

Ejemplos resueltos del capítulo 13 (volumen I)

Ejemplo 1

Considere un modelo de cadena metabólica como el mostrado en la figura 13.3, siendo los valores de las constantes de velocidad los siguientes (todos en 1/hora): $k_{10} = 0,02$; $k_{12} = 0,07$; $k_{20} = 0,005$; $k_{23} = 0,035$; $k_{30} = 0,25$. Calcular las cantidades medias de fármaco, metabolito intermedio y metabolito final en estado estacionario, así como las concentraciones medias de fármaco y metabolito intermedio cuando la dosificación del fármaco es de 100 mmol cada 8 horas. Los volúmenes aparentes de distribución del fármaco y del metabolito intermedio son 25 y 75 l, respectivamente.

Solución

La matriz de tiempos de residencia es:

$$\mathbf{T}_R = - \begin{pmatrix} -(0,02+0,07) & 0 & 0 \\ 0,07 & -(0,005+0,035) & 0 \\ 0 & 0,035 & -0,25 \end{pmatrix}^{-1} = \begin{pmatrix} 11,11 & 0 & 0 \\ 19,44 & 25,0 & 0 \\ 2,722 & 3,5 & 4,0 \end{pmatrix}$$

y las cantidades medias en estado estacionario:

$$\begin{pmatrix} \bar{x}_{1,SS} \\ \bar{x}_{2,SS} \\ \bar{x}_{3,SS} \end{pmatrix} = \frac{1}{8} \begin{pmatrix} 11,11 & 0 & 0 \\ 19,44 & 25,0 & 0 \\ 2,722 & 3,5 & 4,0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 100 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 138,9 \\ 243,0 \\ 34,03 \end{pmatrix}$$

Las concentraciones medias de fármaco y de metabolito en estado estacionario son:

$$\bar{c}_p = \frac{138,9 \mu\text{mol}}{25 \text{ l}} = 5,56 \mu\text{mol/l} \quad \bar{c}_{M1} = \frac{243 \mu\text{mol}}{75 \text{ l}} = 3,24 \mu\text{mol/l}$$

Obsérvese que mientras el fármaco apenas se acumula (138,9 mmol frente a una dosis de 100 mmol), la acumulación del metabolito intermedio es notable (casi dos veces y media la dosis administrada). Sin embargo este hecho no queda reflejado por las concentraciones medias de fármaco y metabolito intermedio, 5,56 y 3,24 mg/l respectivamente, debido a los diferentes volúmenes aparentes de distribución.

Ejemplo 2

De un fármaco en investigación se sabe que se elimina al menos formando un metabolito intermedio (M1) mediante un proceso de O-desmetilación; este metabolito se excreta por la orina parte en forma inalterada y parte como sulfato y como glucurónido. Tras la administración de 500 μmol por vía i.v. tipo bolus a un individuo se obtuvieron los siguientes resultados (AUC , área bajo la curva de niveles plasmáticos-tiempo; k , constante de velocidad de eliminación).

- Fármaco: $AUC = 111,1 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$; $k = 0,1125 \text{ h}^{-1}$; cantidad total de fármaco excretado por la orina de forma inalterada: $150 \mu\text{mol}$.
- Metabolito M1: $AUC = 22,22 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$; $k = 0,0750 \text{ h}^{-1}$; cantidad total de metabolito inalterado excretado por la orina: $40 \mu\text{mol}$; cantidad total de metabolito en forma conjugada excretado por la orina: $160 \mu\text{mol}$.

En otro ensayo realizado en el mismo individuo se determinó que el aclaramiento plasmático del metabolito M1 es igual a $9,0 \text{ l/h}$ y el volumen aparente de distribución 120 l .

Obtener los aclaramientos del fármaco y del metabolito intermedio, los respectivos volúmenes aparentes de distribución y funciones que describen las curvas de niveles plasmáticos-tiempo.

Solución

De la dosis administrada, $500 \mu\text{mol}$, sólo se han recuperado por la orina $150 \mu\text{mol}$ en forma inalterada, $40 \mu\text{mol}$ en forma de metabolito intermedio y $160 \mu\text{mol}$ como derivado glucurónico, totalizando $350 \mu\text{mol}$. El destino de los $150 \mu\text{mol}$ remanente es desconocido.

Aclaramiento total (plasmático) del fármaco:

$$CL = \frac{500 \mu\text{mol}}{111,1 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}} = 4,50 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$$

Aclaramiento renal del fármaco:

$$CL_R = f_E CL = \frac{150 \mu\text{mol}}{500 \mu\text{mol}} 4,50 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} = 1,35 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$$

Gracias a que es conocido el aclaramiento plasmático del metabolito podemos calcular la cantidad que se ha formado a partir del medicamento y calcular su aclaramiento:

$$9,0 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} \times 22,22 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h} \approx 200,0 \mu\text{mol}$$

$$CL_M = \frac{200 \mu\text{mol}}{500 \mu\text{mol}} 4,50 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} = 1,80 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$$

Constante de velocidad de metabolización del fármaco:

$$k_{12} = \frac{1,80 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}}{4,50 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}} 0,1125 \text{ h}^{-1} = 0,0450 \text{ h}^{-1}$$

Aplicando el criterio de aditividad del aclaramiento calculamos el aclaramiento de procesos de eliminación del fármaco no identificados:

$$CL_{NR} = 4,50 - (1,35 + 1,80) = 1,35 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$$

La cantidad de metabolito intermedio (M1) formado es $200 \mu\text{mol}$; $40 \mu\text{mol}$ se recogen en forma inalterada y $160 \mu\text{mol}$ en forma de glucurónico, por lo que concluimos que M1 sólo tiene dos mecanismos de eliminación, excreción renal y transformación a glucurónico. El aclaramiento de M1 es $9,0 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$ (dato del problema), por lo que los aclaramientos renal y metabólico de M1 son:

$$CL_R^{(M1)} = \frac{40 \mu\text{mol}}{200 \mu\text{mol}} 9,0 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} = 1,8 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} \quad CL_M^{(M1)} = \frac{160 \mu\text{mol}}{200 \mu\text{mol}} 9,0 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} = 7,2 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}$$

El problema no incluye datos para estimar los parámetros farmacocinéticos del segundo metabolito.

Conocidos los aclaramientos del fármaco y del metabolito M1 y sus respectivas constantes de velocidad de eliminación podemos calcular los volúmenes aparentes de distribución:

$$V = \frac{4,50 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}}{0,1125 \text{ h}^{-1}} = 40,01 \quad V_{M1} = \frac{9,0 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1}}{0,0750 \text{ h}^{-1}} = 120,01$$

Las funciones que describen las curvas de niveles plasmáticos – tiempo para el fármaco y el metabolito son:

$$c_p = \frac{500}{40} e^{-0,1125t}$$

$$c_p^{(M1)} = \frac{500}{120} \frac{0,0450}{0,1125 - 0,0750} (e^{-0,0750t} - e^{-0,1125t})$$

Obsérvese que $k_{11} > k_{22}$ y por lo tanto el metabolito M1 no presenta vida media aparente.