

Lección 4 - Modelos farmacocinéticos de un compartimento - Sección 2

Objetivos de aprendizaje: Al final de la sección, el lector debe ser capaz de:

1. Describir la farmacocinética de diferentes formas farmacéuticas
2. Explicar el uso de la dosis de carga
3. Describir la farmacocinética de dosis múltiples
4. Explicar por qué algunos fármacos presentan una eliminación no lineal y describir cómo se pueden derivar los valores individuales de V_{max} y K_m .

4.4.4 Preparados de liberación sostenida

Los medicamentos generalmente se formulan para ser absorbidos rápidamente para dar un inicio rápido del efecto. En consecuencia, uno esperaría que k_a fuera mayor que λ . Sin embargo, k_a puede ser menor que λ y esto forma el principio de liberación sostenida. Cuando la constante de velocidad de liberación y, por lo tanto,

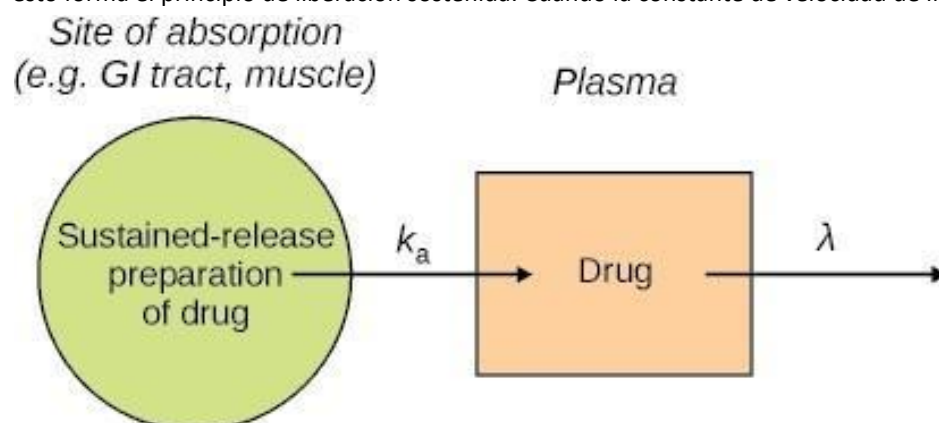


Figura 4.10 Principio de liberación sostenida: $k_a \ll \lambda$ por lo que la tasa global está determinada por k_a . La absorción (k_a) es menor que la constante de velocidad de eliminación (λ), entonces, como con cualquier reacción secuencial, la constante de velocidad del paso más lento es determinante de la velocidad (Figura 4.10).

La liberación sostenida da como resultado una mayor duración de la acción, lo que a su vez significa una dosificación menos frecuente, una dosificación más conveniente y un mejor cumplimiento del paciente. Las preparaciones de liberación sostenida están disponibles para la mayoría de las vías de administración, incluyendo sublingual, oral, subcutánea, intramuscular, transdérmica y rectal. Las preparaciones orales pueden hacer uso de matrices de cera o tabletas con diferentes capas que se desintegran a diferentes velocidades, y cápsulas que contienen cientos de gránulos de diferentes tipos (y a menudo de diferentes colores), cada tipo se desintegra a una velocidad diferente. Las preparaciones transdérmicas incluyen trinitrato de glicerilo, hioscina y parches de nicotina donde el parche a veces incluye una membrana que determina la velocidad para garantizar una liberación constante del medicamento. Varias preparaciones de insulina están disponibles para inyección subcutánea, cada una dando diferentes tasas de liberación. Las preparaciones de liberación sostenida para uso intramuscular pueden denominarse inyecciones de depósito. Las preparaciones i.m. de acción prolongada de penicilina G son sales microcristalinas; la penicilina G de procaína actúa durante aproximadamente 3 días, mientras que la penicilina G benzatínica actúa durante un máximo de 7 días.

Cuando el éster de hepanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, se inyectó como una inyección de depósito, la flufenazina se liberó lentamente, lo que resultó en concentraciones plasmáticas bajas pero sostenidas de flufenazina con una vida media de ~ 3.5 días. Sin embargo, cuando se inyectó flufenazina no esterificada, la vida media plasmática de flufenazina fue ~ 12 h (Figura 4.11(a)). Por lo tanto, la flufenazina pareció tener diferentes vidas medias de eliminación dependiendo de la preparación inyectada. Al someter los datos del enantato al análisis farmacocinético, es decir, ajustar los datos a la Ecuación 4.19, se obtuvieron estimaciones de las constantes de velocidad para las fases ascendente y descendente, a partir de las cuales se encontró que la vida media de la fase más pronunciada era de aproximadamente 11 h, en buen acuerdo con la obtenida para la vida media de eliminación después de la inyección del preparado de absorción rápida.

Todavía se produjo un crecimiento y una decadencia como se esperaría de la Ecuación 4.19. Inicialmente había una gran cantidad de fármaco para ser absorbido, por lo que *la tasa de absorción, $k_a A_a$, excedió la tasa de eliminación, λA (que inicialmente era cero porque A era cero)*. En estas circunstancias, la vida media estimada a partir de la fase de decaimiento es en realidad la de absorción y la constante de velocidad de eliminación se obtiene de la curva exponencial más pronunciada. Cuando las constantes de velocidad se sustituyen en la Ecuación 4.19, la curva de concentración es de la misma forma que la de la figura 4.7, pero las constantes de velocidad *parecen* haber sido intercambiadas. El término "flip-flop" ha sido acuñado para describir esta situación. La diferencia en los términos exponenciales es negativa, pero también lo es el término que representa la intersección en el *eje y* (Ecuación 4.19). Del mismo modo, t_{max} (Ecuación 4.21) es el mismo que en el más habitual.

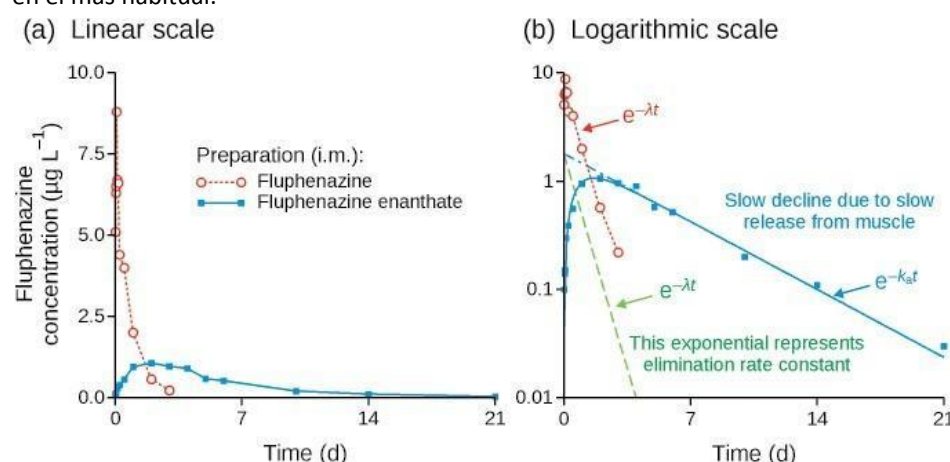


Figura 4.11 El enantato de flufenazina se desarrolló de modo que la velocidad de liberación del músculo sea determinante de la velocidad. (a) Escalas lineales: las áreas bajo la curva son similares después de las dos preparaciones. (b) Escalas logarítmicas: la resolución de los datos en sus dos exponenciales hace que λ parezca ser la constante de velocidad de absorción, pero la disminución después de la inyección de flufenazina (rojo, círculos abiertos) confirma que es la constante de la tasa de eliminación. Redibujado con permiso de los datos de Curry et al. (1979).

Situación de $k_a > \lambda$. Por lo tanto, no es posible a partir de los datos de concentración-tiempo asignar las constantes de velocidad a la eliminación o absorción. La única forma de saber cómo atribuir las constantes de velocidad es a partir de datos inequívocos, como los que siguen a una dosis intravenosa independiente. En el ejemplo de la figura 4.11, la constante de velocidad de eliminación se asignó administrando una inyección intramuscular de una preparación que no fue de liberación sostenida porque no se disponía de una preparación intravenosa.

4.5 Infusiones

Existen ecuaciones para la situación de dosis única oral en la que la absorción es a una velocidad constante, es decir, con cinética de orden cero, y la eliminación ocurre con cinética de primer orden. Esto puede ser importante con formas de dosificación oral de liberación controlada. Sin embargo, los principios se demuestran fácilmente al considerar infusiones intravenosas de tasa constante.

Para los medicamentos que se administran por vía intravenosa, una infusión durante minutos u horas, en lugar de una dosis en bolo, puede ser apropiada, especialmente por razones de seguridad. Además, los medicamentos administrados por vía oral a menudo se toman durante largos períodos de tiempo, a veces por el resto de la vida de un paciente. Las segundas y posteriores dosis de medicamentos orales administrados repetidamente generalmente se administran antes de que la dosis anterior se haya eliminado por completo, de modo que el medicamento se acumule en el cuerpo.

4.5.1 Entrada de orden cero

Los medicamentos se pueden infundir usando una bomba de jeringa motorizada y las versiones miniaturizadas están disponibles para pacientes ambulatorios. Una infusión de velocidad constante representa una entrada de orden cero, R_0 . Al comienzo de la perfusión, la concentración plasmática aumentará a medida que avanza la perfusión, pero

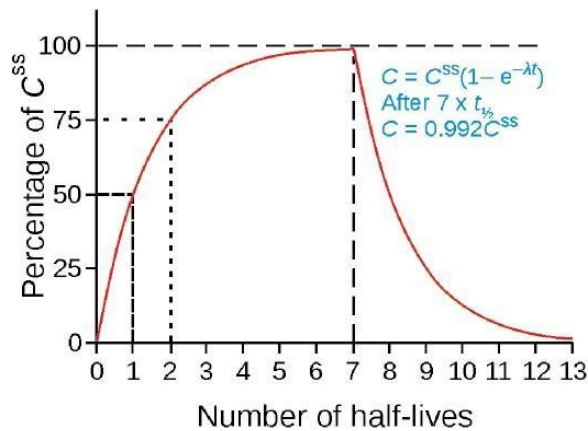


Figura 4.12 El logro de concentraciones en estado estacionario es una función de la vida media de eliminación. Más del 99% del estado estacionario se logra en un tiempo equivalente a $7 \times t_{1/2}$.

para un fármaco que se elimina de acuerdo con la cinética de primer orden, no continuará aumentando indefinidamente, sino que se "estabilizará" a lo que se conoce como la concentración de estado estacionario, C_{ss} . Este debe ser el caso porque a medida que aumenta la concentración plasmática, la tasa de eliminación aumenta hasta que las dos tasas se vuelven iguales. La ecuación que define la concentración plasmática durante una perfusión es:

$$C = C^{ss} [1 - \exp(-\lambda t)] \quad (4.33)$$

Esta es la ecuación de una curva exponencial que asintota a C_{ss} . Tiene la misma forma que la curva de decaimiento al final de la infusión, que por supuesto se asintótico a cero, pero está invertida. Debido a que las curvas tienen la misma forma, se puede apreciar que durante la infusión la concentración será del 50% de C_{ss} en $t = 1 \times t_{1/2}$, 75% de C_{ss} en $t = 2 \times t_{1/2}$ y así sucesivamente. De hecho, los valores son los mismos que los del porcentaje eliminado en la Tabla 4.1, por lo tanto, después de $7 \times t_{1/2}$ la concentración será de $>0.99C_{ss}$ aunque, según la Ecuación 4.33, C_{ss} solo se logra en tiempo infinito (Figura 4.12).

Después de la infusión, la concentración plasmática, $C_{postinf}$, decae de acuerdo con una ecuación análoga a la Ecuación 1.8, pero en lugar de C_0 , la concentración más alta es la concentración en el momento (T) en que se detuvo la infusión:

$$C_{\text{end of inf}} = C^{ss} [1 - \exp(-\lambda T)] \quad (4.34)$$

Después de la infusión, el tiempo es el tiempo transcurrido ($t - T$) por lo que las concentraciones decrecientes vienen dadas por:

$$C_{\text{postinf}} = C^{ss} [1 - \exp(-\lambda T)] \exp[-\lambda(t - T)] \quad (4.35)$$

La figura 4.13 ilustra los principios de la infusión utilizando una simulación para el antibiótico amikacina. En este tipo de simulación hacemos preguntas "qué pasaría si", en cierto sentido lo opuesto al análisis de datos. La simulación de amikacina muestra las concentraciones plasmáticas esperadas

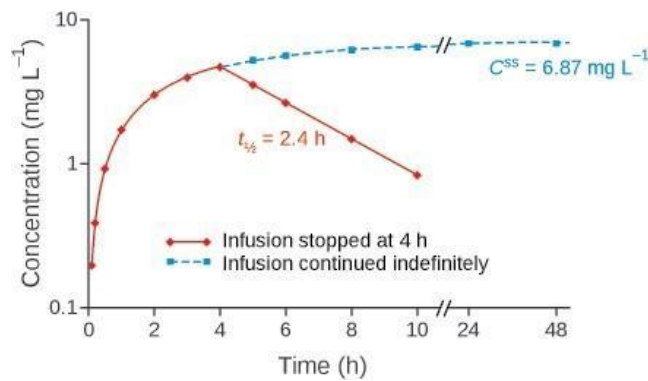


Figura 4.13 Infusión de amikacina: curvas simuladas derivadas usando las ecuaciones 4.33, 4.34 y 4.35.

si amikacina se infunde a $0,625 \text{ mg min}^{-1}$ (o $0,0089 \text{ mg min kg}^{-1}$) en un sujeto de 70 kg en el que el aclaramiento es de $1,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$. El volumen aparente de distribución es de $0,27 \text{ L kg}^{-1}$. El C_{ss} que resulta es de aproximadamente 7 mg L^{-1} . Cuando se detiene la perfusión, la concentración del fármaco disminuye con una vida media de 2,4 h. Esta simulación muestra dos preguntas de "qué pasaría si", en el sentido de que el efecto de la infusión al estado estacionario se compara con la infusión durante 4 h, después de lo cual las concentraciones disminuyen.

4.5.2 Dosis de carga

Debido a que los medicamentos con vidas medias de eliminación largas se acercarán lentamente al estado estacionario, esto puede resultar en un retraso inaceptable antes de que se alcancen las concentraciones terapéuticas. Este retraso puede superarse inyectando una gran dosis en bolo, conocida como "dosis de carga", al inicio de la perfusión. El objetivo es alcanzar inmediatamente condiciones de estado estacionario, por lo que la dosis de carga debe ser tal que la inyección dé una concentración plasmática de C_{ss} . Esta cantidad es, como siempre, la concentración multiplicada por el volumen aparente de distribución, por lo que:

$$\text{loading dose} = VC^{ss} \quad (4.36)$$

La tasa de eliminación es la *cantidad de* fármaco multiplicada por la constante de velocidad de eliminación, y en estado estacionario esto es igual a la velocidad de infusión, y combinando con la Ecuación 4.5 se obtiene:

$$R_0 = \lambda VC^{ss} = C^{ss} CL \quad (4.37)$$

por lo que duplicar la velocidad de infusión duplicaría la C_{ss} . La ecuación 4.37 proporciona una forma conveniente de calcular la velocidad de perfusión requerida para alcanzar una concentración particular en estado estacionario, siempre que se conozca el aclaramiento sistémico, $C_{ss} = R_0/CL$. Combinando las ecuaciones 4.36 y 4.37 se obtiene:

$$\text{loading dose} = R_0 / \lambda \quad (4.38)$$

Esta ecuación se utilizó para calcular una dosis de carga para los datos de la figura 4.14.

Las dosis de carga, tanto por inyección como por vía oral, se usan ampliamente con medicamentos antibacterianos, como las sulfonamidas, y en la terapia del cáncer, como con trastuzumab. También pueden ser

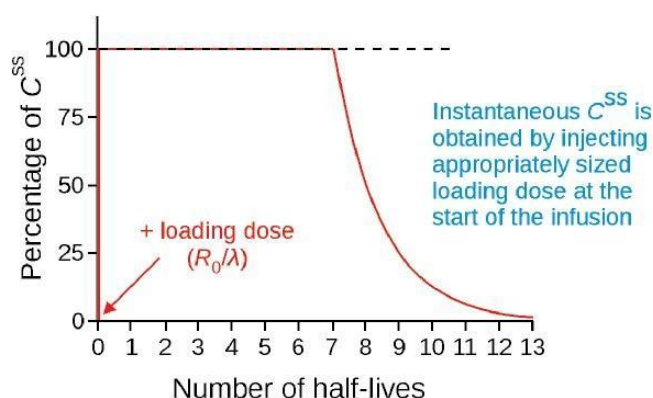


Figura 4.14 Simulación de una perfusión intravenosa cuando se inyecta simultáneamente una dosis de carga del tamaño adecuado al inicio de la perfusión.

Se usa con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno. Sin embargo, hay situaciones en las que las consideraciones farmacocinéticas implican que una dosis de carga podría tener sentido, pero las consideraciones farmacológicas dictan lo contrario. Esto ocurre con los antidepresivos tricíclicos, ya que con estos medicamentos el paciente debe desarrollar inicialmente una tolerancia a los efectos cardiovasculares agudos, que ocurren a concentraciones relativamente bajas en plasma, de modo que se pueda utilizar el efecto antidepresivo, que ocurre a concentraciones relativamente altas. Por lo tanto, el efecto deseado no se puede obtener después de la primera dosis, en parte por razones farmacocinéticas.

4.6 Dosis múltiples

Cuando se requiere un efecto sostenido de la dosificación oral, los medicamentos generalmente se prescriben como dosis divididas, tomadas durante un período de tiempo. Se aplicarán condiciones de estado estacionario para los medicamentos que se eliminan de acuerdo con la cinética de primer orden, como lo hacen para las infusiones, pero ahora las concentraciones plasmáticas fluctuarán entre las dosis. Debido a la fluctuación, esta situación a veces se denomina "estado pseudo-estacionario". La velocidad a la que se alcanza el estado estacionario es la misma que para la perfusión, >99% después de $7 \times t_{1/2}$. Esto se demuestra esquemáticamente para dosis intravenosas repetidas en la figura 4.15. Una inyección inicial da una concentración de 100 unidades, que cae a 50 unidades en $1 \times t_{1/2}$, cuando se repite la dosis. Esto da un nuevo máximo de 150 unidades, que cae a 75 en la siguiente vida media, una inyección adicional lleva la concentración a 175 unidades, y así sucesivamente, hasta que en estado estacionario las concentraciones pico y valle son 200 y 100 unidades, respectivamente.

En estado estacionario, se pueden calcular las concentraciones máximas (pico) y mínimas (valle) después de las dosis intravenosas en bolo:

$$C_{\max}^{\text{ss}} = \frac{D}{V} \left(\frac{1}{1 - \exp(-\lambda \tau)} \right) \quad (4.39)$$

$$C_{\min}^{\text{ss}} = \frac{D}{V} \left(\frac{1}{1 - \exp(-\lambda \tau)} \right) \exp(-\lambda \tau) \quad (4.40)$$

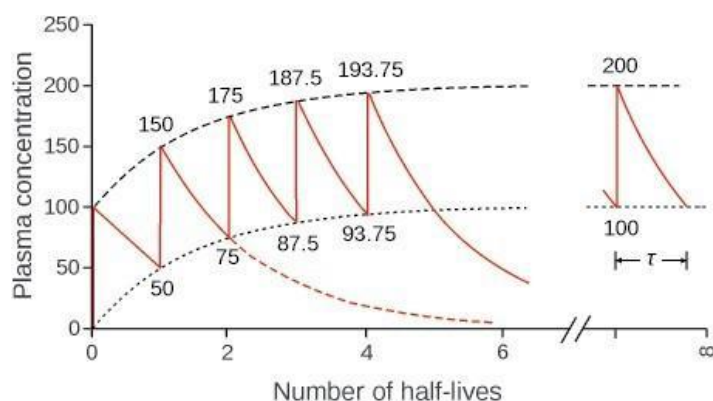


Figura 4.15 Curva modelada que muestra inyecciones intravenosas repetidas a intervalos equivalentes a la vida media. Tenga en cuenta la disminución más pronunciada en las curvas a medida que aumenta la concentración.

donde τ es el intervalo de dosificación. Se puede calcular una dosis de carga:

$$\text{loading dose} = D \left(\frac{1}{1 - \exp(-\lambda \tau)} \right) \quad (4.41)$$

La concentración "promedio" en estado estacionario no es la media de las concentraciones máximas y mínimas, sino que se basa en el área bajo la curva, ya que se considera que da una estimación de la exposición del paciente al medicamento. Es el área bajo la curva dividida por el intervalo de dosificación, τ , por lo que de las ecuaciones 4.26 y 4.27:

$$C_{av}^{ss} = \frac{AUC}{\tau} = F \frac{C_0}{\lambda \tau} = \frac{FD}{V \lambda \tau} = \frac{FD}{CL \tau} \quad (4.42)$$

La ecuación en realidad se aplica tanto a las dosis intravenosas (cuando $F = 1$) como a las dosis orales. Observe cómo se puede utilizar el aclaramiento para calcular la dosis de mantenimiento para producir una concentración promedio requerida en estado estacionario. Con las dosis orales, debido a que la concentración media es proporcional a la dosis e inversamente proporcional a τ , dar la mitad de la dosis dos veces más a menudo dará la misma concentración media, pero las fluctuaciones máximas a mínimas serán menores (véase la figura 4.16).

El aclaramiento sistémico puede derivarse de una infusión de velocidad constante a estado estacionario para determinar C_{ss} (Ecuación 4.37), pero no ocurre lo mismo con la Ecuación 4.42 porque C_{avss} debe calcularse a partir del AUC después de una sola dosis intravenosa.

Se han derivado ecuaciones para la dosificación múltiple con entrada de primer orden (oral, i.m.). La situación es compleja si las dosis se administran durante la fase de absorción, pero las ecuaciones que asumen que las dosis se administran después de la absorción son más simples y relativamente fáciles de usar. Por ejemplo, la concentración en cualquier momento t en la n -ésima dosis viene dada por:

$$C_n = \frac{FDk_a}{V(k_a - \lambda)} \left[\left(\frac{1 - \exp(-n\lambda\tau)}{1 - \exp(-\lambda\tau)} \right) \exp(-\lambda t) - \left(\frac{1 - \exp(-nk_a\tau)}{1 - \exp(-k_a\tau)} \right) \exp(-k_a t) \right] \quad (4.43)$$

donde τ es el intervalo de dosificación. La ecuación 4.43 puede parecer formidable, pero con la ayuda de una hoja de cálculo y dividiéndola en sus partes componentes, es relativamente fácil simular las curvas de concentración-tiempo, como se hizo para la dosificación múltiple en la figura 4.2. Se puede calcular una dosis de carga:

$$\text{loading dose} = D \left(\frac{1}{[1 - \exp(-\lambda \tau)][1 - \exp(-k_a \tau)]} \right) \quad (4.44)$$

En esta situación, D , la cantidad de fármaco inyectado en cada segundo y posterior intervalo de dosis, a menudo se denomina dosis de "mantenimiento" para distinguirla de la dosis de carga. Las curvas concentración-tiempo de las figuras 4.16 y 4.17 se simularon utilizando las ecuaciones 4.42 y 4.44.

4.6.1 Efecto de la vida media y el intervalo de dosificación

Los fármacos con una vida media de eliminación corta pueden resultar difíciles de usar clínicamente, particularmente cuando la ventana terapéutica es estrecha. Estos fármacos se acercan rápidamente al estado estacionario, como era de esperar, pero si la vida media es mucho menor que el intervalo de dosificación (τ), las fluctuaciones mínimas máximas serán mayores que las de un fármaco con vida media mayor que τ . Esto se debe a que una vida media corta da como resultado una mayor cantidad de fármaco que se elimina entre las dosis de lo que sería el caso de un fármaco con una vida media larga, en el mismo período. Como consecuencia, puede resultar difícil mantener las concentraciones dentro de una ventana terapéutica estrecha (Figura 4.16).

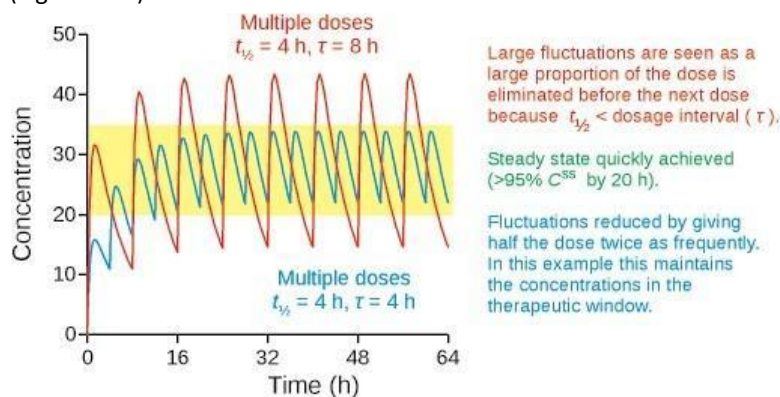


Figura 4.16 Dosis múltiples a intervalos regulares con un fármaco con una vida media de eliminación corta.

Esta situación puede surgir con la morfina ($t_{1/2} \sim 2$ h), cuando el paciente puede sufrir dolor a concentraciones previas a la dosis (mínimas) y mostrar signos de depresión respiratoria en concentraciones máximas. Una forma de lidiar con tal situación es administrar dosis más pequeñas con mayor frecuencia, ya que esto reduce la diferencia entre los niveles pico y valle, manteniendo la misma concentración promedio (Ecuación 4.42, Figura 4.16). Sin embargo, existe un límite práctico a la frecuencia con la que se puede administrar un medicamento y se pueden requerir otros enfoques, incluido el uso de bombas de infusión portátiles. Un enfoque alternativo consiste en utilizar preparados de liberación sostenida (sección 4.4.4) para que la vida media «efectiva» sea más larga y el transcurso del tiempo

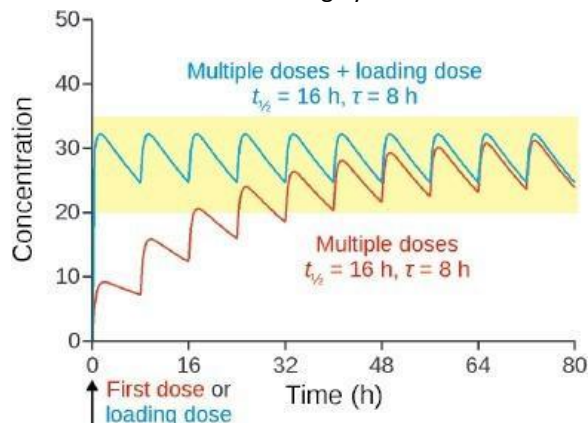


Figura 4.17 Dosis múltiples a intervalos regulares con un fármaco con una vida media de eliminación larga (rojo), mostrando también el efecto de una dosis de carga (azul). El área sombreada representa la ventana terapéutica.

se asemeja a la de la figura 4.17, cuando se tarda más en alcanzar el estado estacionario pero las fluctuaciones se reducen notablemente. Se puede usar una dosis de carga para superar cualquier problema debido al retraso en la aparición de los efectos.

Por supuesto, no existe tal problema cuando un medicamento tiene una gran ventana terapéutica. Sin embargo, este no es el caso del litio para el cual las concentraciones séricas deben mantenerse dentro del rango de $0.5\text{--}1.25\text{ mmol L}^{-1}$. La figura 4.18 ilustra cómo los parámetros farmacocinéticos derivados de las concentraciones séricas después de la primera dosis pueden utilizarse para predecir los valores en estado estacionario para que un paciente reciba 900 mg diarios durante un período prolongado de tiempo.

La vida media del litio en este paciente fue de 18 h, el volumen aparente de distribución de $0,66\text{ L kg}^{-1}$ y el aclaramiento de $0,35\text{ mL min}^{-1}\text{ kg}^{-1}$. La biodisponibilidad (F) fue unidad. La figura 4.18 muestra las concentraciones después de la primera dosis (rojo), luego el aumento previsto

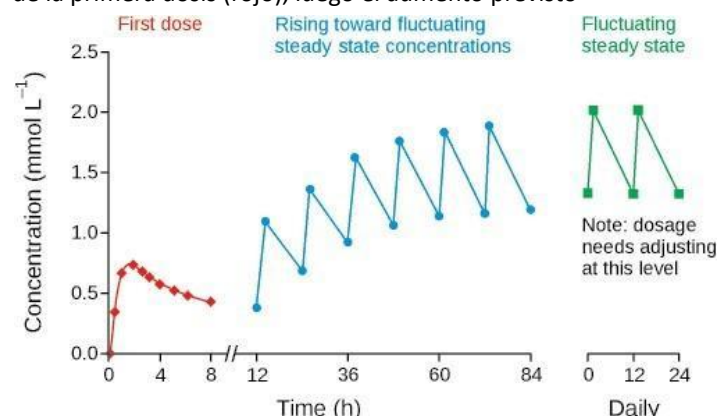


Figura 4.18 Cálculo de las concentraciones séricas de litio en estado estacionario a partir de los datos de la primera dosis oral.

hacia el estado estacionario farmacocinético (azul), que muestra que a esta dosis en este paciente las concentraciones (verde) superarían el rango terapéutico y, por lo tanto, se debe administrar una dosis más baja para evitar el riesgo de toxicidad.

Si se desea o no la fluctuación a menudo depende del objetivo clínico. Por ejemplo, una ayuda para dormir tomada noche tras noche debe tener la máxima fluctuación posible para evitar la aparición de efectos residuales durante el día. Por lo tanto, temazepam ($t_{1/2} \sim 12\text{ h}$) y sin metabolitos activos puede considerarse un hipnótico más adecuado que el diazepam ($t_{1/2} \sim 48\text{ h}$), que también tiene un metabolito activo que se acumula en el plasma (sección 6.2.6). Por otro lado, para un anticonvulsivo sería mejor si hubiera poca o ninguna fluctuación.

4.7 Cinética no lineal

Una característica de la cinética de primer orden es que C_{ss} es proporcional a la dosis administrada, pero hay situaciones en las que este no es el caso y la cinética se conoce como no lineal. Las concentraciones plasmáticas pueden aumentar desproporcionadamente o pueden no aumentar tanto como se predeciría a partir de modelos lineales cuando se aumenta la dosis (Figura 4.19). Los fármacos antiepilépticos son ejemplos de fármacos que exhiben una cinética no lineal. El metabolismo de la fenitoína tiende a la saturación a dosis en el rango terapéutico, mientras que la gabapentina muestra una absorción saturable. Las concentraciones de ácido valproico pueden ser menores de lo previsto debido a la unión dependiente de la dosis a las proteínas plasmáticas, aunque los efectos clínicos pueden ser mayores (sección 2.4.3). Las concentraciones de carbamazepina disminuyen con dosis repetidas debido a la autoinducción de enzimas. El fenobarbital muestra cinética lineal a dosis terapéuticas, pero cinética no lineal en sobredosis.

Por lo general, es posible aplicar la ecuación de Michaelis-Menten a la eliminación no lineal:

$$v = \frac{V_{\max} C}{K_m + C} \quad (4.45)$$

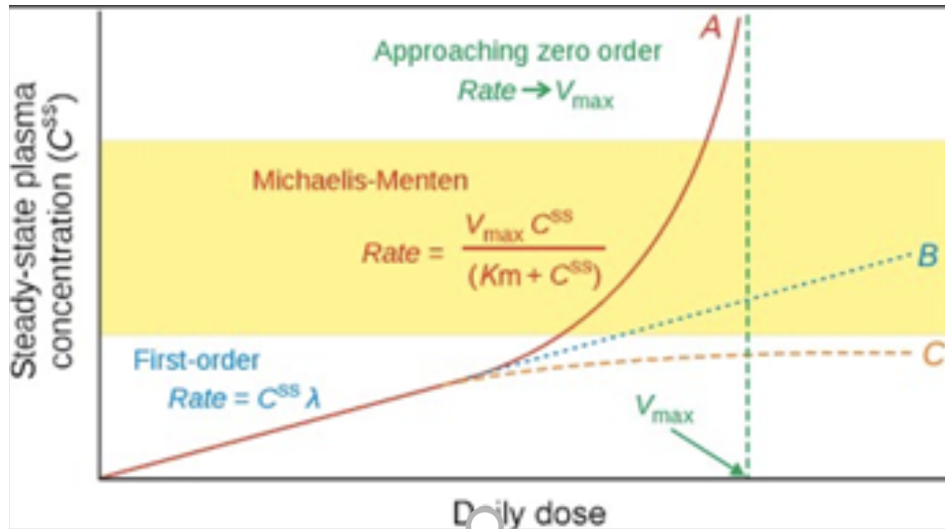


Figura 4.19 Comparación de cinética no lineal y lineal. A: saturación de eliminación; B: cinética lineal; C: saturación de absorción cuando puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas. Con el aumento de la curva de dosis A asintota a $V_{\max}$. El área sombreada representa la ventana terapéutica.

A medida que aumenta la concentración de sustrato, la enzima se satura con sustrato, de modo que la velocidad, v , de la reacción ya no puede aumentar. Por lo tanto, para una concentración dada de enzima, hay una velocidad máxima, o velocidad, $V_{\max}$. La constante de Michaelis, K_m , es numéricamente igual a las concentraciones de sustrato a la mitad de $V_{\max}$. Esto se demuestra fácilmente sustituyendo $V_{\max}/2$ por v en la Ecuación 4.45 y reorganizando.

La mayoría de los fármacos exhiben cinética de eliminación de primer orden, incluso aquellos que se metabolizan ampliamente. Esto se debe a que la concentración efectiva del fármaco es muy baja en comparación con la de la enzima, por lo tanto, en cualquier momento poca enzima se une al fármaco y la concentración de la enzima no unida es más o menos constante. A bajas concentraciones de sustrato $K_m \gg C$, y así C hace una contribución insignificante al denominador de la ecuación de Michaelis-Menten, es decir, $K_m + C \rightarrow K_m$ y la Ecuación 4.45 se convierte en:

$$v \approx \frac{V_{\max}}{K_m} C \quad (4.46)$$

Esta es la ecuación de una reacción de primer orden porque la velocidad es directamente proporcional a la concentración del sustrato. Aplicando un argumento similar a la situación cuando $C \gg K_m$, el denominador se aproxima a C porque ahora es K_m el que hace una contribución insignificante a $K_m + C$ y:

$$v = \frac{V_{\max} C}{C} = V_{\max} \quad (4.47)$$

que es la situación descrita anteriormente cuando la enzima está saturada. La velocidad de reacción, $V_{\max}$, es constante y, por lo tanto, la cinética es de orden cero. Las ecuaciones 4.46 y 4.47 representan los valores extremos de velocidad en la ecuación de Michaelis-Menten, que se dice que "limita" a estos valores a concentraciones de sustrato muy bajas y muy altas. Se deduce entonces que el orden de una reacción de Michaelis-Menten debe estar en algún lugar entre 0 y 1, y aumenta hacia 1 (primer orden) a medida que disminuye la concentración del sustrato.

Debido a que la vida media depende del volumen aparente de distribución y aclaramiento, la no linealidad debe ser el resultado de la no linealidad en una o ambas de estas variables. La tasa de eliminación es $C \times CL$

(Ecuación 4.3), pero para un fármaco eliminado según la cinética de Michaelis-Menten la tasa también está dada por la Ecuación 4.45, por lo que poner las ecuaciones iguales entre sí y dividir cada lado por C da:

$$CL = \frac{V_{\max}}{K_m + C} \quad (4.48)$$

A medida que la concentración aumenta hasta el punto en que $C \gg K_m$ (caso de orden cero), entonces:

$$CL = \frac{V_{\max}}{C} \quad (4.49)$$

Por lo tanto, para la cinética no lineal, el aclaramiento disminuirá con el aumento de las concentraciones del fármaco. En el caso del ácido valproico, los cambios dependientes de la concentración en la unión a proteínas dan lugar a cambios dependientes de la concentración en el volumen aparente de distribución y, por lo tanto, en una cinética no lineal.

4.7.1 Fenitoína

La cinética no lineal, como las exhibidas por la fenitoína, se puede modelar utilizando la ecuación de Michaelis-Menten. A dosis bajas, la cinética se aproxima a primer orden, pero la cinética a dosis más altas solo puede describirse adecuadamente en la ecuación 4.45. A medida que la dosis aumenta aún más, la cinética se acerca al orden cero. Esto puede resultar en que la C_{ss} aumente muy rápidamente para pequeños aumentos en la dosis, lo que dificulta el mantenimiento de las concentraciones séricas en la ventana terapéutica. Las variaciones individuales en K_m y $V_{\max}$ aparentes complican aún más las cosas (Figura 4.20(a)). Tenga en cuenta las grandes variaciones individuales en $V_{\max}$. Si es necesario individualizar la dosis, se puede utilizar un reordenamiento de la Ecuación 4.45. En estado estacionario, la dosis diaria, R , se puede utilizar como una estimación de la tasa de eliminación (mg d^{-1}) de modo que:

$$R = V_{\max} - \frac{R}{C_{ss}} K_m \quad (4.50)$$

Debido a que hay dos incógnitas, los valores de C_{ss} deben obtenerse para al menos dos tasas de dosificación, cuando la Ecuación 4.50 se puede resolver para $V_{\max}$ y K_m . Alternativamente, una gráfica de R/C_{ss} versus R es una línea recta de pendiente $-K_m$ y intersección Y- $V_{\max}$. Los valores se pueden usar para calcular una dosis diaria que dará una concentración en el rango terapéutico para ese paciente en particular.

La cinética no lineal es evidente a partir de la curvatura de la gráfica $\ln C$ versus t (Figura 4.20(b)). A altas concentraciones, la tasa de eliminación puede estar acercándose a $V_{\max}$, pero debido a que el cambio *proporcional* es menor que el de concentraciones más bajas, la pendiente de la gráfica semilogarítmica es menor. A medida que la concentración disminuye, la velocidad es menor, pero el cambio proporcional tiende a ser constante ya que la cinética se aproxima a primer orden, cuando la pendiente de las líneas será la misma, independientemente de la concentración inicial (véase también la figura 4.21).

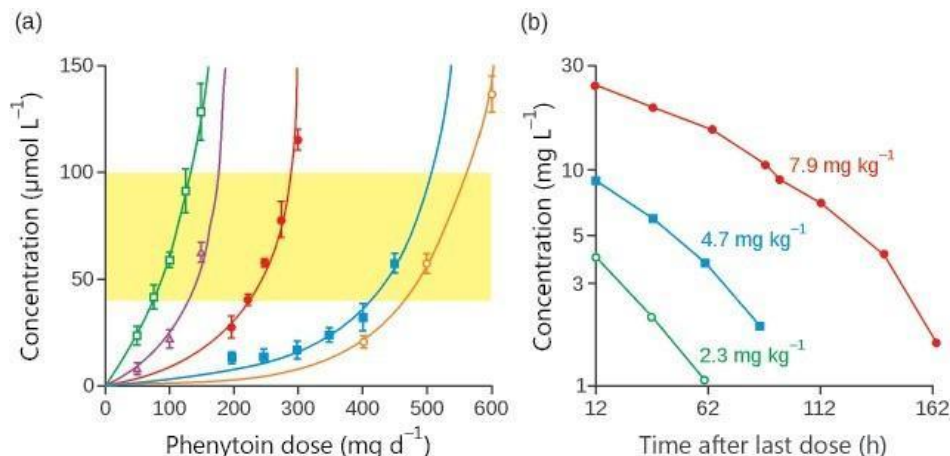


Figura 4.20 (a) Concentraciones séricas estables de fenitoína en estado estacionario en cinco pacientes. El área sombreada es la ventana terapéutica. Redibujado con permiso de Richens & Dunlop (1975). (b) Concentraciones plasmáticas de fenitoína en un solo sujeto dado tres regímenes de dosificación, cada uno con una duración de 3 días (Gerber & Wagner, 1972).

4.7.2 Etanol

El etanol es metabolizado principalmente por la ADH hepática, aunque existen otras vías de eliminación, incluido el metabolismo por otras enzimas y la excreción del fármaco inalterado en la orina y el aire expirado. Debido a que el K_m de ADH humana es muy bajo, y la "dosis" de etanol, según los estándares farmacológicos, es alta, la enzima se satura incluso con un consumo moderado. En la década de 1930, Erik Widmark utilizó un modelo de un solo compartimento y una cinética de orden cero para modelar las concentraciones de etanol en sangre. Sin embargo, con los avances en los métodos analíticos, quedó claro que a bajas concentraciones la cinética era más parecida a la desintegración de primer orden. Esto llevó a la sugerencia de que a concentraciones superiores a $0,2 \text{ g L}^{-1}$ la cinética es de orden cero, mientras que por debajo de esta concentración la cinética es de primer orden. La inspección de la Ecuación 4.45 muestra claramente que no puede haber un cambio abrupto de la cinética de primer orden a la de orden cero y esto se puede demostrar sustituyendo valores en la ecuación (Tabla 4.2). Si se aplicara la cinética de primer orden, entonces los valores calculados por debajo de $0,2 \text{ g L}^{-1}$ serían directamente proporcionales a la concentración. Es evidente que no lo son. Del mismo modo, si la cinética fuera de orden cero por encima de $0,2 \text{ g L}^{-1}$, entonces la tasa sería constante, en este ejemplo V_{max} , que era de 8 g h^{-1} . Una vez más, este no es el caso, aunque la tasa de asintota a V_{max} a concentraciones muy altas. En general, se acepta que un sujeto habría bebido su última bebida si alguna vez alcanzara el punto de metabolizar el etanol en V_{max} .

Tabla 4.2 Tasas calculadas del metabolismo del etanol en función de la concentración

Table 4.2 Calculated rates of ethanol metabolism as a function of concentration

C (g L^{-1})	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.04	0.8	1.6	4.0	8.0
Rate (g h^{-1})	0.73	1.33	2.67	4.0	5.33	6.4	7.11	7.54	7.8	7.9

$K_m = 0.1 \text{ g L}^{-1}$, $V_{max} = 8 \text{ g h}^{-1}$

En una curva de desintegración teórica para el etanol (figura 4.21(a)), la parte inicial de la curva es casi lineal, lo que refleja aproximadamente la eliminación de orden cero, pero la línea se vuelve progresivamente más curva. Trazar los datos con un eje y logarítmico (Figura 4.21(b))

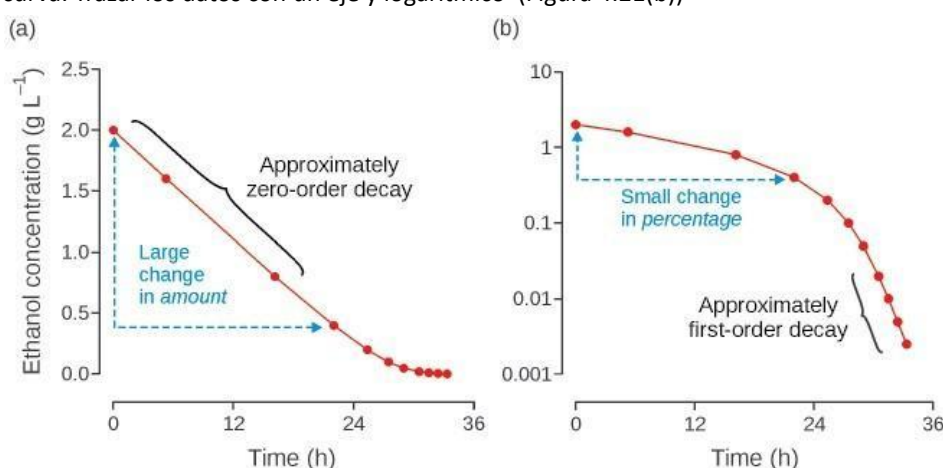


Figura 4.21 Curva de decaimiento simulada para etanol ($C_0 = 2 \text{ g L}^{-1}$, $V_{max} = 8 \text{ g h}^{-1}$, $K_m = 0.1 \text{ g L}^{-1}$). (a) Concentración trazada en un eje y lineal. b) Concentración trazada en un eje y logarítmico.

da la forma típica esperada para la cinética de eliminación de Michaelis-Enten. A altas concentraciones, la tasa de eliminación se acerca a V_{max} , pero el cambio proporcional es pequeño, de ahí la pendiente poco profunda de la curva logarítmica transformada. En momentos posteriores (concentraciones plasmáticas más bajas) la tasa de eliminación es mucho menor, pero el cambio proporcional es mayor y se volverá constante cuando la eliminación sea de primer orden.

4.8 Relación entre la dosis, el inicio y la duración del efecto

Para un fármaco que exhibe cinética de un solo compartimento, existen algunas relaciones teóricas simples entre la dosis administrada y la duración e intensidad del efecto. Suponiendo que después de una dosis intravenosa el efecto cesa a una concentración efectiva mínima, C_{eff} , entonces la duración del efecto aumenta en $1 \times t_{1/2}$ por cada duplicación de la dosis (Figura 4.22(a)). Si el eje y fuera la dosis y se dibujara una línea horizontal que representara la duración de la acción, entonces la duración de la acción de la dosis más baja sería menor que la de dosis más altas, que se duplicaría con cada duplicación de la dosis.

Del mismo modo, si en alguna concentración o tiempo después de la inyección el efecto desaparece y la dosis se repite, entonces el tiempo para que la segunda dosis desaparezca será más largo porque ahora hay una mayor cantidad de medicamento en el cuerpo. Sin embargo, si se administran dosis posteriores, el tiempo para alcanzar la concentración a la que cesa el efecto es ahora constante entre dosis (figura 4.22(b)). Si se trazara una línea horizontal en la figura 4.22(a), la duración de la acción de la dosis más baja sería menor que la de las dosis más altas. En la discusión anterior se ha asumido que el inicio del efecto fue más o menos instantáneo.

Lo anterior solo se aplica a una inyección intravenosa en bolo y suponiendo que se aplique un modelo de un solo compartimento. Incluso para un modelo simple de un solo compartimento, la duración de la acción no será necesariamente el doble para duplicar una dosis oral. El cambio en la duración depende de dónde esté la concentración mínima efectiva en relación con la C_{max} . (Figura 4.23). Por lo tanto, cuando se aplican los modelos más simples para las dosis orales, un aumento en la dosis causa un aumento proporcional en la C_{max} , ninguna diferencia en el t_{max} y un aumento variable en la duración del efecto (Figura 4.23). Sin embargo, si el efecto fuera proporcional al AUC, como suele ser el caso de los fármacos antimicrobianos, una duplicación de la dosis daría lugar a una duplicación del efecto.

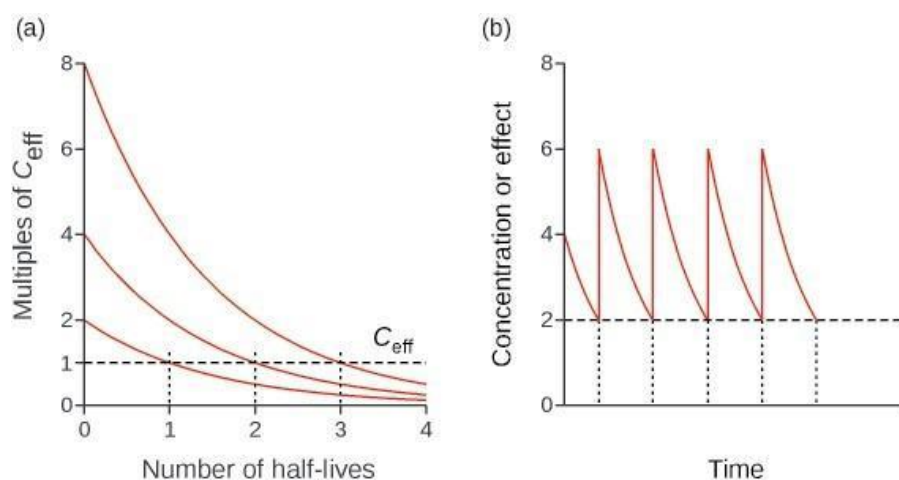


Figura 4.22 (a) La duplicación de la dosis aumenta el tiempo para alcanzar la concentración mínima efectiva, C_{eff} en una vida media de eliminación. b) Dosis múltiples administradas cuando la concentración plasmática o el efecto han descendido a un nivel arbitrario. La duración del efecto después de la primera dosis es menor que la que después de la segunda dosis y las siguientes. Después de la segunda dosis, la concentración/efecto máximo es el mismo.

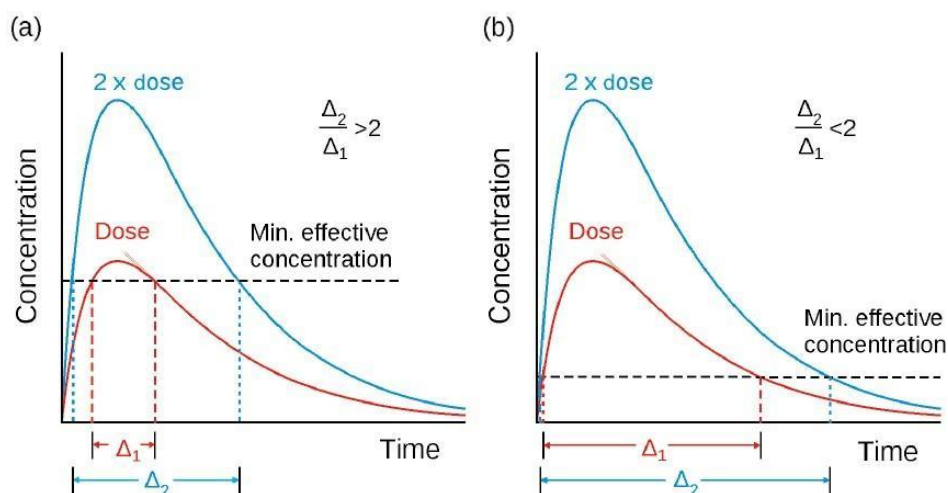


Figura 4.23 El cambio proporcional en la duración del efecto (Δ) al duplicar la dosis depende de dónde se encuentre inicialmente la línea de concentración mínima efectiva. (a) Cuando la línea está cerca de la concentración máxima, duplicar la dosis más del doble de la duración. (b) Cuando la línea es mucho más baja, duplicar la dosis puede tener poco efecto sobre el inicio o la duración de la acción.

4.9 Limitaciones de los modelos de un solo compartimento

El lector astuto habrá notado que la mayoría de las figuras de este capítulo utilizan datos modelados. Esto refleja la dificultad de encontrar ejemplos biológicos convincentes de datos que se ajusten a un modelo de un solo compartimento, particularmente después de una inyección intravenosa en bolo. En la figura 4.6, que se ha presentado como representación de la descomposición de un solo compartimento, la primera muestra no se recogió hasta 1 h después de la inyección. Por lo tanto, una fase de desintegración anterior puede haber estado presente pero no se detectó. Esto está respaldado por el hecho de que el volumen aparente de distribución, calculado usando la Ecuación 2.4, es ~ 50 L. Esto es mayor que el volumen de plasma o líquido extracelular, con el que se puede esperar que el fármaco se equilibre rápidamente. De hecho, se aproxima al agua corporal total, incluida el agua en los tejidos, en la que un fármaco penetrará relativamente lentamente, por lo que con toda probabilidad el análisis de muestras anteriores habría revelado otra descomposición exponencial que representa la distribución del fármaco en los tejidos. Incluso las concentraciones de etanol, que con frecuencia se tratan como si se ajustaran a la cinética de un solo compartimento, muestran una descomposición multiexponencial después de la infusión intravenosa. Porque ahora se reconoce que el momento de las muestras puede influir en las conclusiones sobre la mayoría de los

Modelo compartimental apropiado, los estudios más recientes generalmente se diseñan con muestreo en tiempos de recolección suficientemente tempranos para definir cualquier fase de distribución.

Hay ejemplos de lo que parecen ser modelos de un solo compartimento cuando algunos medicamentos se administran por vía oral o por inyección intravenosa. Esto se debe a que la fase de absorción enmascara una cinética más compleja, como con el enantato de flufenazina descrito anteriormente (Figura 4.11 (a)). En tales casos, no hay otra alternativa que analizar los datos como si fueran de un solo compartimento, incluso si otras vías de administración (por ejemplo, i.v.) muestran lo contrario. Estas situaciones pueden denominarse casos aparentes o pseudo de un solo compartimento. En consecuencia, no es inusual encontrar ejemplos en la literatura, para fármacos individuales, en los que se utilizan ecuaciones de decaimiento biexponencial (modelo de dos compartimentos, capítulo 5) para dosis intravenosas y ecuaciones de compartimento único, como se describe en este capítulo, se utilizan para dosis orales.