

Caso práctico metabolismo

RESOLUCIÓN

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).

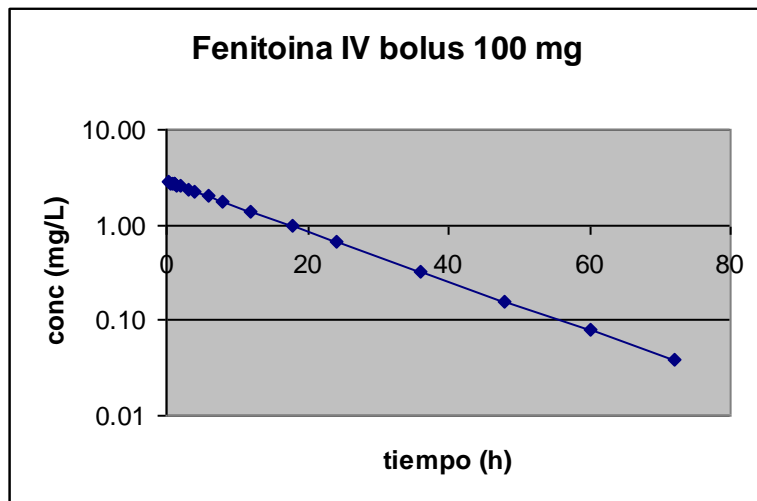
Caso práctico metabolismo

	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

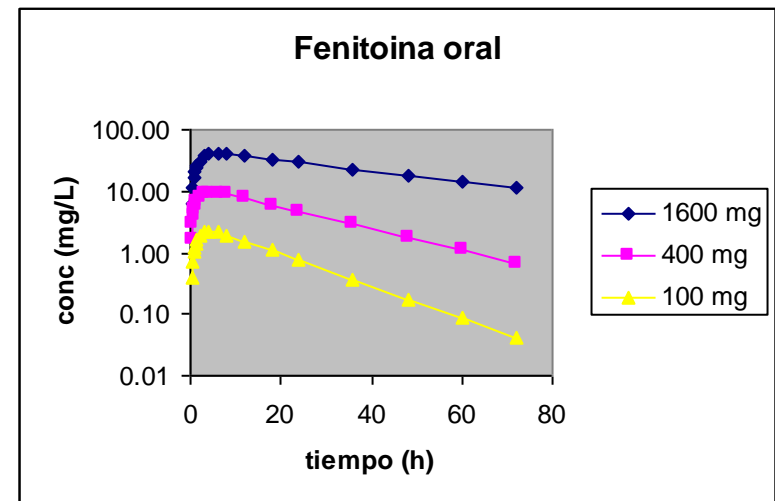
Caso práctico metabolismo

1. Representar gráficamente los datos

Administración IV



Administración oral



Caso práctico metabolismo

1. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos:

Administración IV

Dosis (mg)	V	K_e	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}
	(L)	(h ⁻¹)	(h)	(mg h/L)
100	35	0,06	11,55	47,62

Administración oral

Dosis (mg)	V/F	K_a	K_e	$t_{1/2}$	AUC_{0-t}	AUC/dosis	F
	(L)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h)	(mg h/L)		
100	35	0,6	0,06	11,55	47,62	0,48	1,00
400	35	0,6	0,04	17,33	285,72	0,71	1,50
1600	35	0,6	0,02	34,65	2285,71	0,50	3,00

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

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 (conc x Vd)	Vel elimin (cant,/12 h)	Conc (30 h)
	mg/L	mg/L	mg/L	mg	mg/h	mg/L
100	0,75	0,37	0,38	13,3	1,11	0,52
1600	29,26	23,02	6,24	218,53	18,21	25,83

A partir de estos datos, calculamos:

$$V_{\max} : 26 \text{ mg/h}$$

$$K_M : 12 \text{ mg/L}$$

Caso práctico metabolismo

4. Cálculo de la dosis

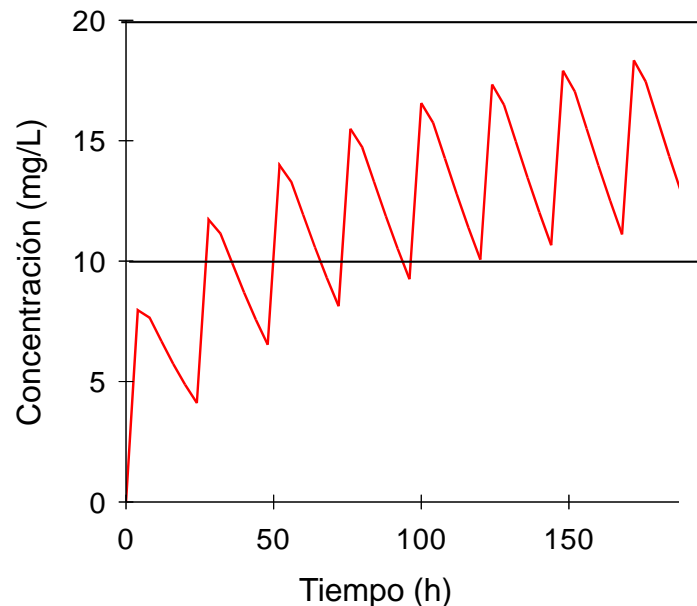
- Intervalo terapéutico de fenitoina: 10-20 mg/L
- Concentración en el estado estacionario deseada (C_{ss}): 15 mg/L
- Intervalo de dosificación (τ): 24 h

$$Dosis \cdot F = \frac{\tau \cdot V_{\max} \cdot C_{ss}}{K_M + C_{ss}} = 340 \text{ mg}$$

Caso práctico metabolismo

4. Cálculo de la dosis

Al simular el perfil Cp/tiempo con una dosis de 340 mg se obtiene el siguiente perfil



Se observa que en el estado estacionario las concentraciones permanecen dentro del intervalo terapéutico