

FARMACOCINÉTICA NO LINEAL

Índice de contenidos

2

- Introducción
- Causas de la cinética no lineal
- Identificación de la cinética no lineal
- Metabolismo de capacidad limitada
- Parámetros farmacocinéticos
- Cálculo de dosis
- Múltiples vías de eliminación
- Cinética tiempo dependiente

Introducción

PROCESOS LINEALES

- También llamados dosis-independientes o concentración 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 principio activo en el organismo
- Cambios en la dosis producen cambios proporcionales en las concentraciones de fármaco

PROCESOS NO LINEALES

- También llamados dosis-dependientes o concentración 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

Causas de la cinética no lineal

4

□ Absorción

- Saturación del sistema de transporte activo a nivel intestinal
- Baja solubilidad del fármaco
- Modificación del flujo sanguíneo intestinal que provoque una modificación en la velocidad de absorción
- Saturación del sistema enzimático intestinal o hepático responsable del efecto de primer paso

Causas de la cinética no lineal

5

□ Distribución

- Saturación de la unión a proteínas plasmáticas
- Saturación de la fijación a nivel tisular
- Saturación de un sistema de transporte

Causas de la cinética no lineal

- Excreción renal o biliar
 - Saturación del sistema de secreción activa a nivel de los túbulos renales
 - Saturación de la reabsorción tubular activa
 - Saturación de la fijación a las proteínas plasmáticas con el consiguiente aumento de la filtración glomerular
 - Modificación del pH urinario debido al aumento de la concentración de fármaco
 - Modificación del volumen de orina por efecto de la dosis
 - Saturación de la excreción biliar

Causas de la cinética no lineal

7

□ Metabolismo

- Saturación de los sistemas enzimáticos al aumentar la dosis
- Autoinducción enzimática en el tiempo
- Inhibición enzimática debido a un producto del metabolismo
- Modificación del flujo sanguíneo hepático
- Saturación de la fijación a proteínas plasmáticas con efecto sobre el metabolismo

Causas de la cinética no lineal

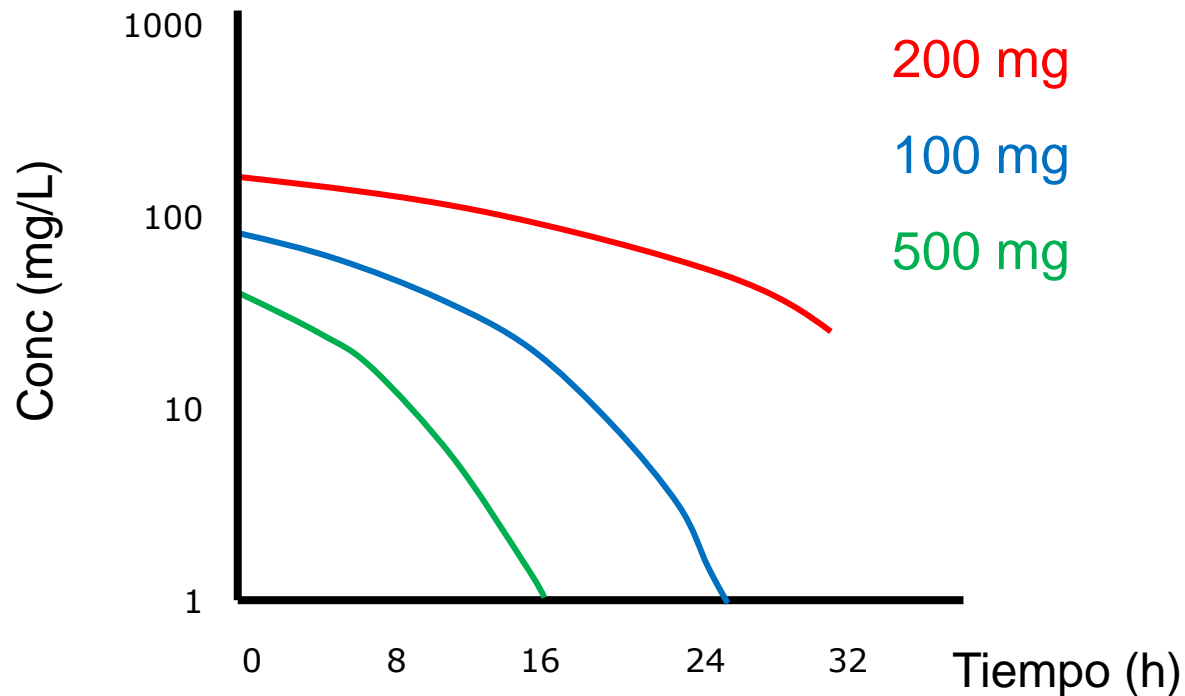
8

PROCESO	MECANISMO	FARMACO
Absorción	Transporte saturable en la pared intestinal Metabolismo de primer paso saturable	Amoxicilina Propranolol
Distribución	Unión saturable a proteínas plasmáticas	Ac. valproico Disopiramida
Excreción	Secreción tubular activa Reabsorción tubular activa	Penicilina Ac. ascórbico
Metabolismo	Biotransformación de capacidad limitada	Fenitoína Salicilamida

Identificación de la cinética no lineal

9

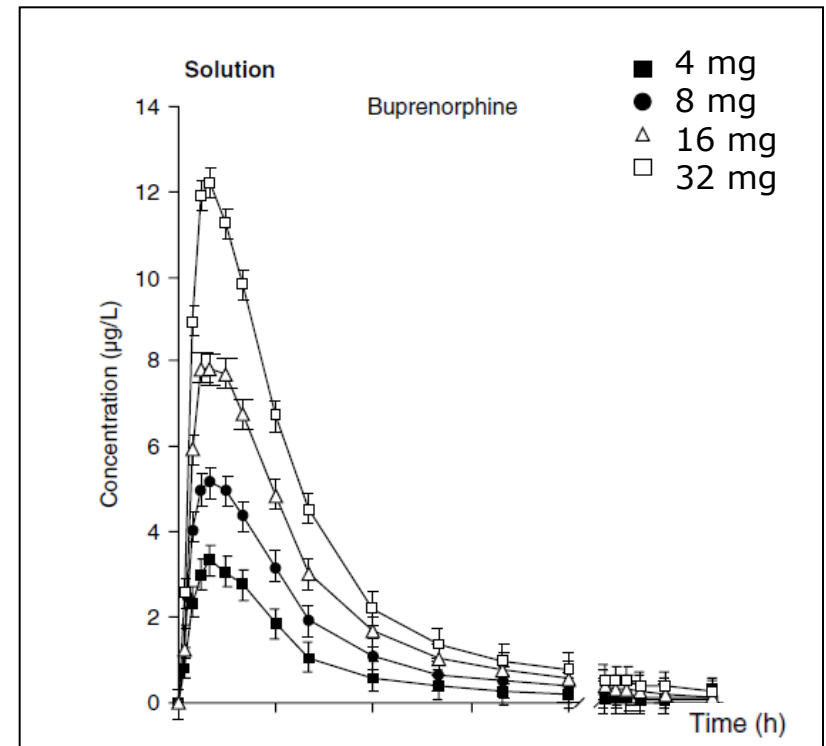
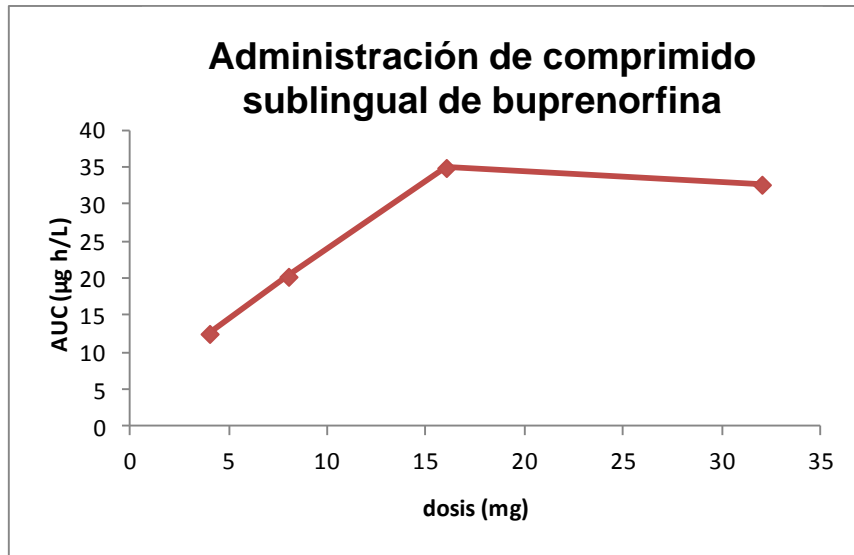
- El perfil concentración-tiempo no es lineal en escala logarítmica



Identificación de la cinética no lineal

10

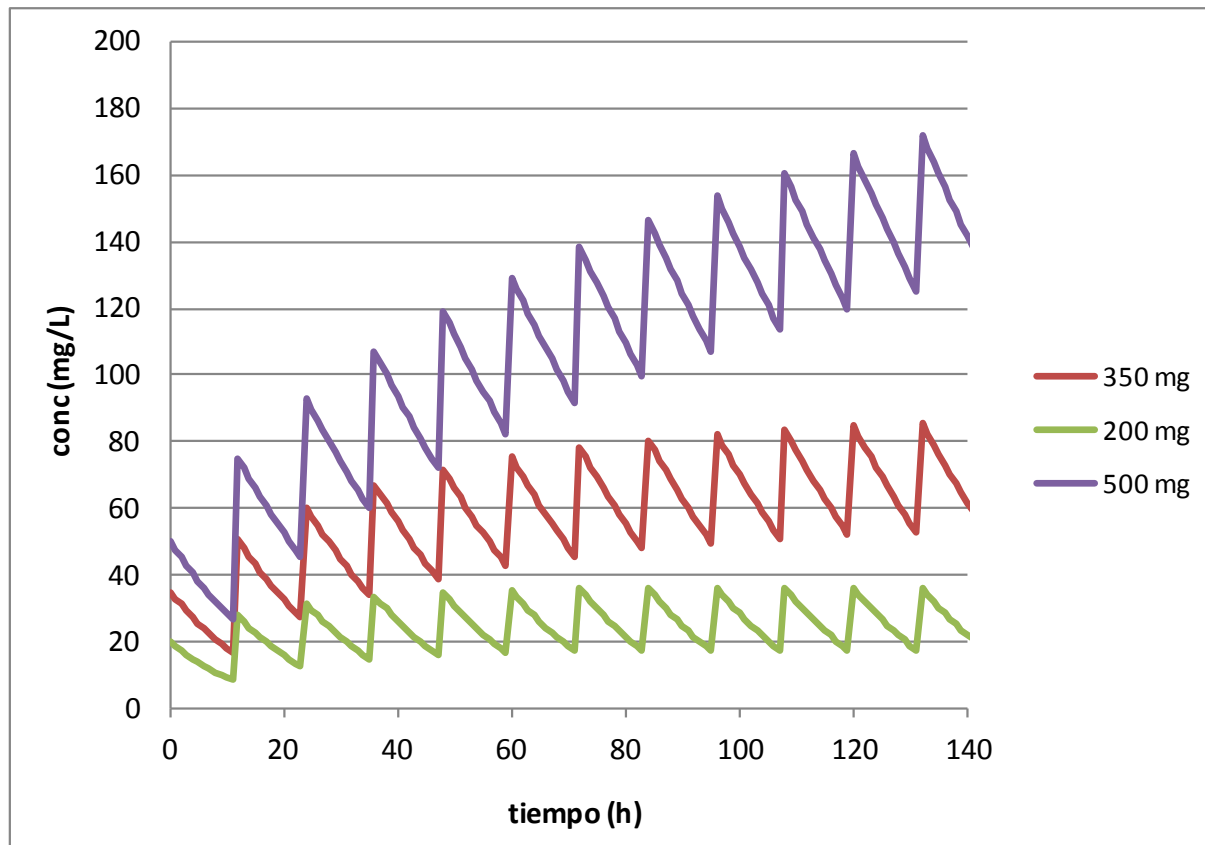
- El AUC no es proporcional a la dosis administrada



Identificación de la cinética no lineal

11

- La concentración en el estado estacionario no es proporcional a la dosis administrada



Identificación de la cinética no lineal

12

- Los parámetros farmacocinéticos estimados, como la semivida o el aclaramiento, son diferentes cuando se administran diferentes dosis

Metabolismo de capacidad limitada

13

- El aclaramiento disminuye a medida que aumenta la concentración plasmática
- Se expresa mediante la ecuación de Michaelis-Menten



$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

F: fármaco

E: enzima

V: velocidad

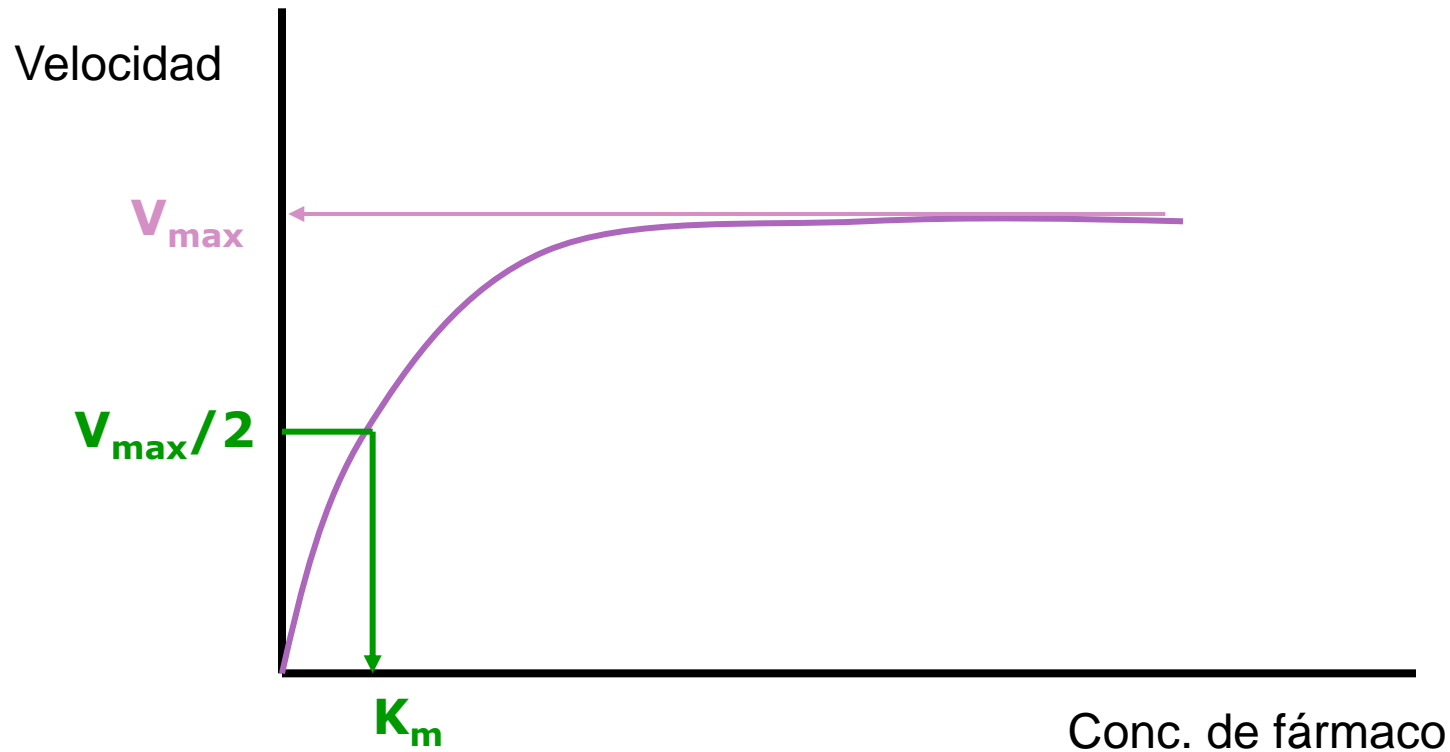
V_{\max} : velocidad máxima

K_m : constante de Michaelis

(conc. a la cual $V=V_{\max}/2$)

Metabolismo de capacidad limitada

14

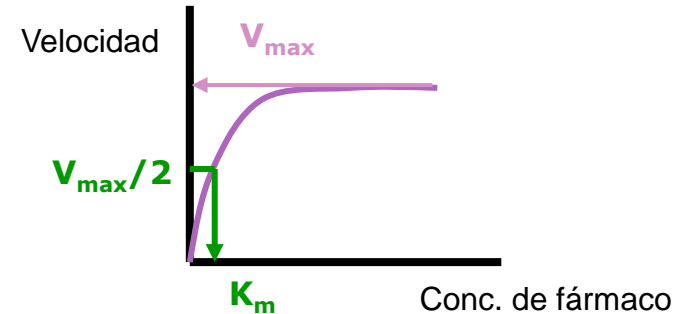


Metabolismo de capacidad limitada

15

$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

- Para C inferior a la concentración de saturación ($C \ll K_m$)



$$V = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m} = K_e \cdot C$$

(Orden 1)

- Para C similar a la concentración de saturación ($C \gg K_m$)



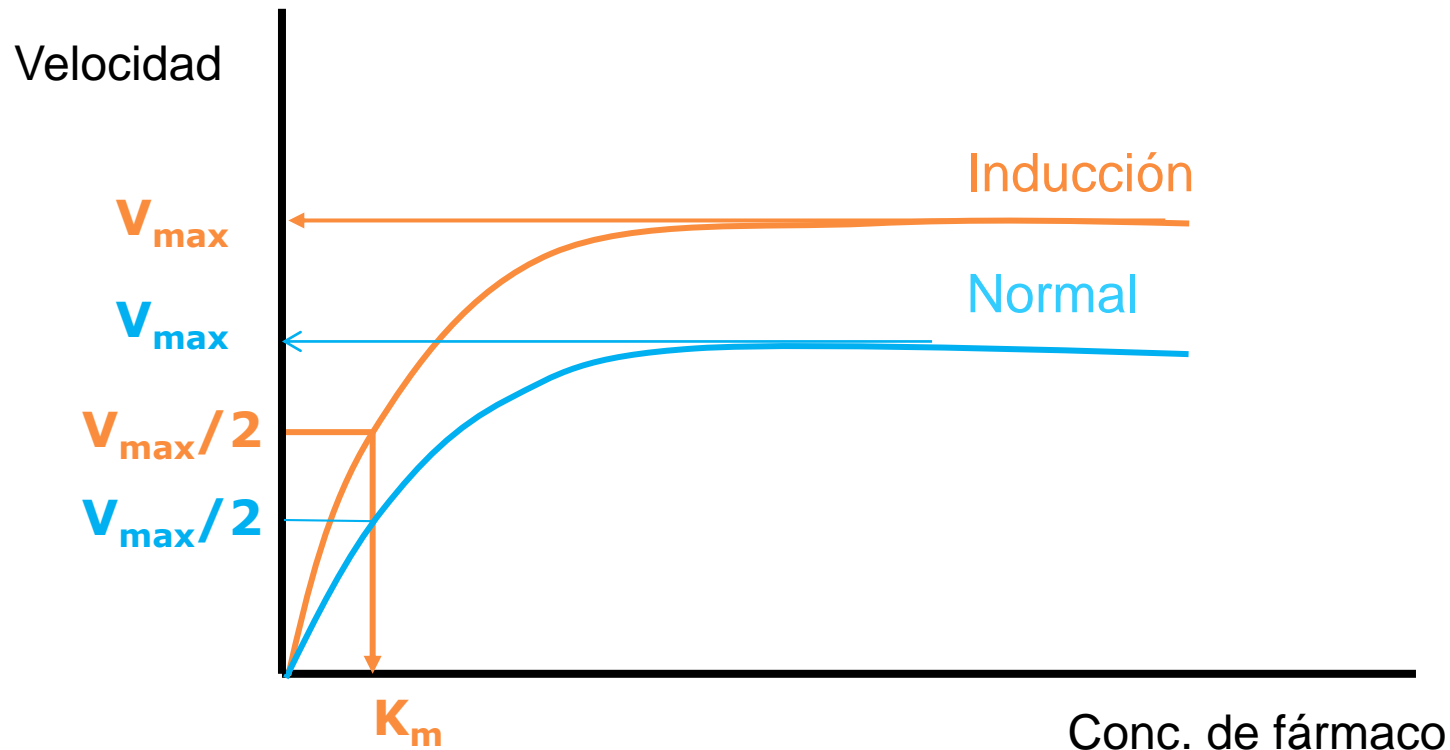
$$V = V_{\max}$$

(Orden 0)

Metabolismo de capacidad limitada

16

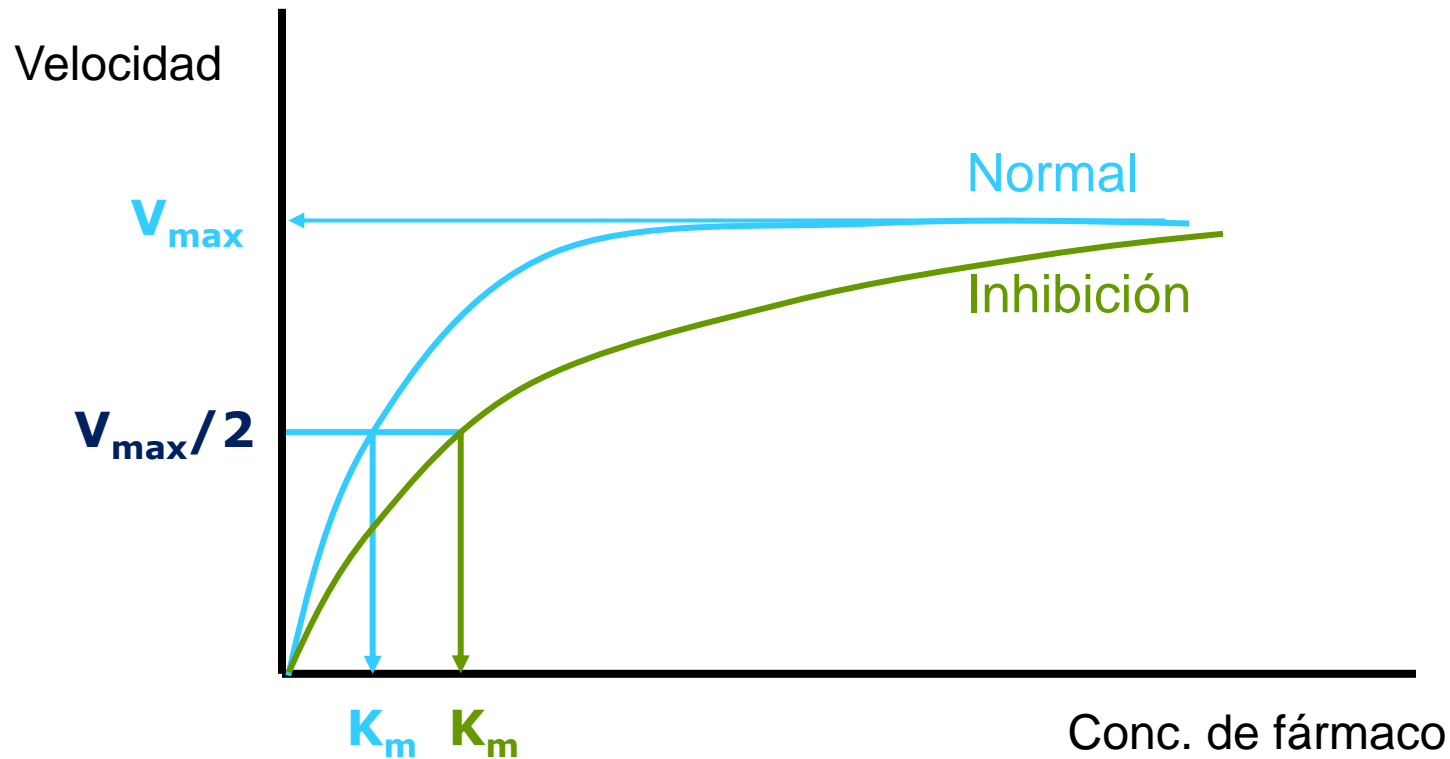
Inducción



Metabolismo de capacidad limitada

17

Inhibición

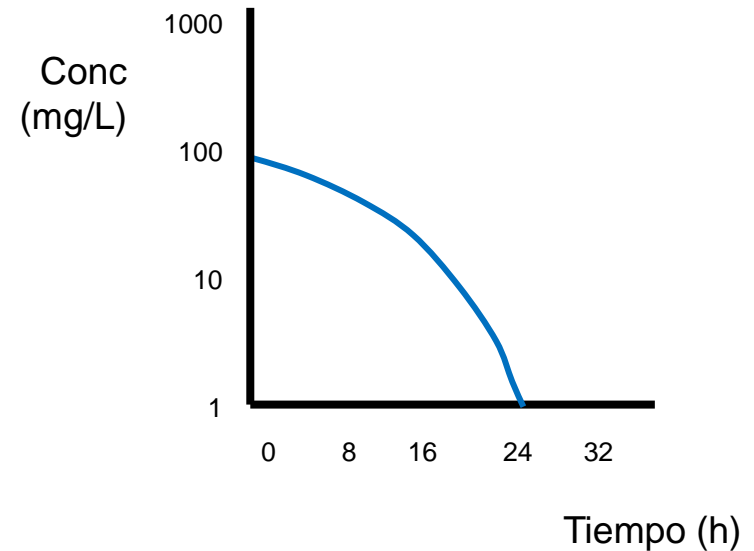
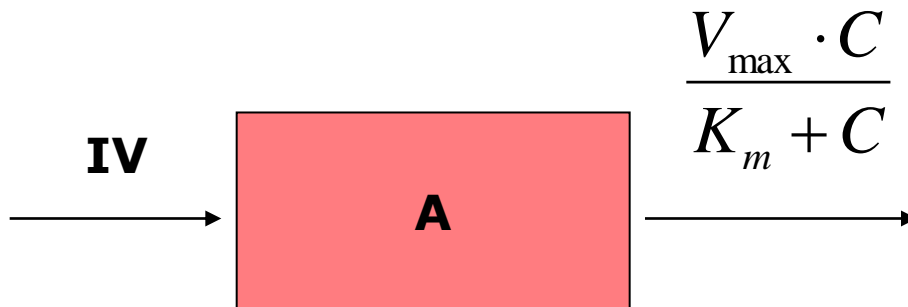


Metabolismo de capacidad limitada

18

Administración IV

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



A: Cantidad de fármaco en el organismo

Metabolismo de capacidad limitada

19

Administración IV

$$-\frac{dA}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

$$C = C_o + K_m \cdot \ln\left(\frac{C_o}{C}\right) - \frac{V_{\max}}{V_d} \cdot t$$

Metabolismo de capacidad limitada

20

Administración IV

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C)$$

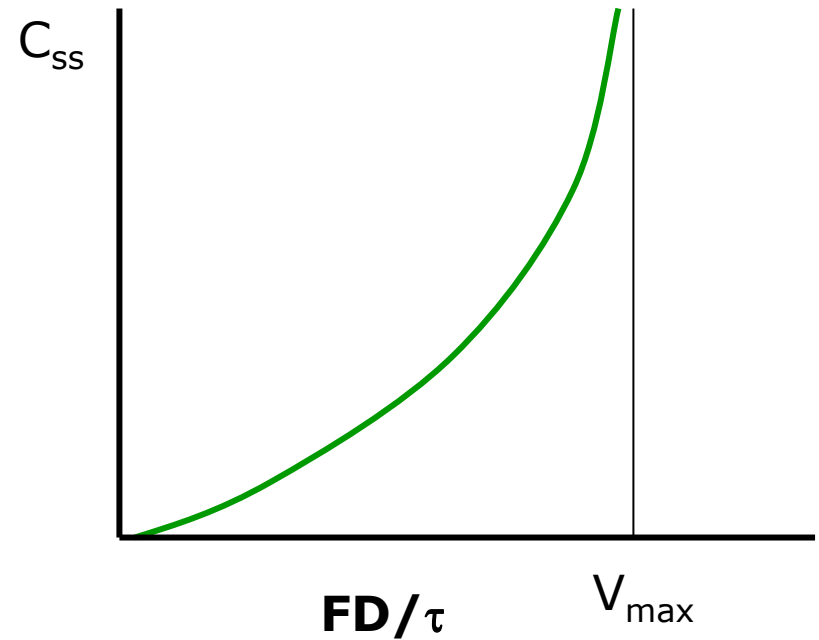
Metabolismo de capacidad limitada

21

Administración IV, dosis múltiples

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$C_{ss} = \frac{(F \cdot D / \tau) \cdot K_m}{V_{\max} - (F \cdot D / \tau)}$$



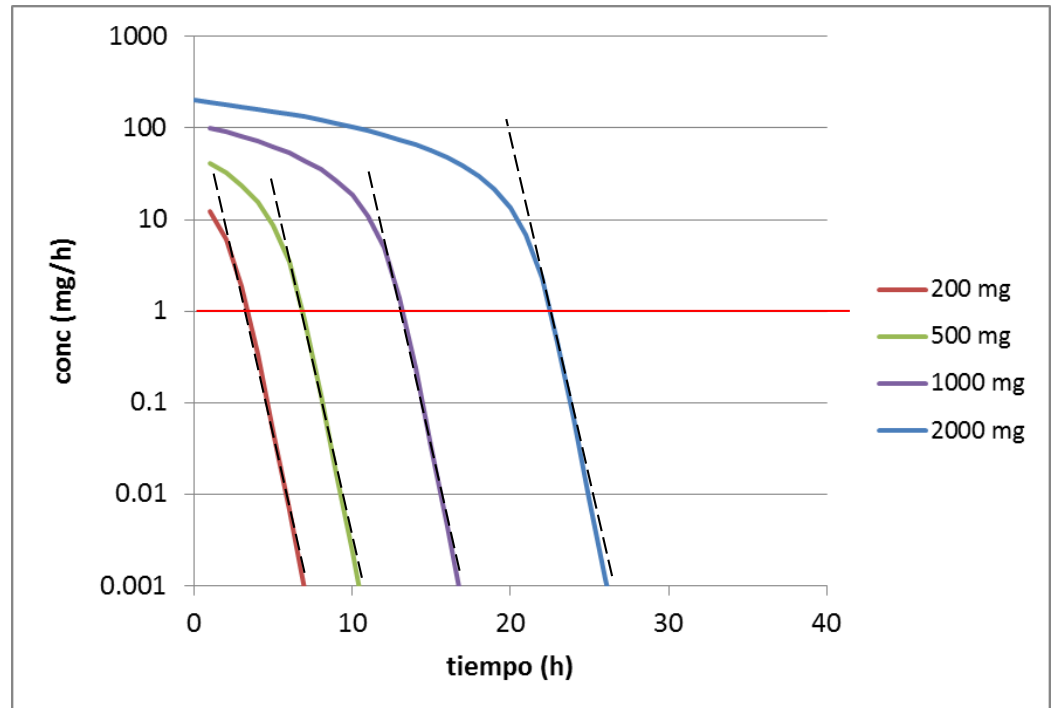
Parámetros farmacocinéticos

22

Administración IV: Dosis

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

$$-\frac{dA}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$



- Al aumentar la dosis aumenta la concentración inicial
- A partir de una determinada concentración, la velocidad de eliminación es la misma

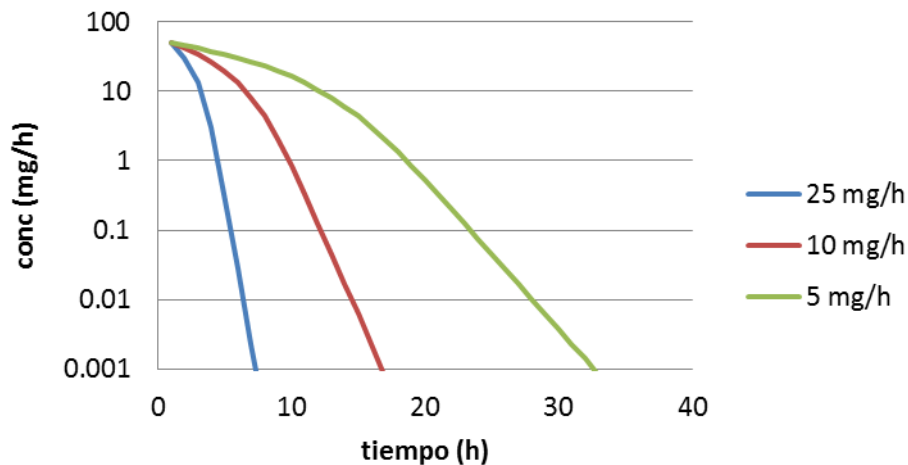
Parámetros farmacocinéticos

23

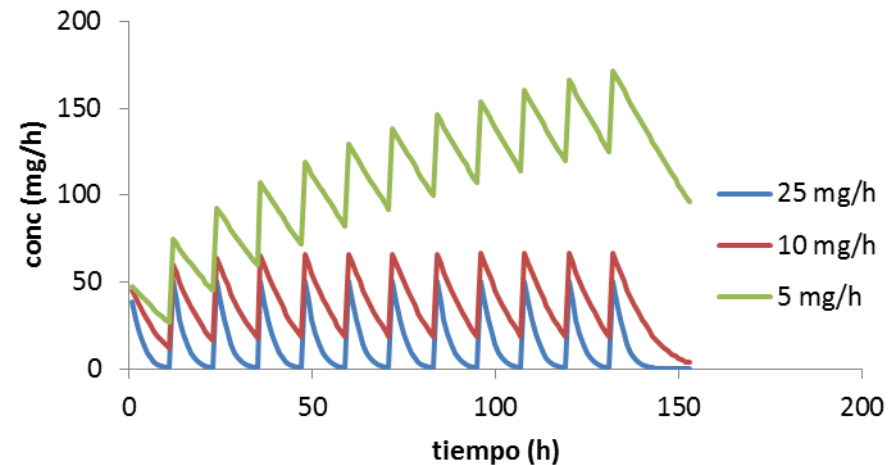
Administración IV: V_{max}

$$CL = \frac{V_{max}}{K_m + C}$$

Cambio en V_{max}



Cambio en V_{max}



Al aumentar V_{max} :

- Aumenta el aclaramiento y la velocidad de eliminación
- Disminuyen las concentraciones en el estado estacionario

Parámetros farmacocinéticos

24

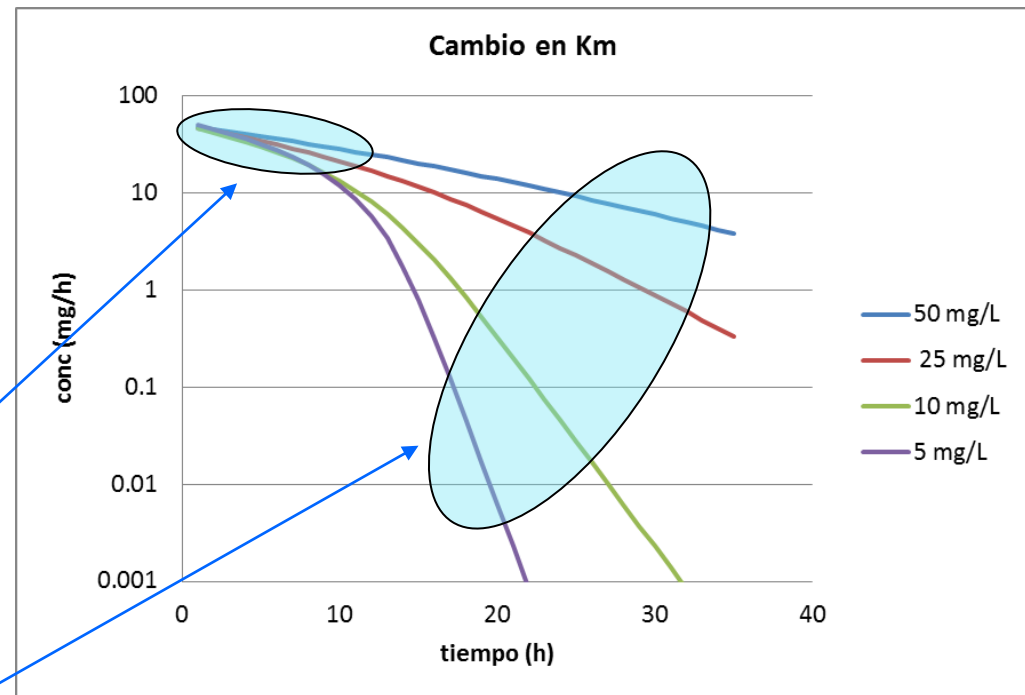
Administración IV: K_m

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C)$$

Cuando la concentración es mucho mayor que K_m , la velocidad es similar (V_{\max})

Cuando la concentración es del mismo orden que K_m , hay grandes diferencias en la velocidad



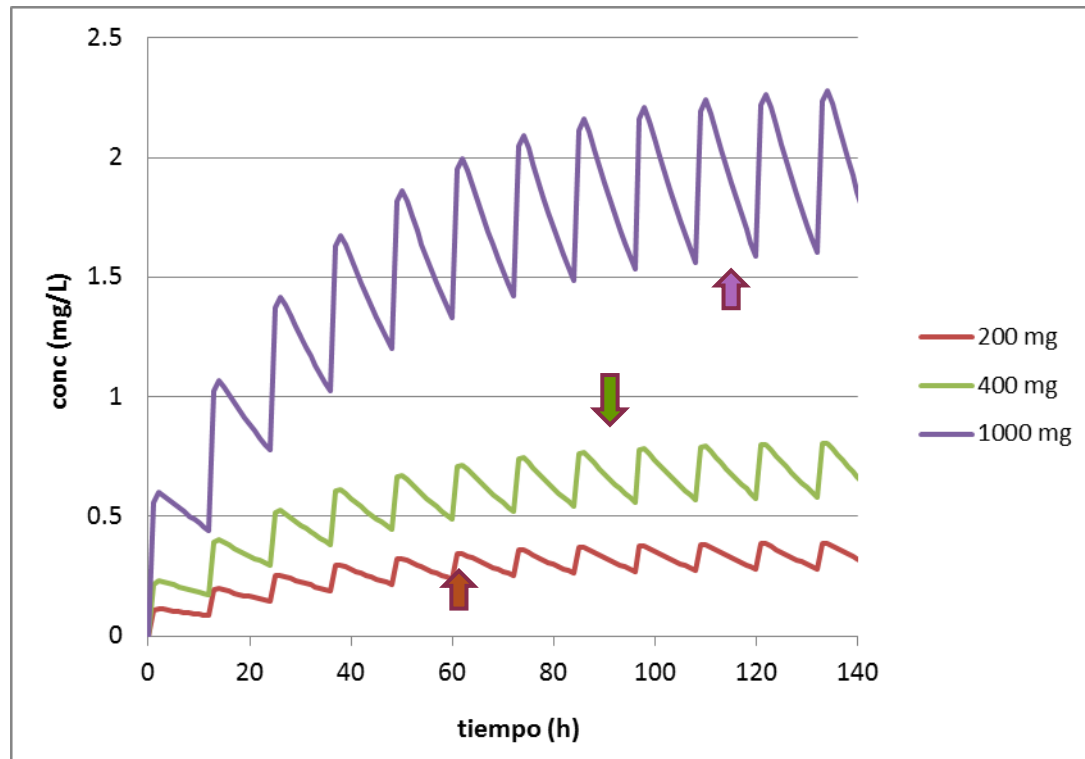
Al aumentar K_m :

- ❑ Disminuye el aclaramiento
- ❑ Aumenta la semivida plasmática

Parámetros farmacocinéticos

25

Administración oral: Dosis



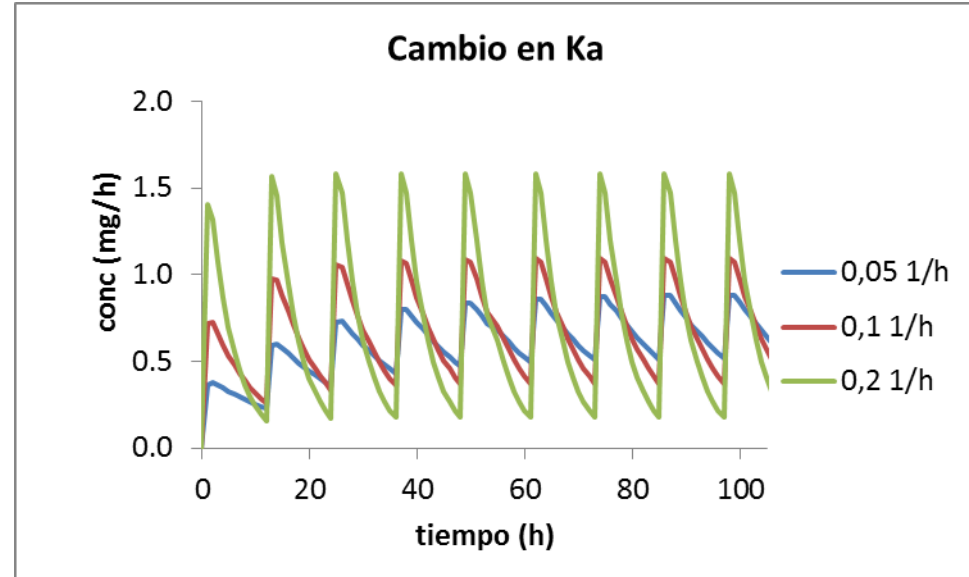
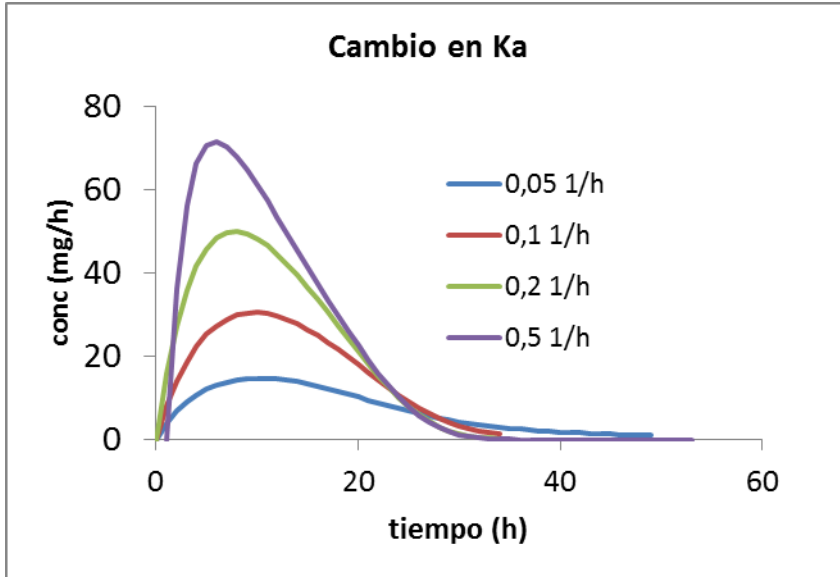
Al aumentar la dosis:

- Incremento no proporcional en las concentraciones
- Tarda más tiempo en alcanzarse el estado estacionario

Parámetros farmacocinéticos

26

Administración oral: K_a



Al aumentar K_a , aumentan las fluctuaciones de las concentraciones

Cálculo de dosis


27

- El fármaco se elimina por una única reacción enzimática que sigue una cinética saturable (Michaelis-Menten)
- El fármaco alcanza el estado estacionario tras la administración repetida de una dosis constante
- Hay que conocer dos concentraciones en el estado estacionario tras la administración de dos dosis diferentes

Cálculo de dosis

28

□ Método matemático

$$\frac{F \cdot D_1}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss,1}}{K_m + C_{ss,1}}$$
$$\frac{F \cdot D_2}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss,2}}{K_m + C_{ss,2}}$$


V_{\max}
 K_m

Cálculo de dosis

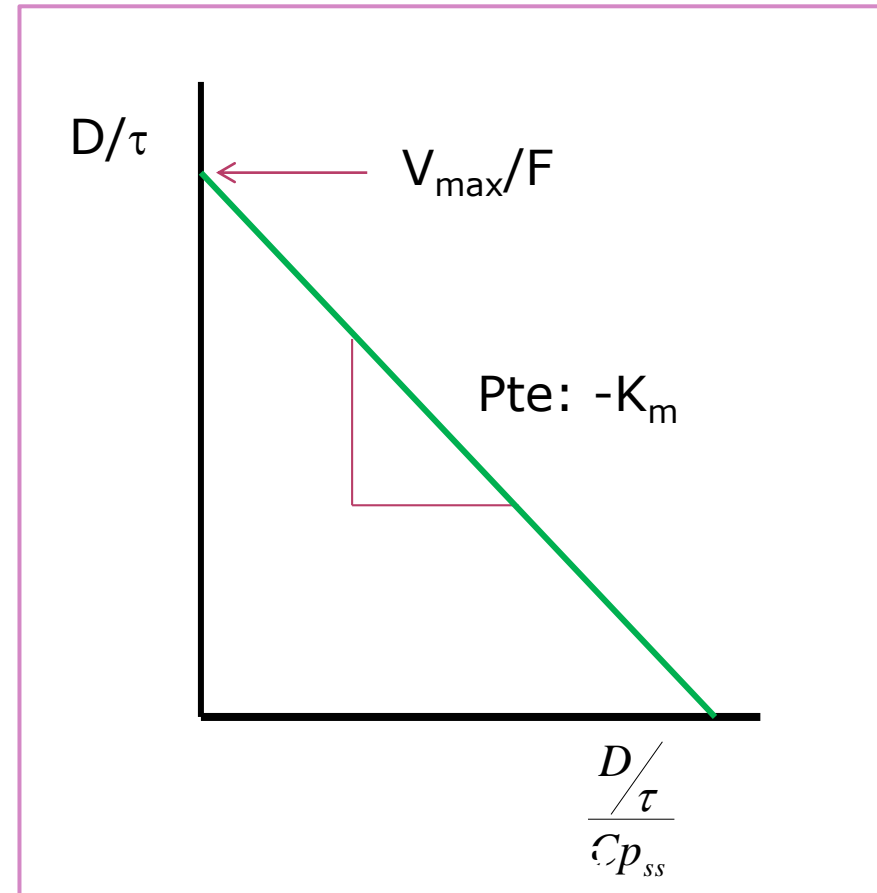
29

- Gráficamente: transformación lineal

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$\frac{F \cdot D}{\tau} \cdot K_m + \frac{FD}{\tau} \cdot C_{ss} = V_{\max} \cdot C_{ss}$$

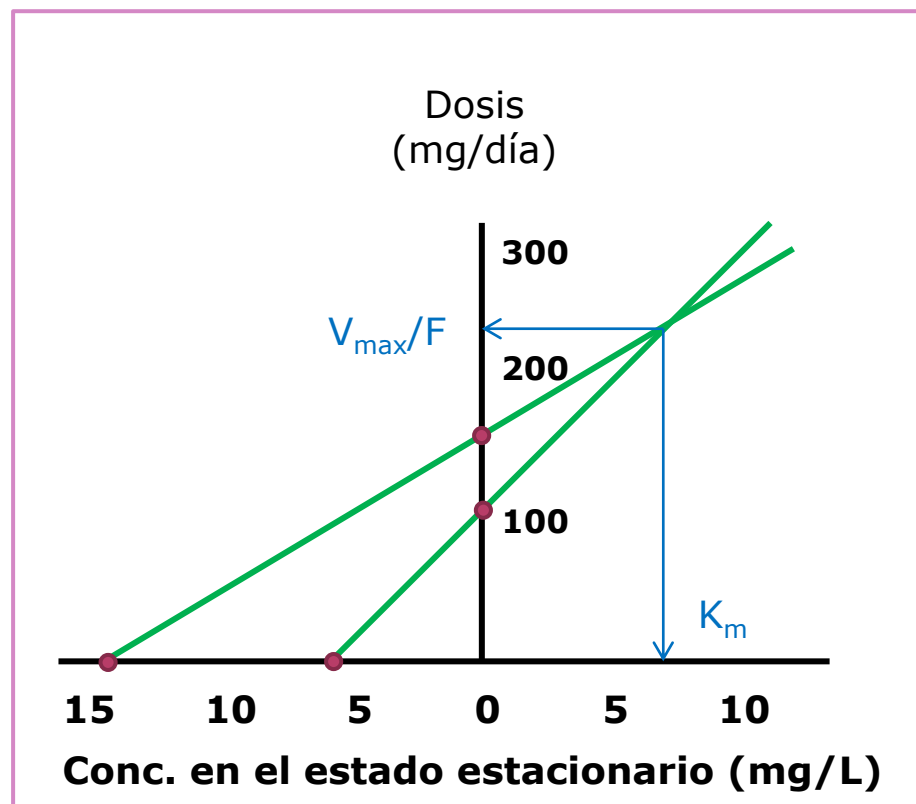
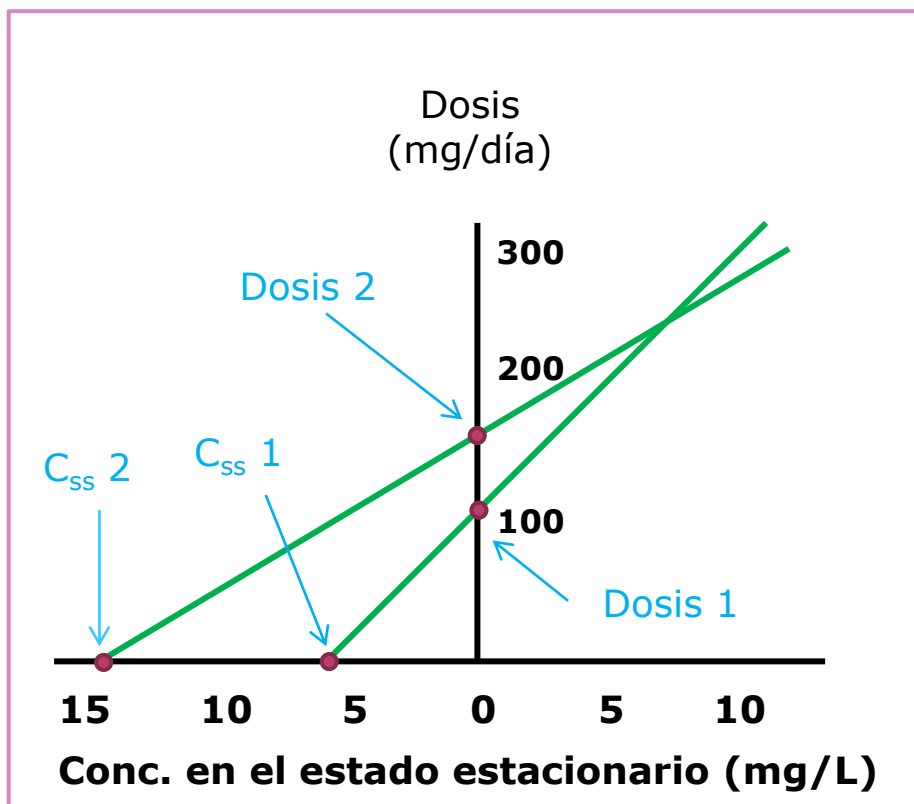
$$\frac{D}{\tau} = -K_m \cdot \frac{D/\tau}{C_{ss}} + \frac{V_{\max}}{F}$$



Cálculo de dosis

30

□ Gráficamente: datos directos



Cálculo de dosis. Ejemplo

31

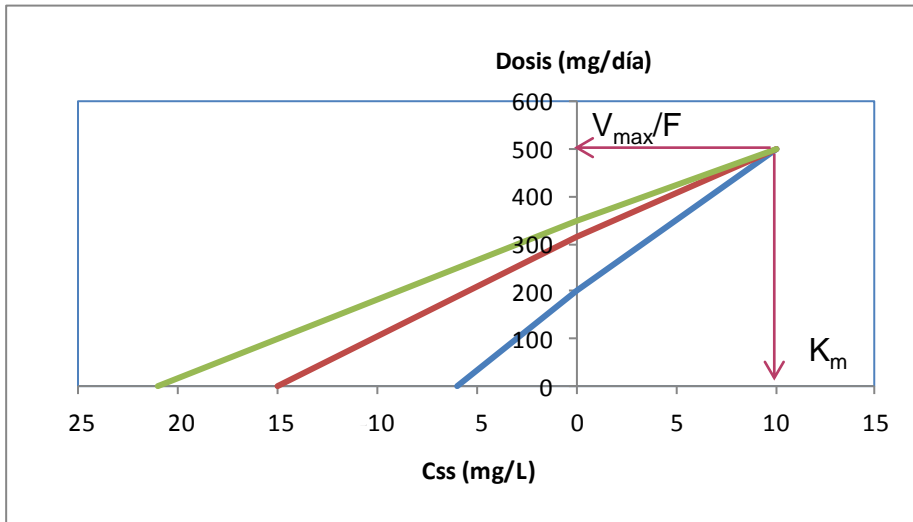
Una mujer de 32 años y 75 Kg de peso toma 200 mg/día de fenitoína. La concentración en el estado estacionario medida fue 6 mg/L, por lo que se aumentó la dosis a 350 mg/día. La nueva concentración en el estado estacionario fue de 21 mg/L. (V_d : 0,75 L/Kg, $F=1$)

Calcular:

- V_{\max} y K_m
- La dosis necesaria para alcanzar una concentración en el estado estacionario de 15 mg/L
- La semivida de eliminación de fenitoína cuando la paciente toma 350 mg/día

Cálculo de dosis. Ejemplo

32



V_{\max} : 500 mg/día
 K_m : 10 mg/L

$$\frac{F \cdot D}{\tau} = \frac{V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

Para C_{ss} de 15 mg/L



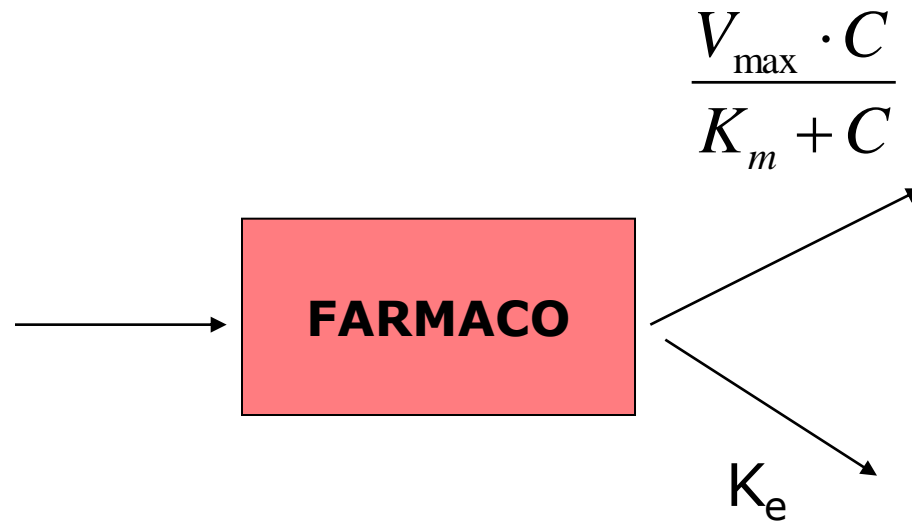
$D/\tau = 312$ mg/día

Para C_{ss} de 21 mg/L con una dosis de 350 mg/día:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{V_{\max}} \cdot (K_m + C) \quad t_{1/2}: 2,18 \text{ días}$$

Múltiples vías de eliminación

33



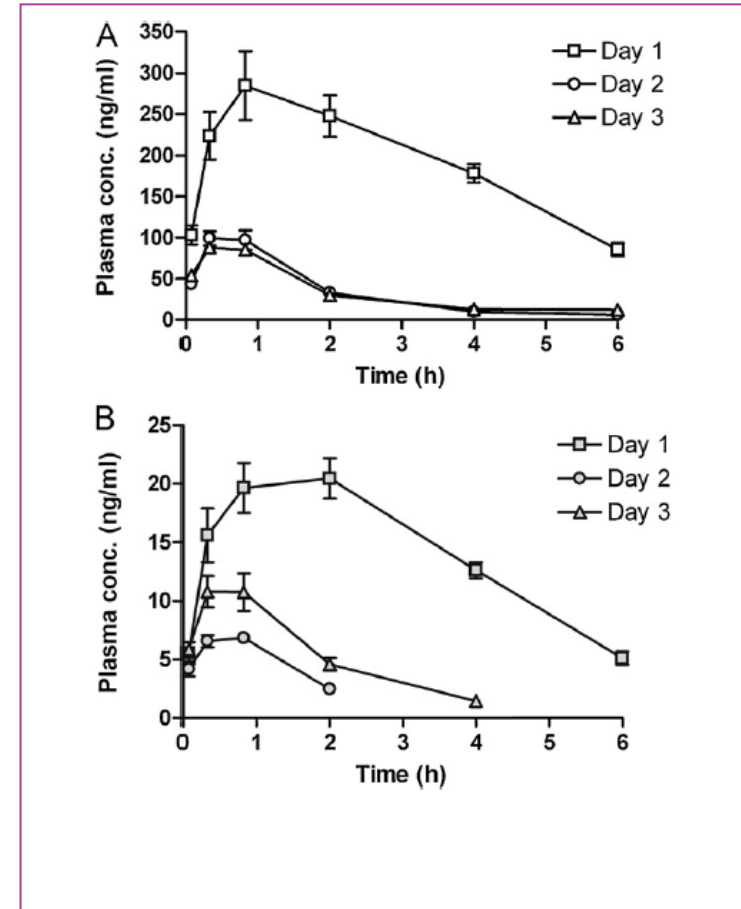
Al aumentar la dosis, se satura la vía de eliminación saturable y aumenta la proporción de fármaco que se elimina por el proceso de orden 1

Cinética tiempo-dependiente

34

- **Autoinducción:** El aclaramiento aumenta al ir administrando dosis sucesivas.

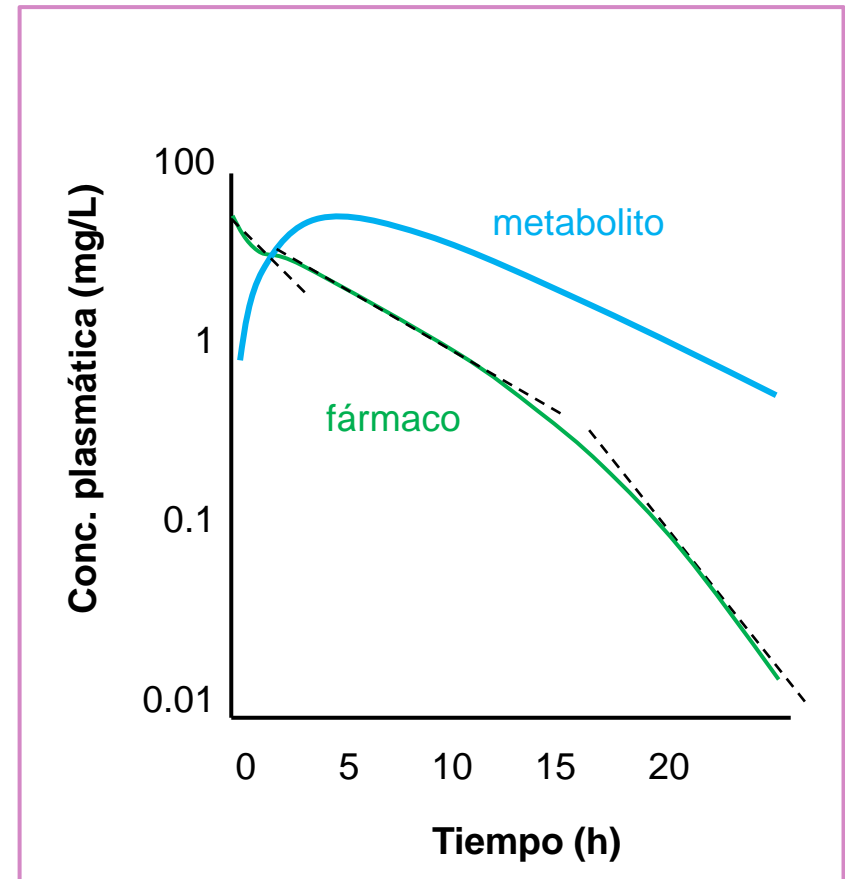
Niveles plasmáticos de un nuevo fármaco (RO4938581) que presenta autoinducción, en rata en 3 días consecutivos. A) dosis: 0.1 mg/Kd, B) dosis: 0.02 mg/Kg



Cinética tiempo-dependiente

35

- Inhibición por el producto
Fármacos que se metabolizan dando algún metabolito que inhibe el metabolismo del propio fármaco.
- Ejemplo: dinitrato de isosorbida



Concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis única por vía endovenosa tipo bolus