



Nombre de alumnos:

Lilly Divany Alvarado González

Nombre del profesor:

Claudia Figueroa

Nombre del trabajo:

Ensayo de la dosificación racional

Materia:

Farmacología

Grado:

3

Grupo:

B



La dosificación racional y el curso de tiempo de la acción del fármaco

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 todo el valor predictivo. Tiempo de muestras para medición de concentración

La información sobre la tasa y el grado de la absorción del fármaco en un paciente en particular raramente es de gran importancia clínica. La absorción por lo general ocurre durante las primeras dos horas después de una dosis de un 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 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, porque 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. Las 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 aminos glucósidos se distribuyen con rapidez, pero todavía es prudente esperar 1 hora después de administrar la dosis antes de tomar una muestra.

Predicciones iniciales del volumen de distribución y aclaramiento

A. Volumen de distribución

El volumen de distribución se calcula comúnmente para un paciente en particular usando el peso corporal (se asume el peso corporal de 70 kg para los valores en el cuadro 3-1). Si un 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 calculados sus volúmenes de la masa libre de grasas (ffm, fat-free mass) como se muestra a continuación. El peso corporal total (wt, body weight) está en kilogramos y la altura (htm) está en metros:

Para mujeres: ffm (kg) =

$$37.99 \times \text{htm}^2 \times \text{wt}$$

$$35.98 \times \text{htm}^2 + \text{wt} = (14a)$$

Para hombres: ffm (kg) =

$$42.92 \times \text{htm}^2 \times \text{wt}$$

$$30.93 \times \text{htm}^2 + \text{wt} = (14b)$$

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, calculada de la medición de un único suero de creatinina y la tasa de producción de creatinina prevista. La tasa de producción de creatinina pronosticada en las mujeres es 85% del valor calculado porque tienen una masa muscular más 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.

Revisión de estimados individuales del volumen de distribución y aclaramiento

El sentido común de acercamiento a la interpretación de concentraciones de fármaco compara predicciones de parámetros farmacocinéticos y concentraciones esperadas para valores medidos. Si las concentraciones medidas se diferencian en más de 20% de los valores pronosticados, las estimaciones revisadas de v o cl para ese paciente deben ser calculadas usando la ecuación (1) o la ecuación (2). Si el cambio calculado 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 dosificación deberían ser críticamente examinadas.

Biotransformación de fármaco

los seres humanos están expuestos diariamente a una amplia variedad de compuestos extraños llamados xenobioticos, sustancias que se absorben en los pulmones o la piel o, más comúnmente, ingeridas involuntariamente como compuestos presentes en los alimentos y las bebidas o deliberadamente como fármacos con fines terapéuticos o "recreativos". La exposición a xenobioticos ambientales puede ser inadvertida y accidental o, cuando están presentes como componentes del aire, el agua y los alimentos, inevitables. Algunos xenobioticos son inocuos, pero muchos pueden provocar respuestas biológicas.

Enzimas p450 del hígado humano

Los conjuntos de genes combinados con análisis de inmunoblot de preparaciones microfónicas, así como el uso de marcadores funcionales relativamente selectivos e inhibidores selectivos de p450, han identificado numerosas isomorfias de p450 (cyp: 1a2, 2a6, 2b6, 2c8, 2c9, 2c18, 2c19, 2d6, 2e1, 3a4, 3a5, 4a11 y 7) en el hígado humano. De estas, cyp1a2, cyp2a6, cyp2b6, cyp2c9, cyp2d6, cyp2e1 y cyp3a4 parecen ser las formas más importantes, que representan aproximadamente 15, 4, 1, 20, 5, 10 y 30%, respectivamente, del contenido total de p450 hepático humano. Juntas, son responsables de catalizar la mayor parte del fármaco hepático y el metabolismo xenobiotico.

Inducción enzimática

Algunos de los fármacos de sustrato p450 químicamente diferentes, en la administración repetida, inducen la expresión de p450 aumentando la velocidad de su síntesis o reduciendo su tasa de degradación.

Los químicos y contaminantes ambientales también son capaces de inducir las enzimas p450. Se conoce que la exposición al venzo pireno y otros hidrocarburos aromáticos poli cíclicos, que están presentes en el humo del tabaco, la carne asada al carbón y otros productos de pirolisis orgánica, induce enzimas cyp1a y altera las tasas de metabolismo del fármaco.

Inhibición 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 coadministrador a través de la inhibición competitiva.

Reacciones de fase II

Los fármacos originales o sus metabolitos de fase i que contienen grupos químicos adecuados se someten a menudo a reacciones de acoplamiento o conjugación con una sustancia endógena para producir conjugados de fármacos.

La formación de un conjugado involucra intermediarios de alta energía y enzimas de transferencia específicas. Dichas enzimas (transferasas) pueden localizarse en micro somas o en el cito sol.

Metabolismo de fármacos a productos tóxicos.

El metabolismo de los fármacos y otras sustancias químicas extrañas puede 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 toxicas pueden no ser evidentes a niveles bajos de exposición a compuestos originales cuando los mecanismos alternativos de desintoxicación no están aún sobrecargados o comprometidos y cuando la disponibilidad de sustratos desintoxicantes endógenos (gsh, ácido glucuronico, sulfato) no está limitada.

Relevancia clínica del metabolismo de los fármacos.

la dosis y la frecuencia de administración requeridas para lograr niveles eficaces de sangre y tejidos terapéuticos varían en distintos pacientes debido a las diferencias individuales en la distribución del fármaco y sus tasas de metabolismo y eliminación.

Diferencias individuales

Las diferencias individuales en la tasa metabólica dependen de la naturaleza del medicamento en sí. Por tanto, dentro de la misma población, los niveles plasmáticos en estado estable pueden reflejar una variación de 30 veces en el metabolismo de un fármaco y solo una variación doble en el metabolismo de otro.

Factores genéticos

Los factores genéticos que influyen en los niveles de enzimas explican algunas de estas diferencias, dando lugar a “polimorfismos genéticos” en el metabolismo de los fármacos. Los primeros ejemplos de fármacos que se encontraron sujetos a polimorfismos genéticos fueron el relajante muscular succinilcolina, el fármaco antituberculoso isoniazida y la anticoagulante parafina.