

# Caso práctico metabolismo

PLANTEAMIENTO

# Caso práctico metabolismo

La fenitoína es un fármaco que se metaboliza por hidroxilación, siendo su metabolismo saturable. El objetivo de este ejercicio es estudiar el efecto del metabolismo saturable en el perfil de concentraciones plasmáticas y en el cálculo del régimen de dosificación. Asumimos que la única vía de eliminación es el metabolismo.

Se parte de datos de concentración plasmática de fenitoína tras la administración de 100 mg por vía endovenosa y de 100, 400 y 1600 mg por vía oral (la dosis de 1600 mg no es terapéutica).

# Caso práctico metabolismo

|            | Dosis IV (mg) | Dosis oral (mg) |      |      |
|------------|---------------|-----------------|------|------|
|            | 100           | 1600            | 400  | 100  |
| Tiempo (h) | Conc (mg/L )  |                 |      |      |
| 0,25       | 2,81          | 6,35            | 1,58 | 0,39 |
| 0,5        | 2,77          | 11,79           | 2,93 | 0,73 |
| 0,75       | 2,73          | 16,43           | 4,08 | 1,01 |
| 1          | 2,69          | 20,40           | 5,04 | 1,25 |
| 1,25       | 2,65          | 23,78           | 5,86 | 1,45 |
| 1,5        | 2,61          | 26,67           | 6,55 | 1,61 |
| 2          | 2,53          | 31,19           | 7,62 | 1,86 |
| 3          | 2,39          | 36,72           | 8,84 | 2,13 |
| 4          | 2,25          | 39,36           | 9,32 | 2,21 |
| 6          | 1,99          | 40,65           | 9,30 | 2,13 |
| 8          | 1,77          | 39,91           | 8,79 | 1,94 |
| 12         | 1,39          | 37,16           | 7,57 | 1,54 |
| 18         | 0,97          | 32,99           | 5,96 | 1,08 |
| 24         | 0,68          | 29,26           | 4,69 | 0,75 |
| 36         | 0,33          | 23,02           | 2,90 | 0,37 |
| 48         | 0,16          | 18,11           | 1,80 | 0,18 |
| 60         | 0,08          | 14,24           | 1,11 | 0,09 |
| 72         | 0,04          | 11,20           | 0,69 | 0,04 |

# Caso práctico metabolismo

1. Representar gráficamente los datos
2. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos:

## Administración IV

| Dosis (mg) | V   | $K_e$              | $t_{1/2}$ | $AUC_{0-t}$ |
|------------|-----|--------------------|-----------|-------------|
|            | (L) | (h <sup>-1</sup> ) | (h)       | (mg h/L)    |
| 100        |     |                    |           |             |

## Administración oral

| Dosis (mg) | V/F | $K_a$              | $K_e$              | $t_{1/2}$ | $AUC_{0-t}$ | AUC/dosis | F |
|------------|-----|--------------------|--------------------|-----------|-------------|-----------|---|
|            | (L) | (h <sup>-1</sup> ) | (h <sup>-1</sup> ) | (h)       | (mg h/L)    |           |   |
| 100        |     |                    |                    |           |             |           |   |
| 400        |     |                    |                    |           |             |           |   |
| 1600       |     |                    |                    |           |             |           |   |

$$F = (AUC_{\text{oral}}/Dosis_{\text{oral}})/(AUC_{\text{iv}}/D_{\text{iv}})$$

# Caso práctico metabolismo

## 3. Cálculo de $V_{\max}$ y $K_M$

La cinética de metabolismo sigue la ecuación de Michaelis-Menten:

$$\textit{Velocidad de metabolismo} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

$V_{\max}$ : velocidad máxima

$K_M$ : constante de Michaelis (concentración a la cual la velocidad es la mitad de  $V_{\max}$ )

Para la dosis de 100 y 1600 mg, calculamos la velocidad de eliminación entre 24 y 36 horas. Además, calculamos la concentración en el punto medio del intervalo (30 h).

# Caso práctico metabolismo

## 3. Cálculo de $V_{\max}$ y $K_M$

| Dosis (mg) | Conc (24 h) | Conc (36 h) | Conc (24-36 ) | Cantidad<br>(conc x Vd) | Vel elimin<br>(cant./12 h) | Conc (30 h) |
|------------|-------------|-------------|---------------|-------------------------|----------------------------|-------------|
|            | mg/L        | mg/L        | mg/L          | mg                      | mg/h                       | mg/L        |
| 100        |             |             |               |                         |                            |             |
| 1600       |             |             |               |                         |                            |             |

A partir de estos datos, calculamos  $V_{\max}$  y  $K_M$

# Caso práctico metabolismo

## 4. Cálculo de la dosis

- Intervalo terapéutico de fenitoína: 10-20 mg/L
- Concentración en el estado estacionario deseada ( $C_{ss}$ ): 15 mg/L
- Intervalo de dosificación ( $\tau$ ): 24 h

$$Dosis \cdot F = \frac{\tau \cdot V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_M + C_{ss}}$$