

Introducción a la farmacocinética

Índice de contenidos

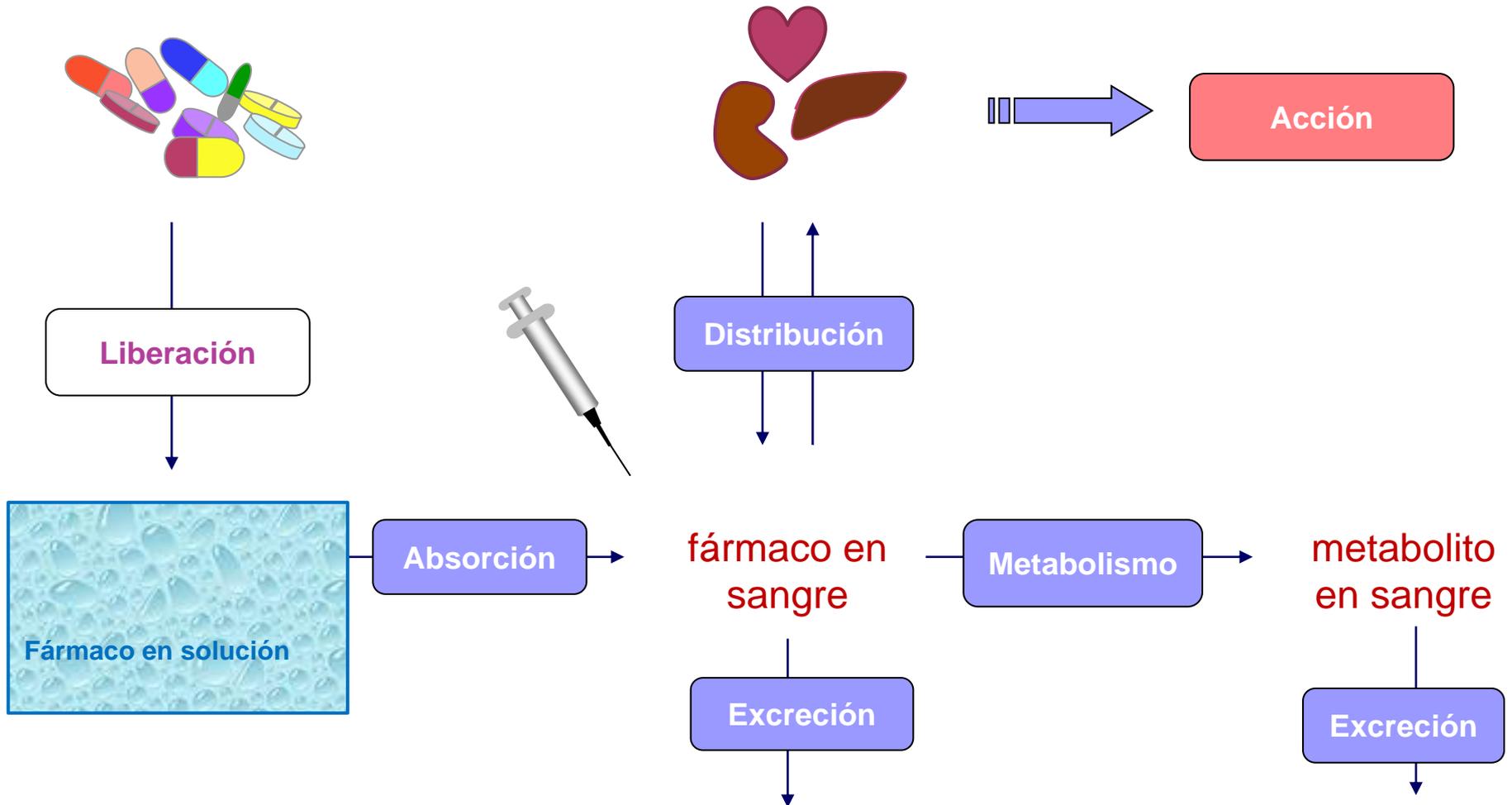
- Definición de farmacocinética
- Aplicaciones
- Evolución de las concentraciones de fármaco en el organismo
- Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden cero y procesos de orden uno
- Procesos cinéticos lineales y no lineales
- Análisis farmacocinético
- Modelos compartimentales
- Modelos fisiológicos
- Simulación farmacocinética

Definición de Farmacocinética

“Es el estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de muestras de fluidos orgánicos”

*“Estudia los procesos cinéticos de **absorción**, **distribución** y **eliminación** de los fármacos del organismo”*

LADME



Definición de Farmacocinética

Tras una administración **extravasal**:

1. El fármaco liberado de la forma de dosificación, pasa del lugar de administración a circulación sistémica (**absorción**)
2. A partir de circulación sistémica, se distribuye a diferentes órganos y tejidos (**distribución**)
3. De la sangre se elimina del organismo por excreción y/o metabolismo (**eliminación**)

Tras una administración **endovenosa**, solamente hay distribución y eliminación

Definición de Farmacocinética

Cada proceso está asociado a uno o varios parámetros farmacocinéticos. Estos dependen de:

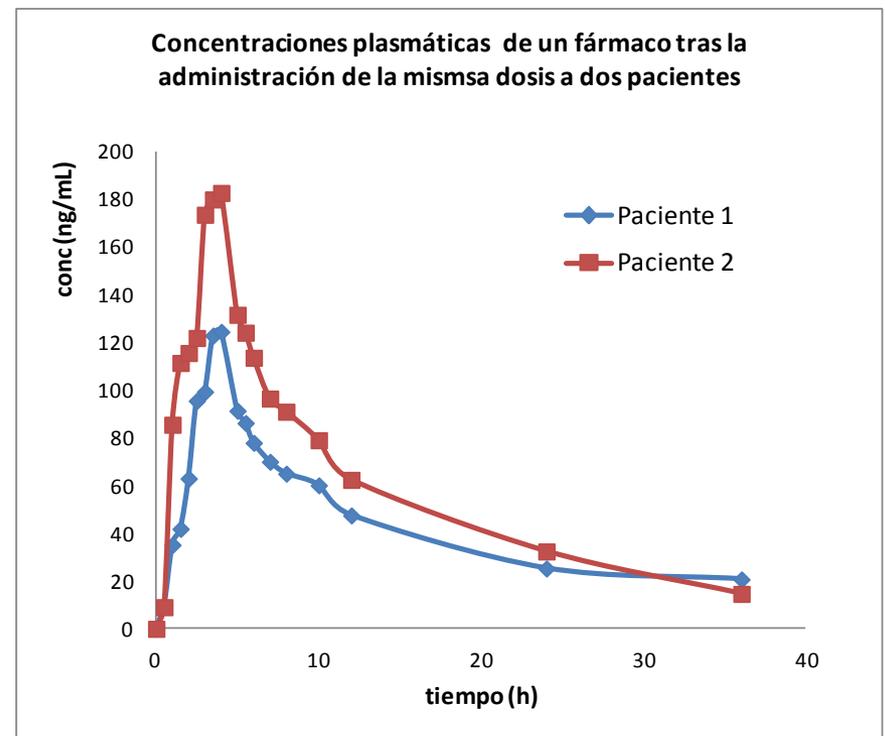
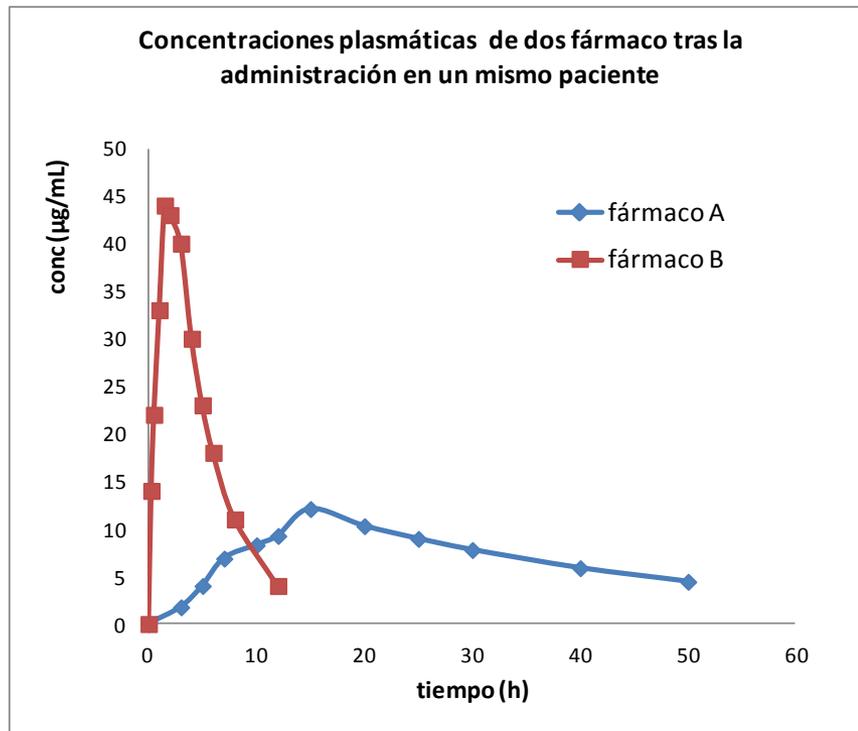
1. Fármaco
2. Medicamento (Formulación)
3. Individuo

Aplicaciones de la farmacocinética

1. Establecimiento de los **regímenes de dosificación** (dosis e intervalo de dosificación) más adecuados para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos secundarios
2. **Toxicología**: estudiar la acumulación de los fármacos en los tejidos y su relación con procesos tóxicos (**Toxofarmacocinética**)
3. Evaluación de la **funcionalidad de algunos órganos** como por ejemplo la funcionalidad renal a través del aclaramiento de inulina o creatinina

Evolución de las concentraciones de fármaco en el organismo a lo largo del tiempo

El estudio de los procesos de absorción, distribución y eliminación permite conocer la evolución de los niveles de fármaco en el organismo a lo largo del tiempo



Velocidad y orden de los procesos cinéticos

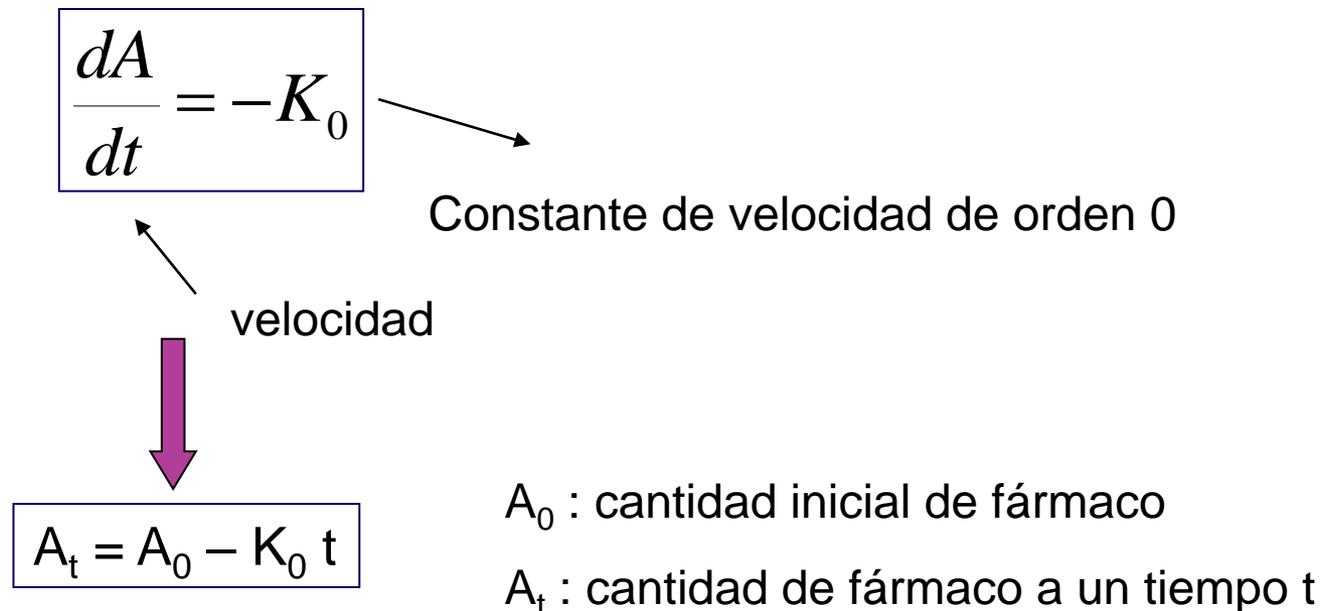
Velocidad de los procesos cinéticos: por ejemplo la velocidad de absorción es la cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo; la velocidad de eliminación es la cantidad de fármaco que se elimina por unidad de tiempo.

Constante de velocidad: es el factor que determina la velocidad del proceso. Es la constante que relaciona la cantidad de fármaco con la velocidad del proceso. Depende del orden del proceso.

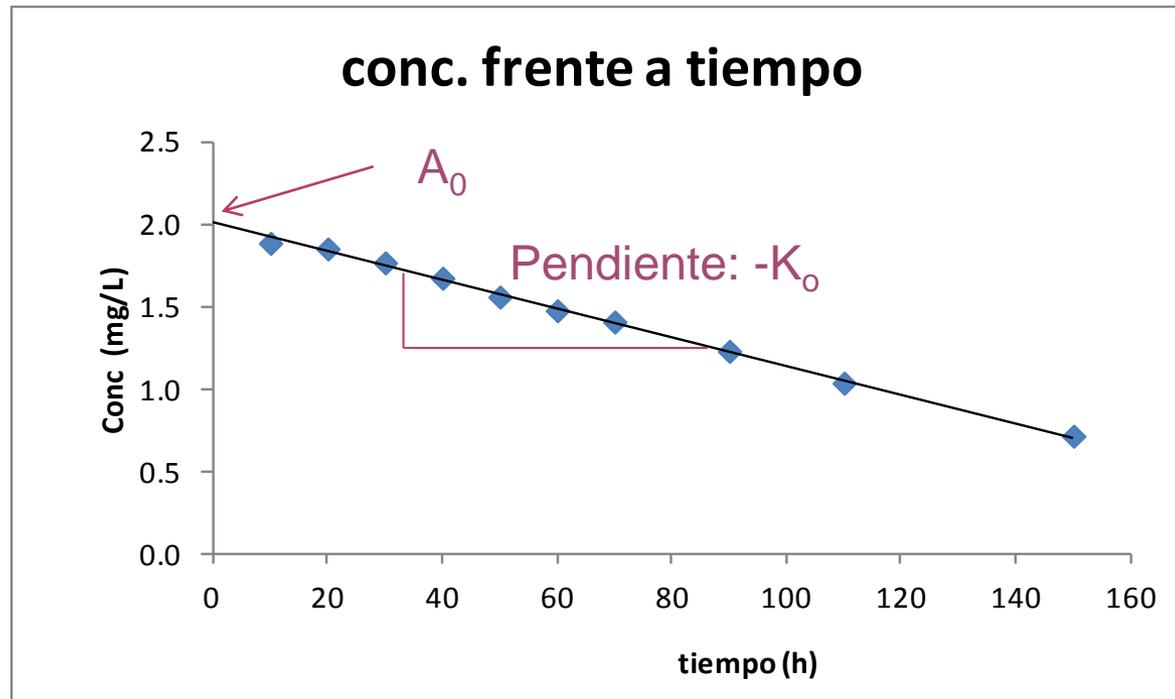
El orden de los procesos cinéticos: determina como la cantidad o concentración de fármaco afectará a la velocidad del proceso.

Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden 0

Un proceso de orden 0 es aquel que transcurre a velocidad constante, la velocidad no depende de la cantidad de fármaco en el organismo.



Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden 0



Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden 1

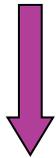
En un **proceso de orden 1**, la velocidad depende de la cantidad de fármaco en el organismo (cuanto más fármaco remanente, más eliminamos)

Día	Velocidad (mg/día)	Cantidad remanente (mg)
0 (100 mg)		
1	10	90
2	9,0	81
3	8,1	72,9
4	7,29	65,61
5	6,56	59,05
6	5,9	53,15

Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden 1

$$\frac{dA}{dt} = -K \cdot A$$

K: Constante de velocidad de orden 1
dA/dt: velocidad



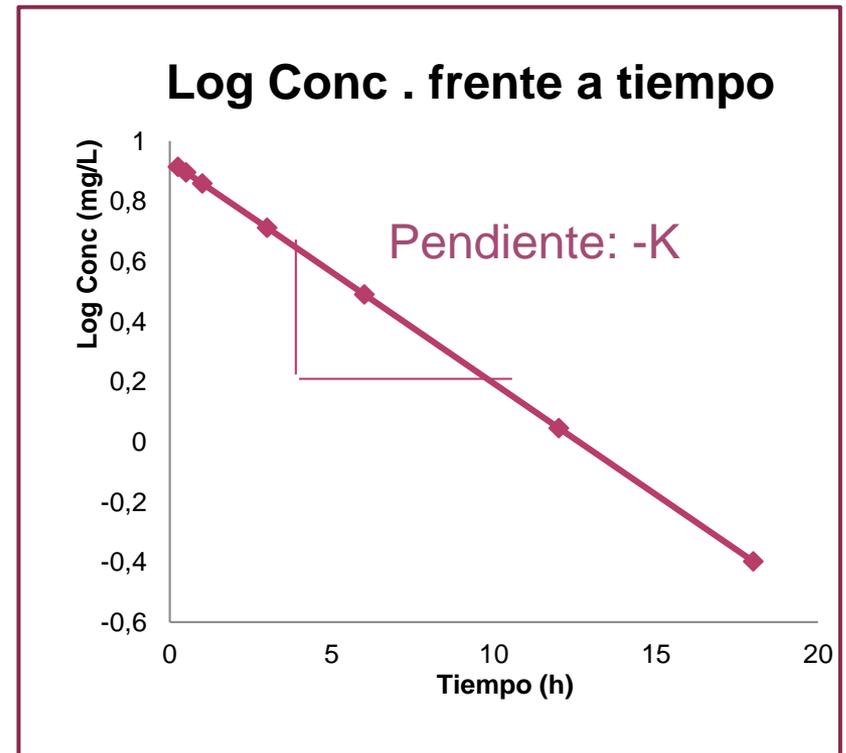
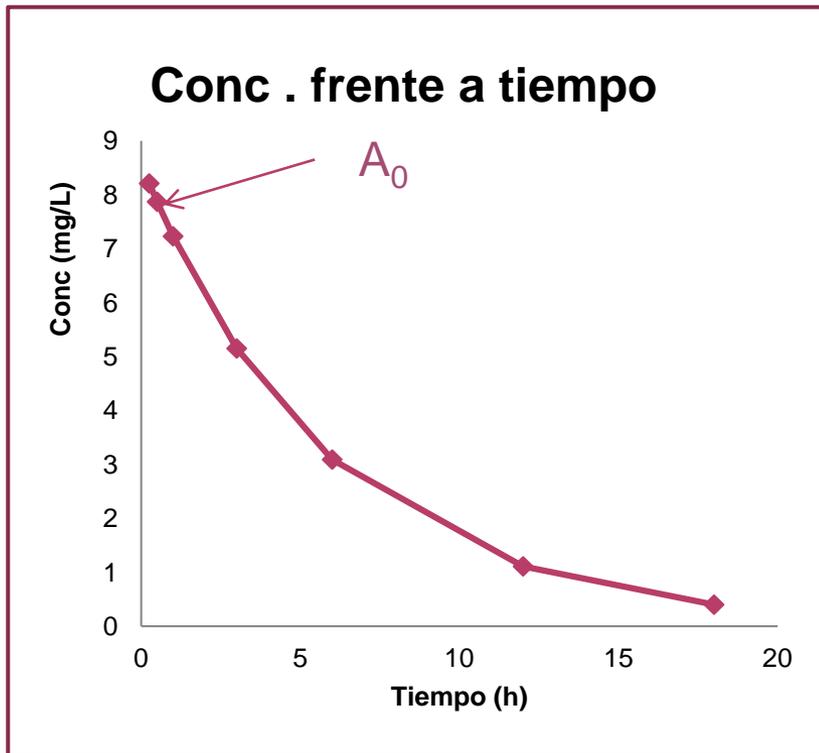
$$A_t = A_0 - e^{-K t}$$

A_0 : cantidad inicial de fármaco
 A_t : cantidad de fármaco a un tiempo t

$$\ln A_t = \ln A_0 - K \cdot t$$

$$\log A_t = \log A_0 - \frac{K}{2,303} t$$

Velocidad y orden de los procesos cinéticos: procesos de orden 1



Procesos farmacocinéticos lineales y no lineales

PROCESOS LINEALES

- También llamados dosis-independientes o conc-independientes
- Los procesos de absorción, distribución y eliminación son de orden 1
- Los parámetros farmacocinéticos como semivida, aclaramiento o volumen de distribución son constantes, no dependen de la concentración de p.a. en el organismo
- Cambios en la dosis producen **cambios proporcionales** en las concentraciones de fármaco

PROCESOS NO LINEALES

- También llamados dosis-dependientes o conc-dependientes
- Al menos uno de los procesos cinéticos (absorción, distribución o eliminación es saturable)
- Los parámetros farmacocinéticos como semivida, aclaramiento o volumen de distribución no son constantes, son concentración-dependientes
- Cambios en la dosis no provocan cambios proporcionales en las concentraciones de fármaco

Análisis farmacocinético

Objetivo: estimar los parámetros farmacocinéticos que determinan la velocidad de absorción, distribución y eliminación de los fármacos del organismo. La estimación de los parámetros implica asumir un **MODELO FARMACOCINÉTICO**

Modelo farmacocinético: modelo matemático que permite describir cuantitativamente la velocidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación tras la administración de un fármaco en el organismo

¿Por qué la modelización farmacocinética?

1. Permite predecir el comportamiento farmacocinético de los fármacos administrados con diferentes **regímenes de dosificación**
2. Permite predecir cambios en el comportamiento farmacocinético cuando se producen cambios **fisiológicos o patológicos**

Modelos compartimentales

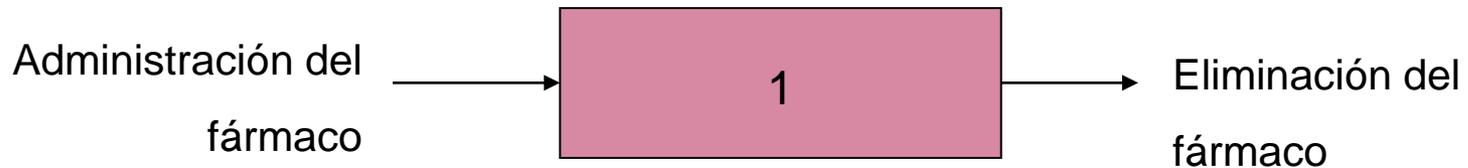
*El organismo se divide en compartimentos cinéticamente homogéneos.
Cada compartimento estará formado por varios órganos y tejidos*

Características del modelo:

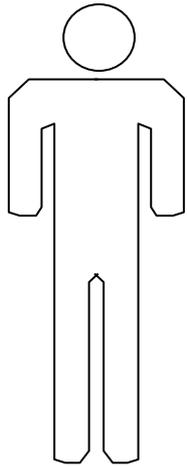
1. Número de compartimentos
2. Disposición de los compartimentos: modelos catenarios vs mamilares
3. Lugar de eliminación

Modelos compartimentales

Modelo monocompartimental



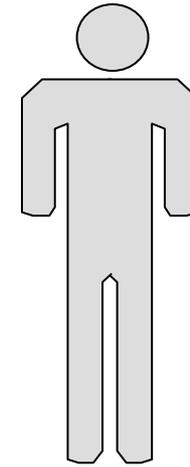
Modelos compartimentales: modelo monocompartimental



Antes de la
administración



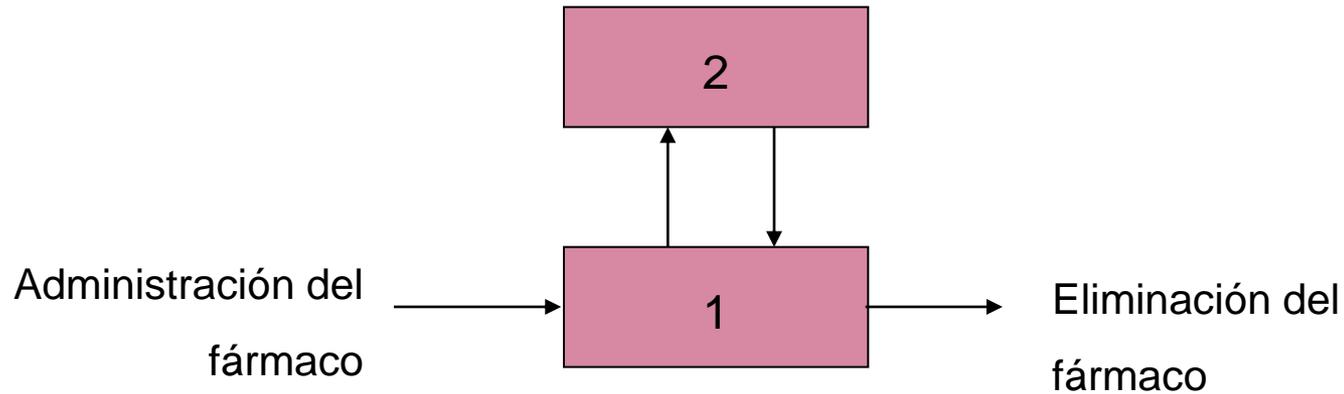
Inmediatamente
después de la
administración



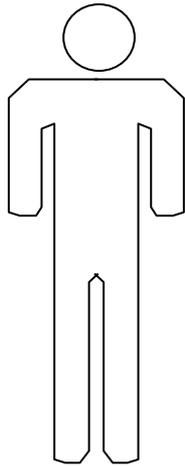
Un tiempo
después de la
administración

Modelos compartimentales: modelo bicompartimental

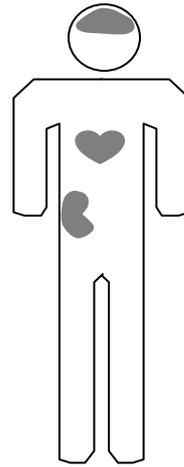
Modelo bicompartimental



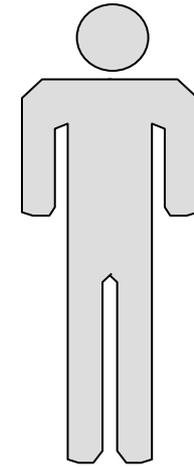
Modelos compartimentales: modelo bicompartimental



Antes de la
administración



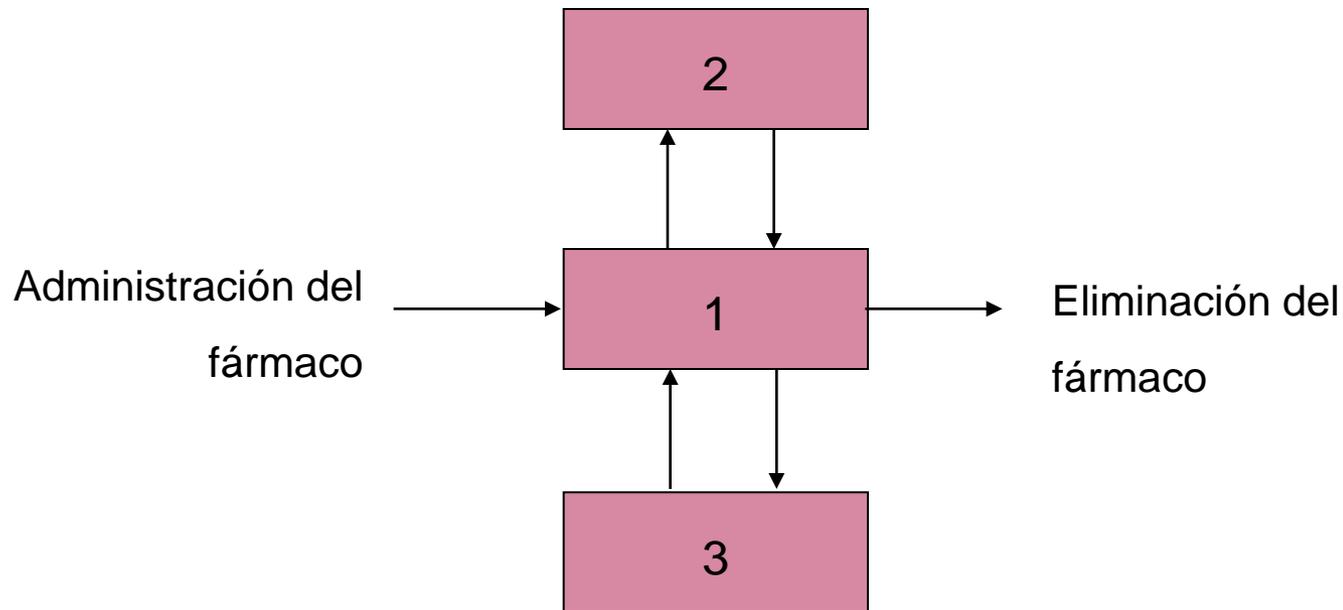
Inmediatamente
después de la
administración



Después del
equilibrio de
distribución

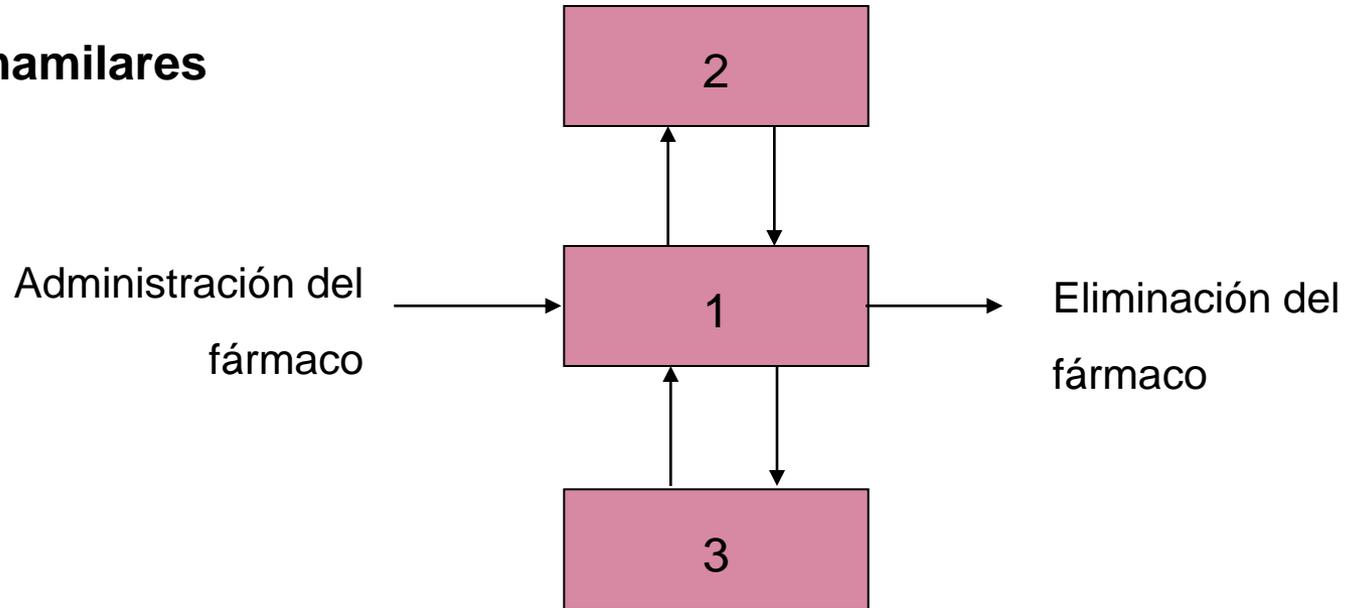
Modelos compartimentales: modelo tricompartmental

Modelo tricompartmental



Modelos compartimentales

Modelos mamilares

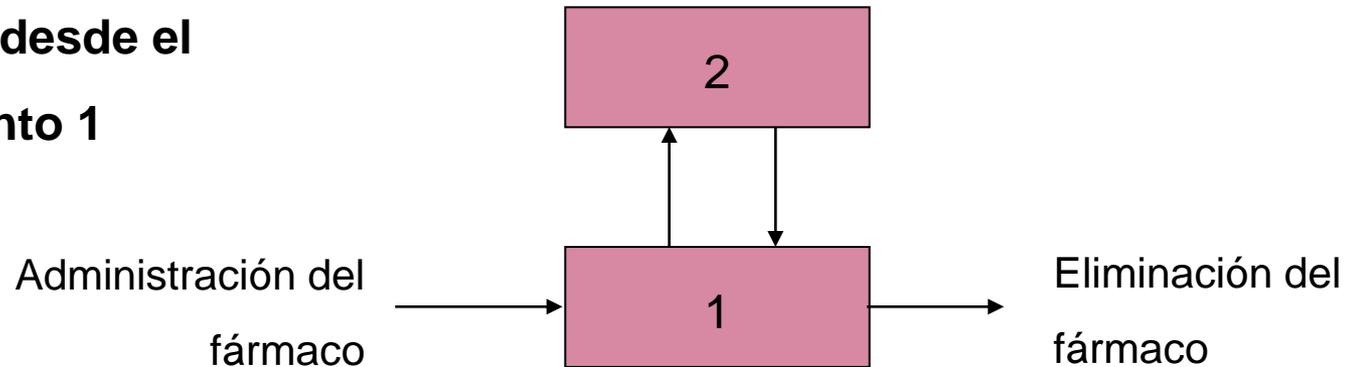


Modelos catenarios

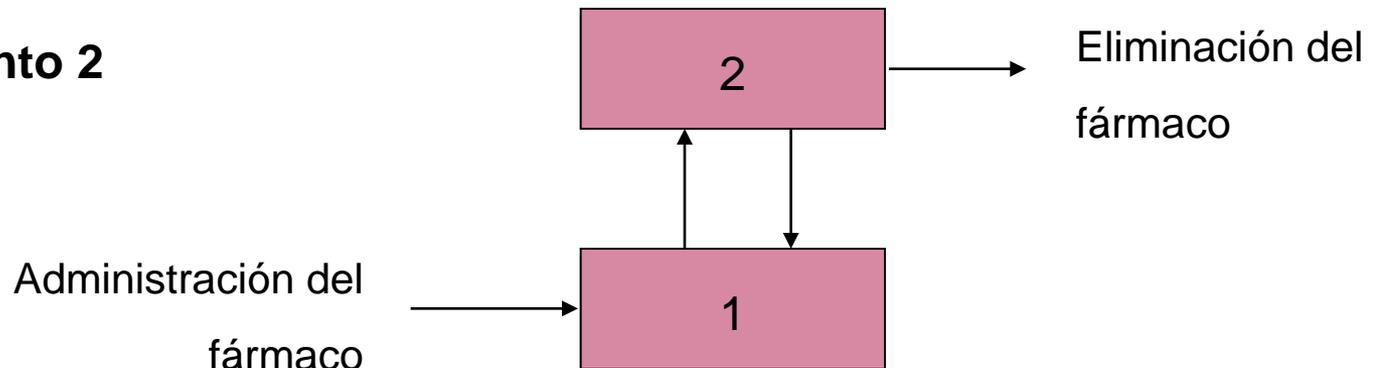


Modelos compartimentales

Eliminación desde el compartimento 1



Eliminación desde el compartimento 2



Modelos fisiológicos

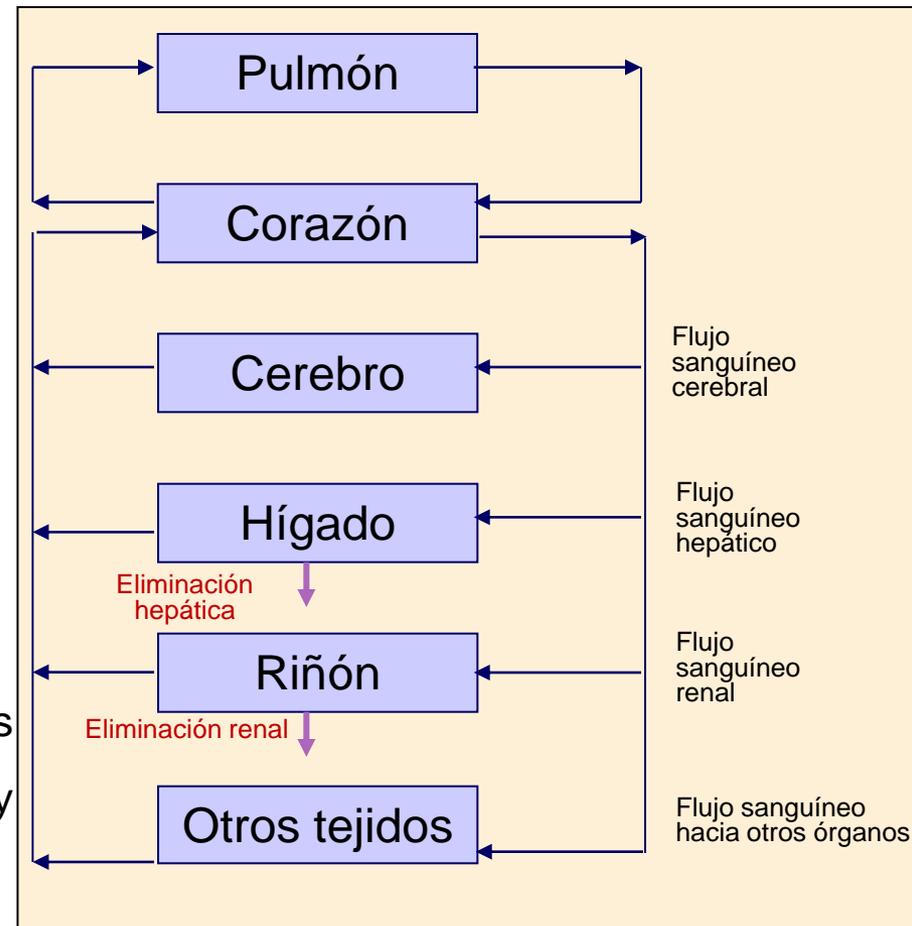
El organismo lo consideramos dividido en órganos y tejidos

El paso de fármaco a cada tejido viene condicionado por:

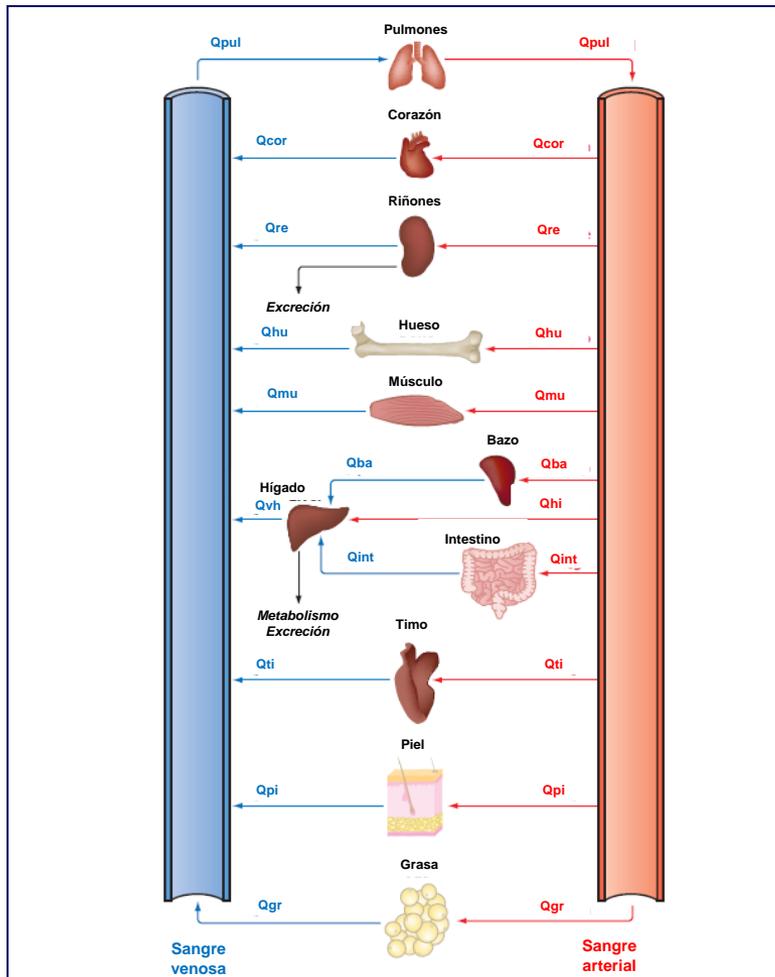
- Flujo que irriga al tejido
- Tamaño del tejido
- Coeficiente de reparto sangre/tejido

Los modelos fisiológicos permiten:

1. Conocer la evolución de los niveles de fármaco en cada tejido
2. Extrapolar a otras especies animales
3. Predicción de los cambios cinéticos debido a cambios fisiológicos y patológicos



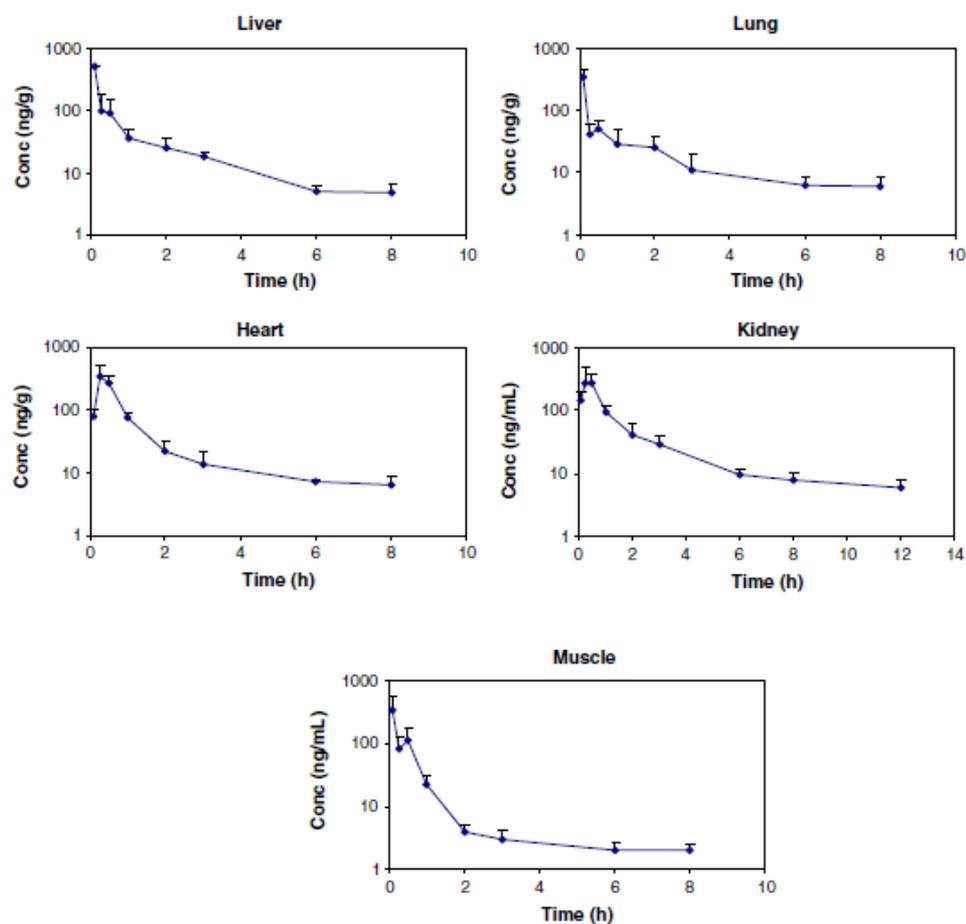
Modelos fisiológicos



Q: flujo de sangre
pul: pulmones
cor: corazón
re: riñones
hu: huesos
mu: músculos
ba: bazo
hi: hígado
vh: vena hepática
int: intestino
ti: timo
pi: piel
gr: grasa

Modelos fisiológicos

Fig. 3 Concentration-time profiles in liver, heart, lung, kidney and muscle tissue homogenates after IV administration of Kendine 91 to mice with a dose of 10 mg/kg (Error bars represent SD, $n = 5$)



Simulación farmacocinética

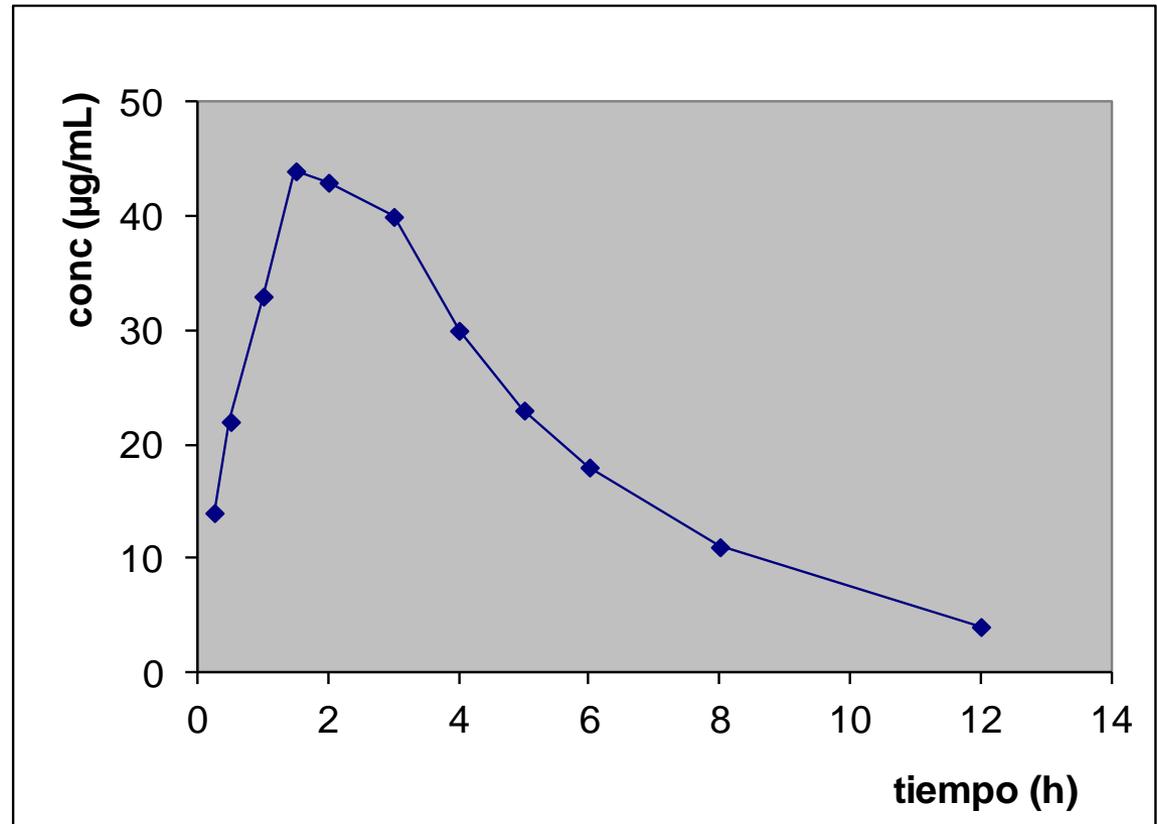
Es la representación gráfica del perfil de niveles de fármaco en el organismo según el valor de los parámetros farmacocinéticos

Por ejemplo, para una administración por vía oral, la evolución de los niveles plasmáticos a lo largo del tiempo viene definida por la siguiente ecuación:

$$C = \frac{D \cdot F \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

Simulación farmacocinética

D: 1000 mg
F: 1
 K_e : 0,25 h⁻¹
 K_a : 0,97 h⁻¹
 V_d : 18 L

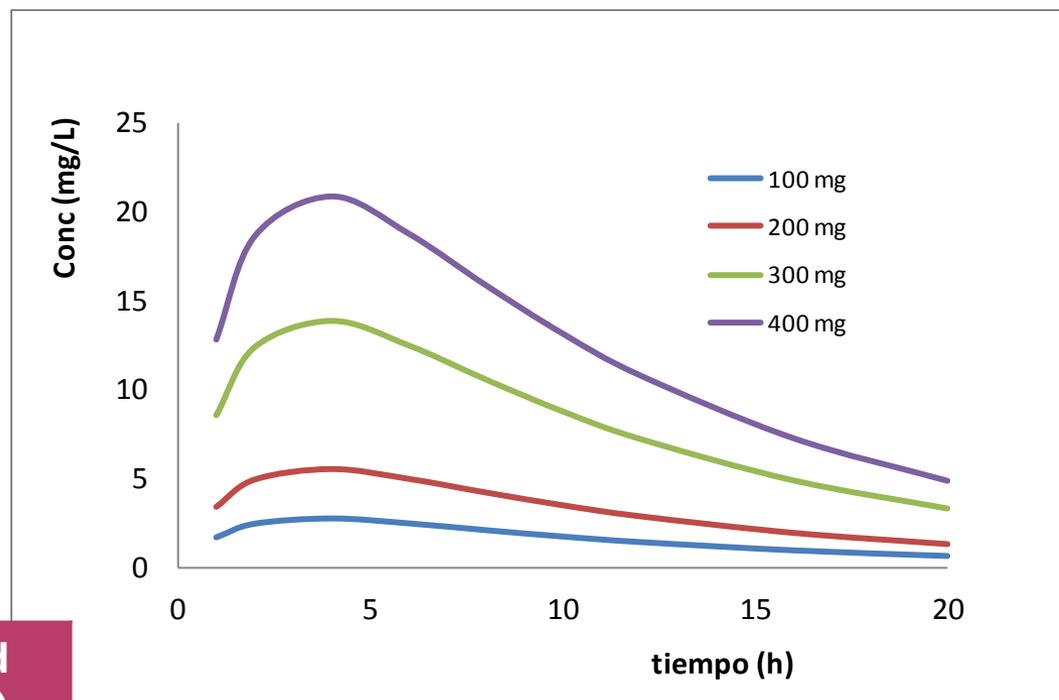


Simulación farmacocinética

La simulación farmacocinética permite predecir cambios en las concentraciones plasmáticas cuando se produce un cambio en uno o más parámetros farmacocinéticos.

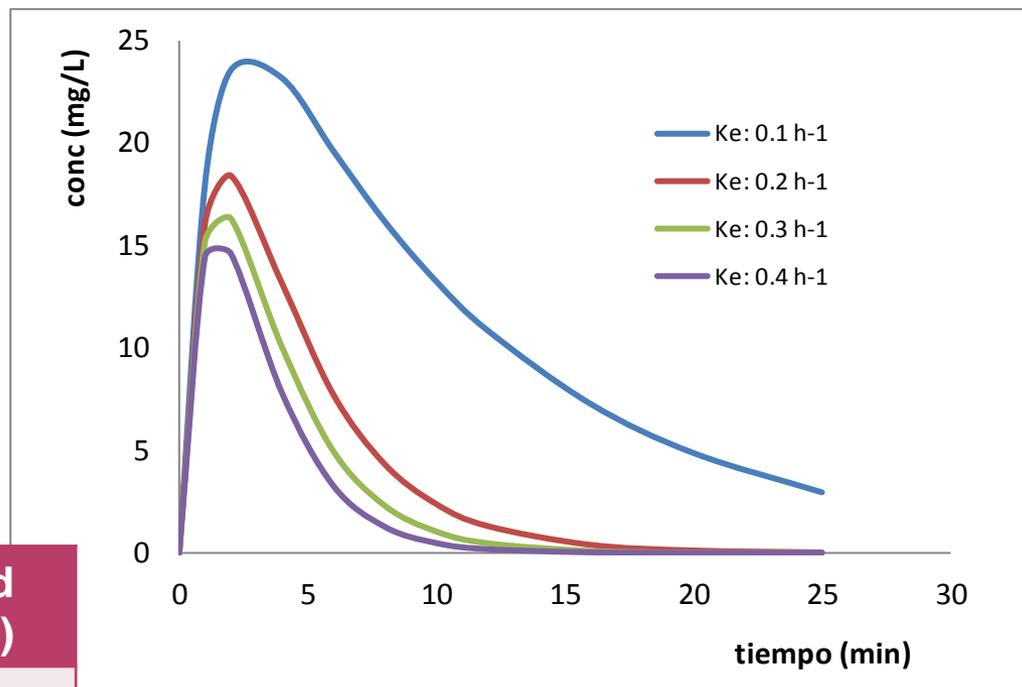
Por ejemplo, un cambio en la **dosis**:

Dosis (mg)	F	Ke (h ⁻¹)	Ka (h ⁻¹)	Vd (L)
600	1	0,1	0,6	25
600	1	0,2	0,6	25
600	1	0,3	0,6	25
600	1	0,4	0,6	25



Simulación farmacocinética

Cambio en la constante de eliminación (por ejemplo por una insuficiencia renal)



Dosis (mg)	F	Ke (h ⁻¹)	Ka (h ⁻¹)	Vd (L)
400	1	0,1	0,6	25
400	1	0,1	0,6	25
300	1	0,1	0,6	25
400	1	0,1	0,6	25