

# CINÉTICA DE DOSIS MÚLTIPLE

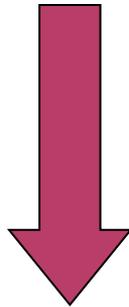
# Índice de contenidos

- Introducción
- Administración endovenosa
- Perfusión intermitente
- Administración extravasal
- Tiempo para alcanzar el estado estacionario
- Concentración media en el estado estacionario
- Dosis de choque
- Factores que modifican la concentración en el estado estacionario
- Regímenes de dosificación
- Regímenes de dosis múltiples irregulares

# Introducción

3

Administración de dosis repetidas



- Dosis
- Intervalo de dosificación:  $\tau$

EFECTO TERAPÉUTICO DURADERO

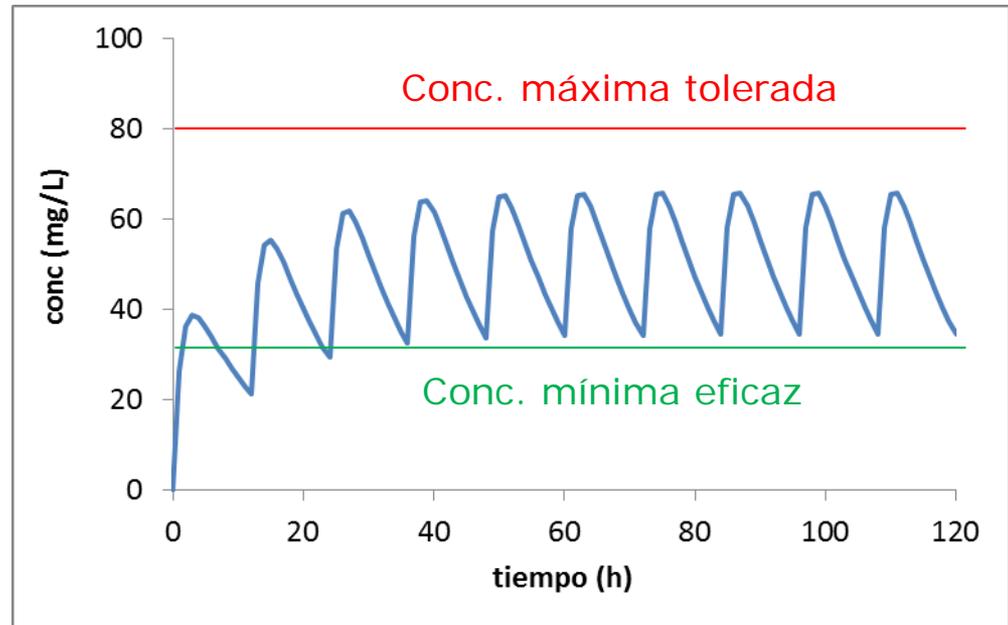
# Introducción

4

## Acumulación de fármaco



estado estacionario  
o de equilibrio

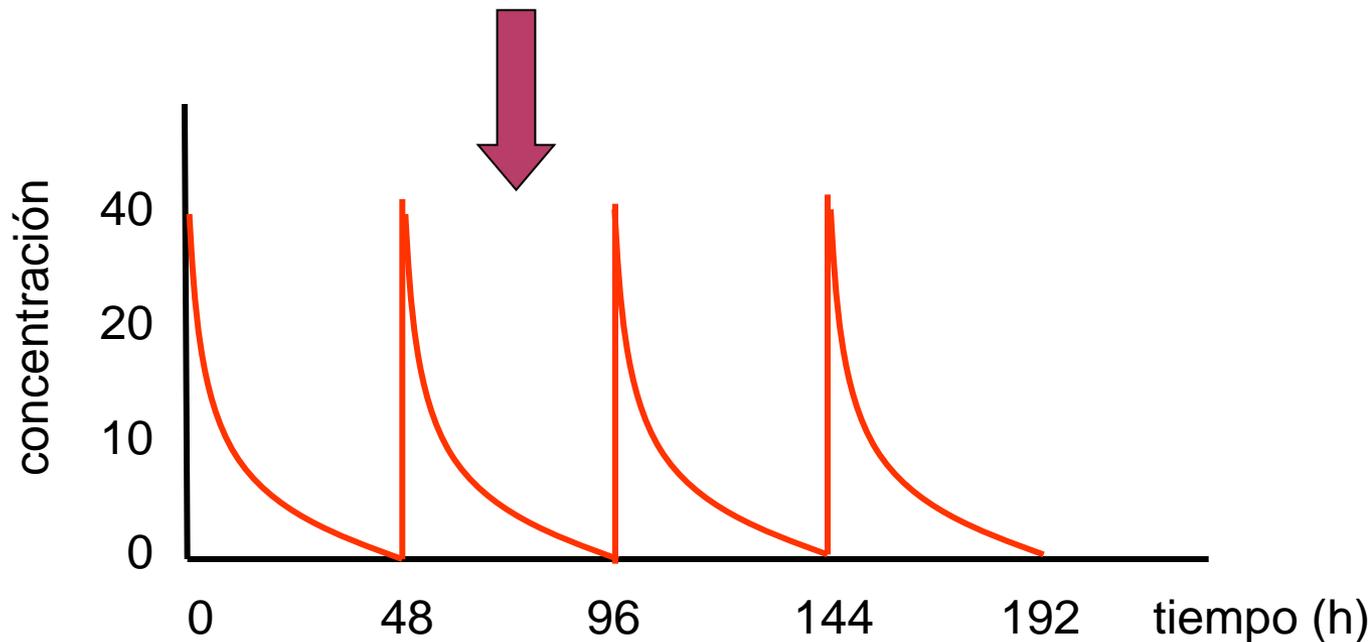


Velocidad de incorporación = Velocidad de eliminación

# Administración endovenosa

5

intervalo de dosificación ( $\tau$ ) muy largo en comparación con  $t_{1/2}$

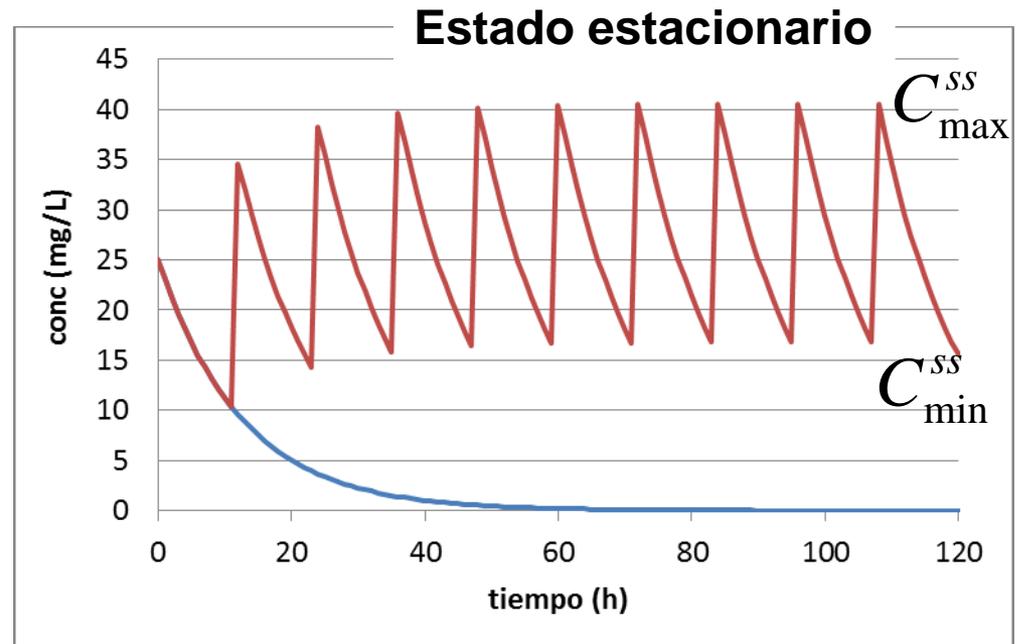


Secuencia de dosis únicas

# Administración endovenosa

6

Cuando se administra la siguiente dosis, queda fármaco remanente de la dosis anterior

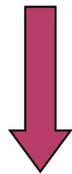


# Administración endovenosa

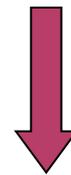
7

En el estado estacionario

Velocidad de administración = Velocidad de eliminación



$D/\tau$



$K_e \cdot Q$

# Administración endovenosa

8

Dosis: 100 mg

$$\tau = t_{1/2}$$

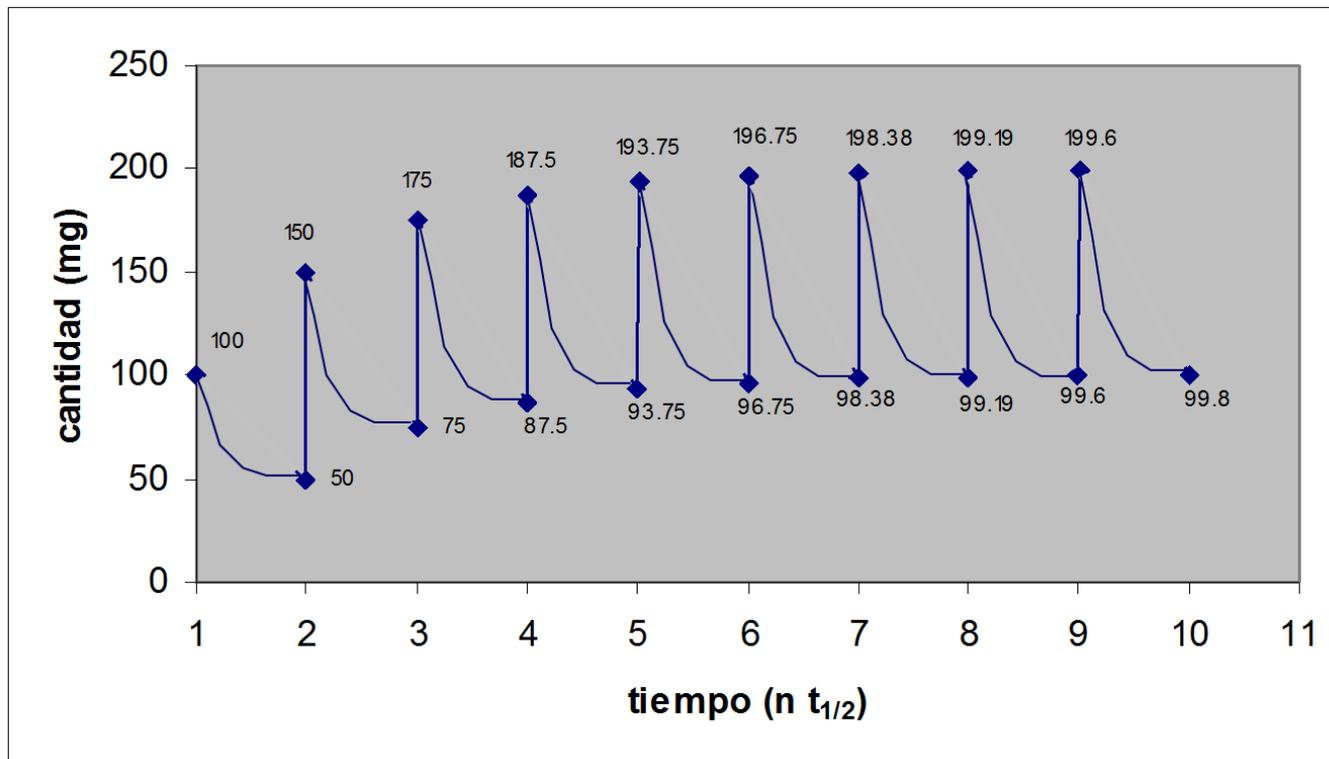
Número de dosis	Cantidad en el organismo antes de cada dosis (mg)	Cantidad en el organismo tras la administración de cada dosis (mg)
1	0	100
2	50	150
3	75	175
4	87,5	187,5
5	93,75	193,75
6	96,75	196,75
7	98,38	198,38
8	99,19	199,19
9	99,60	199,60
10	99,80	199,80
$\infty$	<b>100</b>	<b>200</b>

# Administración endovenosa

9

Dosis: 100 mg

$$\tau = t_{1/2}$$



# Administración endovenosa

10

$$C = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$C_{\max,1} = \frac{D}{V_d} = C_0$$

$$C_{\min,1} = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

$$C_{\max,2} = \frac{D}{V_d} + C_{\min,1} = \frac{D}{V_d} + \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (1 + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\min,2} = C_{\max,2} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\max,3} = \frac{D}{V_d} + C_{\min,2} = \frac{D}{V_d} \cdot (1 + e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

$$C_{\min,3} = C_{\max,3} \cdot e^{-K_e \cdot \tau} = \frac{D}{V_d} (e^{-K_e \cdot 3\tau} + e^{-K_e \cdot 2\tau} + e^{-K_e \cdot \tau})$$

# Administración endovenosa

11

En el estado estacionario:

$$C_{\max}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

$$C_{\min}^{ss} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{e^{-K_e \cdot \tau}}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

$$R = \frac{C_{\min}^{ss}}{C_{\min}^1} = \frac{C_{\max}^{ss}}{C_{\max}^1}$$

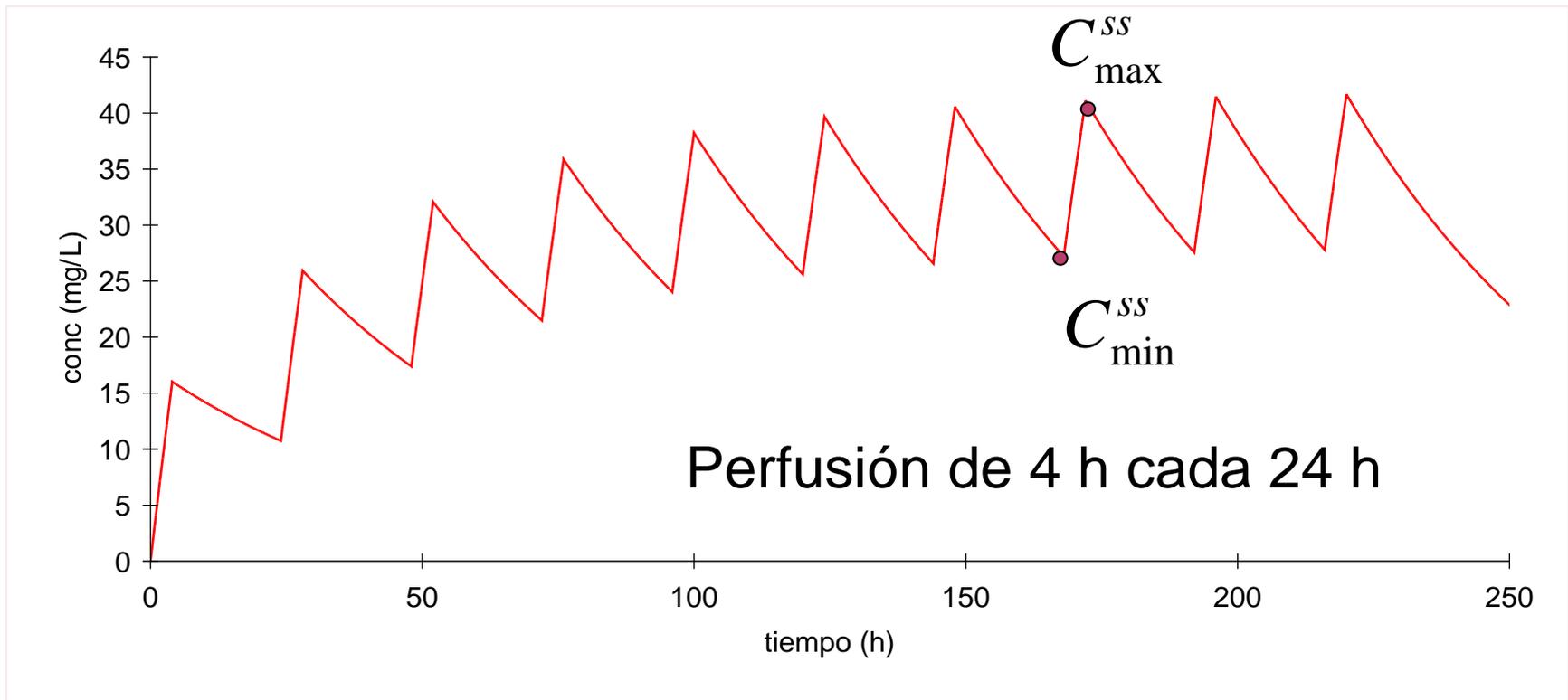


$R$  = Factor de acumulación

$$R = \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$

# Perfusión endovenosa intermitente

12



# Perfusión endovenosa intermitente

13

Durante la perfusión

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot t})$$

Una vez finalizada la perfusión

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-K_e \cdot (t - T)}$$

Cuando  $t = \tau$

$$C = \frac{K_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-K_e \cdot (\tau - T)}$$

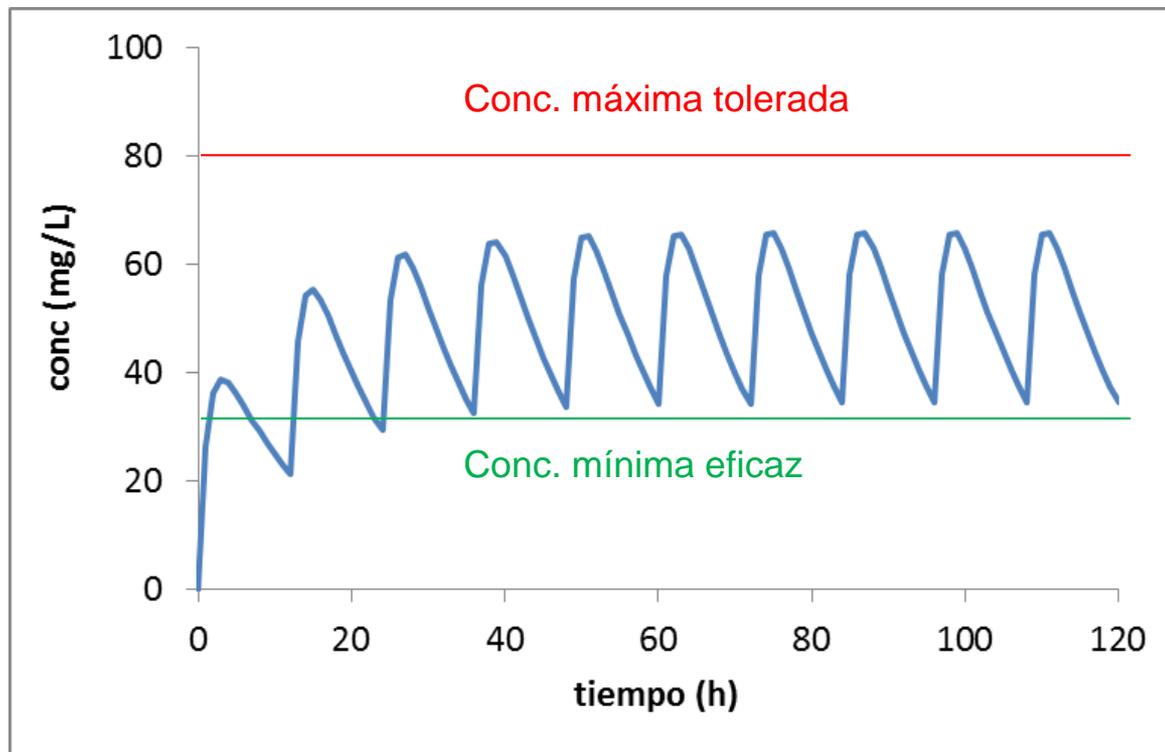
En el estado estacionario

$$C_{\max}^{ss} = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} (1 - e^{-K_e \cdot T}) \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}}$$
$$C_{\min}^{ss} = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} (1 - e^{-K_e \cdot T}) \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \cdot e^{-K_e \cdot (\tau - T)}$$

T: duración de la perfusión

# Administración extravascular con absorción de primer orden

14



500 mg cada 12 horas

# Administración extravascular con absorción de primer orden

15

Para una dosis

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

Para la dosis n

t: tiempo transcurrido desde la administración de la dosis n

$$C_p = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left[ \left( \frac{1 - e^{-nK_e \tau}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-nK_e t} - \left( \frac{1 - e^{-nK_a \tau}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) \cdot e^{-nK_a t} \right]$$

En el estado estacionario  
( $n \rightarrow \infty$ )

Si cuando se administra la siguiente dosis, se ha completado la absorción

$$C_{\min}^{ss} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-K_e t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) \cdot e^{-K_a t} \right]$$
$$C_{\min}^{ss} = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d \cdot (K_a - K_e)} \cdot \frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \cdot e^{-K_e \cdot \tau}$$

$t_{\max,ss}$ : tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima en un régimen de dosis múltiple

$$C_{\max}^{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \left( \frac{1}{1 - e^{-K_e \tau}} \right) \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}}$$

# Administración extravascular con absorción de primer orden

16

En  $t_{\max,ss}$   Velocidad de absorción = velocidad de eliminación  
 $dC/dt=0$

$$K_a \left( \frac{1}{1 - e^{-K_a \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-K_a \cdot t_{\max,ss}} = K_e \left( \frac{1}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right) \cdot e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}} \longrightarrow \frac{e^{-K_a \cdot t_{\max,ss}}}{e^{-K_e \cdot t_{\max,ss}}} = \frac{K_e}{K_a} \left( \frac{1 - e^{-K_a \tau}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right)$$

$$t_{\max,ss} = \frac{1}{(K_a - K_e)} \cdot \ln \left( \frac{K_a (1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{K_e (1 - e^{-K_a \cdot \tau})} \right) = \frac{2,303}{(K_a - K_e)} \cdot \log \left( \frac{K_a (1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{K_e (1 - e^{-K_a \cdot \tau})} \right)$$

Si  $K_a > K_e$ , se tarda más tiempo en alcanzar la concentración máxima tras la primera dosis que tras la administración de una dosis en el estado estacionario

$$t_{\max} = \frac{2,303}{K_a - K_e} \cdot \log \frac{K_a}{K_e}$$

$$t_{\max} - t_{\max,ss} = \frac{2,303}{(K_a - K_e)} \cdot \log \left( \frac{(1 - e^{-K_a \cdot \tau})}{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})} \right)$$

# Tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario

17

Fracción del estado estacionario alcanzado con la dosis  $n$

$$f_{ss} = \frac{C_{\min}^n}{C_{\min}^{ss}} = \frac{C_{\max}^n}{C_{\max}^{ss}} = 1 - e^{-K_e \cdot n \tau}$$



Solo depende de  $K_e$

$5 \cdot t_{1/2} > 95\%$

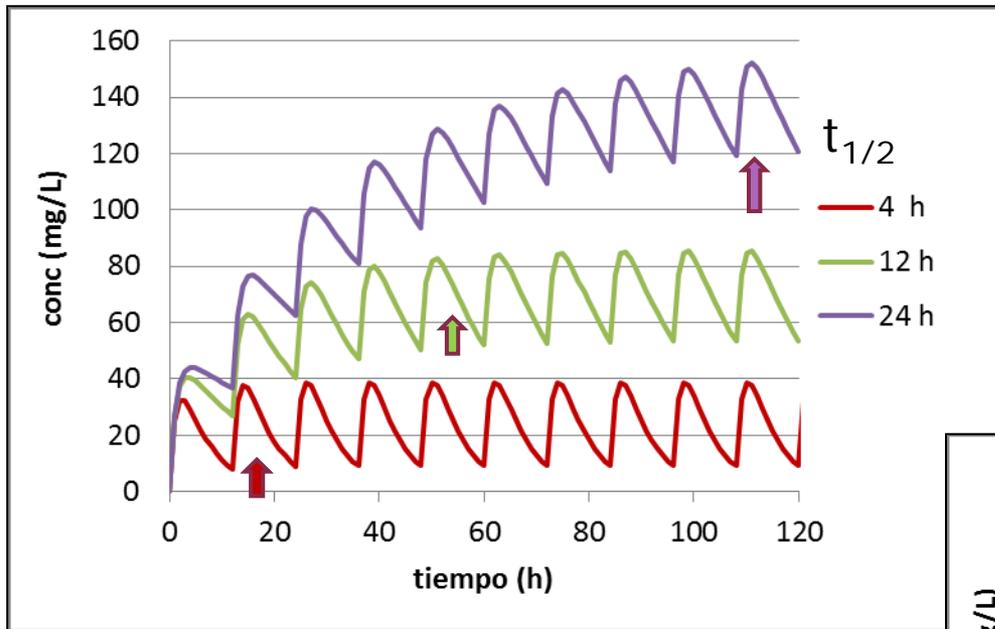
Lidocaína ( $t_{1/2}$ : 90 min)  $\longrightarrow$  7,5 horas

Fenobarbital ( $t_{1/2}$ : 120 h)  $\longrightarrow$  25 días

Tiempo expresado en $t_{1/2}$	Fracción de estado estacionario (%)
1	50
2	75
3	87,5
4	93,75
5	96,87
6	98,47
7	99,25

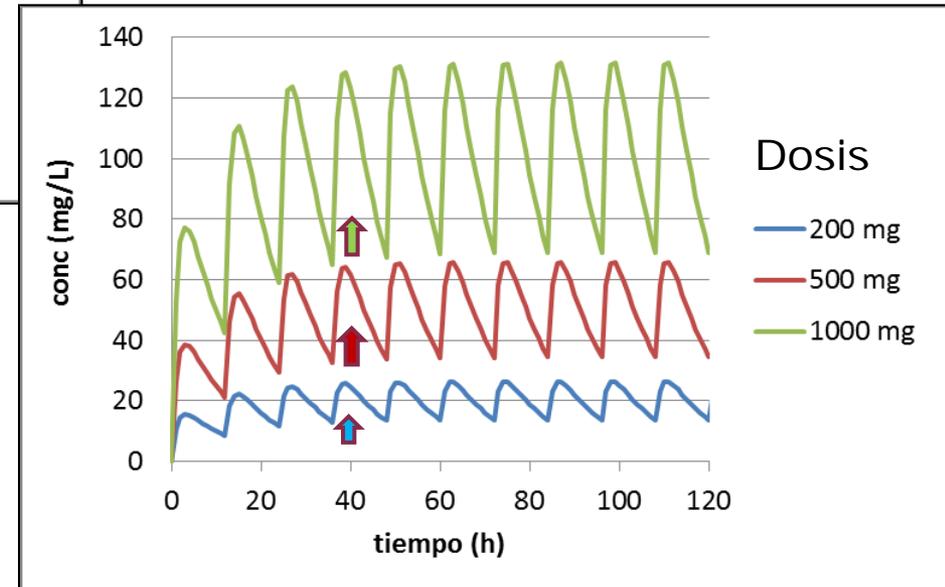
# Tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario

18



Dependiente de  $t_{1/2}$

Independiente de la dosis



# Concentración media en el estado estacionario

19

## En el estado estacionario

Velocidad de incorporación = Velocidad de eliminación

$$\begin{array}{ccc} \downarrow & & \downarrow \\ \text{Dosis } F/\tau & & K_e \cdot Q_{ss} \end{array}$$

↓

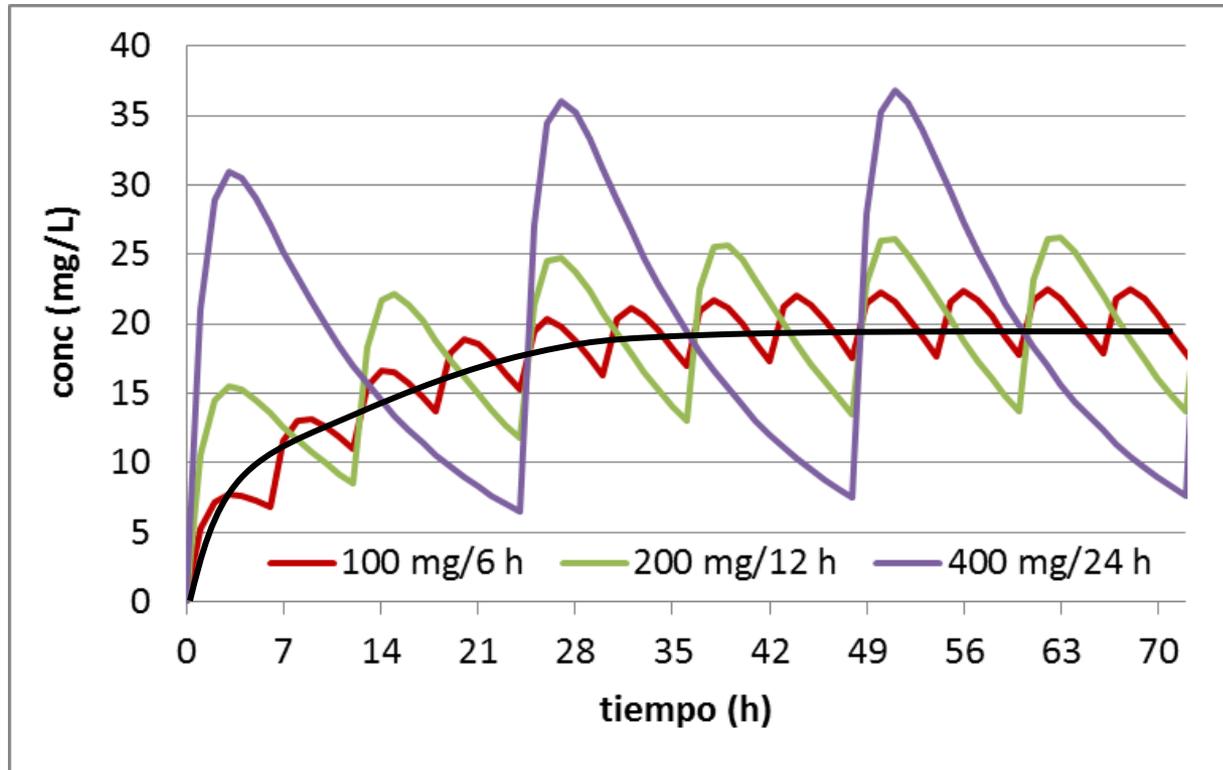
$$Q_{ss} = \frac{\text{Dosis} \cdot F}{\tau \cdot K_e}$$

$Q_{ss}$ : cantidad de fármaco en el estado estacionario

$$C_{media}^{ss} = \frac{\text{Dosis} \cdot F}{\tau \cdot K_e \cdot V_d} = \frac{\text{Dosis} \cdot F}{\tau \cdot Cl} = \frac{AUC}{\tau}$$

# Concentración media en el estado estacionario

20



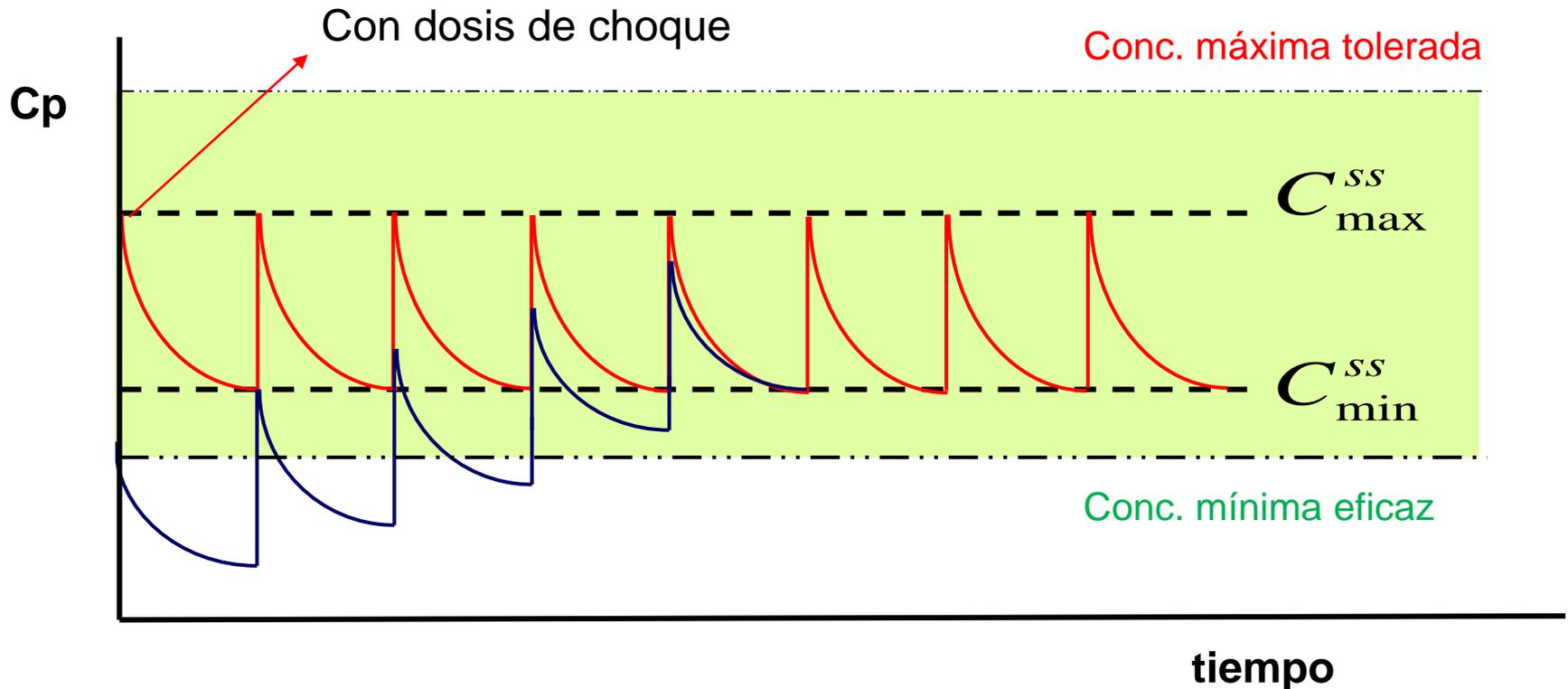
Diferentes regímenes de dosificación con la misma dosis diaria, dan lugar a la misma concentración media en el estado estacionario.

Cuanto mayor es el intervalo, mayor es la fluctuación en las concentraciones

# Dosis de choque

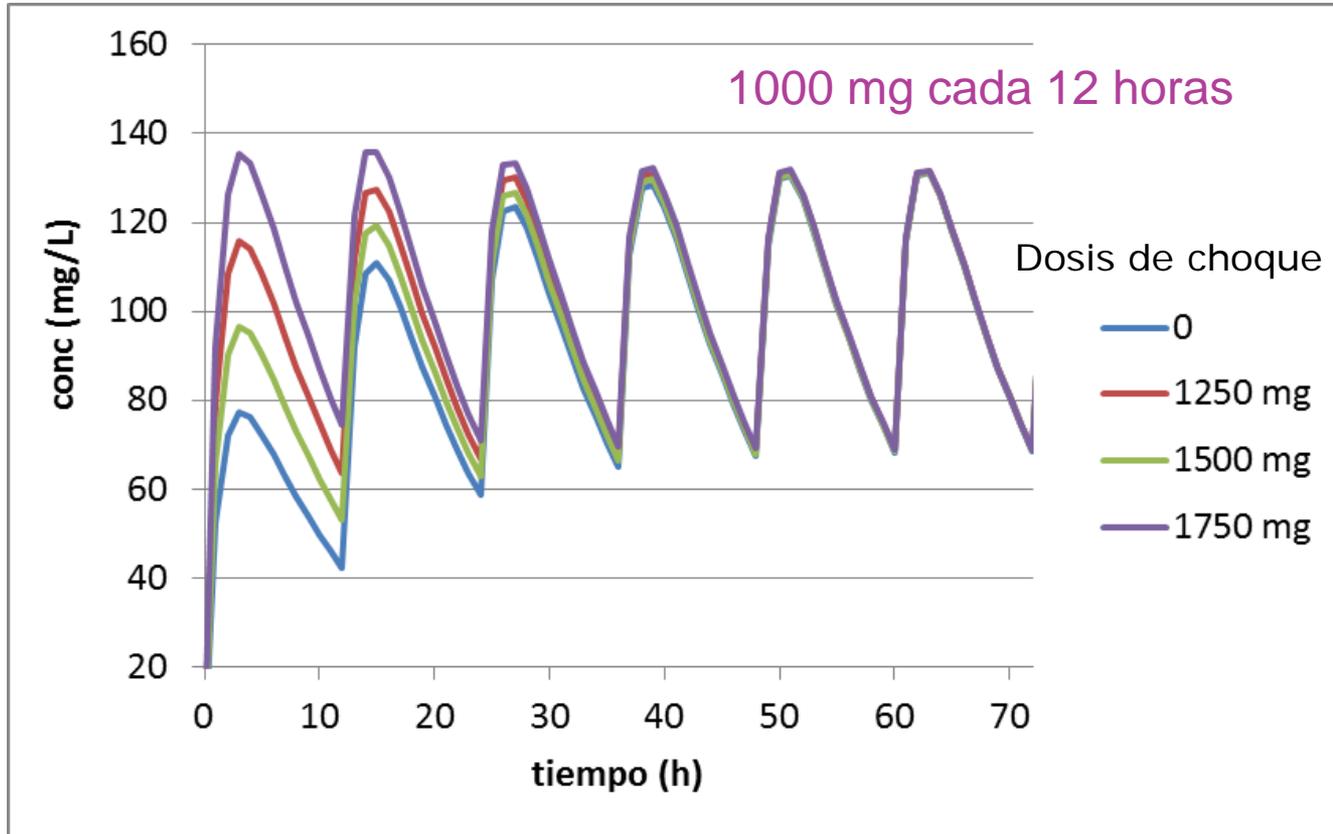
21

Dosis que administrada al principio del tratamiento, permite alcanzar rápidamente la concentración deseada



# Dosis de choque

22



# Dosis de choque

23

Para administración endovenosa:

$$C_0 = \frac{D}{V_d}$$

$$D^* = C_{\text{max,deseada}} \cdot V_d$$

$$D^* = D_m \cdot R$$

D\*: dosis de choque

D<sub>m</sub>: dosis de mantenimiento

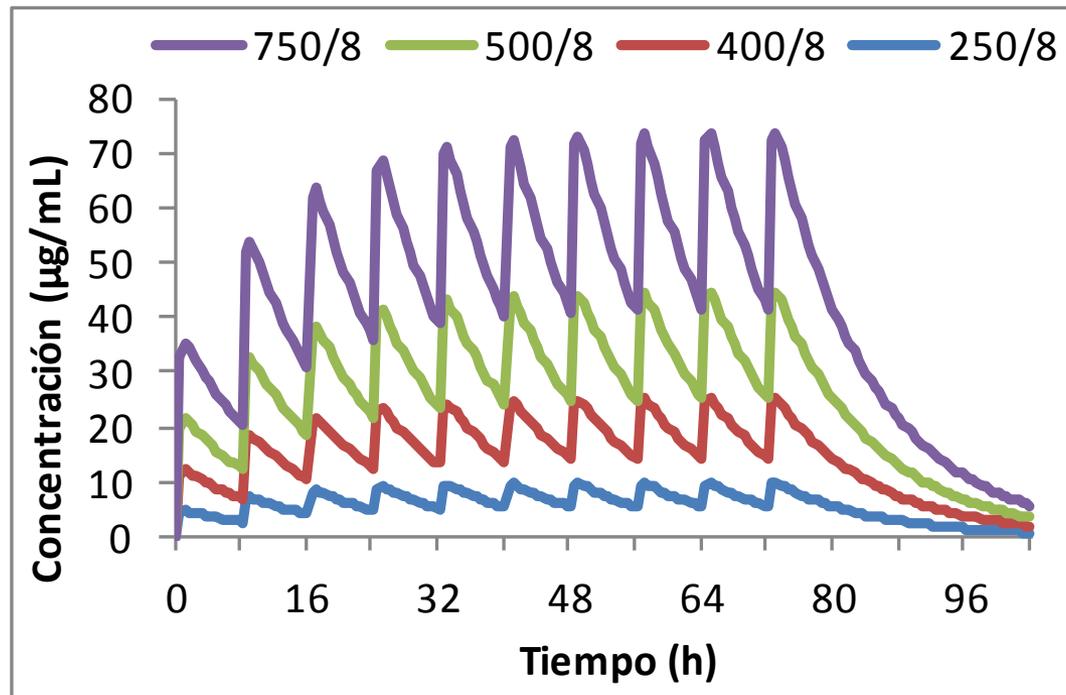
# Factores que modifican la concentración en el estado estacionario

24

- Dosis,  $\tau$
- Biodisponibilidad
- $K_e$
- Volumen de distribución
- $K_a$

# Factores que modifican la concentración en el estado estacionario: Dosis

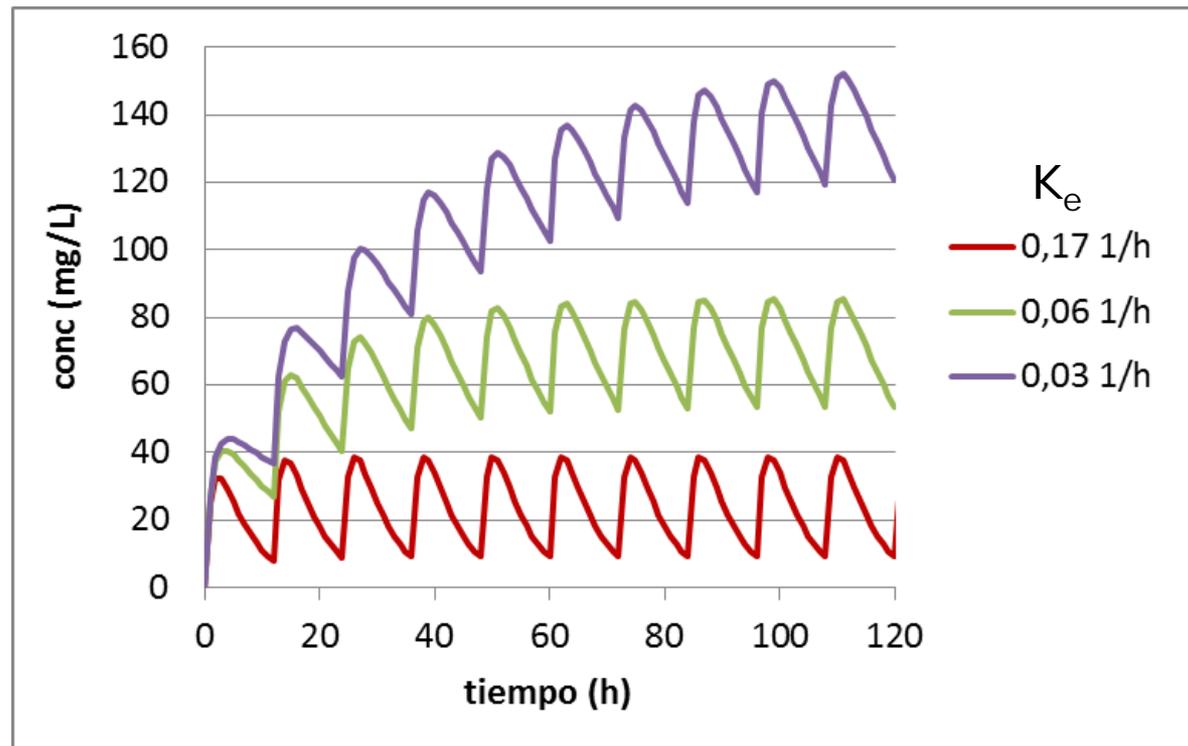
25



Las concentraciones en el estado estacionario son proporcionales a la dosis

# Factores que modifican la concentración en el estado estacionario: $K_e$

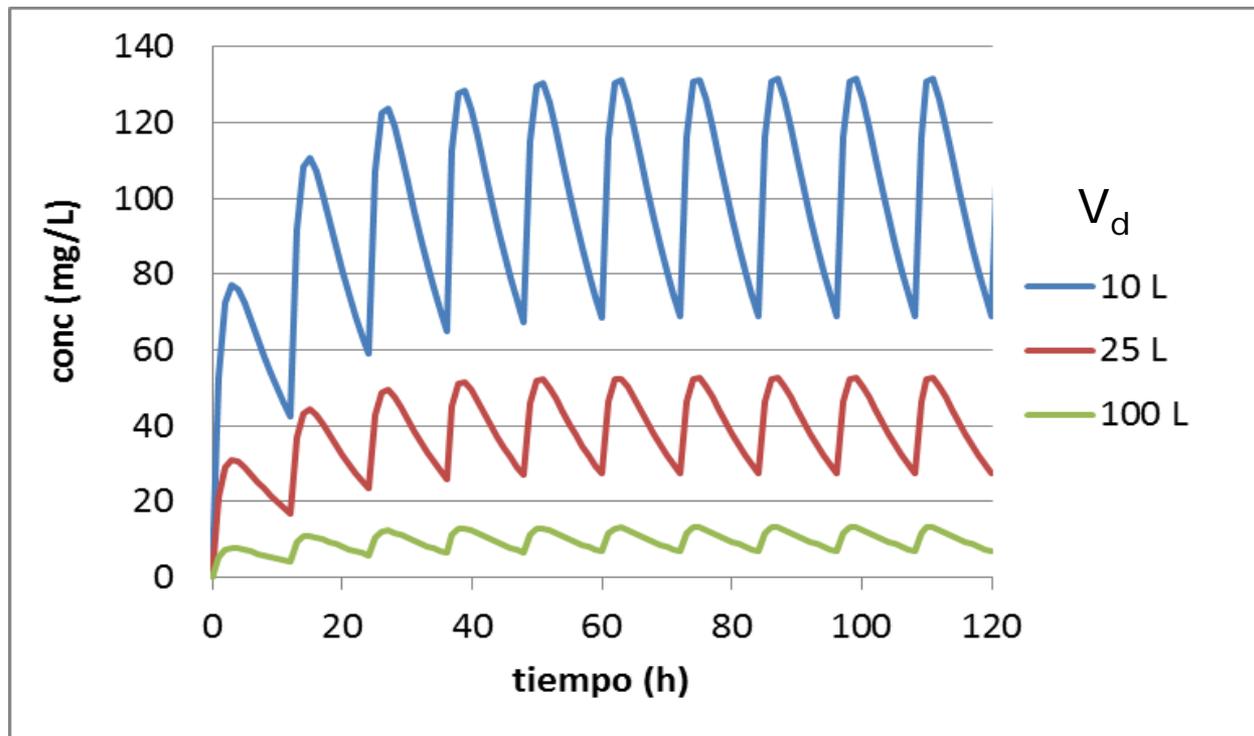
26



Cuanto mayor es la constante de eliminación, menores concentraciones plasmáticas se alcanzan

# Factores que modifican la concentración en el estado estacionario: $V_d$

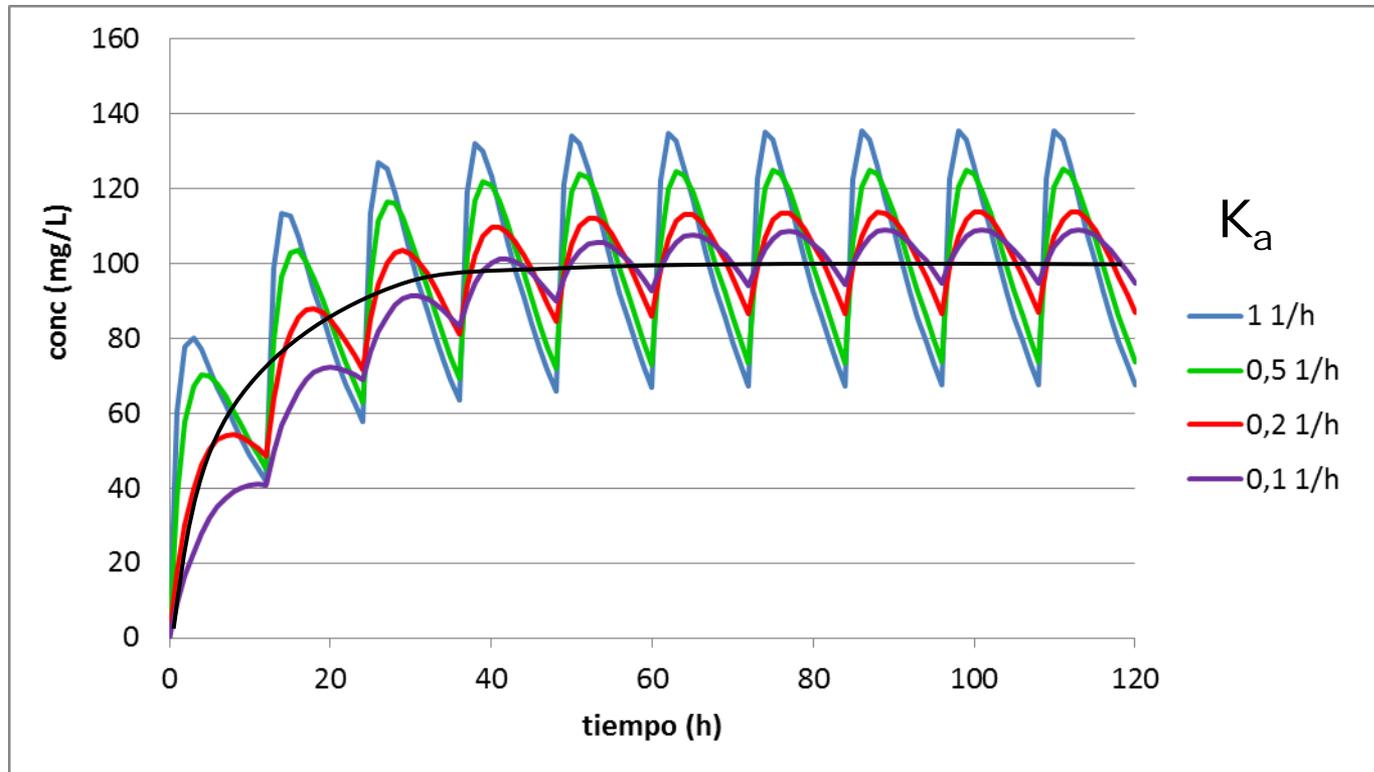
27



Cuanto mayor es el volumen de distribución, menores concentraciones plasmáticas se alcanzan

# Factores que modifican la concentración en el estado estacionario: $K_a$

28



La  $K_a$  no modifica la concentración media en el estado estacionario, pero cuanto menor es  $K_a$ , menor es la fluctuación de las concentraciones.

# Régimen de dosificación

29

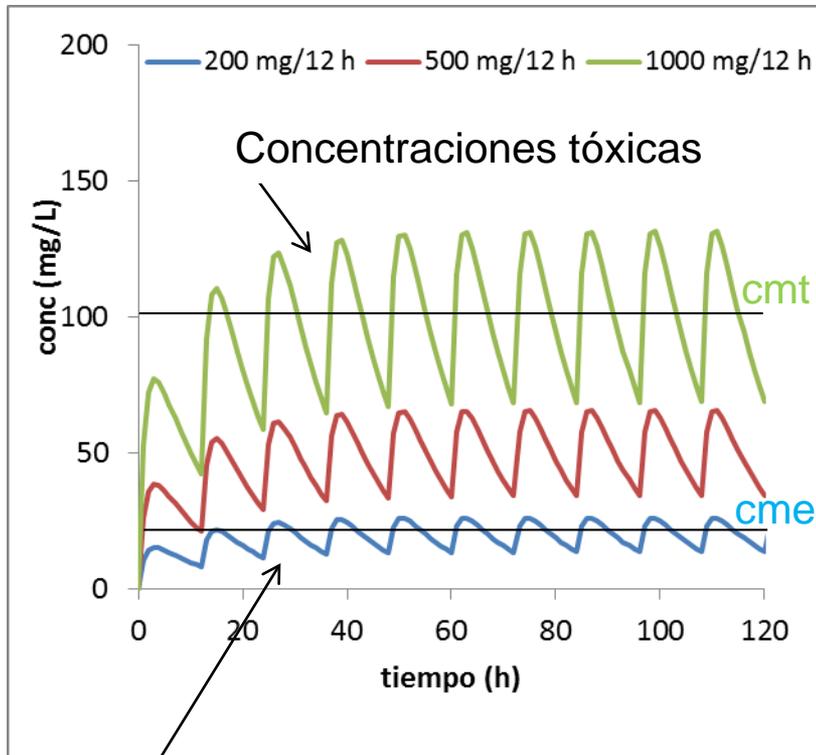
El régimen de dosificación dependerá de:

- ▣ Fármaco
- ▣ Paciente
- ▣ Situación clínica

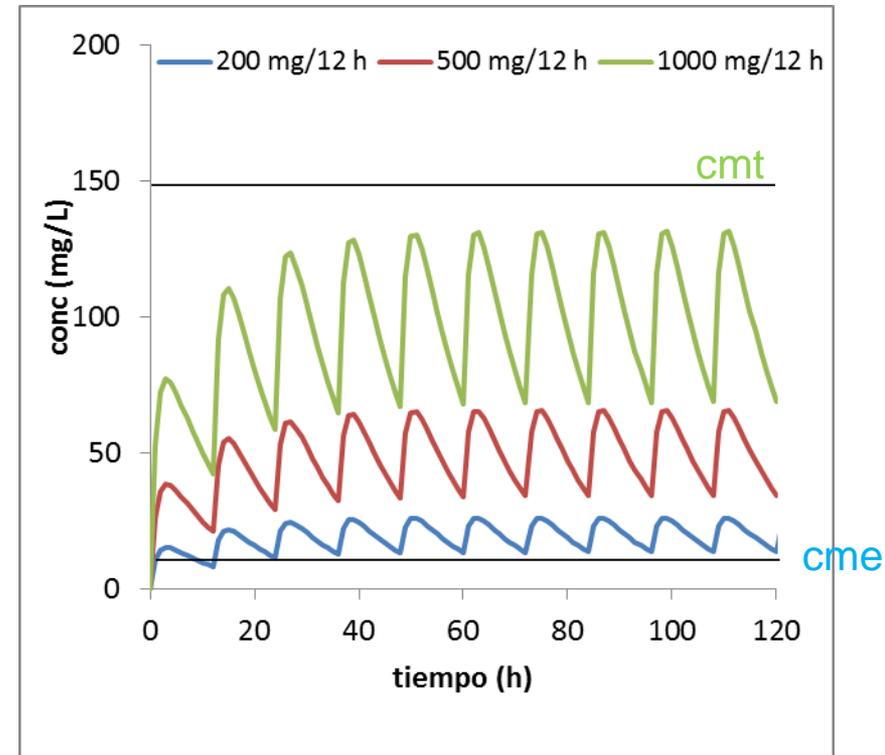
# Régimen de dosificación

30

- ¿Tiene el fármaco un índice terapéutico definido?



Concentraciones subterapéuticas



Cmt: concentración máxima tolerada

Cme: concentración mínima eficaz

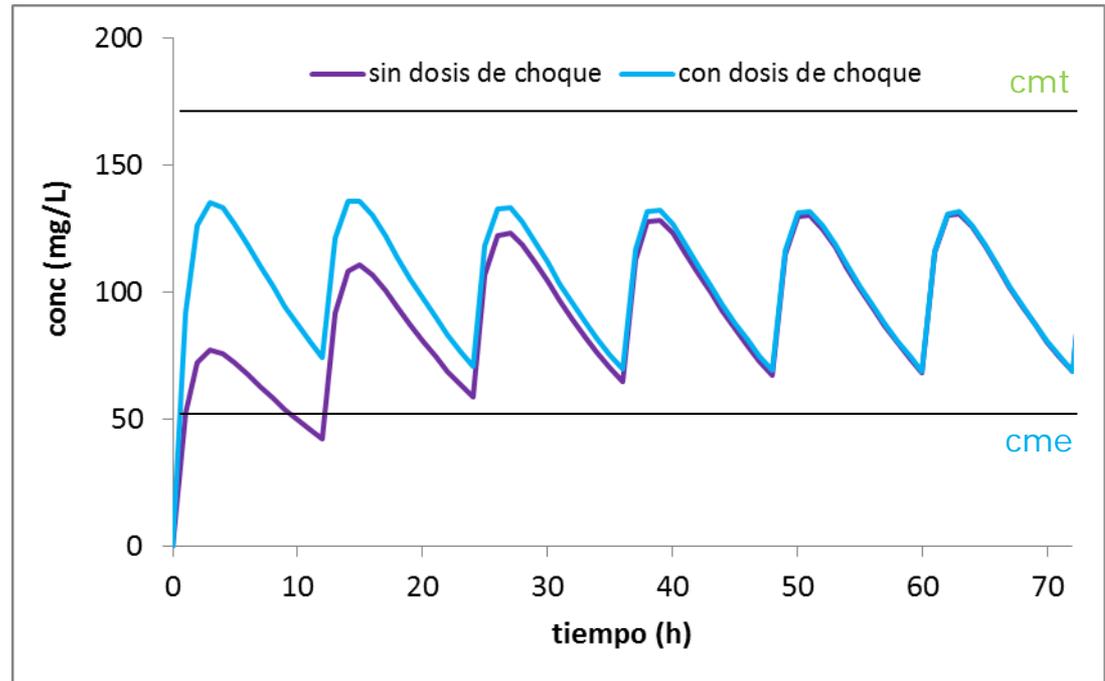
# Régimen de dosificación

31

- ¿Se requiere un efecto inmediato?



Dosis de choque



Cmt: concentración máxima tolerada

Cme: concentración mínima eficaz

# Régimen de dosificación

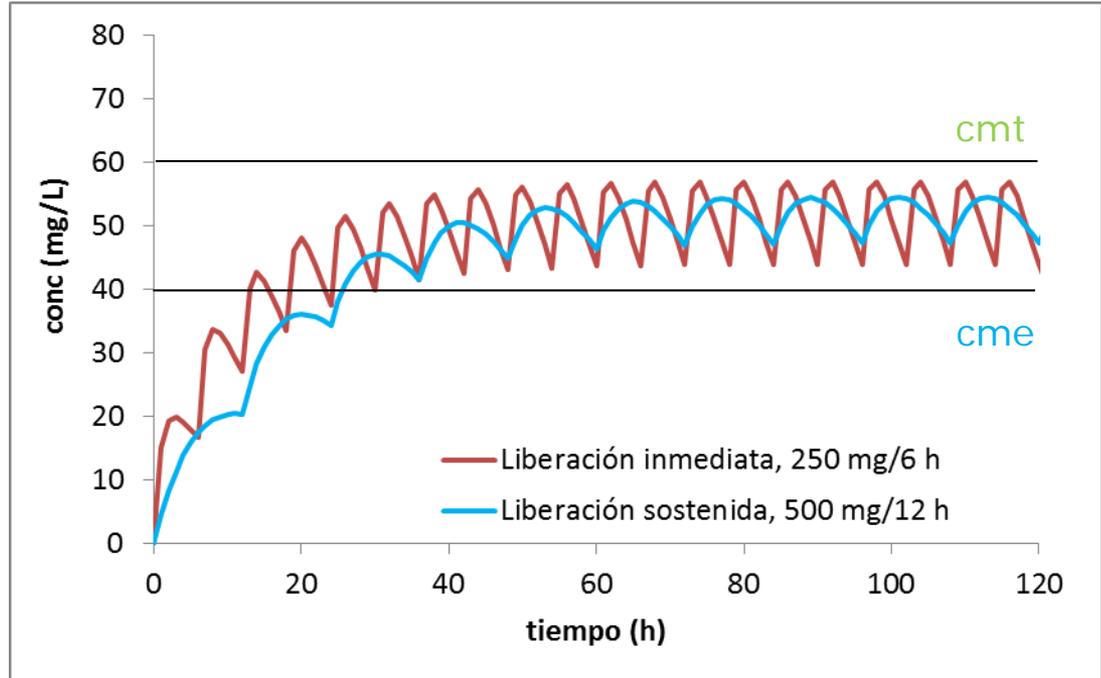
32

- ¿El paciente recibe una formulación de liberación inmediata o sostenida?

Las formulaciones de liberación inmediata dan lugar a mayores fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que las formulaciones de liberación sostenida (para el mismo intervalo de dosificación)



Posibilidad de aumentar el intervalo



Cmt: concentración máxima tolerada  
Cme: concentración mínima eficaz

# Régimen de dosificación

33

- Selección del intervalo posológico
  - Determina las fluctuaciones entre  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  y el grado de acumulación
  - Debe determinarse en función de  $t_{1/2}$  y del intervalo terapéutico (si se puede, seleccionar  $\tau=t_{1/2}$ )
  - Ajustar  $\tau$  a 6, 8, 12, 24 y 48 horas

$$C_{\min,deseada} = C_{\max,deseada} \cdot e^{-K_e \cdot \tau_{\max}}$$

$$\tau_{\max} = \frac{1}{K_e} \ln \frac{C_{\max,deseada}}{C_{\min,deseada}}$$

$$\tau_{\max} = 1,44 \cdot t_{1/2} \ln \frac{C_{\max,deseada}}{C_{\min,deseada}}$$

# Régimen de dosificación

34

- Selección de la dosis de mantenimiento (en función de  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$ )
  - Seleccionar  $C_{\min}$  en función del intervalo terapéutico
  - Calcular la dosis para el intervalo seleccionado
  - Calcular  $C_{\max}$  y comprobar que está por debajo de la concentración máxima tolerada

# Régimen de dosificación

35

- Dosis de mantenimiento (en función de la concentración media)

En el estado estacionario:

Velocidad administración = Velocidad de eliminación

$$D \cdot F / \tau \quad \downarrow \quad K_e \cdot Q_{ss,media}$$

$$C_{ss,media} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$$

$$\frac{D \cdot F}{\tau} = K_e \cdot V_d \cdot C_{ss,media} = Cl \cdot C_{ss,media}$$

# Régimen de dosificación

36

## Ejemplo

Diseñar un régimen de dosificación de un fármaco cuyo intervalo terapéutico está entre 2 y 6  $\mu\text{g/mL}$ , su semivida es de 12 horas y su volumen de distribución es de 25 L.

# Régimen de dosificación

37

## Ejemplo

- Seleccionamos  $\tau=t_{1/2}$ : 12 h
- Seleccionamos  $C_{\min}^{ss} = cme = 2 \mu\text{g/mL}$
- Calculamos la dosis necesaria para alcanzar  $C_{\min}^{ss} = 2 \mu\text{g/mL}$

$$D=50 \text{ mg}$$

- Calculamos  $C_{\max}^{ss}$  y comprobamos que es menor de la cmt (6  $\mu\text{g/mL}$ )

$$C_{\max}^{ss} = 4 \mu\text{g/mL}$$

- Calculamos la dosis de choque:

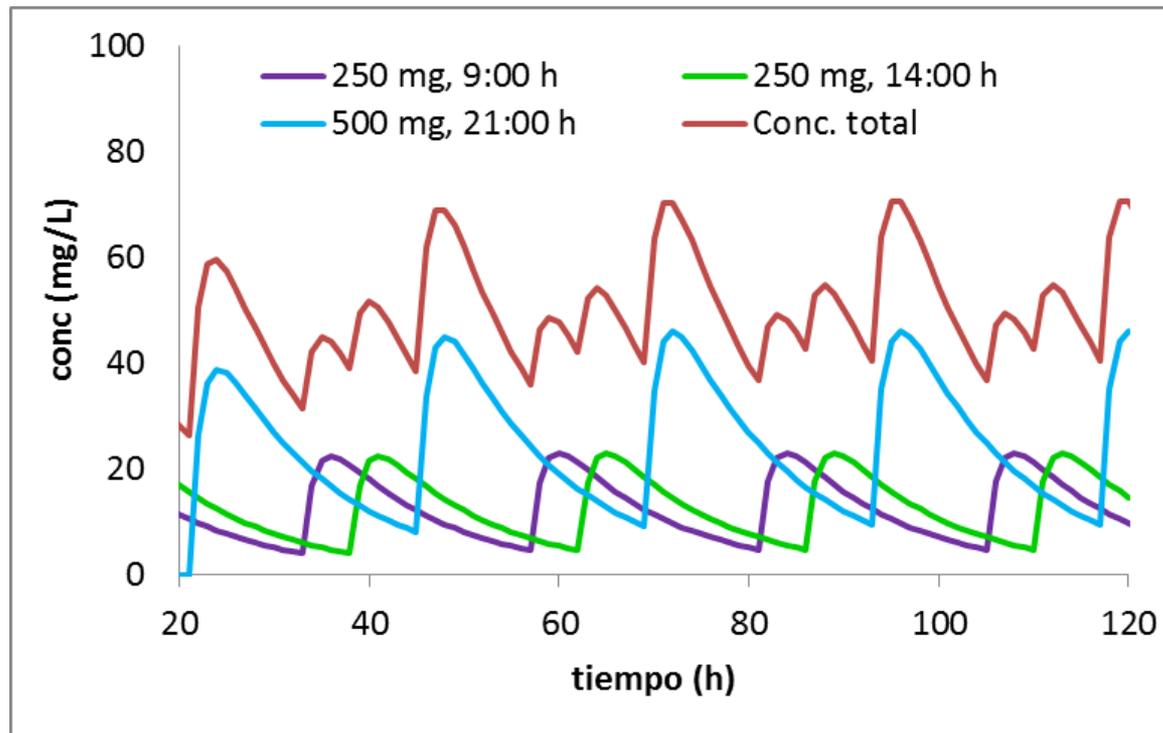
$$D^* = C_{\max}^{ss} \times Vd = 4 \times 25 = 100 \text{ mg}$$

50 mg/12 h  
D\*: 100 mg

# Regímenes de dosis múltiples irregulares

38

Es habitual ajustar las tomas a los hábitos de vida. Lo que implica es que se dan diferentes  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  durante el día. Hay que controlar los valores extremos.



Concentraciones plasmáticas de un fármaco que se administra de acuerdo al siguiente régimen de administración:

- 250 mg a las 9:00 h y 14:00 h
- 500 mg a las 21:00 h