

Universidad del sureste

Campus, pichucalco Chiapas

Materia:

Farmacología

Ensayo: farmacocinética y farmacodinamia: la dosificación racional y el curso de la acción del fármaco.

Docente:

DR. Claudia

Alumna:

Leilene carrera Báez

3er cuatrimestre de enfermería

Introducción

El objetivo de este ensayo es que cuando se ha seleccionado un fármaco para un paciente, el clínico debe determinar la dosis que mas se acerca a este objetivo. Un enfoque racional para este objetivo combina los principios de la farmacocinética con la farmacodinamia, para aclarar la relación dosis- efecto. La farmacodinamia regula la parte de concentración- efecto de la interacción, mientras que la farmacocinética se ocupa de la parte de dosis- concentración (Holford y sheiner, 1981).

Los procesos de fármacocineticos de absorción, distribución y eliminación determinan cuan rápidamente y por cuanto tiempo actuara el fármaco en el órgano blanco. Los conceptos fármacodinamicos de respuesta máxima y sensibilidad, determinan, determinan la magnitud del efecto en una concentración particular (véase E_{max} y C_{50} ; C_{50} también se conoce como EC_{50}).

HISTORIA DE DOSIFICACIÓN

Un historial preciso de dosificación es esencial si se quiere obtener el valor máximo de una medición de concentración del fármaco. De hecho, si el historial de medicación se desconoce o está incompleto, una medición de la concentración del fármaco pierde el valor predictivo.

TIEMPO DE MUESTRAS PARA MEDICION DE CONCENTRACION

La información sobre la tasa y el grado de absorción del fármaco en un paciente en particular raramente es de gran importancia clínica, a absorción por lo general ocurre durante las primeras dos horas después de una dosis de fármaco y varía según la ingesta de alimentos, la postura y la actividad. Por tanto es importante evitar extraer sangre hasta que se complete la absorción (un aproximado de dos 2 horas después de una dosis oral). Las tentativas de medir concentraciones máximas con rapidez después de la dosificación oral son por lo general ineficaces y comprometen la validez de la medición, por que uno no puede tener la certeza de que la absorción sea completa.

Algunos fármacos, como la digoxina y el litio, toman varias horas en distribuirse a los tejidos. La muestras de digoxina deben tomarse al menos 6 horas después de la última dosis, y el litio justo antes de la siguiente dosis (por lo general 24 horas después de la última dosis). Los aminoglucosidos se distribuyen con rapidez, pero todavía es prudente esperar 1 hora después de administrar la dosis antes de tomar una muestra.

El aclaramiento se estima con comodidad a partir de la tasa de dosificación y la concentración media en estado estable. Las muestras de sangre deben de estar cronometradas apropiadamente para estimar la concentración en estado estable (al menos tres semividas de dosificación constante), una muestra obtenida cerca del punto medio del intervalo de dosificación estará por lo general cerca de la concentración media en estado estable.

PREDICIONES INICIALES DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION Y ACLARAMIENTO

A.- VOLUMEN DE DISTRIBUCION

El volumen de distribución se calcula comúnmente para un paciente en particular usando el peso corporal (se asume el peso corporal de 70kg). Si u paciente es obeso, los fármacos que no penetran con facilidad la grasa (P. Ej. , la gentamicina, la digoxina, el tacrolimus y la gemcitabina) deben tener calculado sus volúmenes de la masa libre de grasas (FFM, fat-free mass) como se muestra a continuación. El peso corporal total (WT, body weight) esta en kilogramos y la altura (HTM) esta en metros :

$$37.99 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}$$

Para mujeres : FFM (KG) = $35.98 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}$

$$42.92 \times \text{HTM}^2 \times \text{WT}$$

(14b)

Para hombres: FFM(KG) =

$$30.93 \times \text{HTM}^2 + \text{WT}$$

los pacientes con edema, ascitis o derrame pleural ofrecen un mayor volumen de distribución a los antibióticos aminoglucosidos (p.ej., la gentamicina) que se pronostica por el peso corporal. En tales pacientes, el peso debe corregirse como sigue: reste un estimado del peso de acumulación de fluido en exceso del peso medio. Use el peso corporal "normal" resultante para calcular el volumen de distribución normal. Al final este volumen debería aumentarse en 1L por cada kilogramo estimado de fluido excedente. Esta corrección es importante a los volúmenes de la distribución relativamente pequeños de estos fármacos solubles en agua.

B. ACLARAMIENTO

Los fármacos aclarados por la vía renal a menudo requieren el ajuste del aclaramiento en proporción a la función renal. Esto se puede estimar de manera conveniente a partir del aclaramiento de la creatinina y la tasa de producción de creatinina prevista.

La tasa de producción de creatinina pronosticada en las mujeres es 85% del valor calculado por que tiene una masa muscular mas pequeña por kilogramo, y es la masa muscular la que determina la producción de creatinina. La masa muscular como una fracción del peso corporal disminuye con la edad, razón por la cual la edad aparece en la ecuación Cockcroft- Gault.

La disminución de la función renal con la edad es independiente de la disminución en la producción de creatinina. Debido a la dificultad para obtener colecciones de orina completas, el aclaramiento de creatinina calculado de esta manera es al menos tan confiable como las estimaciones basadas en colecciones de orina. Para pacientes obesos, la masa libre de grasas (ecuación (14) debería ser considerada mas que el peso corporal total, y la corrección debería ser hecha para el gasto muscular en pacientes severamente enfermos.

REVISION DE ESTIMADOS INDIVIDUALES DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION Y ACLARAMIENTO

El sentido común de acercamiento a la interpretación de concentraciones de fármaco compara predicciones de parámetros de farmacocinéticos y concentraciones esperadas para valores medidos. Si las concentraciones medidas se diferencian en más de 20% de los valores y pronosticados, las estimaciones revisadas de V o CL para ese paciente debe ser calculadas usando la ecuación (1) o la ecuación (2). Si el cambio calculando es más que un aumento de 100% o disminución de 50% en V o en CL , las asunciones hechas sobre el cronometraje de la muestra y la historia de la dosificación deberían ser críticamente examinadas.

Por ejemplo, si un paciente toma 0.25 mg de digoxina al día, un clínico puede esperar que la concentración de digoxina sea cerca de 1 ng / mL. Esto está basado en valores típicos para biodisponibilidad de 70% y el aclaramiento total alrededor de 7 L / h (CL_{renal} 4L/h, $CL_{\text{no renal}}$ 3L/h). Si el paciente tiene un problema cardíaco, el aclaramiento (hepático) no renal podría ser partido por la mitad debido a la congestión hepática y la hipoxia, entonces el aclaramiento esperado se haría 5.5 L/h. Se espera entonces que la concentración sea cerca de 1.3 ng/mL. Suponga que la concentración realmente medida es 2 ng/mL. El sentido común aconsejaría partir por la mitad la dosis diaria para alcanzar una concentración blanco de 1 ng/mL. Este acercamiento implica un aclaramiento revisado de 3.5 L/h. El aclaramiento más pequeño comparado con el valor esperado de 5.5 L/h puede reflejar el daño funcional renal adicional debido al problema cardíaco.

Esta técnica a menudo será engañosa si el estado estable no ha sido alcanzado. Al menos una semana de dosificación regular (cuatro semividas) debe pasar antes de que el medio implícito sea confiable.

PARA QUE ES NECESARIA LA BIOTRANSFORMACION DE FARMACOS?

Se cree que los sistemas de biotransformación de fármacos en mamíferos han evolucionado a partir de la necesidad de desintoxicar y eliminar los bioproductos y toxinas de plantas y bacterias, que luego se extendieron a los fármacos y otros xenobioticos ambientales. La excreción renal desempeña un papel fundamental en la terminación biológica de algunos fármacos, en particular aquellos que tienen volúmenes moleculares pequeños o poseen características polares, tales como grupos funcionales que están completamente ionizados a pH fisiológico. Sin embargo, muchos fármacos no

poseen tales propiedades fisicoquímicas. Las moléculas orgánicas farmacológicamente activas tienden a ser lipófilas y permanecen unidas o solo parcialmente ionizadas a pH fisiológico; están son fácilmente reabsorbidas del filtrado glomerular en la nefrona. Ciertos compuestos lipofílicos a menudo se unen fuertemente a proteínas plasmáticas y pueden que no se filtren con facilidad en el glomérulo. En consecuencia, la mayoría de los medicamentos tendrían una duración de acción prolongada si el cese de su acción dependiera únicamente de la excreción renal.

Un proceso alternativo que puede conducir a la terminación o alteración de la actividad biológica es el metabolismo. En general, los xenobioticos lipofílicos se transforman en productos mas polares y, por tanto, son excretados con mas facilidad. El papel que juega el metabolismo en la inactivación de los fármacos liposolubles puede ser bastante radical, por ejemplo, los barbitúricos lipofílicos como el tiopental y el pentobarbital tendrían semividas extremadamente largas si no fuera por su conversión metabólica a compuestos mas solubles en agua.

Los productos metabólicos a menudo son menos activos farmacodinamicamente que el medicamento original e incluso pueden estar inactivos. Si embargo, algunos productos de biotransformacion tiene una actividad mejorada o propiedades toxicas. Cabe destacar que la síntesis de sustrato endógenos, como la hormonas esteroideas, el colesterol, los congéneres de vitamina D activos y los ácidos biliares implican muchas vías catalizadas por enzimas asociadas en el metabolismo de los xenobioticos. finalmente, las enzimas metabolizadoras de medicamentos se han explotado en el diseño de profarmacos farmacológicamente inactivos que se convierten en moléculas activas en el cuerpo.

¿ DONDE OCURRE LAS BIOTRANSFORMACIONES DE LOS FARMACOS?

Aunque cada tejido tiene alguna capacidad para metabolizar fármacos, el hígado es el órgano principal para esta acción. Otros tejidos que muestran actividad considerable incluyen el tracto gastrointestinal, los pulmones, la piel los riñones y el cerebro. Después de la administración oral, muchos medicamentos (p.ej., el isoproterenol, la meperidina, la pentazocina, la morfina) se absorben intactos desde el intestino delgado y se transportan primero a través del sistema portal hasta el hígado, donde experimentan un metabolismo amplio. Este proceso se llama efecto de primer paso. Algunos medicamentos administrados por vía oral (p.ej., el clonazepam, la clorpromazina, la ciclosporina) se metabolizan mas ampliamente en el intestino que en el hígado, mientras que otros (p.ej., el midazolam) experimentan un metabolismo intestinal significativo (-50 %).por ejemplo, el metabolismo intestinal puede contribuir al efecto global de primer paso, y las personas con una función hepática comprometida pueden depender cada vez mas de dicho

metabolismo intestinal para la eliminación del fármaco. El compromiso del metabolismo intestinal de ciertos medicamentos (p.ej., la felodipina, la ciclosporina) también puede dar como resultado una elevación significativa de sus niveles plasmáticos y de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Los efectos del primer paso pueden limitar la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral (p.ej., la lidocaína) de manera que deben usarse vías de administración alternativas para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticamente efectivos. Además el intestino inferior alberga microorganismos intestinales que son capaces de muchas reacciones de biotransformación. Los fármacos también pueden ser metabolizados por el ácido gástrico (p.ej., la penicilina), por enzimas digestivas (p.ej., los polipeptidos tales como la insulina) o por enzimas en la pared del intestino (p.ej., las catecolaminas simpaticomiméticos).

Aunque la biotransformación del fármaco in vivo puede ocurrir por reacciones químicas espontáneas, no catalizadas, la mayoría de las transformaciones son catalizadas por enzimas celulares específicas. A nivel subcelular, estas enzimas pueden estar localizadas en el retículo endoplasmático, las mitocondrias, el citosol, los lisosomas o incluso en la envoltura nuclear o la membrana plasmática.

INHIBICION DE ENZIMAS

Ciertos sustratos de fármacos inhiben la actividad de la enzima citocromo P450. Los fármacos que contienen el imidazol, como la cimetidina y el ketoconazol se unen estrechamente al hierro hem P450 y reducen eficazmente el metabolismo de los sustratos endógenos (p.ej., la testosterona) u otros fármacos coadministrados a través de la inhibición competitiva. Los antibióticos macrolidos como la troleandomicina, la eritromicina y los derivados de la eritromicina se metabolizan, aparentemente por el CYP3A, a metabolitos que hacen complejo el hierro hem del citocromo P450 y lo vuelven catalíticamente inactivo. Otro compuesto que actúa a través de este mecanismo es el inhibidor de proadifeno (SKF- 525-A, utilizado en investigación)

METABOLISMO DE FARMACOS PRODUCTOS TOXICOS

El metabolismo de los fármacos y otras sustancias químicas extrañas pueden no ser siempre un evento bioquímico inocuo que conduzca a la desintoxicación y eliminación del compuesto. De hecho como se indicó anteriormente, se ha demostrado que varios compuestos se transforman metabólicamente en intermediarios reactivos que son tóxicos

para diversos órganos. Dichas reacciones tóxicas pueden no ser evidentes a niveles bajos de exposición o compuestos originales cuando los mecanismos alternativos de desintoxicación no están sobrecargados o comprometidos y cuando la disponibilidad de cosustratos desintoxicantes endógenos (GSH, ácido glucurónico, sulfato) no está limitada. Sin embargo, cuando estos recursos se agotan, la vía tóxica puede prevalecer, lo que provoca una toxicidad manifiesta de órganos o carcinogénesis. El número de ejemplos específicos de tal toxicidad inducida por fármacos se está expandiendo de forma rápida. Un ejemplo es la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofeno (APAP; el paracetamol) .

RELEVANCIA CLÍNICA DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La dosis y la frecuencia de administración requerida para lograr niveles eficaces de sangre y de tejidos terapéuticos varían en distintos pacientes debido a las diferencias individuales en la distribución del fármaco y sus tasas de metabolismo y eliminación. Estas diferencias están determinadas por factores genéticos y variables no genéticas, como la microbiota intestinal comensal, la edad, el sexo, el tamaño del hígado, la función hepática, el ritmo circadiano, la temperatura corporal y factores nutricionales y ambientales como la exposición concomitante a inductores/inhibidores del metabolismo de los fármacos.

CONCLUSIÓN

Concluimos con este ensayo con fines de dar a conocer la relación entre las dosis, la concentración del fármaco y los efectos, ya que le permite al clínico tener en cuenta las diversas características patológicas y fisiológicas de un paciente en particular que lo hacen a él o ella diferente del individuo promedio en la respuesta de un fármaco. La importancia de la farmacocinética y la farmacodinámica en el cuidado del paciente descansa sobre la mejora de los beneficios terapéuticos y la reducción de la toxicidad que se puede lograr con la aplicación de estos principios .

Farmacocinéticos (dosis- concentración), farmacodinámicos (concentración efecto)

REFERENCIA BIBLOGRAFICA.

LIBRO:

EDITADO POR :BERTRAM G. KATZUNG, MD, PhD BOOKMEDICOS.ORG

FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA

14ª EDICION LANGE