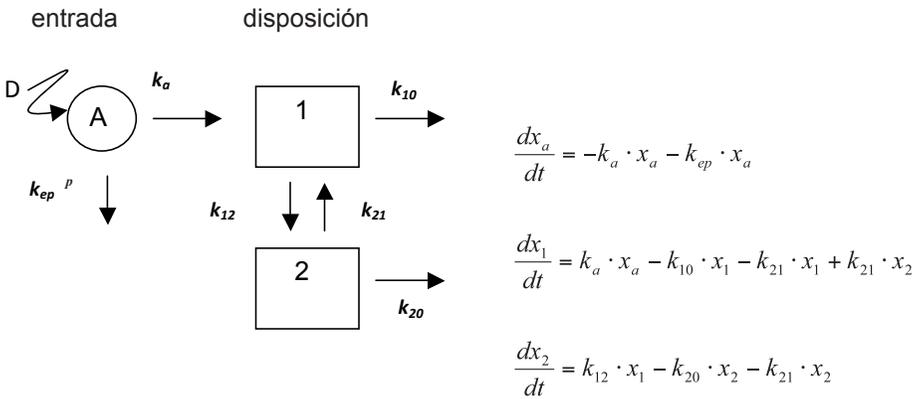
Para este caso en particular todas las transferencias son de primer orden.

La disposición previa al C1, en el compartimiento A y multiplicada por la dosis es:

$$L(x_a) = \frac{D}{(s + k_a + k_{ep})}$$

que es la transformada de la función disposición previa a la entrada.

Si la dosis fuera directamente ingresada a 1, la disposición previa al C1 y multiplicada por la dosis es:



$$L(x_1) = \frac{D \cdot (s + k_{21} + k_{20})}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

que es la transformada de la función disposición desde el compartimiento de entrada A.

$$L(x_1) = \frac{k_a \cdot L(x_a) \cdot (s + k_{21} + k_{20})}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

$$L(x_1) = \frac{k_a \cdot D \cdot (k_{21} + k_{20} + s)}{(s + k_{epa}) \cdot (s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

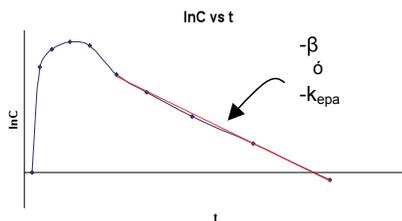
Una vez más, hallada la transformada de la función para antitransformar y encontrar el valor de $x_1(t)$ debe el denominador presentar un polinomio factorado. Para este modelo bi-compartmental, dicho polinomio es de segundo grado, con las raíces $-\alpha$ y $-\beta$.

La ecuación antitransformada origina la expresión buscada de $C_1(t)$ que es:

$$C_1 = P_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + P_2 \cdot e^{-\lambda_2 t} + P_3 \cdot e^{-\lambda_3 t}$$

$$C_1 = P_{epa} \cdot e^{-k_{epa} t} + P_\alpha \cdot e^{-\alpha t} + P_\beta \cdot e^{-\beta t}$$

$$\text{con } k_{epa} = k_a + k_{ep}$$



Seguidamente se plantean varias interrogantes:

- Si $k_{epa} \gg \alpha$, ¿cómo se adjudicaría λ_1 ; λ_2 y λ_3 ?
- Si $\alpha \gg k_{epa} \gg \beta$ ó $\beta \gg k_{epa}$, ¿cuál sería el exponente determinado en primera instancia y cuál el determinado al final, al aplicar el método de las residuales?
- Si la diferencia de valores entre λ_1 ; λ_2 y λ_3 no fuera muy importante, ¿se haría una buena o una mala determinación de ellas y consecuentemente de las microconstantes del modelo?

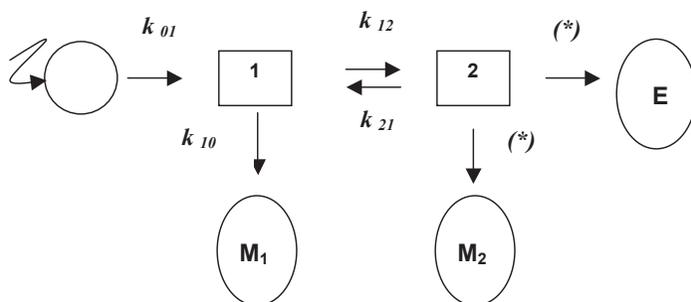
El estudiante está en este momento en condiciones de resolver el Problema 4.2.

Capítulo 5. Análisis multicompartmental de la absorción gastrointestinal

Se debe abordar ahora el análisis del siguiente modelo bicompartmental, con cuatro compartimientos externos correspondientes a la administración, la excreción y dos rutas de biotransformación.

En una primera opción del modelo se define que todas las velocidades son de primer orden y que $k_{20}^{(*)}$ engloba las dos rutas de eliminación que presenta el compartimiento 2 (metabolismo con $k_{20,met}$ y excreción con $k_{20,exc}$).

D



$$L(x_1) = \frac{k_{01} \cdot D \cdot (s + k_{21} + k_{20})}{(s + k_{01}) \cdot (s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

$$L(x_2) = \frac{k_{12} \cdot k_{01} \cdot D}{(s + k_{01}) \cdot (s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

$$AUC_{10}^{\infty} = \frac{D}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + k_{10} \right] \cdot V_1}$$

$$AUC_{20}^{\infty} = \frac{D}{\left[k_{20} + \frac{k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})}{k_{12}} \right] \cdot V_2}$$

Para realizar el análisis de la segunda opción de este modelo se definen las cinéticas de Michaelis-Menten en las dos rutas de biotransformación, cada una con sus respectivos parámetros $v_{m\acute{a}x}$ y K_M (referidas a cantidades).

$$velocidad = \frac{dx}{dt} = \frac{v_{m\acute{a}x}}{K_M + x(t)} \cdot x(t) \qquad k(t) = \frac{v_{m\acute{a}x}}{K_M + x(t)}$$

Si el primer factor es una “constante” $k(t)$ que varía en el tiempo (función de función pues varía con la cantidad que a su vez es función del tiempo), la expresión de la velocidad simplificada se asemeja a una cinética de primer orden según:

$$\frac{dx}{dt} = k(t) \cdot x(t)$$

Para cada una de las vías se dispone de una $k(t)$ que depende de los parámetros de Michaelis-Menten K_M y $v_{m\acute{a}x}$ de la ruta, y de las cantidades del compartimiento de salida, resultando:

Para el compartimiento 1: $k_{10}(t) = \frac{v_{m\acute{a}x}^{(1)}}{K_M^{(1)} + x_1(t)}$

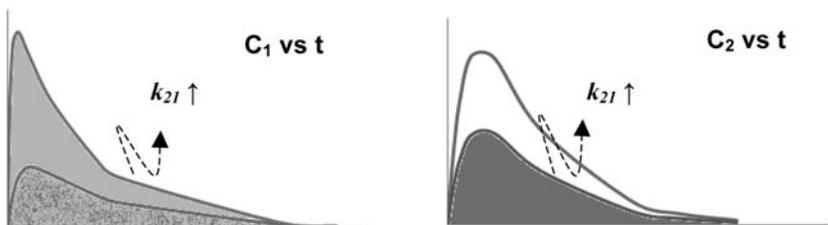
El compartimiento 2 posee dos rutas de eliminación: una de excreción de 1^{er} orden con $k_{20,exc}$ y la otra de metabolización de Michaelis-Menten con $k_{20,met}$. En esta última se cumple que:

$$k_{20,met}(t) = \frac{v_{m\acute{a}x}^{(2)}}{K_M^{(2)} + x_2(t)}$$

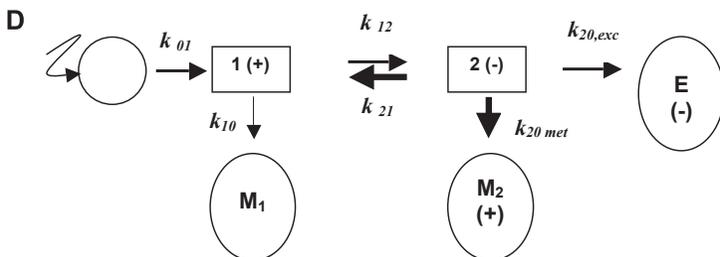
Se pasa a analizar el comportamiento de estas rutas de salida de Michaelis-Menten desde el compartimiento 1 y desde el compartimiento 2, manteniendo fijos los parámetros “michaelianos”, pero **intensificando el retorno** desde el compartimiento 2 al compartimiento 1: la constante de 1er orden k_{21} **aumenta**.

La alteración de esta transferencia trae consecuencias que se analizarán a continuación.

En primer lugar las cantidades $x_1(t)$ y $x_2(t)$ serán distintas de las originales: $x_1(t)$ **aumenta** y $x_2(t)$ **disminuye**, cambios que se trasladan en el mismo sentido a nuevos valores de $C_1(t)$; $C_2(t)$ respectivamente, y a las respectivas áreas bajo la curva desde cero a infinito. Esta situación se ilustra a continuación.



Comparación de las curvas de concentración en los compartimientos 1 y 2 y las respectivas áreas bajo la curva para una situación en la que se aumenta el retorno desde el compartimiento 2 hacia el 1 (k_{21} aumenta desde un valor inicial de referencia).



En segundo lugar, las velocidades finales de salida, cambian según el análisis siguiente:

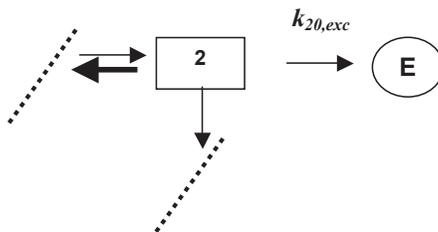
Ruta de eliminación desde el compartimiento 1:	$\frac{dx_1}{dt} = k_{10}(t) \cdot x_1(t)$	si $k_{21} \uparrow$, entonces $x_1(t) \uparrow \uparrow$, $AUC_{1,(0-\infty)} \uparrow$ y $k_{10}(t) \downarrow$
Ruta de eliminación metabólica a partir del compartimiento 2:	$\frac{dx_2}{dt} = k_{20}(t) \cdot x_2(t)$	si $k_{21} \uparrow$, entonces $x_2(t) \downarrow$, $AUC_{2,(0-\infty)} \downarrow$ y $k_{20}(t) \uparrow$

Ahora se pasa al abordaje de las cantidades totales de fármaco eliminado por cada una de las rutas desde el compartimiento 2, $E(\infty)$ y $M(\infty)$ cuando el retorno desde el compartimiento 2 al 1 está intensificado, o sea $k_{21} \uparrow$

$$\frac{dE}{dt} = k_{20,exc} \cdot C_2 \cdot V_2$$

$$\int_0^\infty \frac{dE}{dt} = E(\infty)$$

$$E(\infty) = \int_0^\infty \frac{dE}{dt} = \int_0^\infty k_{20,exc} \cdot C_2 \cdot V_2 \cdot dt$$

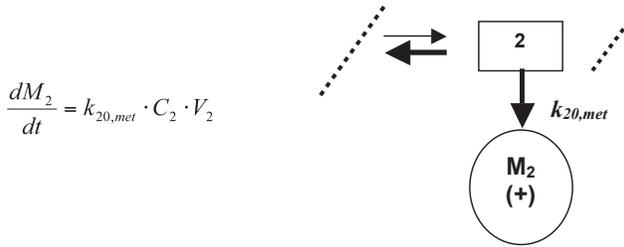


Para encontrar una expresión como resultado de la integral, como $k_{20,exc}$ es función de la cantidad y ésta del tiempo, se establece una simplificación y se asume que $k_{20,exc}$, promedio de todos los valores correspondientes a ese intervalo de tiempo, es constante y por tanto sale fuera del integral. A los efectos de calcular AUC_2 se trabaja con $s=0$ en la expresión de $L(x_2)/V_2$ obteniéndose:

$$E(\infty) = V_2 \cdot k_{20,exc} \cdot \frac{D}{\left[k_{20,exc} + k_{20,met} + \frac{k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})}{k_{12}} \right]} \cdot V_2$$

Por lo tanto cuando $k_{21} \uparrow$, $E(\infty) \downarrow$ dado que el denominador de la ecuación \uparrow .

De forma totalmente similar se analiza la cantidad total metabolizada de fármaco a partir del compartimiento 2.



$$\frac{dM_2}{dt} = k_{20,met} \cdot C_2 \cdot V_2$$

Procediendo de la misma forma se llega a la expresión:

$$M_2(\infty) = k_{20,met} \cdot \frac{D}{\left[k_{20,exc} + k_{20,met} + \frac{k_{10} \cdot (k_{21} + k_{20})}{k_{12}} \right]}$$

Por lo tanto cuando $k_{21} \uparrow$, $M_2(\infty) \uparrow$

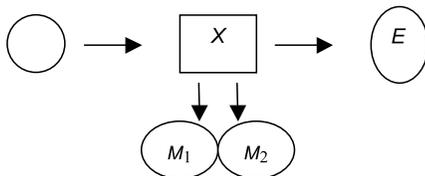
El análisis del impacto del aumento del retorno desde el compartimiento 2 hacia el 1 tiene su aplicación desde el punto de vista de la biodisponibilidad de fármacos administrados por vía oral. En este caso se plantea que el compartimiento 1 se correlaciona con la luz del tracto digestivo, teniendo presentes fluidos, enzimas, pH diferentes según la zona y también microflora intestinal. La k_{10} representa en este caso, la ruta en la que se pierde biodisponibilidad a partir de estos componentes fisiológicos. El compartimiento 2 se asemeja a la célula intestinal (enterocito) que dispone en su interior de un sistema enzimático capaz de biotransformar en forma presistémica (ruta $k_{20,met}$) el fármaco que ingresa desde la luz del tracto digestivo (proceso de primer orden con k_{12}) y de un sistema transportador de eflujo en la membrana celular capaz de actuar a favor del retorno hacia el compartimiento 1.

En este caso el compartimiento E pasa a ser el medio interno, y la cantidad que finalmente ingresa de fármaco $E(\infty)$ es la cantidad biodisponible.

Como se menciona en la sección de Aspectos Cualitativos de esta Guía de Farmacocinética, los sistemas de transportadores y los sistemas enzimáticos se pueden modular, cambiando su comportamiento. Es así que el análisis del impacto de un aumento en k_{21} puede correlacionarse con un aumento en la actividad de la P-gp (u otro transportador) conduciendo:

- menor cantidad biodisponible “ $E(\infty) \downarrow$ ”
- mayor pérdida presistémica “ $M_2(\infty) \uparrow$ ”

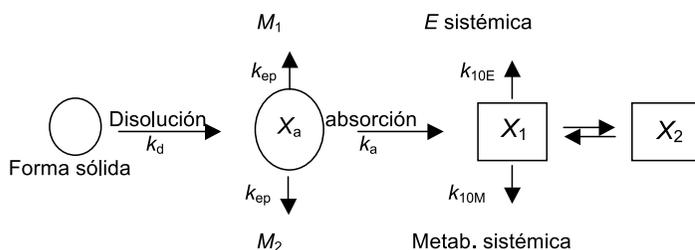
El modelo anteriormente visto se puede simplificar de la siguiente manera:



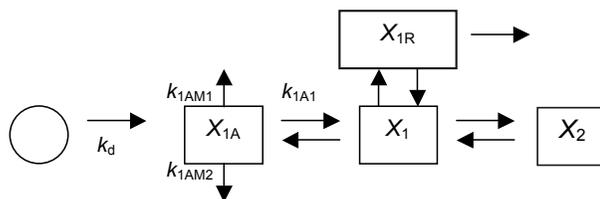
Transportando este modelo bicompartimental a la zona gastrointestinal hepática, en donde 1 podría ser la luz del tracto digestivo y 2 el espacio intracelular de (enterocito + hepatocito), dado los pequeños volúmenes y grandes áreas de transferencia, las constantes son grandes y el pseudoequilibrio se alcanza rápidamente. Por ello lo pertinente de la fusión de los compartimientos 1 y 2.

Si el compartimiento E pasa a ser el medio interno, la representación del modelo haría constar compartimientos presistémicos (círculos) y sistémicos (cuadrados) según versiones I y II.

Modelo I

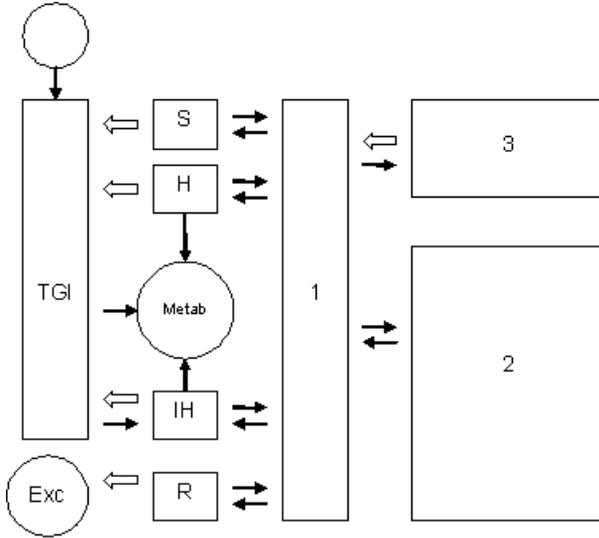


Modelo II



En la versión II se ha incluido además un compartimiento 1R que media la salida sistémica de excreción (ejemplo: renal)

El modelo que se muestra a continuación intenta representar cada proceso en el intercambio entre el tracto gastrointestinal (TGI) y el medio interno (1, 2, 3). Es muy interesante como herramienta teórica para comprender la mayor eliminación tanto sistémica como presistémica y la refractariedad al tratamiento farmacológico, cuando se induce la expresión del transportador de eflujo (flechas huecas).



TGI: tracto gastrointestinal; Exc: productos de excreción; S: glándulas salivales; H: hígado irrigado por arteria hepática; Metab: metabolitos; IH: Intestino e Hígado irrigado por vena porta; 1: espacio intravascular; 2: otros compartimentos u órganos; 3: miocardio y SNC.

La diferencia entre el modelo I y el modelo II radica en que el sitio desde donde ingresa el fármaco (en el modelo I) se ha incluido dentro del sistema de disposición (en el modelo II). La consecuencia es que el mismo órgano (compartimento) participa de la eliminación tanto presistémica como sistémica (x_{1A}). En el modelo I, se localizaba por separado lo que es sistémico (k_{10M}) de lo que es presistémico (k_{epM}), aún cuando el proceso acontece en el mismo sitio. El modelo I permite fácilmente discriminar el componente biodisponibilidad, del componente clearance sistémico. En tanto el modelo II une en lo que se denomina clearance aparente, tras la administración por esa vía, ambos componentes. Los dos modelos rinden el mismo resultado.

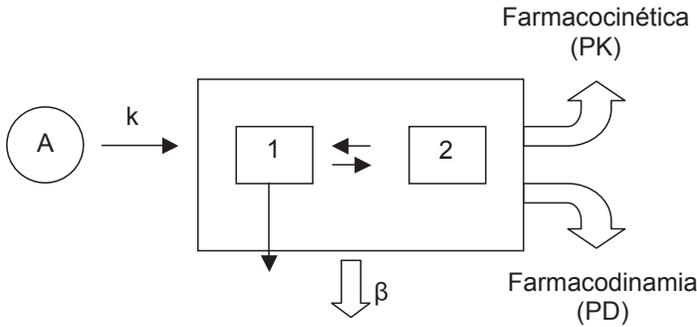
Estableciendo que:

Modelo I
 k_a
 k_{epM1}
 k_{epM2}

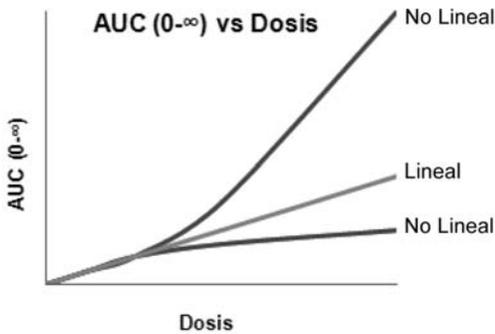
Modelo II
 k_{1A1}
 k_{1AM1}
 k_{1AM2} } k_{1A0}

Capítulo 6. Respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los sistemas

Sistema: Medicamento-Individuo



Respuestas PK: Concentraciones



La relación entre el área bajo la curva y la dosis puede ser lineal o no lineal. Cuando la relación es proporcional, el valor de la pendiente es la inversa del llamado **clearance aparente**.

$$CL_{aparente} = \frac{CL}{F}$$

$$pendiente = \frac{F}{CL} = \frac{1}{CL_{aparente}}$$

Se dice que el sistema tiene un comportamiento lineal cuando el área bajo la curva es proporcional a la dosis.

Se pasa a analizar **sistemas no lineales**. A partir de la ecuación general de AUC_0^∞ se estudiarán las situaciones particulares que determinan la falta de linealidad con la dosis D

$$AUC_0^\infty = \frac{\left[\frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_{A0}} \right] \cdot D}{\left[\beta_R + \beta_{NR} \right] \cdot Vd_{(\beta)}} \text{ Ecuación general}$$

Situación 1:

La etapa de Eliminación presenta cinética de Michaelis-Menten

Como los clearances son aditivos, el CL_{total} es la suma de CL_{renal} y $CL_{no\ renal}$

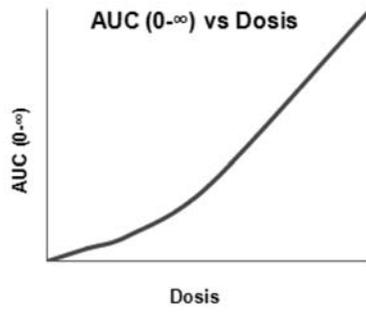
$$AUC = \frac{F \cdot D}{CL_{total}}$$

$$CL_{total} = CL_R + CL_{NR} = \left[Vd_{(\beta)} \cdot \beta_R \right] + \left[\frac{v_{máx}^{(NR)}}{K_m^{(NR)} + C_{plasma}} \right] \text{ si } C_{plasma} \uparrow \text{ el } CL_{NR} \downarrow$$

$$AUC = \frac{F \cdot D}{\frac{V_{max}^{(NR)}}{K_m^{(NR)} + C_{plasma}} + \beta_R \cdot Vd_{(\beta)}}$$

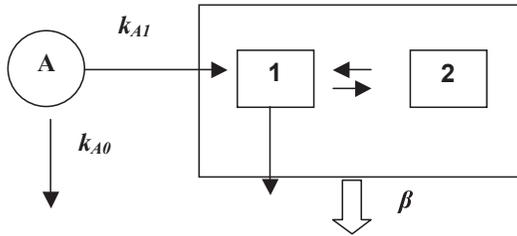
Esta expresión muestra que la relación del área bajo la curva con la dosis es no lineal porque la eliminación es dependiente de la concentración.

F/CL es la pendiente, aumenta a medida que lo hace la dosis, dado que el CL_{total} disminuye porque C_{plasma} aumenta.



Situación 2:

En la etapa de Absorción hay una eliminación presistémica que presenta una cinética de Michaelis-Menten



Se define Factor de biodisponibilidad F como:

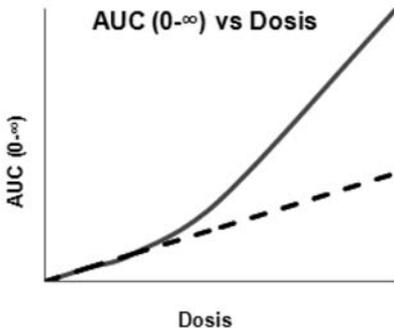
$$F = \frac{k_{A1}}{k_{A1} + k_{A0}}$$

Dado que $0 \leq F \leq 1$, suele expresarse como porcentaje y se obtiene experimentalmente como el cociente entre el área bajo la curva de la administración extravasal y de la administración intravenosa para una misma dosis de fármaco.

$$F = \frac{AUC_{extravasal}}{AUC_{IV}} \text{ referidas a una misma dosis } D$$

En este proceso particular en que la eliminación presistémica es de Michaelis-Menten, al aumentar la dosis, aumenta la concentración en el sitio A y con ello disminuye k_{A0} .

Al disminuir k_{A0} sucede que $(k_{A1} + k_{A0}) \rightarrow k_{A1}$ y por lo tanto $F \rightarrow 1$ con el aumento de la dosis.

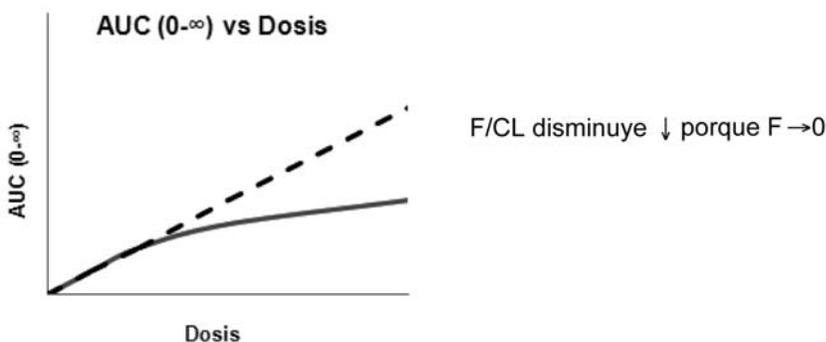


F/CL aumenta porque $F \rightarrow 1$

Situación 3:

En la etapa de Absorción la transferencia entre el compartimiento A y el compartimiento 1 es de Michaelis-Menten

Si el proceso con cinética michaeliana está en k_{A1} (como puede presentarse si el ingreso es por medio de transportadores), entonces $F \rightarrow 0$ con el aumento de la dosis.



Situación 4:

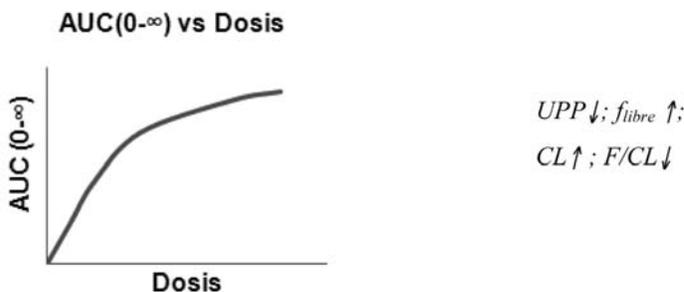
Análisis de la etapa de Disposición, por variación en la Unión a Proteínas Plasmáticas

UPP es Unión a Proteínas Plasmáticas, en porcentaje, $0 \leq UPP \leq 100$
 f es la fracción libre y se refiere con relación a la unidad, $0 \leq f \leq 1$

$$CL = \beta \cdot Vd(\beta) = k_{10} \cdot V_1 = k_{1x0} \cdot V_1 = \left[\frac{k_{1x} \cdot k_{x0}}{k_{x1} + k_{x0}} \right] \cdot V_1$$

Dado que k_{1x} depende directamente de la fracción libre plasmática del fármaco, puede decirse que el clearance también es directamente proporcional a f_{libre} .

$$CL = f_{libre} \cdot CL_{intrínseco}$$



Situación 5 :

Análisis de la etapa de Disposición, por variación en el Flujo Sanguíneo

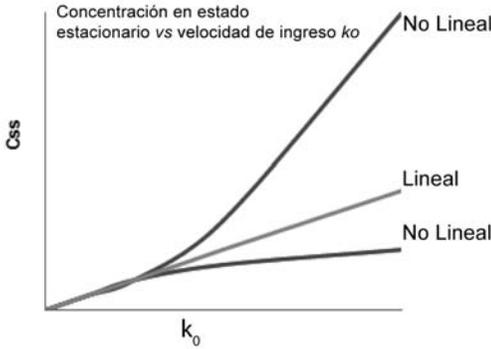
Similarmente a lo analizado para UPP, la constante k_{1x} puede afectarse por cambios en la distribución relativa de flujos sanguíneos.

A diferencia de cambios en UPP que se generan al aumentar la dosis, la modificación de k_{1x} por el flujo relativo puede ser distinta a cada órgano de eliminación.

No será un cambio homogéneo afectando por igual a todos los órganos involucrados. Por lo tanto el CL_{total} no está directamente relacionado con dicho cambio (como sí lo está con la fracción libre), y su valor final dependerá de los cambios relativos a los clearances individuales de cada ruta.

Los fármacos con actividad directa sobre el aparato cardiovascular pueden originar respuestas farmacocinéticas no lineales a consecuencia de modificar la distribución relativa de flujos sanguíneos entre los órganos.

La observación de respuestas farmacocinéticas no lineales también se verifica tras la administración continua a velocidad constante.



$$AUC = \frac{FD}{CL} \quad C_{ss} = \frac{k_0}{CL}$$

Respuestas PD: efectos

Es común leer que las respuestas farmacocinéticas (PK) de los sistemas, a las dosis administradas, son el resultado de lo que el individuo le hace al medicamento: liberarlo, absorberlo, distribuirlo, metabolizarlo y excretarlo.

Los sistemas responden farmacodinámicamente como resultado de lo que el medicamento le hace al individuo.

El fármaco liberado desde la forma farmacéutica actúa sobre la bioquímica del organismo, comúnmente a través de receptores, simbolizados "R". El efecto farmacológico tendrá lugar como producto de esa relación molecular entre el fármaco y el receptor. Esa relación puede involucrar más de una molécula del fármaco. La expresión general se muestra a continuación:



$$K_{\text{disociación complejo XR}} = \frac{[X]^n \cdot [R]}{[X_nR]} = \frac{[X]^n \cdot ([R]_{\text{Total}} - [X_nR])}{[X_nR]}$$

$$[X_nR] = \frac{[R]_{\text{Total}} \cdot [X]^n}{K + [X]^n}$$

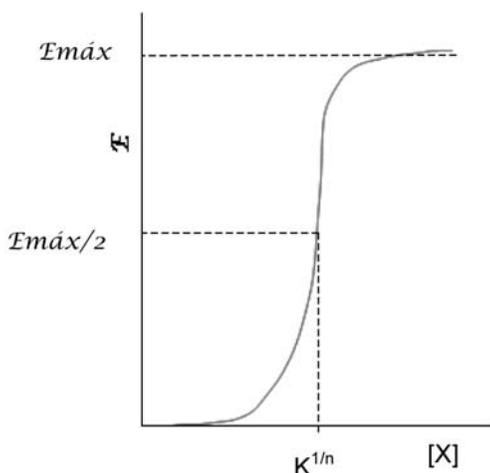
Complejo Activo = Complejo
 $[X_nR]^\# = W[X_nR]$

Es evidente la dependencia entre el efecto farmacológico y el complejo fármaco-receptor.

$$\mathcal{E} = \text{intensidad de efecto} = Z[X_nR]^\#$$

$$E = \frac{Z \cdot W \cdot [R]_{total} \cdot [X]^n}{K + [X]^n} = E_{m\acute{a}x} \cdot \frac{[X]^n}{K + [X]^n}$$

Si no se forma el Complejo Activo fármaco-receptor, no hay efecto farmacológico, y no hay respuesta farmacodinámica (PD).



La dependencia entre el efecto y la concentración de fármaco muestra una gráfica del tipo sigmoidea. El efecto no puede superar un valor máximo, llamado $E_{m\acute{a}x}$ incluso a grandes valores de $[X]$. A los fines prácticos resulta importante conocer el valor de $[X]$ al cual E es la mitad de $E_{m\acute{a}x}$. Ese valor es cuando $[X] = (K)^{1/n}$

Fármacos agonistas: $0 < W \leq 1$

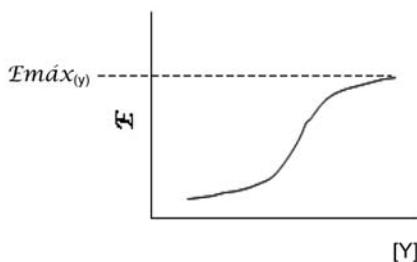
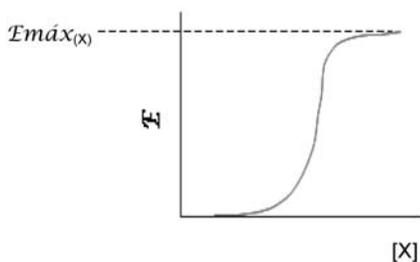
Fármacos antagonistas: $W = 0$

Si existen sustratos endógenos de tales receptores, las relaciones entre X (xenobiótico o fármaco) y el agente endógeno respecto de W y K darán lugar a respuestas PD más intensas o menos intensas. Incluso el antagonista, que no producirá efecto, dará lugar a una respuesta clínica por la imposibilidad de actuar el sustrato endógeno para brindar su natural respuesta fisiológica.

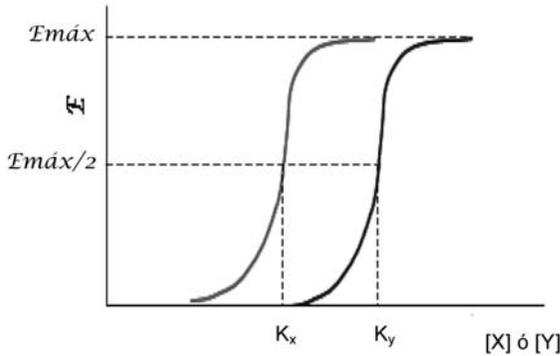
Situación 1

Un fármaco X es más activo, **más eficaz**, que otro fármaco Y si se cumple que:

$$E_{m\acute{a}x(x)} > E_{m\acute{a}x(y)}$$



Un fármaco X es **más potente** que otro fármaco Y si se cumple que la $[X]$ correspondiente a $\frac{1}{2}Emáx_{(x)}$ es menor que la $[Y]$ correspondiente a $\frac{1}{2}Emáx_{(y)}$; es decir si $K_x < K_y$, y se aplica comúnmente a fármacos igualmente eficaces.

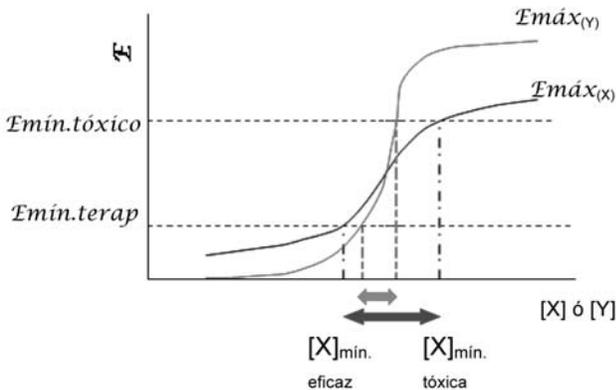


Situación 3

Supongamos ahora dos fármacos X e Y igualmente potentes (poseen el mismo valor de la concentración correspondiente a la mitad de su efecto máximo).

El fármaco X es **más seguro** que Y si cumple:

pendiente en el punto $\frac{1}{2}Emáx_{(x)} <$ pendiente en el punto $\frac{1}{2}Emáx_{(y)}$



En la biofase hay un valor de concentración de fármaco por debajo del cual no se observan efectos. A partir de él sí comienzan a observarse efectos farmacológicos. Es la **concentración mínima eficaz CME** (para la gráfica anterior $CME = [X]_{\text{mín. eficaz}}$) asociada a una mínima intensidad del **efecto terapéutico**, simbolizado $Emín. terap$.

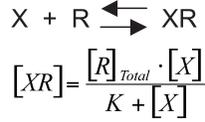
De forma análoga hay un valor de concentración del fármaco en la biofase a partir del cual comienzan a observarse efectos no deseados, tóxicos. Es la **concentración mínima tóxica CMT** (para la gráfica anterior $= [X]_{\text{mín. tóxica}}$) asociada a la intensidad mínima de efecto tóxico, $Emín. Tóxico$.

La **ventana o franja terapéutica** es el **rango de concentraciones** comprendidas entre la mínima eficaz y la mínima tóxica de fármaco en la biofase (CME-CMT), concentraciones límites asociadas respectivamente a intensidades de efecto mínimo terapéutico y de efecto mínimo tóxico.

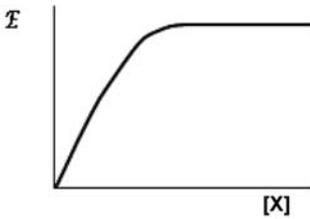
Además es necesario considerar que la respuesta farmacológica puede ser distinta a la esperada debido a factores concomitantes (administración de otros medicamentos, estado fisiopatológico del paciente, etcétera).

Hay que tener presente que la respuesta PD, comúnmente nombrada como **respuesta farmacológica**, es el resultado de la acción que ejerce el fármaco y de la reacción que desencadena el individuo, aspecto que no se contempla en las ecuaciones vistas.

Cuando el equilibrio de formación del complejo droga-receptor es 1:1



$$E = \frac{E_{max} \cdot [X]}{K + [X]}$$



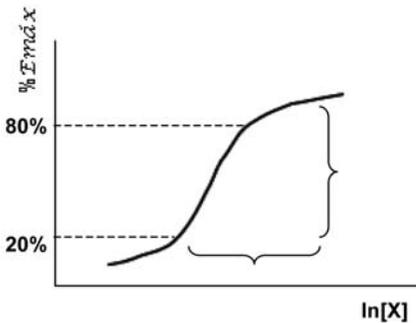
$$\ln E = \ln E_{max} + \ln[X] - \ln(K + [X])$$

$$\ln \frac{E}{E_{max}} = \ln[X] - \ln(K + [X])$$

Para el caso discutido previamente ($n \neq 1$):

$$\ln \frac{E}{E_{max}} = n \ln[X] - \ln(K + [X]^n)$$

En ambos casos se verifica experimentalmente que un gráfico $(E/E_{max}) \times 100$ rinde en una función aproximadamente rectilínea en el tramo comprendido entre 20 y 80% de E_{max} .



$$E(\%) = a \ln[X] + b$$

Ecuación de una recta con $b < 0$

En general, entre 20 y 80% de E_{max} se localizan las concentraciones de interés terapéutico, por esto adquiere relevancia práctica esta observación experimental.

De cualquier modo, la relación E vs $[X]$ es no lineal, al igual que $E(\%)$ vs $\ln[X]$ (por tener una ordenada en origen $\neq 0$).

Capítulo 7. Tratamientos con dosis múltiples

Tratándose de procesos cinéticos de **1^{er} orden** puede resumirse que la concentración en cualquier compartimiento estará dada, tras una única dosis por la siguiente ecuación:

$$C = \sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{-\lambda_i t}$$

Siendo:

z el número de compartimientos sistémicos y presistémicos.

λ_i las constantes cinéticas de 1er orden híbridas.

P_i los coeficientes pre-exponenciales independientes del tiempo.

A tiempos muy apartados respecto del inicio de la administración, la ecuación multiexponencial se simplifica a una expresión monoexponencial según:

$$C(t)_{t \rightarrow \infty} \rightarrow P_z \cdot e^{-\lambda_z t}$$

Si algún proceso fuera de **Michaelis-Menten** las microconstantes que forman parte de P_i y λ_i , dejarán de ser estrictamente constantes ya que dependen de la concentración y ésta se modifica con el tiempo.

Aún cuando P_i y λ_i puedan variar con el tiempo, se considerará al sistema como constante, dado que k_{ij} , $v_{máx}$ y K_M son independientes del tiempo.

En los sucesivos capítulos se abordarán sistemas variantes, en donde estas constantes dejan de ser verdaderos parámetros del modelo y se modifican con el tiempo, por diversas causas que se discutirán oportunamente. Esta modificación del sistema puede ocurrir desde la primera y única dosis que se administra. Con más probabilidades, la variación del sistema puede sobrevenir a lo largo del tratamiento crónico.

Los tratamientos en **dosis múltiples** son muy frecuentes. Son pertinentes toda vez que se desea controlar o tratar una patología que se prolonga en el tiempo. A veces la enfermedad es temporal (por ejemplo una infección, un dolor posquirúrgico) y el tratamiento es corto. Otras veces la patología se instala de por vida (hipertensión arterial, diabetes, epilepsia, etcétera) y será necesario un tratamiento crónico permanente. En los tratamientos crónicos se administran múltiples dosis: "D", separadas por intervalos de tiempo: "τ". Dosis e intervalo definen el tratamiento que es prescrito por el médico. Pueden ser los intervalos y las dosis regulares (iguales D y τ) o irregulares (cambia D y/o τ) en relación con un período de tiempo que puede ser un día o una semana. Así hay tratamientos crónicos regulares de una única dosis diaria; o dosis iguales separadas cada 12, 8 o 6 horas a lo largo del día. Puede instalarse un tratamiento que amerite por razones clínicas determinada dosis a cierta hora del día y otra dosis (múltiplo o submúltiplo) en otro momento, constituyendo un tratamiento crónico con dosis irregulares. Lo ideal es la eficacia del tratamiento y el cumplimiento del mismo por parte del paciente con intervalos y horas de administración que le sean prácticas.

Para simplificar el complejo panorama de un tratamiento en dosis múltiple se asume que se están analizando **sistemas constantes**, con iguales dosis e intervalos de administración, o sea **tratamientos crónicos a dosis e intervalos regulares**.

En lo que sigue, al indicar $C_j(t)$, el subíndice j expresará que se trata de la concentración en función del tiempo correspondiente a la dosis número "j" desde el inicio del tratamiento. Asumiendo una función monoexponencial (IV, bolo, monocompartimental), se tiene:

$$n=1 \text{ (1ª dosis): } C_1 = P \cdot e^{-\lambda t}$$

$$n=2 \text{ (2ª dosis): } C_2 = P \cdot e^{-\lambda \tau} \cdot e^{-\lambda t} + P \cdot e^{-\lambda t}$$

Para tiempos comprendidos entre la segunda y tercera administración, o sea $0 \leq t \leq \tau$ la expresión anterior se puede ordenar así:

$$C_2 = P \cdot (e^{-\lambda\tau} + 1) \cdot e^{-\lambda t}$$

Para la tercera administración de la misma dosis se llega a que:

$$n=3 \quad C_3 = P \cdot e^{-2\lambda\tau} \cdot e^{-\lambda t} + P \cdot e^{-\lambda\tau} \cdot e^{-\lambda t} + P \cdot e^{-\lambda t} = P \cdot (e^{-2\lambda\tau} + e^{-\lambda\tau} + 1) \cdot e^{-\lambda t}$$

Del mismo modo para la dosis número "n" se obtiene entre tiempos $0 \leq t \leq \tau$:

$$C_n = P \cdot [e^{-(n-1)\lambda\tau} + \dots + 1] \cdot e^{-\lambda t}$$

Para llegar a una expresión más simple se multiplica el numerador y el denominador por el factor $(1 - e^{-\lambda\tau})$ y se reordena:

$$C_n = \left(\frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{1 - e^{-\lambda\tau}} \right) \cdot P \cdot [e^{-(n-1)\lambda\tau} + \dots + 1] \cdot e^{-\lambda t}$$

$$C_n = \frac{P \cdot (1 - e^{-n\lambda\tau})}{(1 - e^{-\lambda\tau})} \cdot e^{-\lambda t}$$

A medida que prosiguen sucesivas dosis el sistema va evolucionando hacia el estado estacionario; la concentración no continúa subiendo en forma indefinida, y entre dos administraciones separadas por τ luego de n dosis la expresión anterior se simplifica a:

$$\text{Cuando } n \rightarrow \infty, \quad C_{ss} = \frac{P \cdot e^{-\lambda t}}{(1 - e^{-\lambda\tau})} \quad 0 \leq t \leq \tau$$

El abordaje realizado para una función monoexponencial, es válido para una función multiexponencial. La expresión general de dosis múltiple es:

$$C_n(t) = \sum_{i=1}^z \frac{P_i \cdot (1 - e^{-\lambda_i n \tau})}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})} \cdot e^{-\lambda_i t} \quad 0 \leq t \leq \tau$$

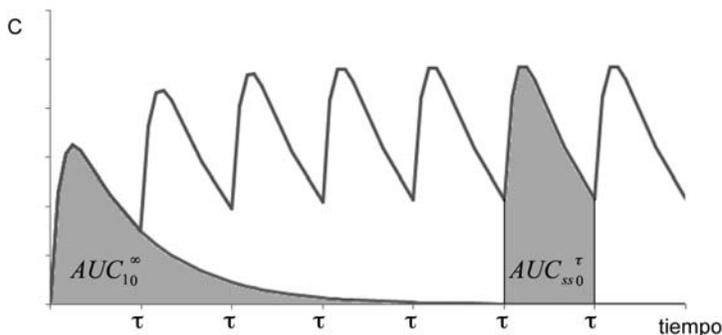
Cuando se llega al estado estacionario se simplifica a:

$$C_{ss}(t) = \sum_{i=1}^z \frac{P_i \cdot e^{-\lambda_i t}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})}$$

Una vez alcanzado el estado estacionario, es necesario caracterizar 4 parámetros importantes para un tratamiento crónico:

- AUC_{ss0}^{τ}
- $t_{máx_{ss}}$
- $C_{máx_{ss}}$
- $C_{min_{ss}}$

Definidos D y τ para un tratamiento crónico, el perfil de concentraciones en función del tiempo (C (t)) desde el inicio del mismo **cuando no presenta tiempo de latencia** es el siguiente:



En esta situación se cumple:

$$AUC_{ss0}^{\tau} = AUC_{10}^{\infty}$$

$$C_{\min_{ss}} = C_{ss}(t = \tau) = C_{ss}(t = 0)$$

$$C_{\max_{ss}} = C_{ss}(t = t_{\max_{ss}})$$

En cuanto a los valores máximos de concentración, para una ecuación biexponencial se puede fácilmente demostrar que el máximo de concentración en el estado estacionario se obtiene a un tiempo menor que tras la primera dosis.

$$t_{\max_1} = \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot \ln \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$$

$$t_{\max_{ss}} = \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot \ln \frac{\lambda_1 \cdot (1 - e^{-\lambda_2 \tau})}{(1 - e^{-\lambda_1 \tau}) \cdot \lambda_2}$$

Como $\lambda_1 > \lambda_2$, entonces:

$$(1 - e^{-\lambda_1 \tau}) > (1 - e^{-\lambda_2 \tau})$$

Por lo tanto:

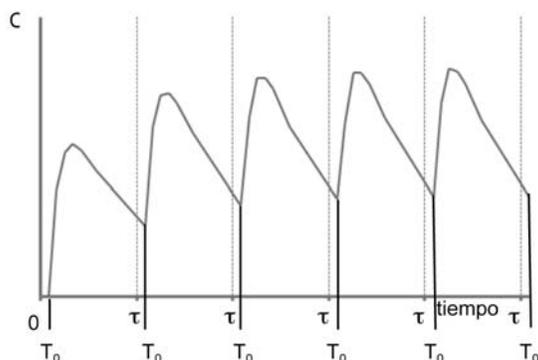
$$\frac{\lambda_1 \cdot (1 - e^{-\lambda_2 \tau})}{(1 - e^{-\lambda_1 \tau}) \cdot \lambda_2} < \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$$

O sea:

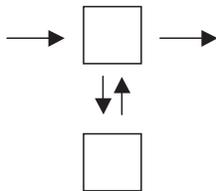
$$T_{\max_{ss}} < T_{\max_{n-1}}$$

En el caso de que exista un **tiempo de latencia** T_0 , la concentración mínima en el estado estacionario no se obtiene a $t = \tau$ ni a $t = 0$ sino a $t = T_0$.

$$C_{\min_{ss}} = C_{ss}(t = T_0)$$



Las ecuaciones $C(t)$ que se derivan por aplicaciones de microconstantes de un modelo asumen $T_0 = 0$



Por ello las funciones deducidas cumplen en el caso de ingreso de 1er orden:

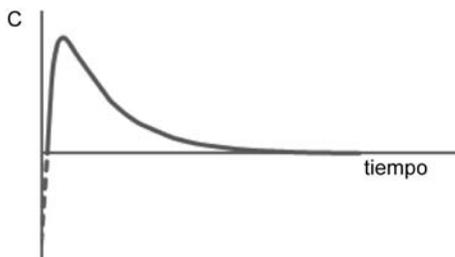
$$\sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{-\lambda_i t} = \sum_{i=1}^z P_i = 0 \quad \text{cuando } t = 0$$

dato que $T_0 = 0$

Experimentalmente, puede no ocurrir esto y $\sum_{i=1}^z P_i \neq 0$ o sea que $T_0 \neq 0$, por lo tanto:

$$C_1(t) = \sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{-\lambda_i(t-T_0)} = \sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{\lambda_i T_0} \cdot e^{-\lambda_i t}$$

Cuando $t = T_0$ $C(T_0) = 0$ y $\sum_{i=1}^z P_i \cdot e^{-\lambda_i T_0} < 0$



$$C_1(t) = \sum_{i=1}^z P'_i \cdot e^{-\lambda_i t}$$

$$P'_i = P_i \cdot e^{\lambda_i T_0} \quad \text{si } T_0 = 0 \quad P'_i = P_i$$

$$C_{ss}(t) = \sum_{i=1}^z \frac{P'_i \cdot e^{-\lambda_i t}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})}$$

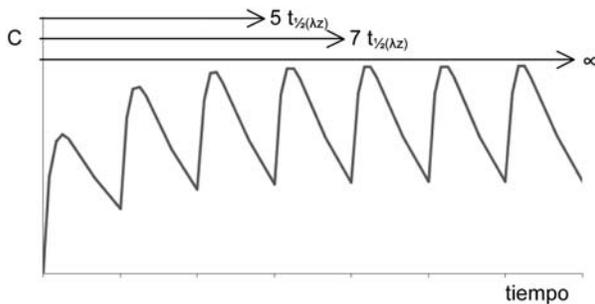
En el dominio $T_0 \leq t \leq \tau + T_0$

Para conocer la concentración a tiempos comprendidos entre 0 y T_0 de un intervalo de administración, deberá calcularse la función entre tiempos τ y $\tau + T_0$.

Para $0 \leq t' \leq T_0$

$$C_{ss}(t') = \frac{\sum_{i=1}^z P'_i \cdot e^{-\lambda_i(\tau+t')}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})}$$

$$C_{\min_{ss}} = C_{ss}(t = T_0 = \tau + T_0)$$



Estrictamente el estado estacionario se alcanza a $t \rightarrow \infty$. En la práctica se asume que se llega al estado estacionario luego de transcurrido un tiempo igual a $7t_{1/2, (\lambda z)}$ desde el inicio del tratamiento. A ese tiempo en realidad se arriba al 99% de la concentración del estado estacionario. Cuando ha pasado un tiempo igual a $5t_{1/2, (\lambda z)}$ se arriba al 97% de C_{ss} .

Se simboliza por λz a la constante del proceso más lento. Cuando se está analizando un modelo bicompartimental, la constante λz es β , o cualquier otra de origen presistémico, como la constante de ingreso del fármaco. Esto es cierto cuando el ingreso de 1^{er} orden es ininterrumpido. De lo contrario, λz es el parámetro de la disposición más lenta.

Cuando el sistema presenta cinéticas de primer orden se cumple una propiedad importante del estado estacionario y es que el área bajo la curva de las concentraciones entre dos administraciones sucesivas es la misma que el área bajo la curva desde cero a infinito de la primera dosis:

$$AUC_{ss0}^{\tau} = AUC_{10}^{\infty}$$

Resulta de interés para los objetivos terapéuticos, considerar cuánto vale la concentración media entre dos administraciones sucesivas cuando se llega al estado estacionario.

Es la $C_{ss, media}$ definida como:

$$C_{ss, media} \equiv \frac{AUC_{ss0}^{\tau}}{\tau}$$

Por la propiedad de las áreas bajo la curva señalada anteriormente, en el estado estacionario se cumple que:

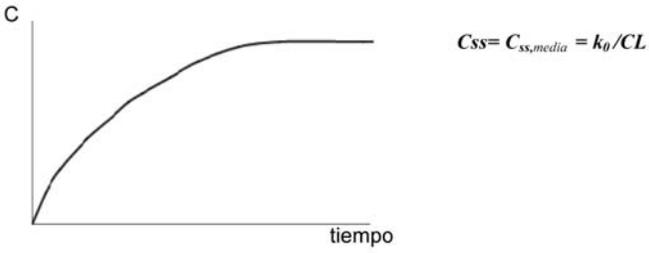
$$C_{ss, media} \equiv \frac{AUC_{ss0}^{\tau}}{\tau} = \frac{AUC_{10}^{\infty}}{\tau} = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot CL} = \frac{(F \cdot D) / \tau}{CL} = \frac{k_0}{CL}$$

El término $F \cdot D/\tau$ define la velocidad de entrega constante de fármaco que realmente ingresa al organismo; genera ondas, pulsos de concentraciones, que se repiten luego de cada administración, debido a que el ingreso de fármaco no es un proceso cinético que se desarrolle en forma continua.

El perfil de concentraciones en dosis múltiple una vez alcanzado el estado estacionario se caracteriza por oscilar entre dos valores fijos, que son la concentración mínima y la concentración máxima del estado estacionario, representadas por $C_{ss, min}$ y $C_{ss, max}$, nombradas también como **concentraciones de valle y pico**, respectivamente.

Una situación particular es cuando una dosis muy pequeña es administrada a intervalos muy cortos. Para este caso la $D \rightarrow 0$ y $\tau \rightarrow 0$. Entonces el cociente $(D/\tau) \rightarrow k_0$ representa una cinética de orden 0 y la gráfica de perfil de concentración versus tiempo es la conocida de la perfusión continua.

No hay oscilación entre valores de pico y de valle, y el valor de la C_{ss} es único y vale $C_{ss, media} = k_0/CL$

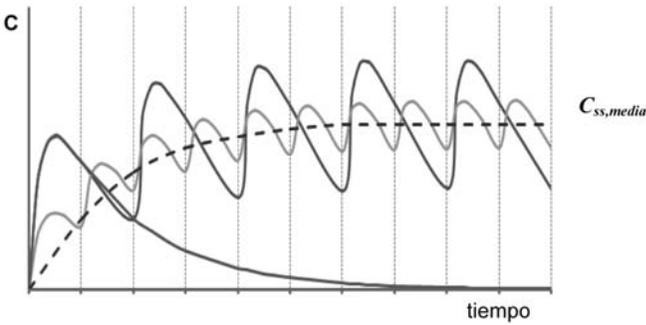


Dosis grandes a intervalos grandes generan mayor oscilación pico-valle, que puede cuantificarse como la amplitud ($C_{ss,max} - C_{ss,min}$), o como cociente entre ambas concentraciones.

Por ejemplo para un tratamiento de 200 mg al día ($D/\tau = 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$), pueden darse distintas posibilidades:

- 2 dosis de 100 mg cada 12 horas, o
- 50 mg cada 6 horas.

Los dos tratamientos de 200 mg diarios difieren en el intervalo τ , originando diferencias en $C_{ss,min}$ y $C_{ss,max}$ y por lo tanto en la oscilación pico-valle, aún cuando la $C_{ss,media}$ es idéntica en ambos casos.

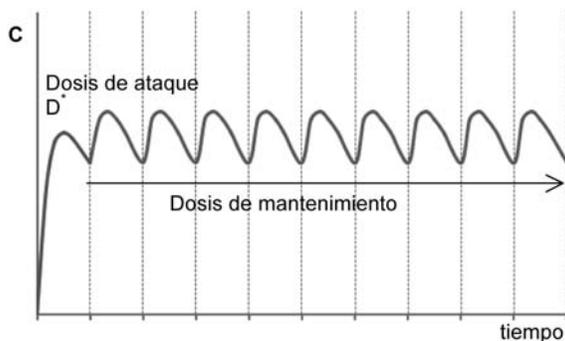


Dosis carga o de ataque

Hay situaciones clínicas que ameritan la necesidad de llegar rápidamente a las concentraciones del estado estacionario, no pudiéndose aguardar el transcurso de tiempo equivalente a $7\tau_{1/2,(\lambda z)}$

Si se quiere arribar rápidamente a un nivel de $C_{ss,media}$ deseada, se puede acelerar la entrega al inicio del tratamiento y luego enlentecerla hasta valer el necesario D/τ , para el deseado de $C_{ss,media}$.

Si la carga es en una dosis inicial:



Una forma de calcular D^* es:

Asumiendo $T_0 = 0$, dado que:

$$C(t) = D \cdot f(t)$$

$$C^*(T) = f^*(T) = D^* \cdot \sum_{i=1}^z \frac{P_i^*}{D^*} e^{-\lambda_i \tau}$$

$$C_{ss}(T) = D_m \cdot \sum_{i=1}^z \frac{P_i}{D_m} \cdot \frac{e^{-\lambda_i \tau}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})}$$

Imponiendo $C_i^*(T) = C_{ss}(T)$

Y sabiendo que $\frac{P_i^*}{D^*} = \frac{P_i}{D_m}$

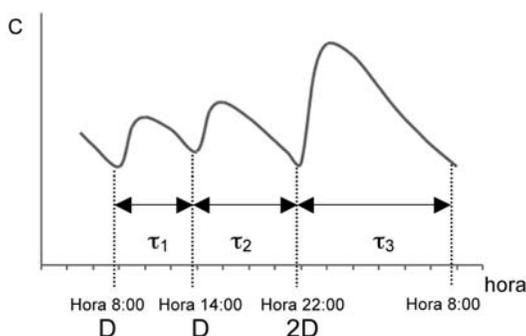
$$D^* \cdot \sum_{i=1}^z e^{-\lambda_i \tau} = D_m \sum_{i=1}^z \frac{e^{-\lambda_i \tau}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau})}$$

Si a un tiempo T transcurrieron $7 t_{1/2}$ de $\lambda_{(z-1)}$ o incluso $5 t_{1/2}$ $\lambda_{(z-1)}$, puede asumirse curva monoexponencial y así simplificamos.

$$D^* = \frac{D_m}{(1 - e^{-\lambda \tau})}$$

Si $\tau = t_{1/2} (\lambda_2) \Rightarrow D^* = 2D_m$

Cuando los intervalos de administración y las dosis no son los mismos para cada intervalo pero se repiten día a día, luego de un tiempo se llega a un nivel de concentraciones como el siguiente:



Podría entonces considerarse para el ejemplo ilustrado en la figura, todo un período ($\tau_1 + \tau_2 + \tau_3$) con una dosis ($D1 + D2 + D3$) que se absorbe de la manera peculiar que muestra el perfil de concentraciones C_{ss} (t).

$$0 \leq t \leq (\tau_1 + \tau_2 + \tau_3)$$

Si bien la función que describe este comportamiento es distinta para cada administración, haciendo uso de la propiedad aditiva que poseen los sistemas lineales, se puede calcular el perfil de concentraciones para un período τ como:

$$C_{ss(t)} = \sum_{i=1}^z \frac{P_i' \cdot e^{-\lambda_i t}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau_1})} \quad 0 \leq t \leq 24h \quad \text{Válido para el período comprendido entre la hora 8:00 de ese día y las 8:00 del día siguiente}$$

$$+ C_{ss(t)} = \sum_{i=1}^z \frac{P_i' \cdot e^{-\lambda_i t}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau_2})} \quad 0 \leq t \leq 24h \quad \text{Válidoparaelperíodocomprendido entre la hora 14:00 de ese día y las 14:00 del día siguiente}$$

$$+ C_{ss(t)} = \sum_{i=1}^z \frac{2 \cdot P_i' \cdot e^{-\lambda_i t}}{(1 - e^{-\lambda_i \tau_3})} \quad 0 \leq t \leq 24h \quad \text{Válidoparaelperíodocomprendido entre la hora 22:00 de ese día y las 22:00 del día siguiente}$$

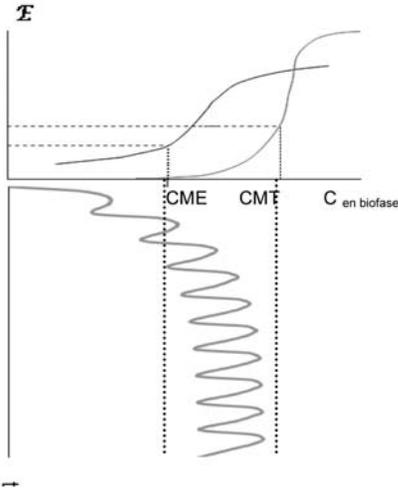
$$\frac{AUC_{ss0}^{\tau}}{\tau} = \frac{4 \cdot F \cdot D}{CL \cdot \tau} = \overline{C}_{ss}$$

$$\tau = 24h$$

$C_{ss_{máx}}$ muy probablemente ocurra en el intervalo τ_3 , postdosis de la hora 22:00.

$C_{ss_{mín}}$ muy probablemente ocurra en el T_0 de la dosis de la hora 8:00.

La **variabilidad interindividual** de la respuesta PK, motiva que no todos los individuos requieren la misma posología (dosis, intervalos de administración).



Dicha variabilidad está basada en que los parámetros PK son distintos según el paciente considerado y según las condiciones de entorno (coadministración de fármacos, alimentos, formas farmacéuticas, etc).

También los individuos muestran variabilidad en la respuesta PD (no derivada de la respuesta PK).

Todo ello contribuye al ajuste posológico en forma individualizada.

Si la farmacocinética del sistema responde en forma no lineal, a causa de cinética de Michaelis-Menten, igualmente se alcanza el estado estacionario. Igualmente se definen C_{ss} ,

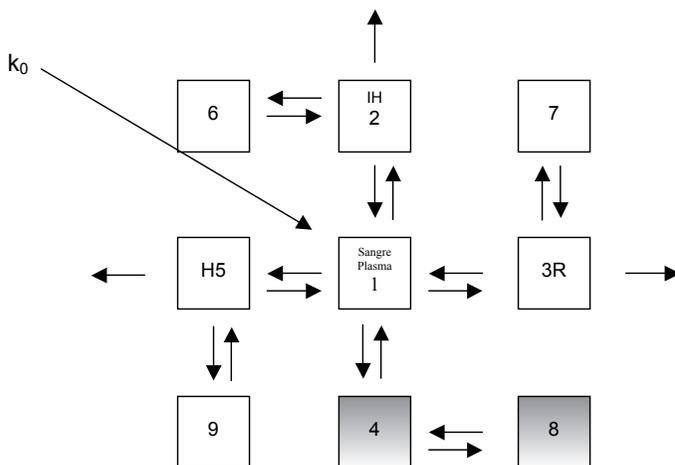
$$C_{ssd}, C_{ss_{mín}}$$

\overline{C}_{ss} se logra cuando Velocidad de entrada = Velocidad de salida

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \sum_{i=1}^n CL_i \cdot \overline{C_{ss}} + \sum_{i=1}^n \frac{V_{máx_i} \cdot \overline{C_{ss}}}{K_{m_i} + \overline{C_{ss}}}$$

De allí se despeja $\overline{C_{ss}}$

Es importante remarcar que la situación de equilibrio (estado estacionario) puede contemplar eliminaciones procedentes de compartimientos diferentes entre si, y diferentes al compartimiento donde se produce el ingreso de fármaco. El modelo que sigue es un claro ejemplo de esto.



$$\overline{C_{Plasma_{ss}}} = \frac{k_0}{\left[\frac{k_{12} \cdot k_{20}}{k_{21} + k_{20}} + \frac{k_{13} \cdot k_{30}}{k_{31} + k_{30}} + \frac{k_{15} \cdot k_{50}}{k_{51} + k_{50}} \right] \cdot V_1} = \frac{k_0}{CL_{120} + CL_{130} + CL_{150}}$$

Concentraciones en biofase

Este es el gran objetivo, dado que las respuestas PD son consecuencia de las concentraciones en cada biofase (sitios de acción terapéutica o tóxica).

Uno de los compartimientos del modelo podría alojar al Sistema Nervioso Central y/o músculo cardíaco, por ejemplo el N° 4 ó el N° 8.

$$C_{4_{ss}} = \frac{k_0 \cdot k_{14}}{k_{41} \cdot \frac{(CL_{120} + CL_{130} + CL_{150}) \cdot V_4}{V_1}}$$

$$C_{8_{ss}} = \frac{k_0 \cdot k_{14} \cdot k_{48}}{k_{84} \cdot k_{41} \cdot \frac{(CL_{120} + CL_{130} + CL_{150}) \cdot V_8}{V_1}}$$

k_{14} esta influido por la f_{libre} en plasma, por (sigma) $\frac{\text{flujo sanguíneo}}{\text{flujo sanguíneo}}$, siendo este último el factor más dramático dado que puede no alterar las concentraciones plasmáticas pero si modificarse mucho la concentración en la biofase.

k_{41} ó k_{84} pueden estar influidas por el transporte de eflujo, disminuyendo o aumentando la transferencia ante inhibiciones o inducciones del transportador, respectivamente.

Capítulo 8. Sistemas Variantes. Variabilidad Intraindividual de Base Fisiológica. Edad. Género. Ritmos Biológicos.

Nota preliminar

Este capítulo de la *Guía de Farmacocinética* se elaboró como un avance del Curso de Cronofarmacología, asignatura electiva del *Plan de Estudios 2000 de la Carrera de Químico Farmacéutico*, entendiéndose que es un aporte a la variabilidad inter e intraindividual de la respuesta farmacológica.

El contenido de este capítulo está fundamentado en la bibliografía de dicho curso, que es más extensa que la que se presenta al final del capítulo.

Ordenamiento temporal interior: estructura del tiempo en los humanos

Nuestra vida está basada en torno a series de ciclos recurrentes. Varios de estos ciclos reflejan cambios de nuestro ambiente físico como el día solar (ciclo luz-oscuridad) o el pasaje de las estaciones. Otros son de origen social como por ejemplo la semana laboral y el descanso del fin de semana.

Estamos adaptados a estos ciclos y funcionamos adecuadamente porque nuestro metabolismo, fisiología y conducta están sometidos a cambios rítmicos regulares, generados internamente por un reloj biológico que está sincronizado con el entorno.

El establecimiento y el mantenimiento de esta interacción genético-ambiental comienzan tempranamente desde las etapas iniciales de la vida intrauterina, continuando en la infancia durante los 12-24 meses posteriores al nacimiento.

Un funcionamiento óptimo en el organismo humano depende de una apropiada secuencia de eventos metabólicos y las variables relacionadas con el organismo (sincronización interna) y de los ajustes temporales de estos ritmos a los eventos rítmicos externos (sincronización externa).

Esta sincronización puede verse alterada básicamente por dos razones:

1. Se desajusta el proceso interno del reloj generando y controlando los ritmos debido, por ejemplo, a una enfermedad o por la declinación debida al envejecimiento biológico.
2. Cuando nuestros hábitos y rutinas son forzosamente alterados, por ejemplo por viajes que transcurren por varios usos horarios (jet lag) o en el turno de trabajo irregular, porque el entorno suministra una información confusa y se suspende la progresión normal y libre de los ritmos.

La sincronización de nuestras funciones biológicas es un aspecto elemental de la adaptación al medio. La capacidad de adaptación garantiza la sobrevivencia y la calidad de vida. La desincronización como fenómeno de desadaptación, por el contrario conlleva a alteraciones que pueden determinar un escenario proclive a sucumbir ante las enfermedades y a alteraciones del entorno.

La estructura de tiempo en los humanos consiste en un espectro de ritmos en nuestras funciones biológicas (presión arterial, temperatura, ritmo cardíaco, etcétera) de diferentes frecuencias, superpuestos. Este ordenamiento temporal es propio de la etapa de vida: el desarrollo y madurez de neonatos a niños, adolescentes, jóvenes y adultos y posteriormente durante el envejecimiento.

Los ritmos que se expresan libremente tienen un arreglo de frecuencias (período de tiempo durante el cual se repite el ciclo de la función estudiada), que puede ser:

- Circadiano (con el día).
- Circaseptano (con la semana).
- Circaanual (con el año).
- Infradiano (> 28 hs).
- Ultradiano (<22 hs).

El ciclo más obvio es el de sueño-vigilia. Pero hay un ordenamiento masivo de ritmos fisiológicos, conductuales y metabólicos. Cuando se establece un seguimiento de 24 horas es excepcional que una variable en particular se mantenga constante. Nuestro estado normal es aquel de permanente fluctuación.

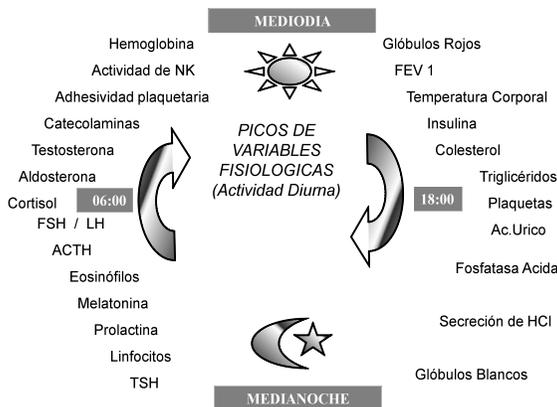


Figura 1. Picos de variables fisiológicas.

El más potente de los factores sincronizadores es el ciclo luz-oscuridad. Esquema representativo para sujetos con actividad diurna.

Antes del amanecer se activa el sistema nervioso simpático, mientras que hacia el atardecer se activa el sistema nervioso autónomo parasimpático. Esto es en condiciones normales, contribuyendo a la estructura temporal de las funciones biológicas, con posible implicancia en el comportamiento de las patologías (empujes a determinadas horas del asma, dolor, enfermedades cardiovasculares, etcétera) y también con posible impacto en la respuesta farmacológica por cambios en la PK y la PD de las drogas administradas.

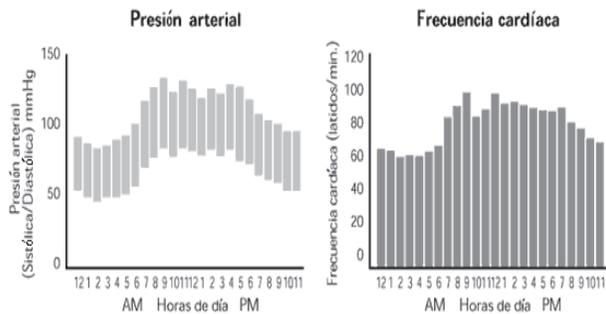


Figura 2. Ciclos circadianos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Nótese que los valores máximos ocurren en la mañana.

Desde la clínica una de las áreas que se abren es el desarrollo de agentes cronoterapéuticos que regulen y encarrilen las funciones circadianas, pudiendo aumentar la calidad de vida de los individuos con disturbios neurológicos, psiquiátricos, vasculares, inflamatorios, etcétera o aquéllos afectados por el deterioro debido al envejecimiento.

Normalmente se presentan ritmos circadianos (la frecuencia más estudiada) en: flujo sanguíneo, volumen de eyección, resistencias periféricas, viscosidad de la sangre, actividad de agregación plaquetaria, actividad fibrinolítica, y en las concentraciones plasmáticas de: corticoides, melatonina, insulina, prolactina, noradrenalina, renina, angiotensina, aldosterona, hormona antidiurética, T3, glucosa, proteínas plasmáticas, enzimas, número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, creatinina, colesterol, lípidos, urea, y de los iones: Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, PO₄⁻³, Cl⁻, Fe⁺⁺.

A modo de ejemplo durante la noche el pH de la orina desciende, la temperatura corporal desciende, el volumen plasmático aumenta, la velocidad de metabolización disminuye y la presión arterial disminuye.

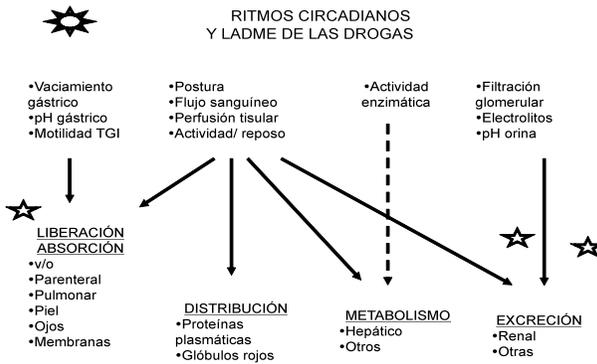


Figura 3. Ciclos circadianos y farmacocinética de las drogas.

En los fármacos administrados a distintas horas del día puede haber diferencias en la respuesta farmacológica con posibles cambios en la magnitud de la concentración del fármaco en la biofase, debido a las fluctuaciones circadianas de las funciones biológicas que condicionan las distintas etapas del LADME.

La cronofarmacocinética estudia la cronobiología orientada a la farmacología, específicamente los cambios PK-PD como función del tiempo (hora del día, momento del ciclo menstrual, etcétera), así como los efectos de los medicamentos en los ritmos biológicos. En resumen, la hora del día debe ser vista como una variable adicional que influye en la respuesta farmacológica, según la patología y según el tipo de fármaco.

¿Cuándo es necesario caracterizar la cronofarmacocinética de una droga? En cualquiera de estas situaciones:

- Cuando los datos experimentales de la cronofarmacología pueden explicarse por la cronofarmacocinética.
- Cuando la droga tiene estrecho rango terapéutico.
- Cuando la concentración plasmática de la droga se relaciona adecuadamente con los efectos.
- Cuando los síntomas de la enfermedad guardan claramente una dependencia con la fase circadiana (por ejemplo: asma nocturna, angor, hipertensión arterial primaria y secundaria, úlcera gástrica).

Las reacciones adversas medicamentosas están en general asociadas a altos niveles de concentraciones, que a su vez se alcanzan muy rápidamente, o sea, C_{max} grandes en T_{max} cortos. Puede ser que determinadas reacciones adversas aparezcan cuando se ingiere la medicación a determinada hora pero se minimicen o desaparezcan cuando se administran a otra hora.

La hora de administración será en estos casos una variable a tener en cuenta en la seguridad del tratamiento y no sólo en la eficacia.

Ejemplo 1: ¿Cómo el ritmo circadiano del pH de la orina puede afectar la eliminación de una droga débilmente básica como la amfetamina?

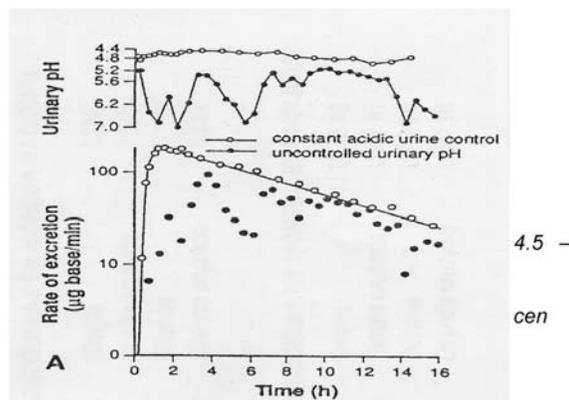


Figura 4. Excreción urinaria de amfetamina.

Durante el sueño el pH de la orina disminuye. La amfetamina se ioniza en mayor proporción en el filtrado cuando éste es más ácido (provocando una especie de trampa). Se reabsorbe menos por lo que se excreta más.

Si se mantiene la acidez de la orina en 4.5 – 5.0, el perfil de la gráfica de velocidad de excreción se parece al de concentraciones en el compartimento central, es homogénea, sin fluctuaciones.

Si se deja en libertad el pH de la orina variando según su ciclo, la excreción fluctúa acompañando el pH.

Ciclo menstrual de la mujer y LADME

En una mujer joven y en ausencia de tratamiento anticonceptivo, se presentan variaciones cíclicas en los perfiles de las hormonas hipofisarias, estrógenos y progesterona. Estas fluctuaciones determinan variaciones en los sistemas renal, cardiovascular, hematológico e inmune; y pueden convertirse en factores que alteren la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución, o el clearance plasmático de un fármaco. Estos cambios de origen PK pueden verse acompañados de cambios PD. En ambos casos existe la posibilidad de que impacten en la respuesta farmacológica.

Por ejemplo la excreción urinaria se ve influida durante el ciclo menstrual de la mujer porque a lo largo del ciclo varía la filtración glomerular por cambios en los niveles de vasopresina, renina y aldosterona.

Las fluctuaciones en la expresión de la severidad de algunas enfermedades se relacionan con los cambios en las concentraciones de las hormonas. Hay patologías que presentan empujes en determinados días del ciclo menstrual de la mujer, por ejemplo: migraña, asma, epilepsia, glaucoma, depresión bipolar, alergias. Este aumento en la severidad de la enfermedad se llama crisis catamenial (epilepsia catamenial, asma catamenial, etcétera) y se relaciona con los picos de estrógenos o con el brusco descenso de estrógenos y progesterona al final del ciclo.

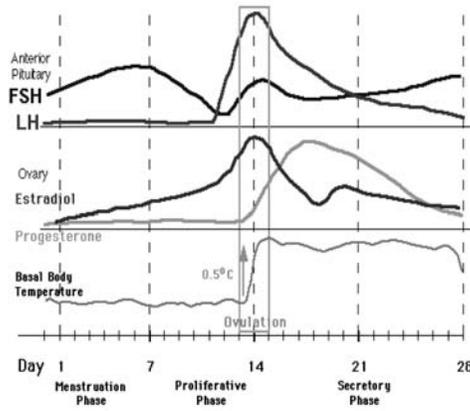


Figura 5. Ciclo menstrual de la mujer.

El ciclo presentado es ovulatorio y con una duración estándar de 28 días. Durante la fase folicular o proliferativa se aprecia el pico primario de estrógenos. El aumento de la temperatura corporal de 0.5°C está asociado a la ovulación. En la fase lútea o secretoria aparece el pico de progesterona y el pico secundario de estrógenos. Obsérvese que al final del ciclo descienden los niveles plasmáticos de las hormonas gonadales.

De la misma forma que cambios en el LADME de las drogas se pueden explicar por las fluctuaciones circadianas de las funciones biológicas, el patrón infradiano de las hormonas en una mujer puede condicionar la expresión de la enfermedad y la respuesta farmacológica a un tratamiento crónico.

Ejemplo 2. Durante un estudio de biodisponibilidad relativa de comprimidos de

Digoxina comercializados en Uruguay, utilizando saliva como fluido biológico, inesperadamente se presentó la menstruación en una voluntaria sana por lo que fue necesario repetir la etapa. Los resultados obtenidos son los que se muestran a continuación.

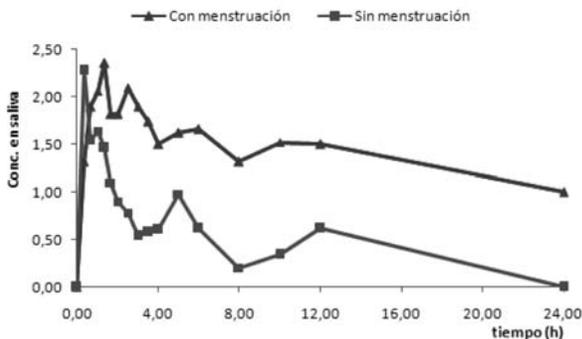


Figura 6. Concentraciones de Digoxina en saliva, dosis 0.75mg V.O. con y sin menstruación.

Obsérvese la diferencia en los perfiles desde la absorción y la fase de disposición rápida. Las AUC son notoriamente distintas. (1997 R.Eiraldi, Tesis de Doctorado en Química. Facultad de Química-Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas).

Los ritmos de frecuencia ultradiana son los predominantes en el recién nacido y en el período inmediato siguiente. El desarrollo de la periodicidad circadiana en el niño ocurre gradualmente durante el primer mes de vida y para muchas variables se extiende hasta los dos años presumiblemente por la maduración del niño y de la sincronización con el entorno de los osciladores endógenos propios.

El más potente de los estímulos externos es la alteración luz/oscuridad, al que se le agregan silencio/ruido, frío/calor y otras relaciones con el medio. Durante los dos primeros años de vida hay una trasposición en la periodicidad: ganan importancia los ritmos circadianos y se desarrolla una estructura similar a la estructura de tiempo propia del adulto.

La absorción oral por lo general en los niños presenta estas características: alta variabilidad, el pH del estómago más alto (menos ácido), el vaciamiento gástrico está enlentecido, la función biliar disminuida. Por lo general la biodisponibilidad oral está disminuida en relación al adulto. En neonatos (recién nacidos) la absorción de drogas por vía oral está afectada por el reducido vaciamiento gástrico, por lo que esta vía no es recomendable. En los niños la absorción percutánea e intramuscular por lo general es mayor que en adultos, hay cambios en el desarrollo de piel, músculo y grasa incluyendo cambios en el contenido de agua, y también en el grado de vascularización.

En cuanto a la distribución los niños presentan una composición corporal distinta a los adultos, con mayor porcentaje de agua (70-80% en peso). La unión a proteínas plasmáticas y la unión a tejidos es distinta. También la permeabilidad es distinta. Así por ejemplo la barrera hematoencefálica presenta mayor penetración que en adulto y la pared abdominal es más laxa con aumento de la penetración desde el TGI.

Los procesos metabólicos son inmaduros al nacer, determinando muchas veces clearance reducido y prolongada vida media de eliminación de aquellas drogas en las que el metabolismo es el principal mecanismo de eliminación.

Hay diferencias importantes en la actividad de las enzimas de Fase I (enzimas oxidativas, reductoras e hidrolíticas) y de Fase II (N-metiltransferasas, glucuronosiltransferasas).

La maduración es heterogénea para las distintas reacciones de biotransformación y estará retrasada si el bebé es prematuro. Puede ser mayor que la del adulto al año de nacido por la diferencia de relación entre el peso del hígado y el peso corporal total.

Siempre se hace necesario vigilar las dosis para evitar acumulación de droga incambiada ó metabolitos intermedios tóxicos.

En cuanto a la excreción renal los tres procesos que la controlan (filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular), maduran a diferentes velocidades. La excreción renal en los recién nacidos está reducida. La inmadurez propia de la etapa puede llevar una vez más a acumular fármacos o metabolitos intermedios que pueden ser tóxicos.

Envejecimiento y LADME

Las alteraciones en la estructura de tiempo en los humanos acompañan, y quizá sean las responsables, del declive de muchas funciones vitales en el anciano con pérdida de adaptabilidad con el entorno e incrementando el riesgo de contraer y sucumbir con la enfermedad. Cambios en el anciano en la relación temporal con los sincronizadores ambientales y fallas en los mecanismos adaptativos (por ejemplo la falla del sistema nervioso autónomo), pueden llevar a una sintomatología clínica y al deterioro del bienestar.

En los ancianos hay un desfase entre el ritmo interno y las circunstancias ambientales periódicas, esta situación de estar desacompañado es la responsable de varios disturbios encontrados durante el proceso de envejecimiento.

Los cambios observados con el envejecimiento involucran todos los parámetros de los ritmos biológicos. Variaciones en el patrón del sueño son características del proceso de

envejecimiento. El sueño posee una alternancia y una estructura fundamentalmente asociada a un ritmo biológico endógeno y circadiano que bajo condiciones normales es el sincronizador de otros ritmos circadianos. Anormalidades en el ciclo sueño/despertar con variaciones en las relaciones con otros ritmos endógenos y ambientales, pueden ser la causa de algunos disturbios que aparecen con la edad.

Se postula que la disminución de la sensibilidad del anciano hacia la sincronización con el entorno (día/oscuridad) puede conducir a la aparición de alteraciones rítmicas y desincronización del paciente. Otra causa del descenso en la performance de los ancianos es la diferencia existente a nivel de respuestas reflejas autónomas que se encuentran disminuidas en algunos aspectos fundamentales como en la regulación de la presión arterial y la temperatura corporal.

Los cambios con la edad afectan numerosas variables fisiológicas en forma distinta. Se han encontrado ritmos de otra frecuencia (transposición). En medio de esta serie de variaciones con el envejecimiento, resalta la disminución de la amplitud de muchos ritmos circadianos.

Las diferencias halladas entre los jóvenes y los ancianos son importantes desde el punto de vista clínico tanto desde la PK como desde la PD, en la vigilancia de la aparición de reacciones adversas medicamentosas en los ancianos. La posibilidad de que los cambios con la edad puedan verse retrasados o revertidos por los menos temporalmente con tratamientos rítmicos con agentes físicos o químicos (cronofarmacológicos), es objeto de preocupación y de investigación y, al menos para alivio temporal de ciertas patologías que sobrevienen con la edad, no parecen estar fuera de alcance.

Absorción: el pH gástrico está aumentado por la capacidad secretora se presenta disminuida, también el flujo sanguíneo gastrointestinal está disminuido. Con todo parece que para la mayoría de las drogas la absorción no se ve afectada por el envejecimiento.

Durante el proceso de envejecimiento la albúmina plasmática está reducida y además hay menor afinidad por proteínas. La composición corporal es distinta.

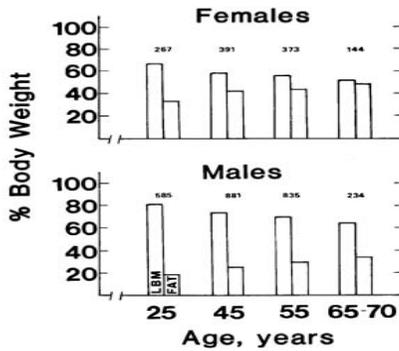


Figura 7. Alteraciones en la composición corporal con la edad, según el género.

La masa grasa aumenta, la masa magra disminuye, el total de agua corporal desciende. El porcentaje de ganancia de masa adiposa al envejecer es proporcionalmente mayor en los hombres que en las mujeres.

La distribución de fármacos desde el torrente sanguíneo en los ancianos, es distinta respecto de los adultos jóvenes. Hay una remodelación cardiovascular producto de procesos que involucran cambios moleculares en las proteínas estructurales y de relación que conducen a una pérdida gradual y sostenida del gasto cardíaco durante el envejecimiento. Este hecho determina una redistribución del gasto cardíaco en forma no homogénea, afectando algunas

regiones con aumento de la captación (por ejemplo el sistema nervioso central) a expensas de un menor flujo sanguíneo en otras zonas (como la zona esplácnica).

En cuanto al metabolismo, el tamaño del hígado se encuentra reducido y el flujo sanguíneo hepático es menor.

La función renal en los ancianos está disminuida con índice de filtración glomerular descendido, flujo sanguíneo renal menor.

Ejemplo 3. En un estudio retrospectivo de los valores normalizados de digoxinemia en estado estacionario, en varones, según distintas franjas etarias, se aprecia una diferencia significativa. La ruta principal de eliminación de Digoxina es la excreción renal. La funcionalidad renal decae con el proceso de envejecimiento y este hecho se ve corroborado en los aumentos con la edad de los valores de las digoxinemias.

Digoxinemia en adultos varones según la edad			
	<59 años	60-69 años	>70 años
DIGOXINEMIA MEDIA (ng/mL)	0,88	1,06	1,47
Desviación Estándar	0,32	0,40	0,91
Coficiente de Variación	37%	36%	61%
Total de datos	8	21	26

**Extraído de R. Eiraldi et al, 1995.*

La convergencia de elementos fisiológicos que promueven cambios en la farmacocinética, más los posibles factores de origen farmacodinámico, hacen que para una gama importante de fármacos las respuestas terapéuticas en los ancianos sean altamente variables.

A este escenario de por sí complejo, debe sumarse la polifarmacia asociada a la condición de envejecimiento. En esta etapa de la vida frecuentemente se presenta más de una patología, siendo necesario más de un tratamiento medicamentoso, con mayores posibilidades de ocurrencia de eventos adversos por interacciones medicamentosas.

Bibliografía

- Bartelink, I. H.; Rademaker, C. M. A.; Schobben, A. F. A. M. y Van den Anker, J. N. (2006), "Guidelines on Paediatric Dosing", en *Clinical Pharmacokinetics*, 45 (11), pp. 1077-1097
- Belanger, P. M.; Bruguerolle, B. y Labrecque, G. (1997), "Rhythms In Pharmacokinetics : Absorption, Distribution, Metabolism And Excretion", en *Physiology And Pharmacology Of Biological Rhythms*, Vol. 125, Chap 8.
- Benedetti, M. y Baltes, El (2003), "Drug Metabolism And Disposition In Children", en *Fundamental & Clinical Pharmacology*, Vol. 17 , Issue 3, p. 281, junio.
- Bruguerolle, B. (1998), "Chronopharmacokinetics: Current Status", en *Clin Pharmacokinetics* 35 (2), pp. 83-94.
- Chapman, A. B.; Zamudio, S.; Woodmansee, W: et al (1997), "Systemic And Renal Hemodynamic Changes In The Luteal Phase Of The Menstrual Cycle Mimic Early Pregnancy", en *Am J Physiol Renal Physiol*, 273: Vol. 273, Issue 5, F777-F782,
- Ebert, Ulrike (2003), "Characteristics of pharmacokinetics and pharmacodynamics in children", en *AGAH*, 2:op005
- Ensom, Mary H. H. (2000), "Gender-Based Differences And Menstrual Cycle-Related Changes In Specific Diseases: Implications For Pharmacotherapy", en *Pharmacotherapy*, 20 (5), pp. 523-539.

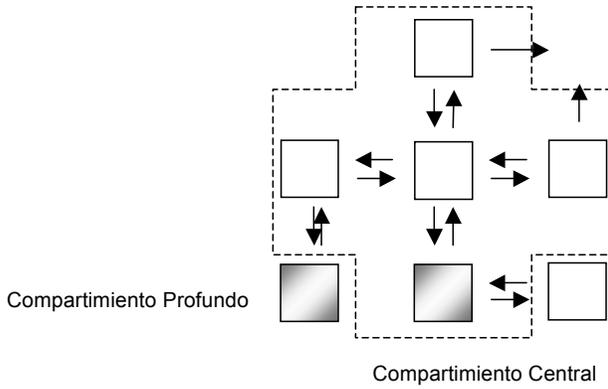
- Fagiolino, Pietro; Eiraldi, Rosa y Vázquez, Marta (2006), "The Influence of Cardiovascular Physiology on Dose/Pharmacokinetics and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Relationship", en *Clin. Pharmacokinetics*, 45(5), pp. 433-448.
- Fagiolino, Pietro; González, Nicolás; Vázquez, Marta y Eiraldi, Rosa (2007), "Itraconazole Bioequivalence Revisited: Influence of Gender on Highly Variable Drugs", en *The Open Drugs Metabolism Journal*, 1, pp. 7-13.
- FDA Food And Drug Administration (2003), *General Considerations For Pediatric Pk Studies For Drugs And Biological Products*.
- Hämmerlein, A.; Derendorf, H. y Lowenthal, Dt. (1998), "Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Changes In The Elderly: Clinical Implications", en *Clin Pharmacokinetics*, 35 (1), pp. 49-64.
- Hasting, M. H. (1997), "The Vertebrate Clock : Localisation, Connection And Entrainment", en *Physiology And Pharmacology Of Biological Rhythms*, Vol 125, Chap. 1, p. 1: Redfern And Lemmer, Springer.
- Haus, E. y Touitou, Y. (1997), "Chronobiology Of Development And Aging", en *Physiology And Pharmacology Of Biological Rhythms*, Vol. 125, Cap. 5., p. 95, Editors Redfern And Lemmer.
- Kashuba, A. D. M. y Nafziger, A. (1998), "Physiological Changes During The Menstrual Cycle And Their Effects On The Pks And Pd Of Drugs", en *Clin Pharmacokinetics*, Mar 34 (3), pp. 203-218.
- Kashuba, A. y Nafziger, A. (1998), "Physiological Changes During The Menstrual Cycle And Their Effects On The Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Drugs", en *Clin Pharmacokinetics*, 34 (3), pp. 203-218.
- Lemmer, B. (1999), "Chronopharmacokinetics: Implications For Drug Treatment", en *J Pharm Pharmacol*, 51, pp. 887-890.
- Lemmer, B. (1995), "Clinical Chronopharmacokinetics: The Importance Of Time In Drug Treatment", en *Circadian Clocks And Their Adjustment*, Ciba Foundation Symposium 183, Wiley, Chichester, pp. 235-253.
- Meibohm, Bernd; Beierele, Ingrid y Derendorf, Hartmut (2002), "How Important Are Gender Differences in Pharmacokinetics?", en *Clin Pharmacokinetics*, 41 (5), pp. 329-342.
- Morris, K. D. W.; Moorefield, C. N. y Amin, J. (1999), "Differential Modulation Of The Gamma Aminoibutiric Acid Type C Receptor By Neuroactive Steroids", en *Molecular Pharmacology*, Vol. 56 Issue 4, pp. 752-759.
- Offie, P. S. y Mattison, Donald R. (2009), "Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics", en *Clin. Pharmacokinetics*, 48 (3), pp. 143-157.
- Routledge, P. A. (1994), "Pharmacokinetics In Children", en *J Antimicrob Chemother*, Aug., 34 Suppl A, pp. 19-24.
- Smolensky, Michael H.; Lemmer, Bjoern y Reinberg, Alain E. (2007), "Chronobiology and Chronotherapy of allergic rhinitis and Bronchial asthma", en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 852-882.
- Smolensky, Michael H. y Peppas, Nicholas A. (2007), "Chronobiology drug delivery and chronotherapeutics", en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 828-851.

Aspectos farmacocinéticos en el diseño de medicamentos

La entrega de fármaco al organismo, y más precisamente al sitio de acción terapéutica, ha concitado desde tiempo atrás un gran esfuerzo a los efectos de adecuar los perfiles de concentración a esquemas de seguridad y eficacia óptimos.

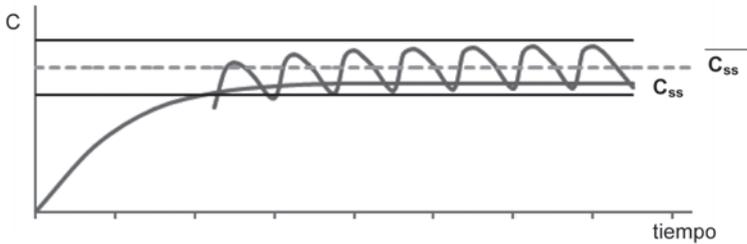
La estrecha franja terapéutica y la oscilación pico-valle de los planes posológicos constituyen los principales desafíos en el desarrollo tecnológico de medicamentos.

Un sistema multicompartmental en donde se identifique el sitio de acción ofrece diferentes alternativas:

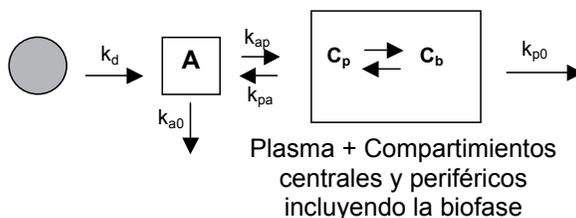


- Inyección directa en el sitio o muy cercano a él (arteria que nutre al tejido)
- Administración a velocidad constante aún cuando esté distante del sitio de acción.

La administración de orden 0 reduce la oscilación pico – valle, y permite trabajar a concentraciones ubicadas en la mitad inferior de la franja terapéutica disminuyendo los riesgos de intoxicación y manteniendo la eficacia deseada



Asumiendo que el organismo es un sistema monocompartmental equilibrando con un segundo compartimento desde el cual se ingresa al sistema, se construye el siguiente modelo:



A partir de este modelo se deducen las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dX_d}{dt} = -k_d$$

$$\frac{dx_a}{dt} = k_d - k_{a0} \cdot x_a - k_{ap} \cdot x_a + k_{pa} \cdot x_p$$

$$\frac{dx_p}{dt} = k_{ap} \cdot x_a - k_{pa} \cdot x_p - k_{p0} \cdot x_p$$

$$L(x_p) = \frac{k_d \cdot (1 - e^{-st}) \cdot k_{ap}}{s \cdot (s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{ap} \cdot k_{p0} + k_{a0} \cdot (k_{p0} + k_{pa}) = k_{pa} \cdot k_{p0} + k_{p0} \cdot (k_{a0} + k_{ap})$$

$$\alpha + \beta = k_{ap} + k_{pa} + k_{a0} + k_{p0}$$

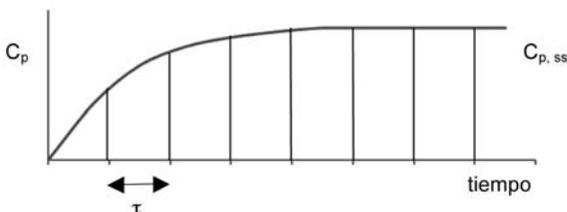
$$C_p = \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{-\alpha t}) \cdot e^{-\alpha t}}{(-\alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot V_p} + \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{-\beta t}) \cdot e^{-\beta t}}{(-\beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot V_p} \quad 0 \leq t \leq T$$

$$C_p = \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{-\alpha T}) \cdot e^{-\alpha t}}{(-\alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot V_p} + \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{-\beta T}) \cdot e^{-\beta t}}{(-\beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot V_p} \quad t \geq T$$

Si el producto (cápsula o comprimido) se administra crónicamente a intervalos τ , habría que considerar los siguientes casos: a) $\tau=T$; b) $\tau>T$; c) $\tau<T$.

Siendo T el tiempo que marca la finalización del proceso de disolución

Situación a: $\tau=T$



Significa que cada unidad posológica sustituye a la anteriormente dada de tal forma de no interrumpir el proceso de liberación (disolución).

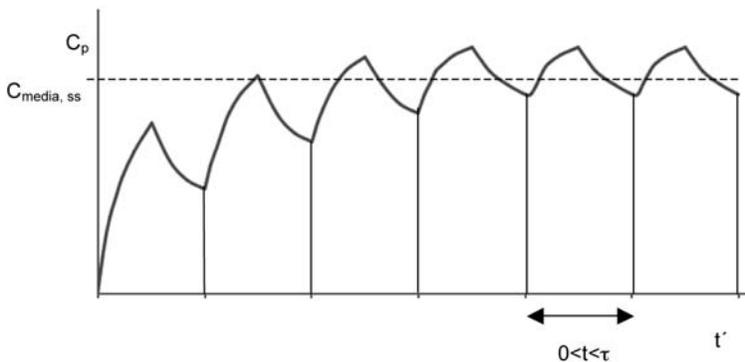
$$C_{p,ss} = \overline{C_{p,ss}} = \frac{F \cdot D / \tau}{CL} = \frac{D / \tau}{CL / F}$$

$$C_{p,ss} = \frac{k_d \cdot T / \tau}{CL / F} = \frac{k_d}{\left[k_{p0} + \frac{k_{a0} \cdot (k_{p0} + k_{pa})}{k_{ap}} \right] \cdot V_p} = \frac{k_d}{\left(\frac{k_{a0} + k_{ap}}{k_{ap}} \right) \cdot \left[\frac{k_{pa} \cdot k_{a0}}{k_{ap} + k_{a0}} + k_{p0} \right] \cdot V_p}$$

$$\frac{CL}{F} = L^{-1}_{s \rightarrow 0}(\text{función disposición}) = \left[\frac{k_{ap}}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)} \right]_{s \rightarrow 0} = \left[\frac{k_{ap}}{\alpha \cdot \beta} \right]$$

Es la situación ideal por cuanto elimina la oscilación pico-vals.

Situación b: $\tau > T$

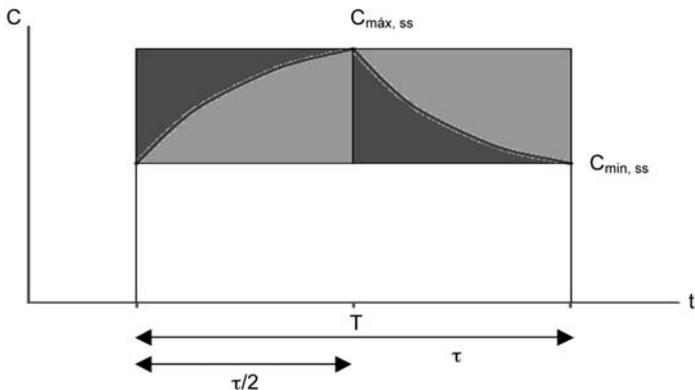


$$\overline{C_{ss}} = \frac{k_d \cdot T / \tau}{\left[k_{p0} + \frac{(k_{p0} + k_{pa})}{k_{ap}} \cdot k_{a0} \right] \cdot V_p}$$

$$C_{ss} = \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{\alpha T}) \cdot e^{-\alpha t}}{(-\alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot V_p \cdot (1 - e^{-\alpha \tau})} + \frac{k_{ap} \cdot k_d \cdot (1 - e^{\beta T}) \cdot e^{-\beta t}}{(-\beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot V_p \cdot (1 - e^{-\beta \tau})} \quad T \leq t \leq \tau$$

$$C_{ss} = \frac{k_{ap} \cdot k_d}{(-\alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot V_p} \cdot \left[\frac{(1 - e^{\alpha T}) \cdot e^{-\alpha t}}{(1 - e^{-\alpha \tau})} + (1 - e^{\alpha t}) \right] \cdot e^{-\alpha t} + \frac{k_{ap} \cdot k_d}{(-\beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot V_p} \cdot \left[\frac{(1 - e^{\beta T}) \cdot e^{-\beta t}}{(1 - e^{-\beta \tau})} + (1 - e^{\beta t}) \right] \cdot e^{-\beta t} \quad 0 \leq t \leq T$$

Si $T = \tau/2$



La $C_{m\acute{a}x,ss}$ presenta diferencias respecto de la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de la perfusi3n intravenosa interrumpida (PIV,int) pues no acontece exactamente cuando se interrumpe el proceso de orden cero

de entrega del fármaco. En la PIV, int la entrega de fármaco al torrente sanguíneo está regida por la k_0 y se corta a $t=T$. En la administración vía oral que se está estudiando, el proceso de orden cero es la disolución y se interrumpe a $t=T$, pero la absorción del contenido ya disuelto prosigue por un período de tiempo posterior a T .

Algo similar sucede con $C_{\min,ss}$; en este caso aún cuando no exista tiempo de latencia para el inicio de la disolución, si puede haber latencia para el comienzo de la absorción.

$$AUC_{ss0}^{\tau} = C_{\min,ss} \cdot \tau + (C_{\max,ss} - C_{\min,ss}) \cdot \tau / 2$$

Situación c: $\tau < T$

A $t=(T-\tau)$ se superponen 2 entregas de fármaco, la del comprimido que se acaba de administrar y la del comprimido de la anterior administración.

$$\overline{C}_{ss} = \frac{k_d \cdot T / \tau}{\left[k_{p0} + \frac{(k_{p0} + k_{pa}) \cdot k_{a0}}{k_{ap}} \right] \cdot V_p}$$

Las $C_{ss,medias}$ obtenidas en los tres casos son iguales en tanto las dosis que efectivamente se entreguen al sistema sean las mismas ($k_d \cdot T$).

Aspectos fisiológicos del tracto gastrointestinal a tener en cuenta

1. Tiempo de permanencia en el tracto digestivo, apto para absorción:

Es una variable dependiente en gran medida del contenido existente en el tracto y de la forma farmacéutica. Los tiempos relativos de tránsito son aproximadamente:

- Estómago: Variable, hasta 3 horas (≈ 1 h).
- Duodeno: Corta estadía (≈ 15 min).
- Yeyuno: ≈ 4 h.
- Íleon: ≈ 4 h.
- Colon: ≈ 4 h – 12 h.

El tamaño y desintegrabilidad de la forma farmacéutica influye sensiblemente en el tiempo de permanencia. También los excipientes mucoadhesivos que pudiera contener.

La flotabilidad de la forma farmacéutica puede aumentar el tiempo de permanencia en el estómago.

Puede aproximarse en 12 horas el lapso promedio para la absorción. Liberaciones que superen dicho valor estarán condicionando el ingreso de fármaco al sistema, o requerirán importantes desarrollos que retengan el avance de la forma farmacéutica a lo largo del tracto gastrointestinal.

2. pH del tracto gastrointestinal:

Para drogas ionizables es crítica la cantidad de especie química apta para la absorción. Este aspecto modifica el valor de k_{ap} .

También hay que tener presente el mecanismo que permite disolver al fármaco. Si la liberación es pH dependiente, se puede estar modificando el valor de k_d e incluso el patrón cinético (orden 0 o 1).

3. Relación Área de transferencia/Volumen del lumen de las diferentes zonas del tracto gastrointestinal:

El intestino delgado presenta relación óptima para lograr el mayor valor de k_{ap} . La importante secreción intestinal aporta fluido fresco que mantiene buen ritmo de disolución de

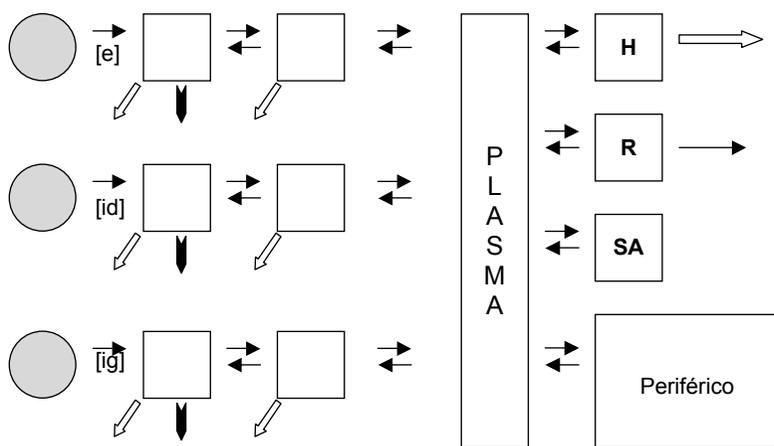
fármaco, pero a la vez la reabsorción de agua en el intestino grueso aumenta la viscosidad y disminuye la difusión intraluminal del soluto.

4. Mecanismos celulares de permeación, de metabolización. Flora microbiana:

La densidad de enzimas y transportadores de membrana no es homogénea en todo el intestino. Por ejemplo: P-gp aumenta y CYP3A4 disminuye a medida que se progresa en el tracto intestinal (ver apartado específico en Guía de Farmacocinética parte I, Aspectos Cualitativos).

La presencia de bacterias que metabolizan intraluminalmente al fármaco, aumentan su abundancia hacia el colon. El transporte activo de influjo (hacia el plasma) es mayor en las primeras porciones del tracto, aunque los ácidos biliares se reabsorban en el ileon.

Estos mecanismos conducen a que la mayor velocidad de permeación (k_{ap}) ocurre en la primera mitad del tracto gastrointestinal, al mismo tiempo que la menor eliminación presistémica. Ésta procede metabólicamente en el enterocito y por acción de flora microbiana. La secreción de fármaco es importante en la segunda mitad del tracto gastrointestinal.



- ↓ : Translación (no es ni orden 0 ni 1).
- ↙ : Eliminación metabólica.
- : Disolución influenciada por características de cada tramo.

La entrega de fármaco desde la forma farmacéutica puede regularse de tal manera que k_d compense variaciones de k_{ap} , y así mantener el perfil meseta de concentraciones. También puede con el mismo fin adecuarse k_d a las variaciones circadianas de la fisiología que impactan sobre las concentraciones plasmáticas, pero más aún sobre las concentraciones en la biofase.

Otra opción de modular la liberación es diseñar un producto que libere en el momento apropiado (cronoterapéutica) y hacerlo a velocidad adecuada.

Clasificación de formas farmacéuticas según el patrón de liberación:

- LM Liberación Modificada
 - LI: Liberación Inmediata (convencional).
 - LR: Liberación Retardada (respecto a la convencional).
 - LA: Liberación Acelerada (respecto a la convencional).
 - LP: Liberación Prolongada (respecto a la convencional).
 - L Programada: según el modo que más convenga luego de ser administrada la forma farmacéutica.

Sistemas combinados de fármacos y metabolitos

Desde el punto de vista de la farmacocinética los sistemas están compuestos por el fármaco contenido en cada medicamento y el individuo que lo recibe. En algunos casos, además, el binomio paciente-medicamento está conformado por el fármaco, sus metabolitos y el propio individuo.

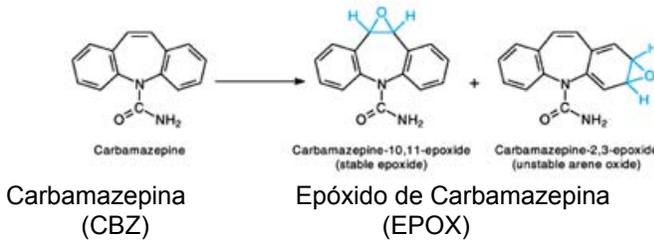
En ocasiones el metabolito originado como producto de la biotransformación del fármaco no presenta actividad farmacológica. Se dice que el metabolito es inactivo. En otros ejemplos el metabolito presenta actividad farmacológica, a veces similar a la molécula precursora (fármaco administrado). En otros ejemplos el producto de la biotransformación es una entidad con potencial tóxico. Este es un aspecto fundamental en la farmacoterapia de niños pequeños y recién nacidos en los que la inmadurez de los procesos de biotransformación y excreción propia de la edad puede llevar a la acumulación de metabolitos tóxicos.

Volviendo al análisis farmacocinético cuando interesa el devenir del metabolito, se deberán establecer sistemas concatenados entre el fármaco y sus metabolitos, para cada individuo. Por la complejidad del tema se analizarán modelos sencillos.

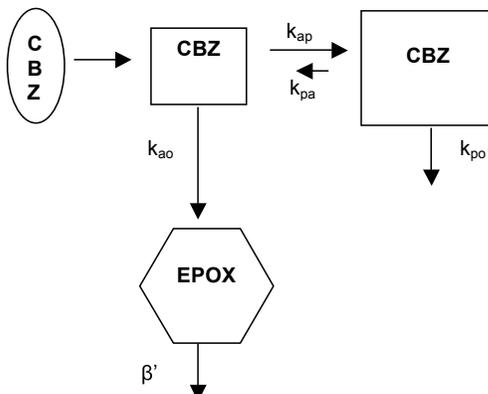
Ejemplo 1.

Este primer ejemplo aborda el sistema constituido por un individuo que recibe el antiepiléptico Carbamazepina (CBZ), por vía oral, inicialmente en dosis única y luego en dosis múltiple (tratamiento crónico). Por simplicidad se tratará la administración de una dosis D, ingresando como “bolo” en la cavidad digestiva.

A nivel del enterocito y del hepatocito existen sistemas enzimáticos que biotransforman la CBZ a Epóxido de Carbamazepina, simbolizado como EPOX, que presenta también acción antiepiléptica. De esta forma a la acción antiepiléptica en la biofase, contribuyen tanto el fármaco administrado como este metabolito.



Se vuelve necesario abordar desde la farmacocinética el sistema considerando las dos especies químicas. El modelo global se muestra a continuación.



$k_{ap} = 0.5 \text{ h}^{-1} = 50 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ representa la constante de transferencia desde el tracto digestivo hacia el plasma.

$k_{pa} = 0.024 \text{ h}^{-1} = 2.4 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ es la constante de transferencia desde el plasma hacia el tracto gastrointestinal.

$k_{po} = 0.018 \text{ h}^{-1} = 1.8 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ se corresponde con todos los procesos de eliminación de CBZ desde el plasma, distintos de la ruta metabólica del EPOX.

$k_{ao} = 0.07 \text{ h}^{-1} = 7 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ está englobando los procesos de biotransformación de la CBZ tanto intestinales como hepáticos cuyo producto (metabolito) es EPOX.

$\beta' = 0.093 \text{ h}^{-1} = 9.3 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ es la constante de eliminación del EPOX, representa la cinética de eliminación plasmática de este metabolito.

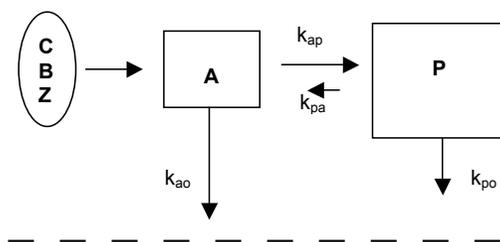
$V_p = 70 \text{ L}$ es el volumen sistémico de la CBZ.

$Vd' = 60 \text{ L}$ es el volumen sistémico del EPOX.

$V = 3\text{L}$ es el volumen del tracto gastrointestinal más espacios comprendidos por la circulación portal.

En primer lugar se analizará el subsistema CBZ. El metabolito EPOX es la otra especie a considerar. Se hace necesario un análisis adicional, posteriormente.

El **subsistema CBZ** se corresponde en primer lugar con un modelo bicompartimental, eliminando desde ambos compartimientos, con una administración por vía oral que aborda el primer compartimiento, representando el tracto digestivo. Para la CBZ el segundo compartimiento es todo el resto del organismo, incluyendo el plasma. Bajo el entendido que la biotransformación a EPOX es un proceso irreversible, la simplificación es:



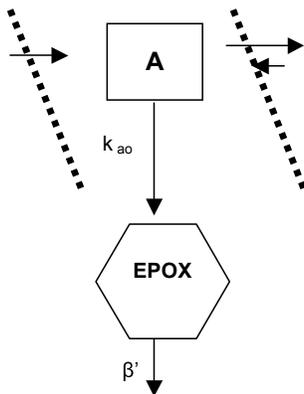
En el gran compartimiento P que alberga al plasma, el área bajo la curva desde cero a infinito para la CBZ es la expresión ya conocida de la Semana 3 para este tipo de modelo:

$$AUC_{0, CBZ}^{\infty} = \frac{F \cdot D}{CL_{P, CBZ}}$$

$$\text{con } F = \frac{k_{ap}}{k_{ap} + k_{ao}} \quad \text{y} \quad CL_{P, CBZ} = \left[k_{po} + \frac{k_{pa} \cdot k_{ao}}{k_{ap} + k_{ao}} \right] \cdot V_p$$

$$AUC_{0, CBZ}^{\infty} = \frac{\left(\frac{k_{ap}}{k_{ap} + k_{ao}} \right) \cdot D}{\left[k_{po} + \frac{k_{pa} \cdot k_{ao}}{k_{ap} + k_{ao}} \right] \cdot V_p}$$

Para abordar el **subsistema EPOX**, se atenderá la fracción inferior del modelo global, entendiendo que la única ruta que oferta el EPOX es la biotransformación de la CBZ a nivel hepático e intestinal. Estos órganos están incluidos en el compartimiento A, que representa el compartimiento 1 del modelo visto en la semana 3.



La velocidad de formación del EPOX es la velocidad de biotransformación de CBZ por esa ruta y posee una cinética de primer orden, referida a la cantidad de CBZ presente en el compartimiento A.

$$\frac{dx_{EPOX}}{dt} = k_{ao} \cdot x_{CBZ, A}$$

Pasando esta ecuación a Transformada de Laplace (recordando que inicialmente la cantidad de EPOX es cero) y sustituyendo $L_{x_{CBZ,A}}$ por la expresión vista en la semana 3 para el compartimiento 1, se obtiene:

$$Lx_{EPOX} = \frac{(s + k_{po} + k_{pa}) \cdot k_{ao} \cdot D}{(s + \beta') \cdot (s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

Simbolizando con una única comilla los parámetros farmacocinéticos que involucran al EPOX, el área bajo la curva para el EPOX está dada por la expresión:

$$AUC_{0 \infty}^{EPOX} = \frac{(k_{po} + k_{pa}) \cdot k_{ao} \cdot D}{\beta' \cdot Vd' \cdot \alpha \cdot \beta}$$

$$AUC_{0 \infty}^{EPOX} = \frac{(k_{po} + k_{pa}) \cdot k_{ao} \cdot D}{[k_{ao} \cdot (k_{po} + k_{pa}) + k_{ap} \cdot k_{po}] \cdot \beta' \cdot Vd'}$$

En este caso la expresión de la biodisponibilidad del EPOX no es sencilla e involucra varios procesos, en los que también están comprometidas las actividades de transportadores y de enzimas metabólicas:

$$F_{EPOX} = \frac{(k_{po} + k_{pa}) \cdot k_{ao}}{k_{ao} \cdot (k_{po} + k_{pa}) + k_{ap} \cdot k_{po}}$$

$$CL_{EPOX} = \beta' \cdot Vd'$$

Se llama **cociente metabólico** la relación de concentraciones existente entre el metabolito y el fármaco original.

Para este caso de referencia (correspondiente a una administración inicial de CBZ), el cociente metabólico puede hallarse como la relación de las áreas bajo la curva en plasma de cada una de las especies. Se obtiene la siguiente expresión para el cociente metabólico:

$$\frac{EPOX}{CBZ} (AUC_0^\infty) = \frac{F_{EPOX} \cdot D}{CL_{EPOX}} \cdot \frac{CL_{CBZ}}{F_{CBZ} \cdot D} = \frac{F_{EPOX}}{CL_{EPOX}} \cdot \frac{CL_{CBZ}}{F_{CBZ}} \quad \text{Independiente de la dosis}$$

De acuerdo a los valores de las constantes de transferencias y de biotransformación iniciales, se obtiene un valor del cociente metabólico de referencia, según:

Constante	Inicial
kap (h ⁻¹)	0,500
kpa (h ⁻¹)	0,024
kao (h ⁻¹)	0,070
kpo (h ⁻¹)	0,018
β' (h ⁻¹)	0,093
Vd' EPOX (L)	60
Vp CBZ (L)	70
VA CBZ (L)	3

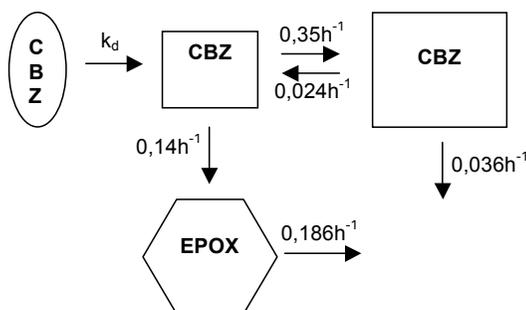
Inicial	CBZ	EPOX
F	0,88	0,25
CL (L/h ⁻¹)	1,47	5,58
AUC/D	0,60	0,04
EPOX/CBZ	0,07	

Si el sistema no se modificara con la administración crónica también éste sería el resultado para el cociente metabólico en estado estacionario, expresado como la razón entre las concentraciones plasmáticas medias [EPOX]/[CBZ], y no dependería de la dosis de CBZ.

En la práctica esta situación no es la observada. En realidad el cociente metabólico varía. Se analizarán a continuación dos hipótesis que pretenden explicar esta evidencia clínica.

Hipótesis A (HA)

Debido al **efecto autoinductor** de la CBZ (induce su propio clearance) y **heteroinductivo** (induce el clearance del EPOX), la administración crónica de una dosis de 400 mg diarios origina un sistema que combina constantes que se mantienen respecto de la situación de referencia previa a la inducción, con otras que se ven modificadas.



En estado estacionario el cociente metabólico se ve modificado:

Constante	Final HA
k_{ap} (h ⁻¹)	0,350
k_{pa} (h ⁻¹)	0,024
k_{ao} (h ⁻¹)	0,140
k_{po} (h ⁻¹)	0,036
β' (h ⁻¹)	0,186
Vd'_{EPOX} (L)	60
V_{pCBZ} (L)	70
V_{ACBZ} (L)	3

HA	CBZ	EPOX
F	0,71	0,40
CL (L/h ⁻¹)	3,00	11,16
AUC/D	0,24	0,04
EPOX/CBZ	0,15	

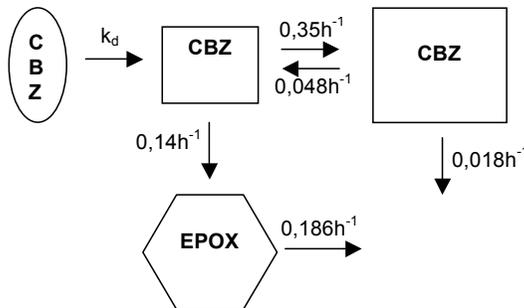
Se asumieron aumentos que duplican las constantes de velocidades k_{ao} , k_{po} y β' . La reducción de k_{ap} sería fruto de una inducción del transporte de eflujo localizado en la cara luminal del enterocito. Un modelo expandido explicaría cómo ese fenómeno, enlentecería el ingreso al espacio sistémico.

Dosis diarias de CBZ mayores producen cocientes metabólicos mayores. En poblaciones pediátricas para las mismas dosis diarias, el cociente metabólico de EPOX/CBZ es mayor que en la población adulta.

Cuando se ha instalado en el paciente múltiples tratamientos que incluyen además de CBZ la coadministración de otros agentes inductores como Difenilhidantoína (DFH) y Fenobarbital (FB), el cociente metabólico EPOX/CBZ aumenta debido a la acción inductora conjunta.

Hipótesis B (HB)

En este escenario se supone que en estado estacionario la eliminación desde el compartimiento plasmático "P" no se ve alterada, en tanto que desde el compartimiento de absorción "A" sí hay cambios. En esta hipótesis también se acelera la transferencia desde el plasma hacia el compartimiento de absorción, regida por la constante k_{pa} debido a la secreción biliar incrementada, fruto de la inducción del transporte de eflujo localizado en la cara luminal del hepatocito, en el contorno de los canalículos biliares.



Constante	Final HB
k_{ap} (h ⁻¹)	0,350
k_{pa} (h ⁻¹)	0,048
k_{ao} (h ⁻¹)	0,140
k_{po} (h ⁻¹)	0,018
β' (h ⁻¹)	0,186
Vd' EPOX (L)	60
V _{p,CBZ} (L)	70
V _{A,CBZ} (L)	3

HB	CBZ	EPOX
F	0,71	0,59
CL (L/h ⁻¹)	2,22	11,16
AUC/D	0,32	0,05
EPOX/CBZ	0,17	

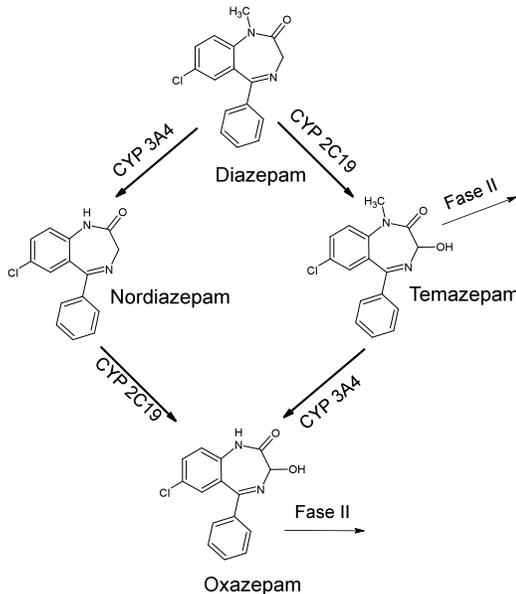
La inducción conjunta del transportador de flujo MRP2 y de enzima CYP3A4 aumenta sensiblemente la eliminación metabólica. Esta podría incrementarse con solo aumentar la expresión de transportadores.

Además de impactar reduciéndose la biodisponibilidad oral e incrementando el clearance sistémico, se disminuye la velocidad de absorción.

Quizá la correcta respuesta al mecanismo de autoinducción pase por no simplificar el modelo, mantenerse en uno más complejo que desagregue el compartimento de absorción en 2 compartimentos, el primero como el lumen intestinal y el segundo el enterocito, en donde se inducen enzimas y transportadores.

Ejemplo 2

Otro caso más simple tiene que ver con una benzodiazepina, Diazepam, simbolizada como DZP. Las reacciones iniciales de Fase I implicadas en el metabolismo del Diazepam se ilustran en la sección de Metabolismo de los Aspectos Cualitativos de esta Guía.

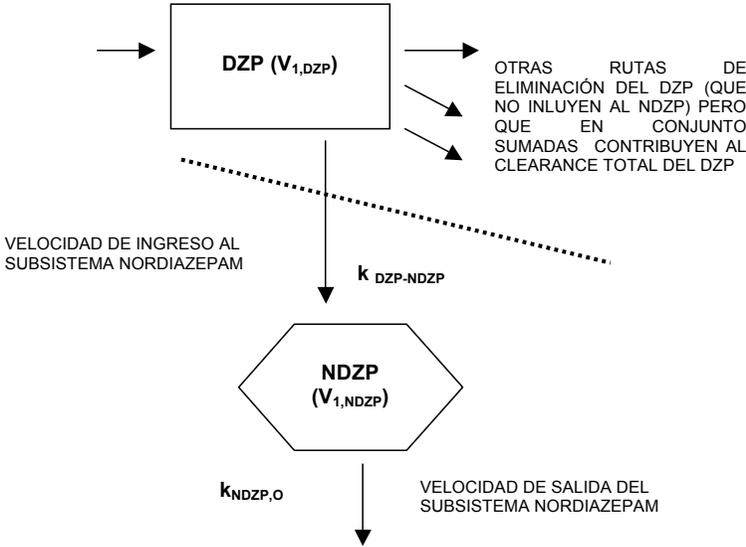


Algunos metabolitos del DZP presentan acción farmacológica similar al DZP. Pero cada entidad es una molécula con propiedades farmacocinéticas distintas, con diferencias en el clearance y en la “biodisponibilidad” de los distintos metabolitos, encontrándose todas las especies químicas farmacológicamente activas en la biofase, en concentraciones que dependerán de sus respectivas farmacocinéticas.

Se analizará el subsistema de uno de los metabolitos farmacológicamente activos del DZP, el Nordiazepam simbolizado como NDZP, y el objetivo es conocer las concentraciones medias en estado estacionario de cada una de las dos especies, contribuyentes a la acción sedante y miorelajante.

Se parte de una condición en estado estacionario al que se arriba por la administración crónica, extravasal, de DZP. El tratamiento se definió con una dosis D a intervalos regulares τ . Se suponen cinéticas de primer orden, sistema no variante. El compartimiento central es el compartimiento 1, del cual parten las distintas rutas de eliminación. Son conocidos los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- F_{DZP} es la biodisponibilidad del DZP
- $CL_{total, DZP} = \sum C_{li}$ es el clearance total del DZP, sumando todas las rutas, incluida la del NDZP
- $k_{10ZP-NDZP}$ es la constante de biotransformación de la ruta DZP hacia NDZP
- $V_{1,DZP}$ es el volumen en el compartimiento central del DZP
- $CL_{DZP-NDZP} = k_{10ZP-NDZP} \cdot V_{1,DZP}$ es el clearance del DZP biotransformándose por esa ruta a NDZP
- $k_{NDZP,0}$ es la constante de salida del NDZP desde el compartimiento central
- $V_{1,NDZP}$ es el volumen del NDZP en el compartimiento central
- $CL_{NDZP} = k_{NDZP,0} \cdot V_{1,NDZP}$ es el clearance del NDZP



Para el subsistema NDZP en estado estacionario en el compartimiento central la velocidad de ingreso y la de egreso son las mismas. Las concentraciones del DZP y del NDZP en el compartimiento central serán las $C_{1media,ss,DZP}$ y $C_{1media,ss,NDZP}$ siendo ésta el objetivo del cálculo.

$$Vel.ingreso = C_{1media,ss,DZP} \cdot CL_{DZP-NDZP} = \frac{F_{DZP} \cdot D}{\tau \cdot CL_{TOTAL,DZP}} \cdot CL_{DZP-NDZP}$$

$$Vel.salida = C_{1media,ss,NDZP} \cdot CL_{NDZP,0}$$

Igualando ambas velocidades y despejando $C_{1\text{media,ss,NDZP}}$ se obtiene:

$$C_{1\text{media,ss,NDZP}} = \frac{F_{\text{DZP}} \cdot D \cdot CL_{\text{DZP-NDZP}}}{\tau \cdot CL_{\text{NDZP,0}} \cdot CL_{\text{TOTAL,DZP}}}$$

La expresión que vincula ambos clearances del DZP ilustra sobre la preponderancia de la ruta hacia el NDZP respecto del conjunto de las rutas de salida y comúnmente se la llama “**biodisponibilidad del metabolito**”, simbolizada por F' , que para el caso del NDZP es una expresión mucho más simple que para el EPOX vista en el primer ejemplo.

$$F'_{\text{NDZP}} = \frac{CL_{\text{DZP-NDZP}}}{CL_{\text{TOTAL,DZP}}} = \frac{k_{1\text{DZP-NDZP}}}{k_{\text{TOTAL,DZP}}}$$

La justificación de la búsqueda de una expresión para la concentración en estado estacionario del metabolito activo, es que ésta será la que en su forma libre estará en equilibrio con la biofase, contribuyendo a la acción farmacológica.

Al analizar las expresiones anteriores, se observa que modificaciones en las constantes (por inducción, por redistribución del flujo, por competencia en la misma ruta con otra entidad química, etcétera) acarrearán cambios en el valor final de la concentración media del metabolito en estado estacionario, pudiendo presentarse una respuesta farmacológica distinta a la esperada.

Parte III:

Problemas

Problema 1.1

Se trata a un paciente con 200 mMol de un fármaco “X” por vía IV, bolo, se determinan las concentraciones en sangre a diferentes tiempos y se miden las cantidades excretadas y metabolizadas en los intervalos correspondientes.

Considerar que el sistema se ajusta a un modelo monocompartmental con eliminación de primer orden.

t (h)	0,5	1	2	4	6	12
C (mMol/L)	3,01	2,95	2,84	2,63	2,44	1,94
Intervalo (h)	0-0,5	0,5-1	1 - 2	2 - 4	4 - 6	6 -12
ΔU (mMol)	3,59	3,51	6,89	12,9	12,1	39,9
ΔM (mMol)	0,19	0,19	0,3	0,7	0,664	1,7

Determinar el volumen del compartimiento, la semivida de eliminación, las constantes de excreción y metabolización y el tiempo medio de residencia.

Problema 1.2

A un paciente se le administra por vía IV, bolo, una dosis de 100 mg de un fármaco “Y” (tratamiento A) y se determinan las concentraciones en plasma a diferentes tiempos hasta que no se detecta.

Al mismo paciente y bajo circunstancias similares, se le administra una dosis de 400 mg del mismo fármaco (tratamiento B), obteniéndose los siguientes datos:

Tratamiento A	
t (h)	C (µg/L)
1	2390
2	2290
4	2100
8	1750
12	1450
24	800
36	428
48	223
96	15
120	N/D
Tratamiento B	
t (h)	C (µg/L)
1	9750
2	9500
4	9000
8	8100
12	7200
24	4900
36	3120
48	1860
96	155
120	N/D

A partir del modelo monocompartimental analizar la cinética de eliminación del fármaco “Y” en cada administración, compararlas, ver diferencias y similitudes.

Determinar V y k_{el} , o V , K_M , y $v_{m\acute{a}x}$, según corresponda.

Estimar el MRT en cada administración.

Capítulo 2

Problema 2.1

Se administra un fármaco “Z” por perfusión intravenosa continua a una velocidad de $6 \mu\text{g/h}$ durante 12 horas. Se miden las concentraciones plasmáticas a diferentes tiempos obteniéndose la siguiente tabla de datos. Suponiendo un modelo monocompartimental con eliminación de primer orden, determine el Clearance y el Volumen del sistema.

$t(\text{h})$	0	2	4	8	12	14	16	20	24	30	36	48
$C(\mu\text{g/L})$	0,000	0,259	0,451	0,699	0,835	0,618	0,458	0,251	0,138	0,056	0,023	0,004

Problema 2.2

- Al paciente anterior se le administra la misma dosis de “Z” pero como solución oral. La constante de absorción es de 0.8 h^{-1} , y la absorción del fármaco se interrumpe a las 2 horas de su ingesta.

Construya el perfil de Concentración vs tiempo.

Calcule la biodisponibilidad de la solución y la concentración máxima que se alcanza.

- Suponga en este caso que el fármaco mientras se absorbe se elimina presistémicamente con una constante de primer orden de 0.6 h^{-1} .

Responda a las mismas preguntas formuladas en la parte a).

Capítulo 3

Problema 3.1

Un paciente recibe un fármaco “Z” (que ajusta a un modelo bicompartimental, eliminación desde el compartimiento 1), mediante perfusión intravenosa continua de $6.6 \mu\text{g/h}$ hasta que se obtiene una concentración de estado estacionario de $2 \mu\text{g/L}$ recogiéndose $122 \mu\text{g}$ del fármaco inalterado en orina tras 24 horas en niveles constantes.

La excreción urinaria no es la única vía de eliminación del fármaco “Z” desde el compartimiento 1 pero sí es la principal.

La aparición de signos de toxicidad motivó discontinuar la administración y el monitoreo de concentraciones en el compartimiento 1, resultó en los siguientes valores:

t (h) posterior al corte	C_1 ($\mu\text{g/L}$)
2	1,76
10	1,51
24	1,23

Determinar k_{10} , k_{12} , k_{21} , CL_{exc} , V_1 , Vd_{β} , Vd_{ss} , y la cantidad total del “Z” en el organismo al momento de suspender la administración.

Capítulo 4

Problema 4.1

Un paciente recibe un comprimido por vía oral conteniendo 500 mg del fármaco DPA. Se realizan sucesivas determinaciones de las concentraciones de DPA en plasma obteniéndose los siguientes datos experimentales:

t (h)	C ($\mu\text{g/L}$)
0,75	10,1
1,5	29,3
3,0	41,6
6,0	38,4
12,0	27,1
24,0	14,1
48,0	3,9

Hallar la curva de mejor ajuste.

Problema 4.2

Un paciente recibe un comprimido por vía oral conteniendo un fármaco “Z”, que ajusta a un modelo bicompartimental, con eliminación desde el compartimiento central.

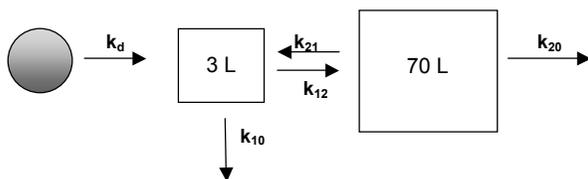
Se realizan sucesivas determinaciones de las concentraciones de “Z” en plasma obteniéndose los siguientes datos experimentales:

t (h)	C ($\mu\text{g/L}$)
1,2	3,70
1,5	5,51
2,5	3,83
4,0	1,73
6,5	0,91
8,0	0,80
12,0	0,66

Hallar la curva de mejor ajuste.

Problema 5.1

A un paciente se le administra una dosis de 400 mg de Carbamazepina (CBZ) en comprimidos de Liberación Inmediata (LI). El sistema se ajusta al siguiente modelo:



Considere 2 situaciones clínicas distintas que generan cambios en las microconstantes del sistema según se muestra en la tabla a continuación.

	Situación (a)	Situación (b)
k_{10} (h^{-1})	0,070	0,140
k_{20} (h^{-1})	0,018	0,018
k_{12} (h^{-1})	0,500	0,350
k_{21} (h^{-1})	0,024	0,048
k_d (h^{-1})	1,0	1,0

1. Completar el cuadro de concentraciones para el compartimiento central (compartimiento 2) para cada una de las situaciones mencionadas.

t (h)	C_2 (mg/L) (a)	C_2 (mg/L) (b)
0,5		
1		
2		
4		
8		
16		
32		
48		
64		

2. Calcular a partir de las curvas (C vs t) las AUC_2
 - a. ¿Cómo supone que variará la BD?
 - b. ¿Cómo supone varió el CL?
3. Estime $t_{2, \text{máx}}$ y $C_{2, \text{máx}}$
4. Hallar la ecuación de mejor ajuste para cada caso.

Un paciente es tratado con un fármaco “Z” que se le administra por vía intravenosa en perfusión, con una velocidad de 25 μg por hora por un período de 5 horas, al cabo del cual se suspende la infusión.

Se tomaron muestras de sangre a distintos tiempos durante las primeras 24 horas de instalada la administración.

Simultáneamente se recogió orina determinándose la cantidad de “Z” excretada entre los intervalos de muestreo de sangre.

Los datos de tiempo, concentraciones en plasma y cantidad recuperada en orina aparecen en la tabla adjunta. Lamentablemente no se cuenta con la muestra correspondiente a las 5 horas, tiempo de interrupción de la perfusión.

El fármaco “Z” tiene una farmacocinética que se ajusta a un modelo bicompartimental, eliminándose desde el compartimiento central con cinética de primer orden y su UPP es del 25%.

Tiempo pos dosis (h)	Concentración Plasmática ($\mu\text{g} / \text{L}$)	Cantidad de “Z” recuperada en orina en ese intervalo de tiempo, ΔU (μg)
2	0,96	2,44
4	1,34	5,84
6	0,94	6,53
8	0,57	3,84
12	0,43	5,08
24	0,36	12,0

- ¿Cuál es la semivida de disposición lenta?
- ¿Cuál es la semivida de disposición rápida?
- ¿Cuál es la concentración en plasma al tiempo de cortar la perfusión?
- ¿Cuál es el clearance plasmático total?
- ¿Cuál es el volumen de distribución de fase beta?
- ¿Cuál es el clearance renal?
- ¿Cuál es la concentración en estado estacionario que se alcanzaría si la perfusión no se hubiera cortado?
- Si la dosis de 125 μg se hubiera perfundido a una velocidad constante durante 10 horas: ¿a qué concentración arribaría luego de 5 horas de iniciada esta perfusión?
- Si no se cuenta con las concentraciones plasmáticas pero sí con las cantidades de “Z” recuperadas en orina:
 - ¿Cómo procedería a fin de responder las preguntas 1 y 2?
 - ¿Alcanzaría con los datos que figuran en la tabla? Justifique su razonamiento claramente.
- La cantidad mínima tóxica en el compartimiento 2 (simbolizada como $X_{2,MT}$) es 331 μg . ¿cuál será la correspondiente concentración en el compartimiento 1 que producirá efectos adversos? Suponga que se alcanza el estado estacionario.
- Si se administra una dosis de 0,5 mg por vía oral con una k_a de 5 h^{-1} y sin eliminación presistémica, ¿qué concentración se alcanzará en el compartimiento central, 1 hora después de la administración? ¿Esta concentración provocará efectos adversos? ¿Por qué?

12. ¿Si la UPP original de 25% aumentara a 50%, el AUC_1 será mayor, menor o igual? ¿Y el AUC_2 ?
13. ¿Si el flujo renal disminuyera un 20% con el consecuente aumento del 30% en el flujo hepático, el AUC_1 será mayor, menor o igual? ¿Y el AUC_2 ?

2^{do} Control de Farmacocinética y Biofarmacia (año 2004)

Nota: el parcial fue adaptado limitándolo al contenido del curso 2009

Circular la opción correcta o responder sobre la línea si correspondiese.

Un paciente recibió digoxina (DGX) en perfusión intravenosa constante hasta obtener una concentración plasmática de estado estacionario ($C_{p,ss}$) de 1 $\mu\text{g/L}$. Desde ese momento la evolución clínica fue satisfactoria. Un incremento de la velocidad de perfusión a 6.6 $\mu\text{g/h}$ obtuvo una $C_{p,ss} = 2 \mu\text{g/L}$, recogiéndose 122 μg de DGX inalterada con la orina luego de un día de estacionamiento de niveles. La aparición de signos tóxicos motivó discontinuar la administración. Tras suspender la perfusión se monitoreó la C_p al cabo de 2, 10 y 24 horas, obteniéndose los siguientes valores: 1.76, 1.51 y 1.23 $\mu\text{g/L}$ respectivamente.

Asumiendo un modelo bicompartimental con sitio de acción en el compartimiento 2, eliminación desde el compartimiento 1 y $k_{21} = 0.1 \text{ h}^{-1}$, complete la asignación de valores a los siguientes parámetros:

1. K_{10} : _____
2. K_{12} : _____
3. V_1 : _____
4. $CL_{exc. renal}$: _____
5. ¿Cuánto tiempo después de suspender la perfusión se habrá obtenido $C_p = 0.87 \mu\text{g/L}$?
36h 48 h 60 h _____
6. Estime la cantidad de DGX que habría en el organismo al momento de suspender la perfusión ($C_p = 2 \mu\text{g/L}$)
200 μg 300 μg 400 μg _____
7. ¿Cómo evalúa usted la concentración mencionada en (5), 0.87 $\mu\text{g/L}$?
Tóxica Terapéutica Ineficaz; ¿Por qué? _____

Si se instalara una insuficiencia que redujera la fracción renal del gasto cardíaco a un 50% de su valor actual, con incremento equitativo del 12.5% a los demás órganos,

8. ¿Qué velocidad de perfusión intravenosa lograría obtener $C_{p,ss} = 2 \mu\text{g/L}$?
3.50 $\mu\text{g/h}$ 4.25 $\mu\text{g/h}$ 5.00 $\mu\text{g/h}$ _____
9. La cantidad de DGX que permanece en el organismo cuando se obtiene el estado estacionario con $C_{p,ss} = 2 \mu\text{g/L}$, es respecto a la situación fisiológica original:
Mayor Menor Igual
10. La cantidad de DGX que se elimina del organismo cuando se obtiene el estado estacionario con $C_{p,ss} = 2 \mu\text{g/L}$, es respecto a la situación fisiológica original:
Mayor Menor Igual
11. Si se suspendiera la perfusión desde la $C_{p,ss} = 2 \mu\text{g/L}$, ¿cómo sería el tiempo necesario para obtener la $C_{p,ss} = 0.87 \mu\text{g/L}$ con respecto a la situación fisiológica original?
Mayor Menor Igual

Si la fracción renal del gasto cardíaco se incrementara un 50%, con reducción equitativa para los demás órganos del 12.5%, evalúe la respuesta a las preguntas 2, 3, 4, 5, 6, y agregue el símbolo +, -, =, si el resultado fuese mayor, menor o igual al obtenido en el sistema original.

Examen de Farmacocinética y biofarmacia (febrero de 2004)

Nota: el parcial fue adaptado limitándolo al contenido del curso 2009

Asumiendo un modelo bicompartimental, con ingreso de fármaco y eliminación de primer orden, hacia y desde el compartimiento central respectivamente, y dadas las concentraciones plasmáticas totales (UPP: 50%) obtenidas en un mismo individuo tras administrar 100 mg por vía intravenosa (bolus),

tiempo (h)	0.1	0.5	1	4
concentración (mg/L)	8.04	3.63	3.15	2.21

y tras administrar 100 mg por vía oral, con absorción de primer orden y constante aparente idéntica a k_{21} ,

tiempo (h)	0.1	0.5	1	4
concentración (mg/L)	1.80	3.41	3.33	2.34

Responda las preguntas siguientes circulando la opción correcta o escribiendo sobre la línea, según corresponda.

1. Estimar la semivida de disposición lenta:

4.40 h	5.87 h	8.97 h	_____
mayor	menor	igual	

2. Estimar la semivida de disposición rápida:

6.03 min	6.03 h	6.89 h-1	_____
mayor	menor	igual	

3. Estimar el volumen de distribución:

3.20 L	7.95 L	19.0 L	_____
mayor	menor	igual	

4. Estimar la biodisponibilidad de la administración oral:

1 mg	0.75	100%	_____
mayor	menor	igual	

5. Estimar el tiempo de máxima concentración plasmática tras la administración oral:

36 min	0.75 h	3.43 mg/L	_____
mayor	menor	igual	

6. Durante la fase de disposición lenta, ¿cuánto valdrá la relación de masas de fármaco entre los compartimientos periférico/central?

2.4 aprox.	3.4 aprox	4.4 aprox	_____
mayor	menor	igual	

7. Si los sitios de acción efectiva y tóxica se ubicaran en el compartimiento periférico, y se verificara en este individuo en el estado estacionario, un rango terapéutico en concentraciones plasmáticas totales de 8-16 mg/L, ¿cuál sería la mínima velocidad de perfusión intravenosa que rendiría concentraciones terapéuticas?

Aproximadamente:

26 mg/h	30 mg/h	34 mg/h	_____
mayor	menor	igual	

8. Considerando ahora el caso en que la eliminación desde el compartimiento central no procediera según una cinética de primer orden, sino mediante una de Michaelis-Menten con $v_{\max} = 48 \text{ mg/h}$ y $K_m = 15 \text{ mg/L}$ (expresado en concentración plasmática total de fármaco). ¿Cuál sería la concentración plasmática de estado estacionario si se administrara el fármaco por perfusión intravenosa continua de 25 mg/h?

7.82 mg/L	15.0 mg/L	16.3 mg/L	_____
mayor	menor	igual	

9. En el caso de la pregunta 8, ¿cuánto valdría la velocidad de perfusión si la concentración de estado estacionario coincidiera con el valor de K_m ?

12.5 mg/h	20 mg/h	24 mg/h	48 mg/h
mayor	menor	igual	

10. En el caso de la pregunta 8, ¿cuánto valdría el clearance plasmático total en el estado estacionario?

1.6 mg/h	3.2 L/h	6.4 L/h	26.7 mL/min
mayor	menor	igual	

Si en el individuo se produjera una disminución de la unión a proteínas plasmáticas, ¿cómo resultarían las respuestas numéricas dadas a las preguntas previas?

CIRCULAR LA OPCIÓN CORRECTA: mayor, menor, o igual.

13. Si la administración fuera oral y la cantidad absorbida resultase muy baja, ¿cuáles de las siguientes podrían ser correctas razones de la baja biodisponibilidad?
- El fármaco se elimina muy rápidamente por el riñón.
 - El fármaco presenta un volumen de distribución muy grande.
 - La disolución del fármaco en el tracto digestivo es muy lenta.
 - La unión del fármaco a la albúmina es insignificante.
 - La metabolización del fármaco en la mucosa intestinal es muy grande.
 - La hidrofilia del fármaco es muy elevada.

Segundo control de Farmacocinética y Biofarmacia (año 2006)

El fármaco X se ajusta a un modelo bicompartimental con eliminación desde el compartimiento central y sitio de acción en el compartimiento central. Presenta:

$$k_{12} = 0,5 \text{ h}^{-1} \quad k_{21} = 0,5 \text{ h}^{-1} \quad k_{10R} = 0,06 \text{ h}^{-1} \quad k_{10H} = 0,02 \text{ h}^{-1}$$

$$V_1 = 30 \text{ L} \quad V_2 = 30 \text{ L} \quad \text{UPP de } 80\%$$

Dosis múltiple comprimidos de liberación convencional

Se desea comenzar un tratamiento por vía oral con comprimidos de liberación convencional de 200 mg, con biodisponibilidad de 70 %, una constante de absorción de 3 h^{-1} , a razón de 2 comprimidos cada 12 horas. Considere:

- Que el rango terapéutico de este paciente es el medio poblacional del Fármaco X o sea de 4 a 10 mg/L.
- Que es una buena aproximación considerar que a 30 minutos se presenta la concentración máxima en el compartimiento central en dosis múltiple.

Conteste las siguientes preguntas:

1. ¿Cuánto vale la semivida de disposición rápida?
2. ¿Cuánto vale la semivida de disposición lenta?
3. ¿Es adecuado para el paciente este tratamiento de 2 comprimidos cada 12 horas?
4. En caso contrario sugiera la posología que considere más adecuada para este Paciente con estos comprimidos de liberación convencional.
5. Se plantea una situación clínica nueva en este paciente que determina que para el fármaco X la nueva UPP pasa a valer 50%. ¿Seguirá siendo adecuada la posología determinada en la pregunta 4? Justifique su respuesta.

Comprimidos de liberación modificada

Se desea lanzar al mercado un comprimido de liberación modificada que libera al fármaco X presentando la dosis de 200 mg, con velocidad de liberación constante durante 10 horas y cinética de orden cero, con absorción inmediata y completa. Considere que el rango terapéutico es el poblacional y que siguen siendo válidos los parámetros farmacocinéticos anteriores:

6. Determine la Dosis Diaria (en mg/día) a ser administrada.
7. Sugiera una posología adecuada en un tratamiento crónico, con este nuevo comprimido de liberación modificada que sea efectiva, segura y cómoda para el paciente. Expréselo en comprimidos/hora.

Usted debe comparar dos tratamientos crónicos con estos nuevos comprimidos de liberación modificada.

Tratamiento A: 2 comprimidos juntos cada 24 horas.

Tratamiento B: 1 comprimido cada 12 horas.

8. Determine:

	C _{máx} (mg/L)	C _{mín} (mg/L)	Oscilación (C _{máx} -C _{mín})
Tratamiento A:			
Tratamiento B:			

9. El paciente en Tratamiento A se olvida de tomar una dosis. ¿A qué tiempo pos dosis comienzan a ser ineficaces las concentraciones plasmáticas?
10. El paciente en Tratamiento B se olvida de tomar una dosis. ¿A qué tiempo pos dosis comienzan a ser ineficaces las concentraciones plasmáticas?
11. Para el paciente finalmente defina Usted cuál es el mejor Tratamiento, A ó B.

Segundo control de Farmacocinética y Biofarmacia (año 2008)

Un paciente recibió 0,25 mg de Digoxina (DGX) por vía intravenosa produciendo la siguiente curva de concentraciones plasmáticas:

Tiempo (h)	C _p (ng/mL)
1	3,68
2	2,30
12	0,590
24	0,440

La administración por vía oral de 1 (un) comprimido cada 24 horas conteniendo 0,25 mg de DGX llevó a que el mismo paciente obtuviese en estado estacionario los siguientes datos de exposición plasmática:

Concentración a predosis matinal (08:00 hora reloj)	0,820 ng/mL
Hora reloj de máxima concentración	09:15
Área bajo la curva de 0 a 24 h	33,3 ng h/mL

Asuma que el modelo de mejor ajuste es bicompartimental con eliminación desde el compartimento central procediendo 80% por vía renal y 20% por vía hepática. El sitio de acción terapéutica y tóxica (el miocardio) se localiza en el compartimento periférico.

Considere como aproximación válida que la administración I.V. fue hecha en bolo y que el sistema comprimido de DGX-individuo es constante.

Considere además que la máxima concentración en el sitio de acción está en este paciente y en la posología de 1 comprimido / día, a tan solo 20% por debajo de la concentración mínima tóxica (CMT)

Pregunta 1. ¿A qué tiempo se habrá alcanzado la máxima concentración en el compartimento periférico luego de la administración I.V.?

Pregunta 2. ¿Qué biodisponibilidad presentan los comprimidos?

Pregunta 3. Asumiendo que el fármaco por vía renal solamente se excreta (droga intercambiable) ¿qué cantidad de fármaco se recuperará diariamente con la orina en el estado estacionario?

Pregunta 4. Al tiempo de máxima concentración en estado estacionario ¿cuánto de la dosis de 1 comprimido se habrá absorbido? Considere como constante aparente de absorción el valor de 2 h^{-1}

Pregunta 5. Si la concentración mínima eficaz (CME) valiera 0.75 ng/mL ¿consideraría riesgoso posponer la administración en el estado estacionario por 2 horas?

Pregunta 6. Si el paciente hubiese seguido un tratamiento de 1 comprimido/día, luego de haber recibido una dosis oral de ataque ¿cuánto debiera haber valido dicha dosis?

Proponga correcciones posológicas adecuadas en los siguientes casos:

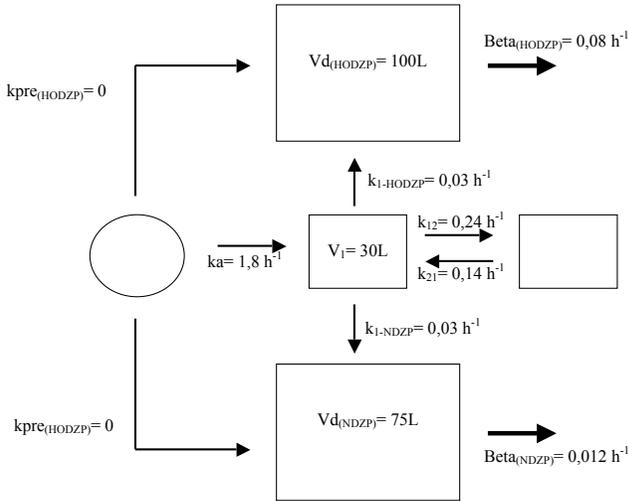
Pregunta 7. Reducción de la fracción del flujo sanguíneo renal al 50%, e incremento del 20% en miocardio, sin modificación de la fracción hepática.

Pregunta 8. Aumento del 20% en la fracción renal del flujo sanguíneo, sin modificaciones a nivel del miocardio y del hígado.

Pregunta 9. Coadministración de otro fármaco que reduce en 20% la biodisponibilidad oral y aumenta 50% la eliminación hepática

2^{do} Parcial de Farmacocinética y Biofarmacia (noviembre de 2007)

El modelo farmacocinético compartimental que mejor explica la absorción y disposición de DZP, y de sus metabolitos primarios HODZP y NDZP, cuando se administra DZP por vía oral en la dosis de 10 mg (35120 nMoles), es el que se muestra en la siguiente figura



Las acciones de las 3 especies químicas se ejercen sobre los mismos receptores, los cuales se ubican en el espacio extravascular del cerebro y en los respectivos compartimentos centrales de cada sustancia. Las 3 moléculas se eliminan solamente a nivel hepático.

La ventana terapéutica está comprendida entre 2000 y 3000 nMol/L de concentración plasmática, sumando las 3 sustancias. Se asume que ellas tienen la misma afinidad por los receptores de acción y la misma actividad intrínseca.

Cuestionario

1. Posología más apropiada con tales comprimidos de DZP: _____
2. C_{ss} min DZP en plasma para dicha posología: _____
3. C_{ss} max DZP en plasma para dicha posología: _____
4. C_{ss} media HODZP en plasma para dicha posología: _____
5. C_{ss} media NDZP en plasma para dicha posología: _____
6. Si un paciente presentara una mayor tasa de unión a la albúmina de las 3 moléculas ¿qué consecuencias terapéuticas originaría? _____
7. Si un paciente presentara una distribución de flujo sanguíneo que aumentara la fracción destinada al cerebro, pero mantuviera la destinada al hígado, ¿qué concentraciones plasmáticas medias de estado estacionario se alcanzarían con la posología contestada en 1? _____

DZP: _____ HODZP: _____ NDZP: _____

8. ¿Cómo sería la respuesta clínica en el paciente de la pregunta 7 con dicha posología?

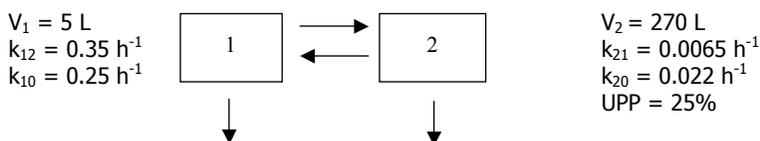
9. Si un paciente tuviera incrementada 50% la constante de formación de HODZP y la constante de eliminación de NDZP, ¿qué concentraciones plasmáticas medias de estado estacionario se alcanzarían con la posología contestada en 1?
DZP: _____ HODZP: _____ NDZP: _____
10. Si tuviera que desarrollar un comprimido LP con cinética de liberación de orden cero, ¿cuál de las 3 moléculas elegiría y por qué?
11. Con el fármaco que usted eligió fabricar el comprimido LP de la pregunta 10, ¿qué dosis incluiría en cada unidad y qué posología recomendaría para el paciente de la pregunta 7 y el paciente de la pregunta 9?
Dosis: _____ Posología paciente 7: _____
Posología paciente 9: _____

Farmacocinética y Biofarmacia (535)
1er CONTROL
(año 2009)

Se administró a un individuo 0.5 mg de un fármaco por vía oral mediante una solución. Considere el modelo bicompartimental que se muestra seguidamente.

Compartimiento 1: Incluye los órganos del tracto gastrointestinal e hígado.

Compartimiento 2: Comprende el plasma y el resto del organismo no incluido en 1. El compartimiento 2 también aloja el sitio de acción.

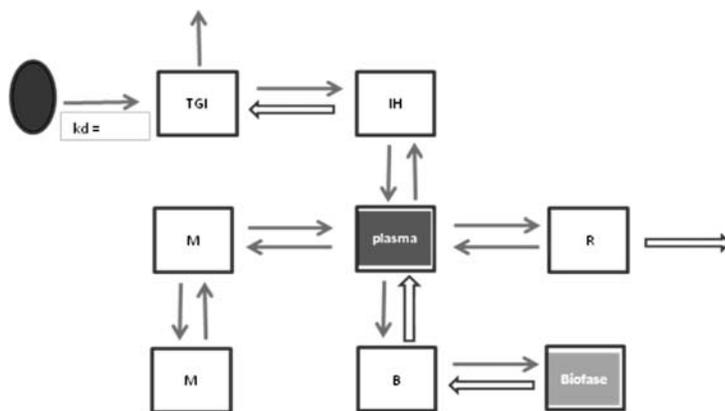


Las concentraciones en el compartimiento 2 resultaron valer lo siguiente:

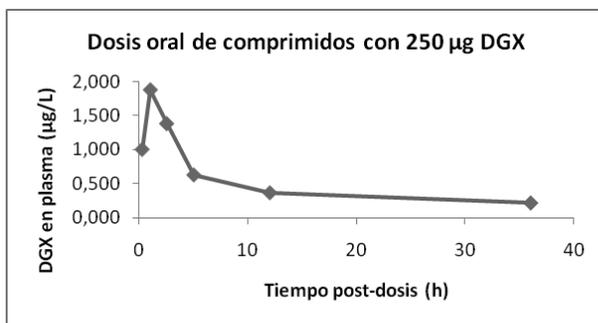
Tiempo (h)	Concentración plasmática ($\mu\text{g/L}$)
0.5	0,278
4	0,914
16	0,756
24	0,621

- Estime la función de mejor ajuste a los datos de concentración obtenidos en el compartimiento 2.
- ¿Qué porcentaje de la dosis oral se elimina por el compartimiento 2?
- Si la concentración mínima tóxica en el compartimiento 2 es de 1.5 $\mu\text{g/L}$, ¿qué dosis oral de la solución comenzará a producir efectos adversos?
- Si se administra una dosis de 0.25 mg en 24 h por perfusión intravenosa a velocidad constante,
 - ¿A qué C_{ss} en plasma se arribaría?
 - ¿Qué C_{ss} en plasma se obtendría si la UPP fuera de 50%?
- Estime la biodisponibilidad de la solución oral.

2^{do} Control de Farmacocinética y Biofarmacia



Dosis oral:	250 µg DGX
tiempo (h)	Conc.(µg/L)
0,25	1,000
1	1,875
2,5	1,379
5	0,625
12	0,362
36	0,212



La figura muestra un modelo compartimental que divide al individuo en 4 grandes regiones anatómicas: 1) Tracto gastro-intestinal, más el espacio contenido en la circulación portal (región esplácica: TGI e IH); 2) aparato urinario (región renal: R); 3) miocardio y sistema nervioso, donde se incluyen las zonas conteniendo los receptores de acción (región extra-esplácica-renal conteniendo biofase: B); 4) músculo esquelético y demás órganos del individuo (complemento de región extra-esplácica-renal: M). La figura sombrea tres puntos claves: forma farmacéutica conteniendo el fármaco a liberar, espacio intravascular donde se miden las concentraciones plasmáticas, y biofase propiamente dicha. Todos los compartimientos ajenos al señalado como plasma, se ubican en el espacio extravascular. Los datos

obtenidos tras la administración en dosis única de 250 μg se muestran en la tabla y el gráfico correspondiente.

La DGX presenta en este individuo una unión a proteínas plasmáticas (UPP) de 25%. La máxima concentración en la biofase se alcanza aproximadamente entre 5 y 6 horas post-dosis. Este fármaco es sustrato de transportadores de eflujo, los cuales contribuyen en las cinéticas identificadas con flechas gruesas.

Preguntas

1. ¿Qué máximo número de compartimientos podría usted asignar al modelo que explica los datos experimentales obtenidos en la administración oral?
2. Determine la función $C(t)$ en plasma para dicho modelo.
3. Si una administración IV-bolo de 250 μg hubiera producido un área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de DGX de 36,4 $\mu\text{gh/L}$, ¿qué biodisponibilidad oral estimaría para los comprimidos?
4. La cantidad total excretada con la orina, luego de administrar oralmente un comprimido de 250 μg , resultó ser de 156 μg . ¿Qué porcentaje representa la excreción renal en el clearance plasmático total?
5. En este individuo la posología mínima eficaz fue de 0,75 comprimido diario, en tanto que 1,5 comprimidos cada 24 horas resultó la menor posología tóxica. ¿Qué ventana terapéutica informaría en base a concentraciones plasmáticas, y a qué tiempos mediría los niveles de DGX para evaluar la respuesta clínica al tratamiento con comprimidos?
6. Si en este individuo se modificara la UPP a 0%, ¿cuánto se excretaría urinariamente por día durante el estado estacionario de 1 comprimido diario?
7. Si otro paciente sólo presentara como diferencia una distribución de gasto cardíaco 30% menor en las regiones esplácnica y renal, y 30% mayor en las regiones extra-esplácnica-renales;
 - a. ¿Que posología le sugeriría?
 - b. ¿Cuánto valdría la cantidad de DGX excretada por día en el correspondiente estado estacionario?
8. Si otra sustancia coadministrada al individuo produjera una sobre-expresión de los transportadores de eflujo, incrementando las correspondientes constantes cinéticas mostradas en la figura, la biodisponibilidad, el clearance plasmático, y la posología, ¿se mantendrían iguales o se modificarían? ¿Con qué tendencia?

La serie de textos de interés didáctico para la enseñanza universitaria que aquí presentamos ha sido posible gracias al apoyo recibido de la Fundación Gran Mariscal de Ayacucho (Fundayacucho) de la República Bolivariana de Venezuela.

Fundayacucho acordó con la Universidad de la República un programa conjunto de cooperación, abriendo así posibilidades para que estudiantes de posgrado de Venezuela puedan realizar parte de su formación en nuestra institución. Estos estudios se llevan a cabo, con muy buen suceso, en varias áreas del conocimiento que Fundayacucho entendió prioritarias para el desarrollo de su país.

En el marco del programa conjunto Fundayacucho definió colaborar con los planes de publicaciones de la Universidad. La Comisión de Relaciones Internacionales y Cooperación Regional e Internacional de la Universidad decidió posteriormente que parte de los fondos involucrados tuvieran como destino las publicaciones de la Comisión Sectorial de Enseñanza (CSE).

En consecuencia, la CSE ofrece hoy estas publicaciones y ediciones en formato electrónico de materiales resultantes de la implementación del llamado a la Elaboración de Materiales Didácticos 2008. Estos materiales pretenden tener amplia difusión entre los estudiantes, ya que se incluirán en sitios web y se harán llegar en buen número a las bibliotecas universitarias.

Expresamos nuestro profundo agradecimiento a Fundayacucho, cuya contribución permite ampliar las posibilidades de una de las líneas estratégicas definidas por la CSE para apoyar a los estudiantes y fomentar mejores condiciones para el desarrollo de la enseñanza de grado. Esta serie significa además el inicio de una renovada y muy bienvenida colaboración entre la CSE y el Departamento de Publicaciones de la Universidad de la República, a quienes también agradecemos el esfuerzo y la dedicación brindada a este proyecto.

Luis Calegari
Prorector de Enseñanza
Universidad de la República

