

Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica



VOLUMEN DE DISTRIBUCION

Es el volumen teórico en el cuál se repartiría el fármaco para alcanzar las concentraciones plasmáticas observadas

Compartimientos acuosos

Organismo

Parte no acuosa (40%)

Agua corporal
(60%)

Líquido
intracelular
(2/3)

Líquido
Extracelular
(1/3)

Agua plasmática
4,5%

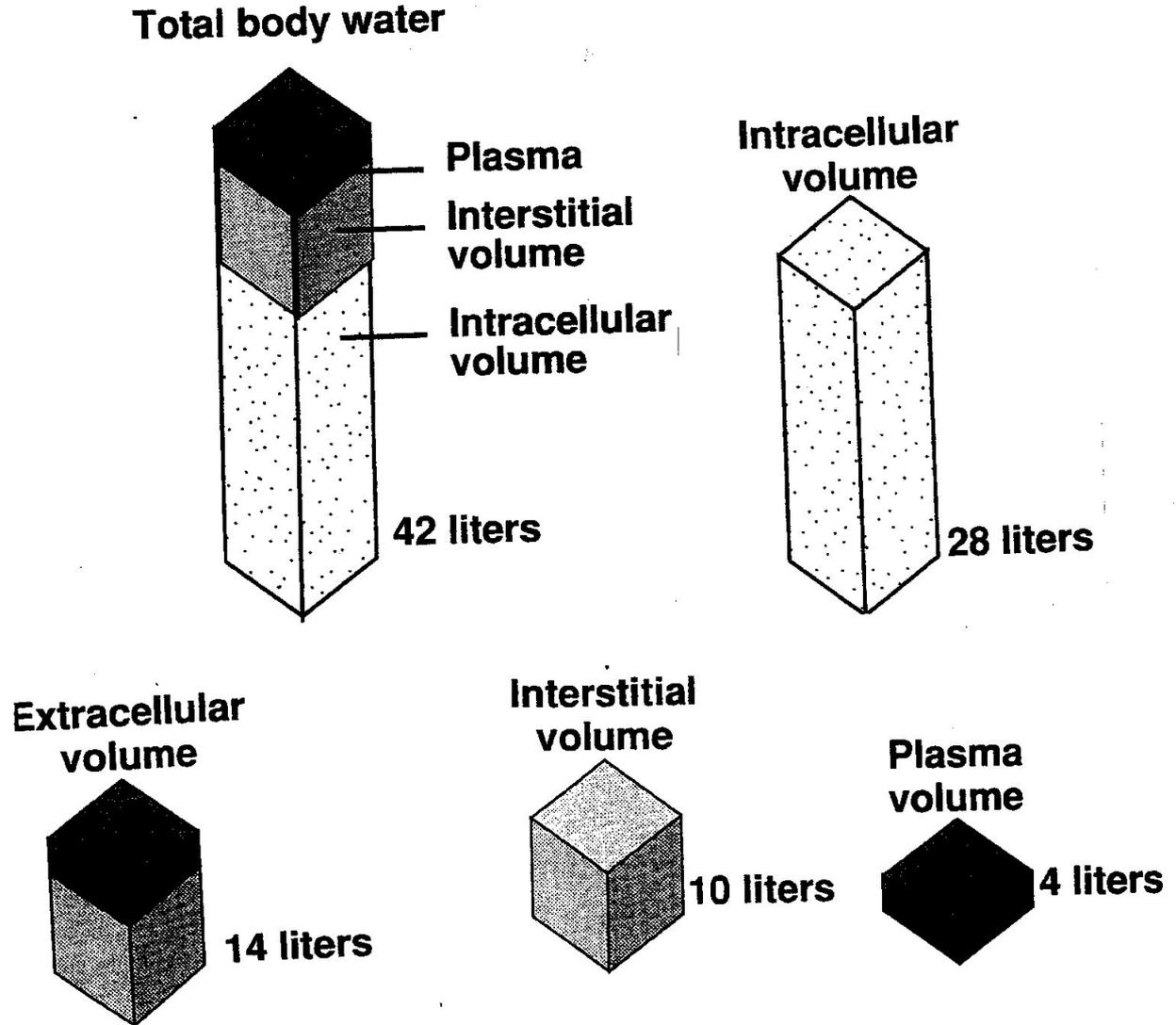
Agua intersticial
9%

Agua transcelular
2,5%

Agua intracelular
33%

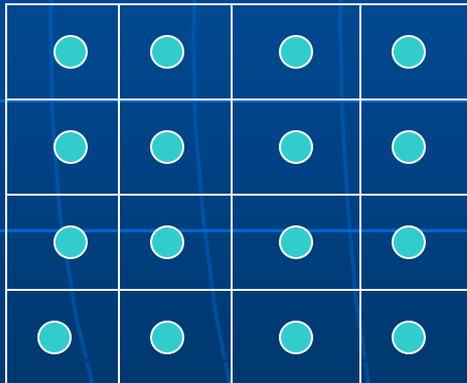
Agua inaccesible
11%

Fluidos del organismo



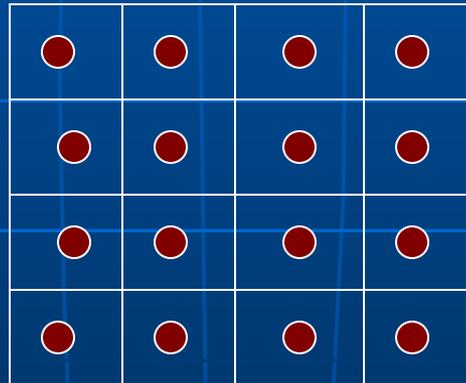
Volumen de recipientes

Sustancia A



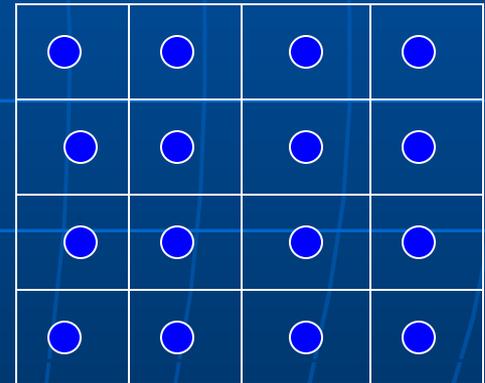
V= 16 l

Sustancia B



V= 16 l

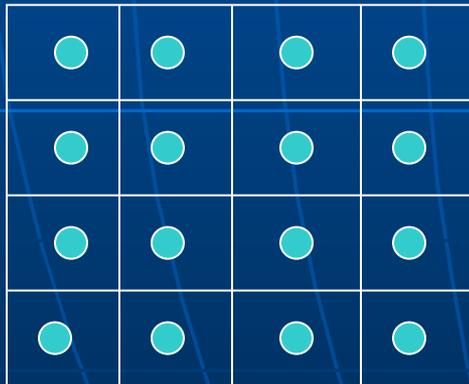
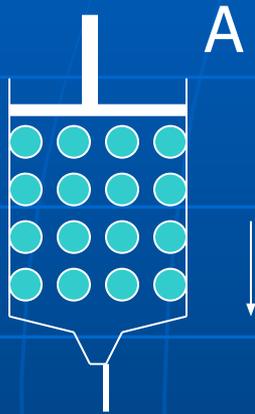
Sustancia C



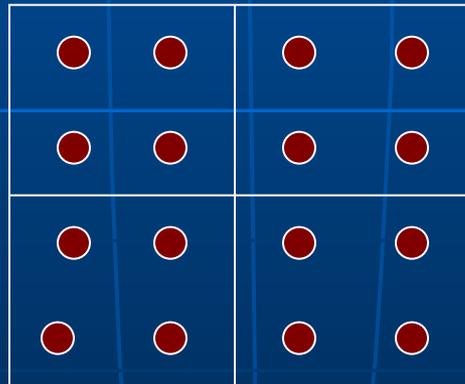
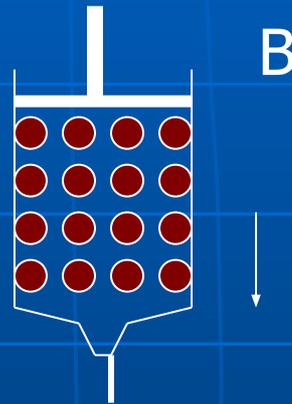
V= 16 l

1 mg/l

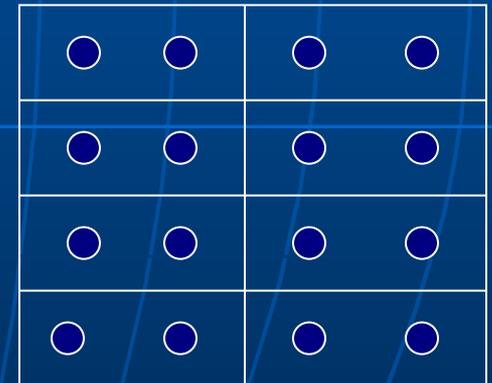
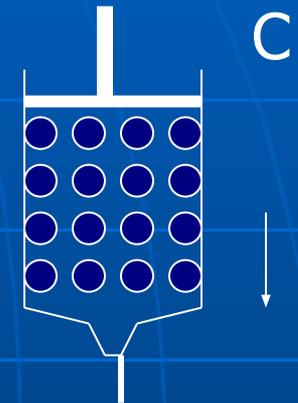
Volumen compartimientos



1 mg/ml



4 mg/ml



2 mg/ml

Distribución de los fármacos

- Los fármacos se distribuyen en los fluidos biológicos y tejidos en función de:
 - Características físico – químicas
 - pka
 - Coeficiente reparto agua/lípidos
 - Unión a materiales biológicos
 - pH del medio

Unión del fármaco a las proteínas plasmáticas

Transporte de un fármaco en la sangre

- Disuelto en el plasma: fracción libre
- Fijado a las proteínas plasmáticas: fracción unida
- Unido a las células sanguíneas (hematíes)

Proteínas fijadoras de fármacos

- ALBUMINA
 - Sitio I (tipo warfarina)
 - Sitio II (tipo diazepam)
- ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA (AGA) u OROSOMUCOIDE
- GAMMAGLOBULINAS (GG)
- LIPOPROTEINAS (LPs)

Unión de los fármacos tipo ácido débil

- Proteína transportadora: albúmina
- Unión: reversible
- Afinidad: elevada
- N° sitios de unión: bajo
- Posibilidad de saturación
- Probabilidad de interacciones
- Ejemplos: AO, AINEs, diuréticos, HO, barbitúricos, hipocolesterolemiantes

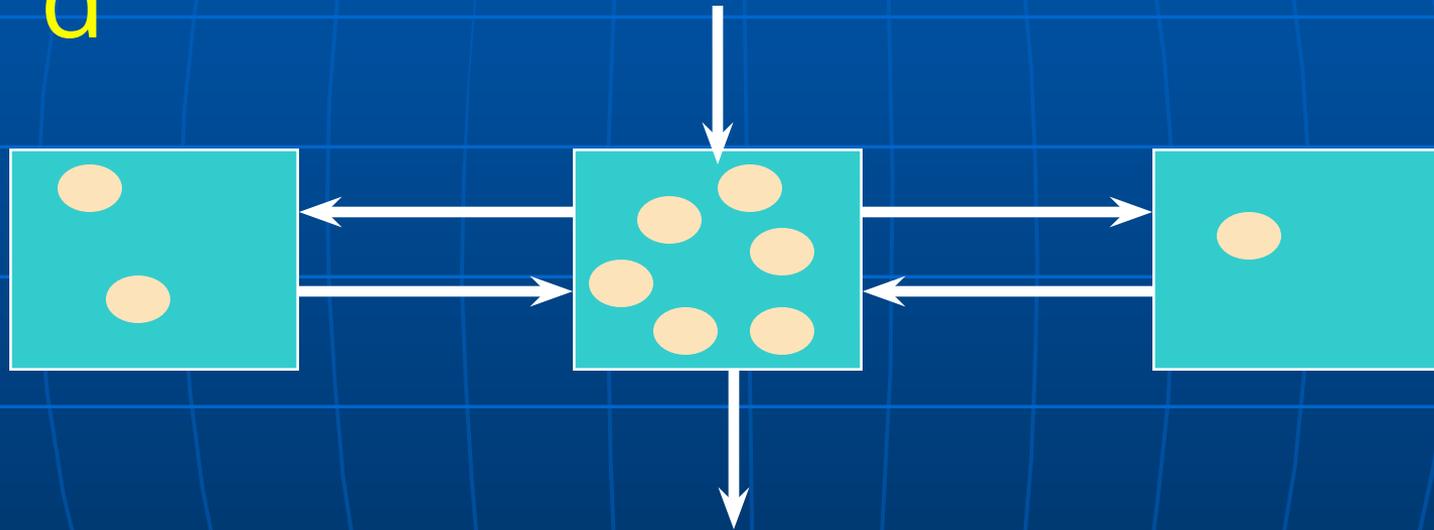
Unión de los fármacos tipo base débil

- Proteína transportadora: LPs, AGA, GG
- Unión: reversible
- Afinidad: baja
- N° sitios de unión: elevado
- Poca posibilidad de saturación
- Poca probabilidad de interacciones
- Ejemplos: Betabloqueantes, antidepresivos, quinidina

División de los fármacos según su V_d

Fármacos con bajo

V_d Quedan confinados al compartimento central



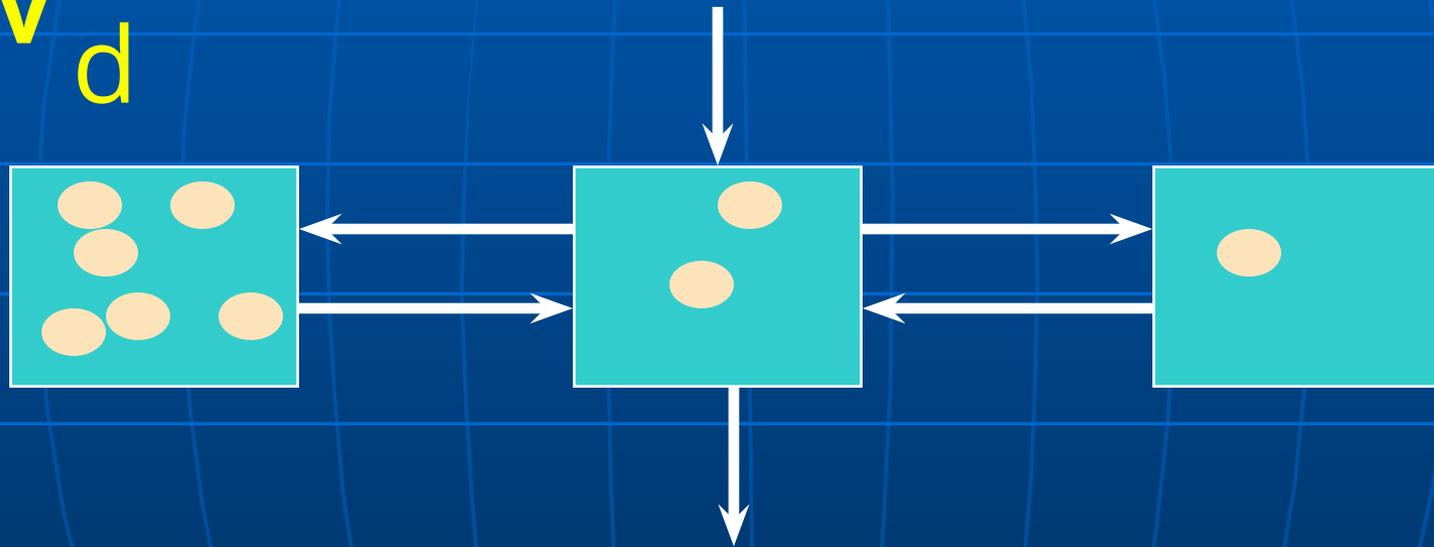
Ejemplos

- Gentamicina
 - Muy buena solubilidad acuosa
 - Muy poca solubilidad en lípidos

Gentamicina permanece en sangre y en agua corporal

Fármacos con alto

V_d



Alta unión a tejidos

TABLA 1.16. Valores del volumen de distribución de algunos fármacos

Volumen de distribución	Fármacos	Unión a proteínas
< 10 l (0,5 l/kg)	Ácido acetilsalicílico	50-70
	Carbenoxolona	98
	Clofibrato	97
	Naproxeno	97
	Probenecida	90
	Tolbutamida	95
	Warfarina	97
Entre 10 y 50 l (0,15-0,75 l/kg)	Ácido nalidíxico	90
	Ácido valproico	85
	Amoxicilina	20
	Clordiazepóxido	90
	Eritromicina	80-90
	Furosemida	95
	Gentamicina	20-30
	Hidralazina	87
	Indometacina	95
	Penicilina G	40-60
	Teofilina	20-50
Entre 50 y 200 l (0,75-3 l/kg)	Acebutolol	30-40
	Diazepam	95
	Fenitoína	90
	Fenobarbital	40-60
	Lidocaína	60-65
	Litio	0
	Morfina	20-35
	Oxazepam	87
	Paracetamol	20-40
	Pindolol	40-55
	Procainamida	15
Quinidina	90	
Entre 200 y 1 000 l (3-15 l/kg)	Alprenolol	85
	Pentazocina	55-75
	Petidina	45-65
	Propranolol	93
Entre 1 000 y 5 000 l (15-75 l/kg)	Clorpromazina	95
	Desipramina	75-90
	Haloperidol	92
	Imipramina	85-90
	Nortriptilina	90-95
	Ouabaína	10-20
> 5 000 l (75 l/kg)	Cloroquina Quinacrina	

Valores del Vd para algunos fármacos

Vd aparente de algunos fármacos

Fármaco	Vd (l/kg)	Vd(l) (70kg)
Warfarina	0,11	7
Gentamicina	0,25	18
Digoxina	8	560
Cloroquina	235	18450

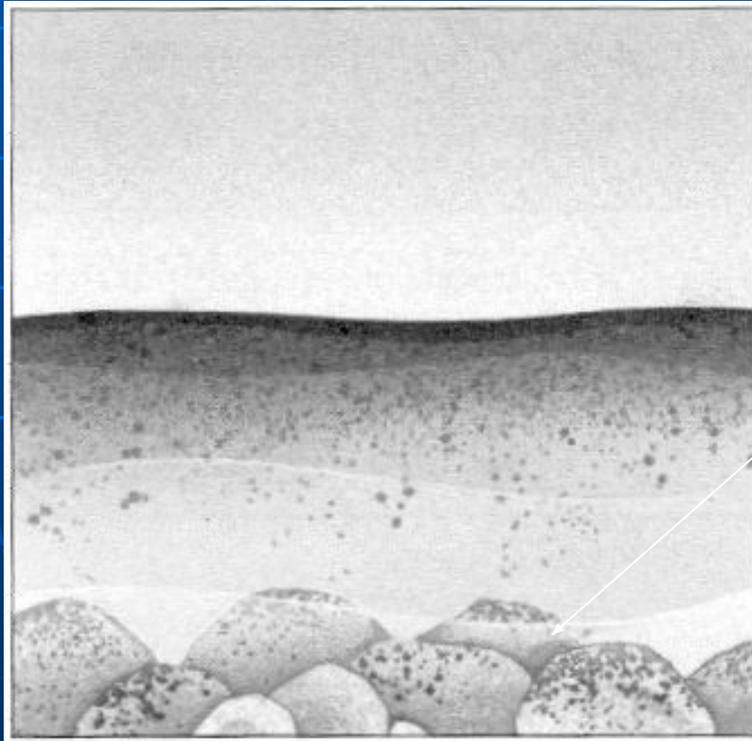
Volumen de agua de una charca



$$\text{Concentracion} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Volumen}}$$

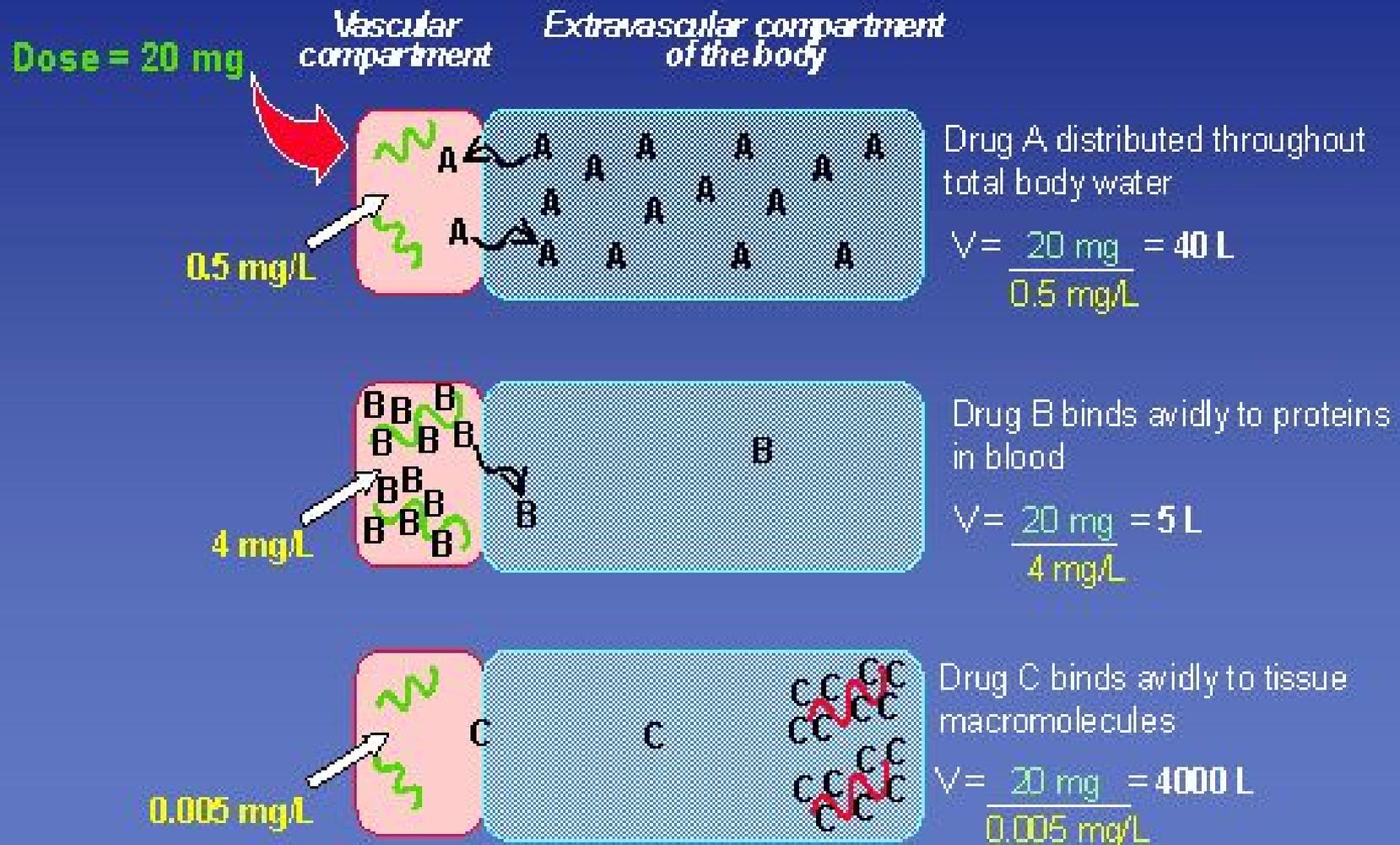
$$\text{Volumen} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Concentracion}} = \frac{50000 \text{ mg}}{0,01 \text{ mg/ml}} = 500 \text{ litros}$$

El efecto de las rocas



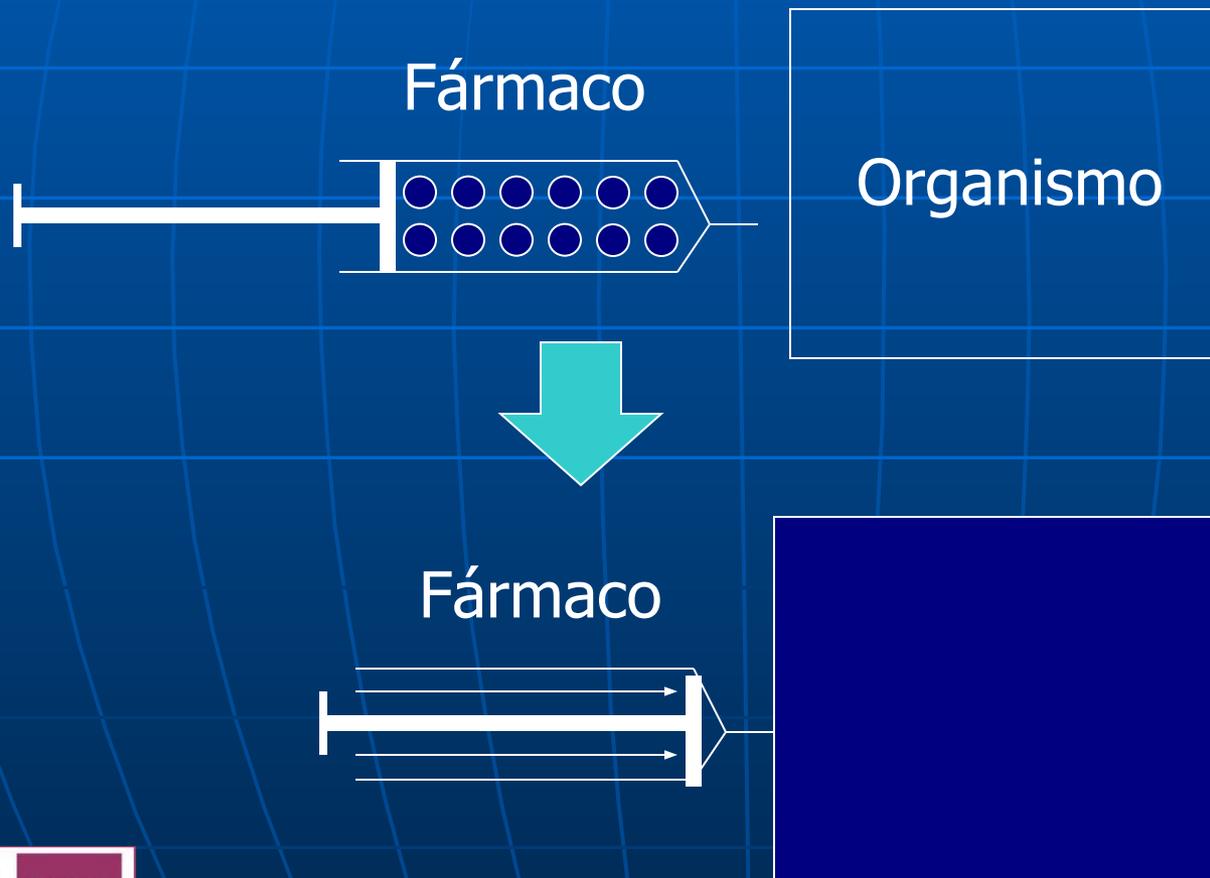
El colorante se fija a las rocas del fondo, disminuyendo la concentración del colorante en el agua

Apparent Volume of Distribution



Volumen de distribución y modelos farmacocinéticos

Modelo monocompartimental



Concepto importante

- En el organismo, la eliminación de una dosis de un fármaco ocurre desde el primer momento tras la administración. Por lo tanto, la dosis del fármaco coincide con la cantidad administrada en un solo momento, inmediatamente posterior a dar el fármaco

Expresión matemática del Vd

$$V_d = \frac{Q}{C}$$

Cantidad fármaco
en el organismo

Concentración
fármaco en
plasma

Q y C deben
determinarse en el
mismo tiempo

Eliminación de primer orden modelo monocompartimental

T=0

T=1

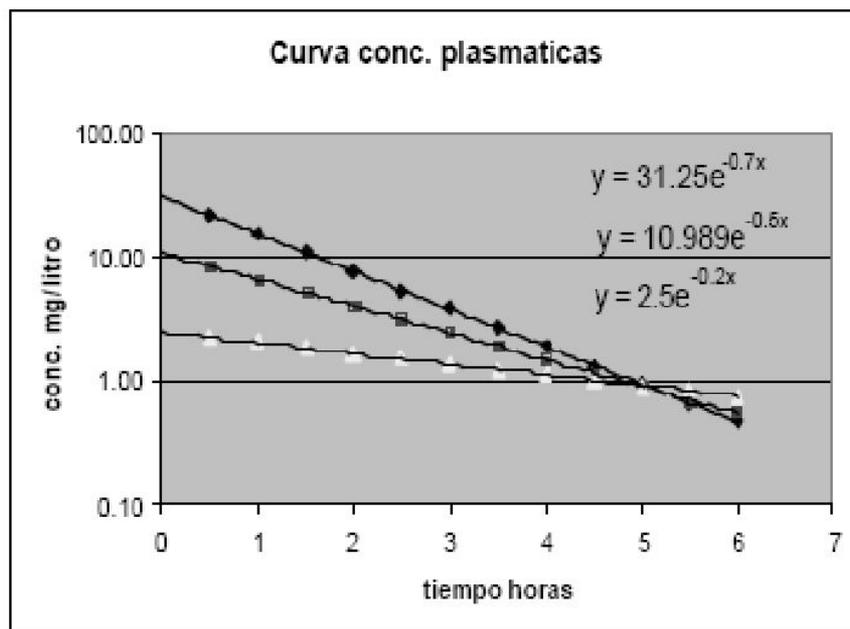
T=3

T=6

T=9

T=12

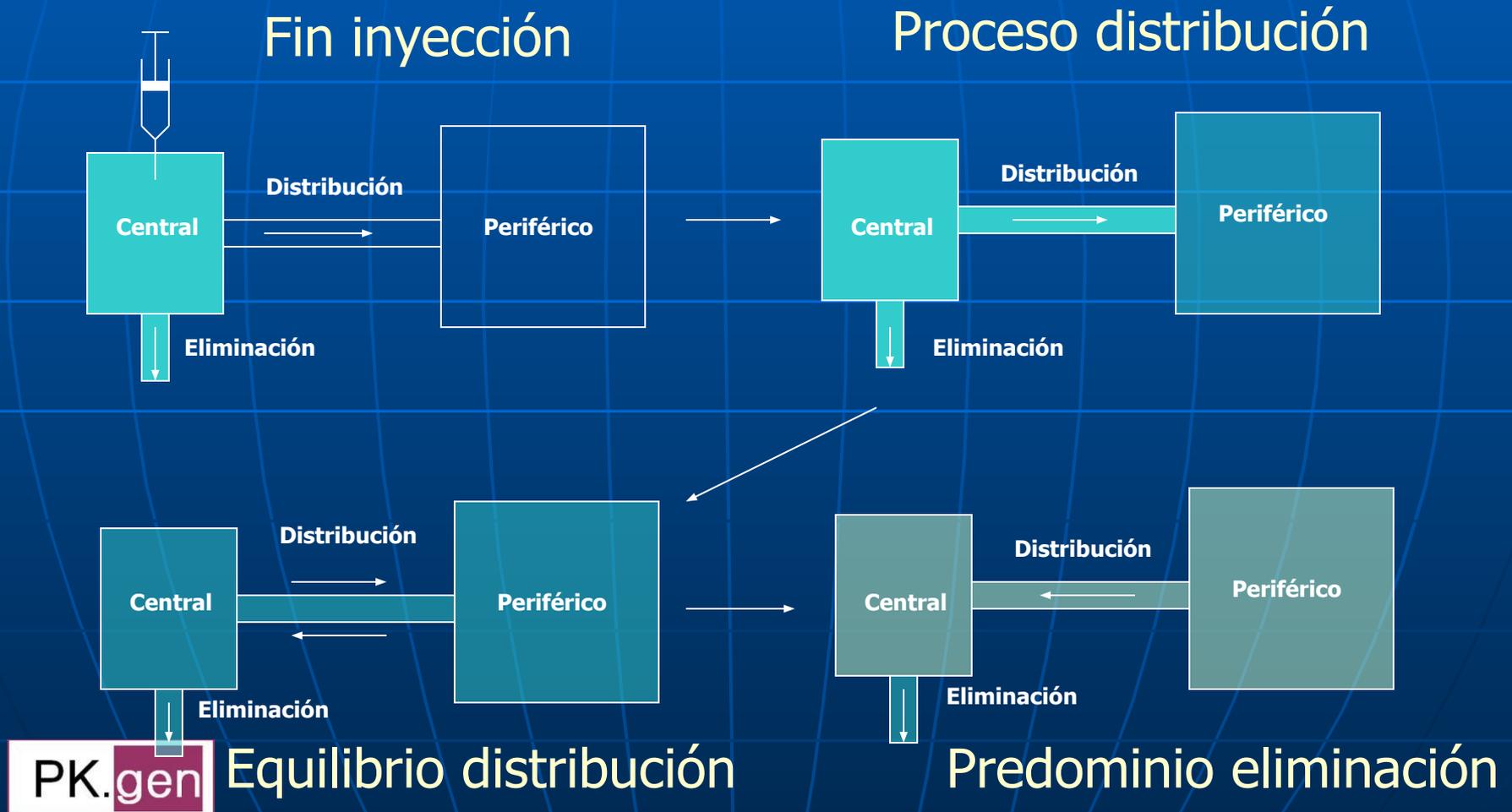
Cálculo del Vd - monocompartimental



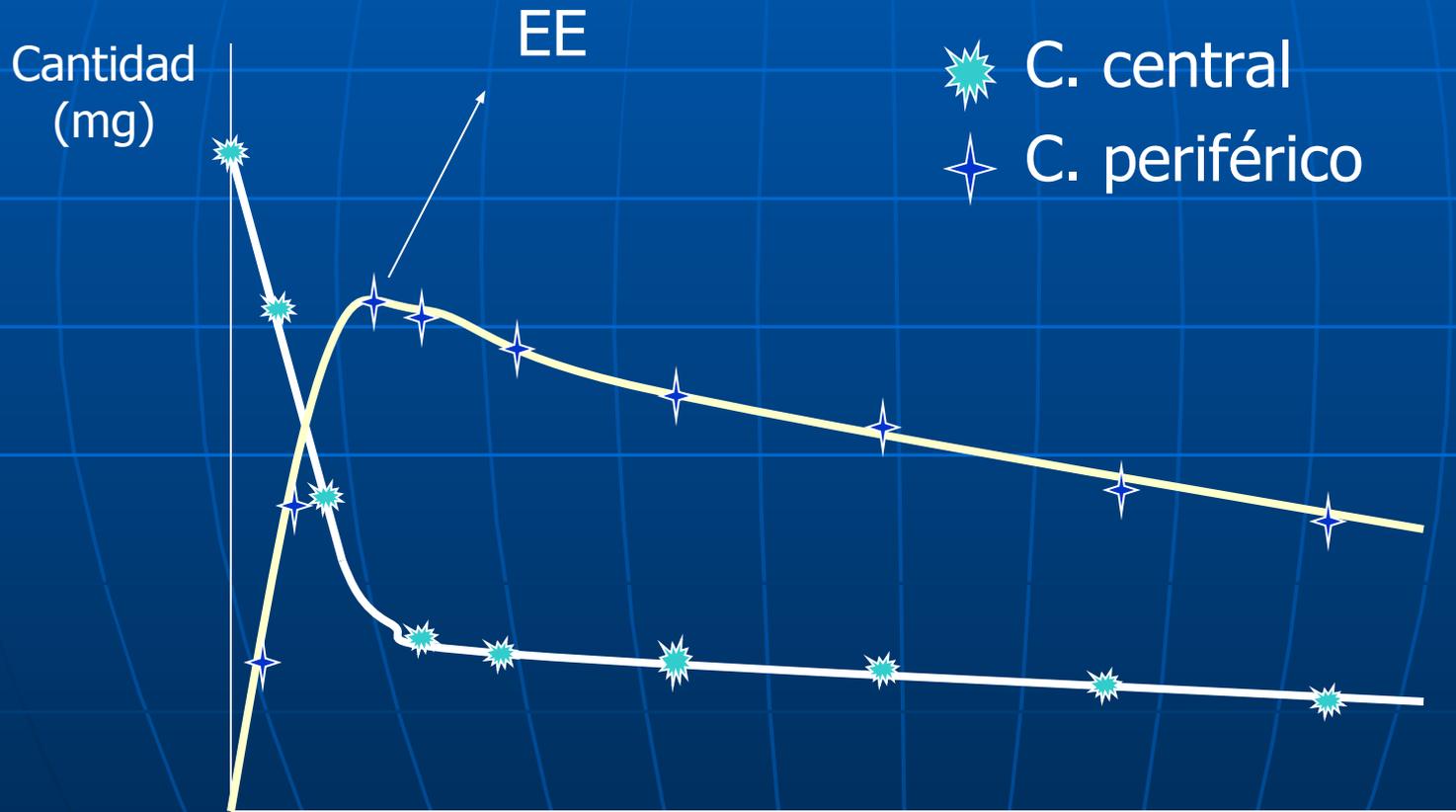
		horas	C1mg/L	C2mg/l	C3mg/L
D mg	100	0.5	22.02	8.56	2.26
Vd1Litros	3.2	1	15.52	6.67	2.05
Vd2Litros	9.1	1.5	10.94	5.19	1.85
Vd3Litros	40	2	7.71	4.04	1.68
kel1 h-1	0.7	2.5	5.43	3.15	1.52
kel 2 h-1	0.5	3	3.83	2.45	1.37
kel 3 h-1	0.2	3.5	2.70	1.91	1.24
		4	1.90	1.49	1.12
		4.5	1.34	1.16	1.02
		5	0.94	0.90	0.92
		5.5	0.66	0.70	0.83
		6	0.47	0.55	0.75

$$Vd = \frac{D}{C_0} \quad Vd1 = \frac{100mg}{31.25mg/L} = 3.2L \quad Vd2 = \frac{100mg}{10.99mg/L} = 9.1L \quad Vd1 = \frac{100mg}{2.5mg/L} = 40L$$

Cronología del modelo bicompartimental



Evolución del fármaco en los dos compartimientos



Volumen compartimientos

Central

$$V_c = \frac{Q}{C}$$

Periférico

$$V_p = \frac{K_{12}}{K_{21}} * V_c$$

Total

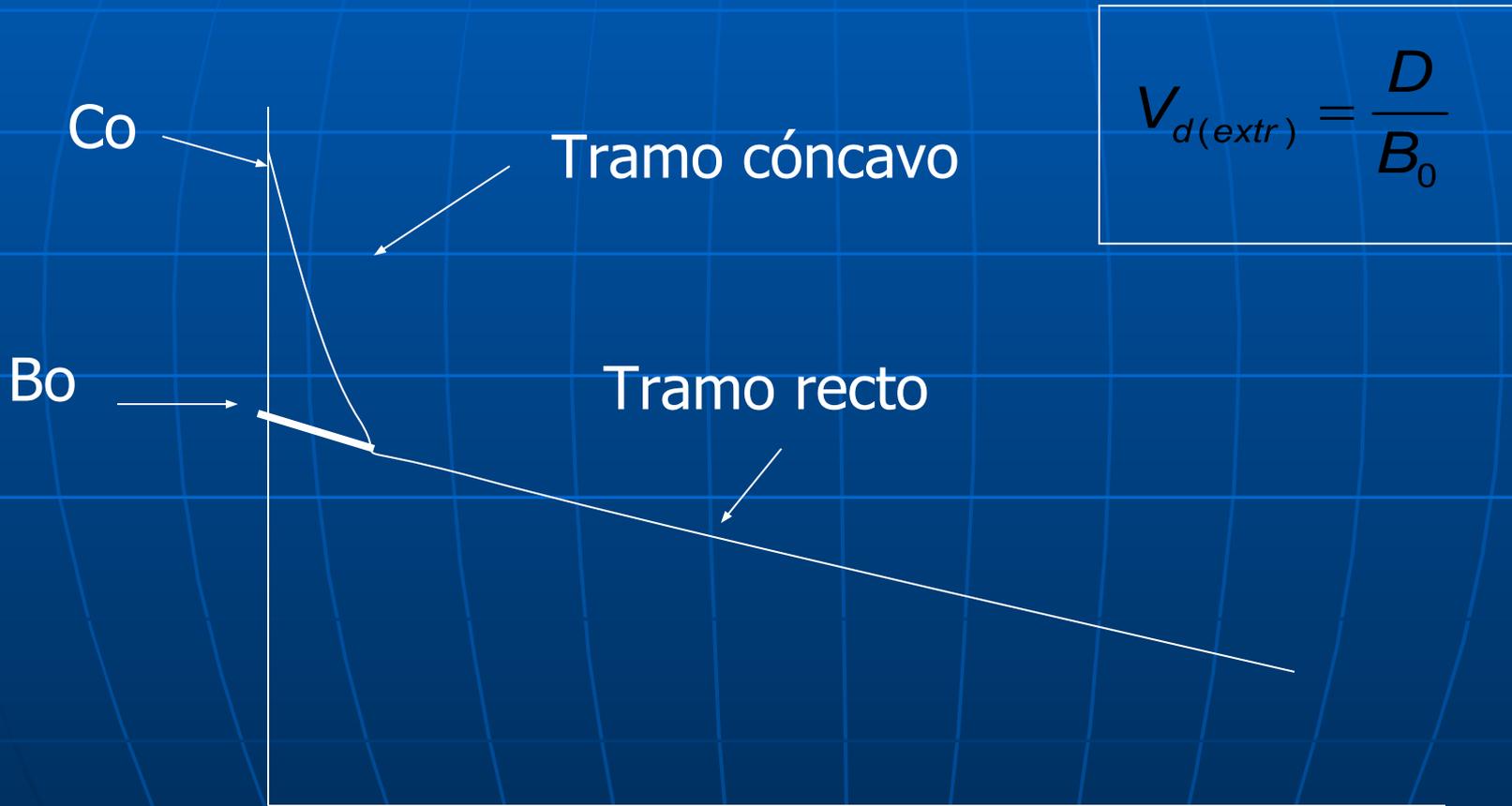
$$V_d = V_c + V_p = V_c + \frac{K_{12}}{K_{21}} * V_c$$

Vd en estado equilibrio estacionario Vd (ee)

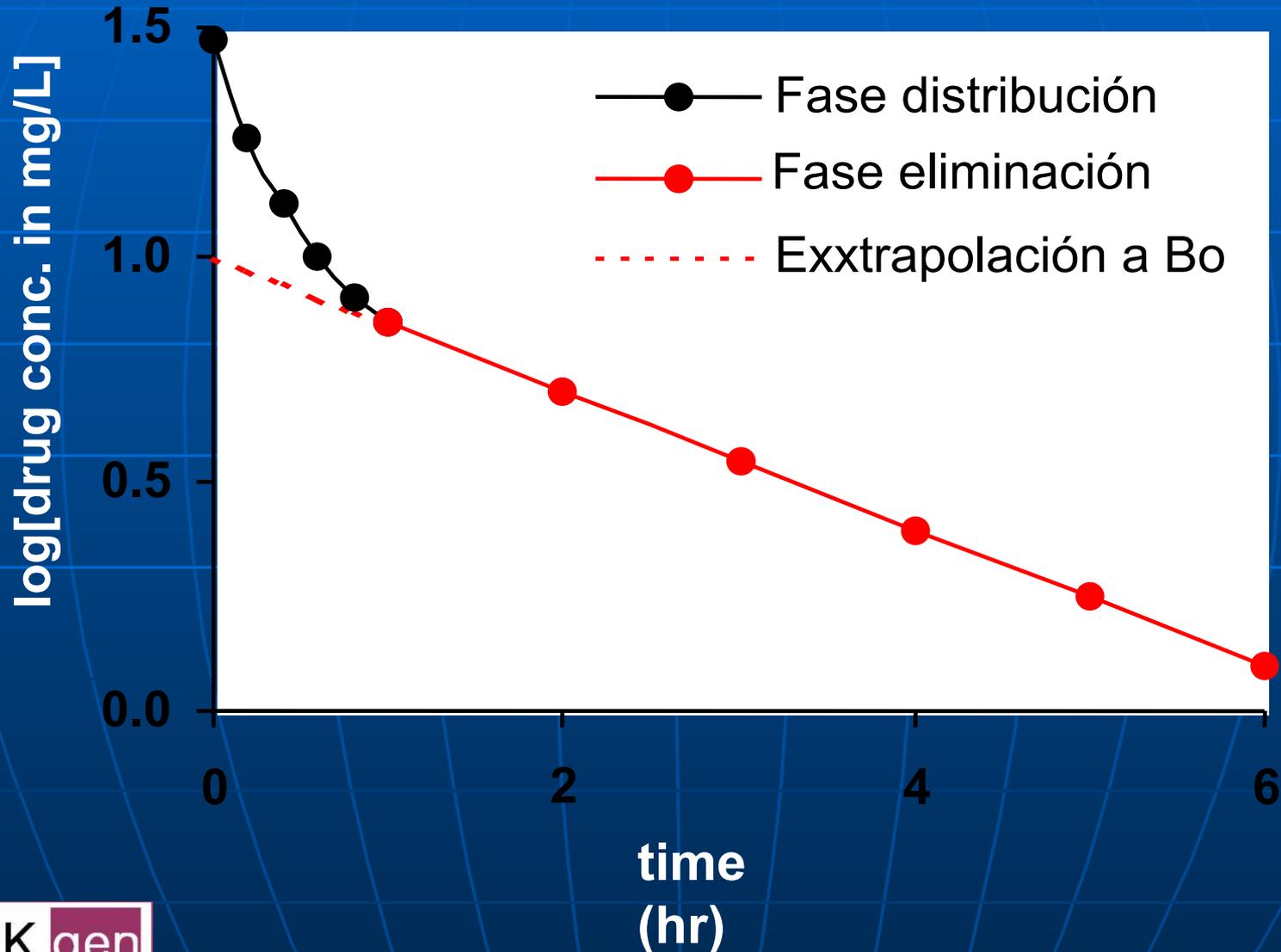
$$V_d = V_c + V_p = V_c + \frac{K_{12}}{K_{21}} * V_c \Rightarrow$$

$$\Rightarrow V_{d(ee)} = V_c * \left[1 + \left(\frac{K_{12}}{K_{21}} \right) \right]$$

Vd extrapolado



Concentración inicial después de administración i.v.



Calculo de Vd extrapolado

$$Vd = \text{dosis}/Bo$$

Se administraron 50 mg i.v.

$\text{Log}[Bo] = 1.0$, $Bo = 10 \text{ mg/L}$

$Vd = \text{dosis}/Bo = 50 \text{ mg}/(10 \text{ mg/L}) = 5 \text{ L}$

Vd área

$$AUC_0^\infty = \frac{C_0}{K_e} \Rightarrow AUC_{fase\beta} = \frac{B_0}{\beta} \Rightarrow$$
$$\Rightarrow B_0 = \beta * AUC_{fase\beta}$$

$$V_{d(extr)} = \frac{D}{B_0}$$

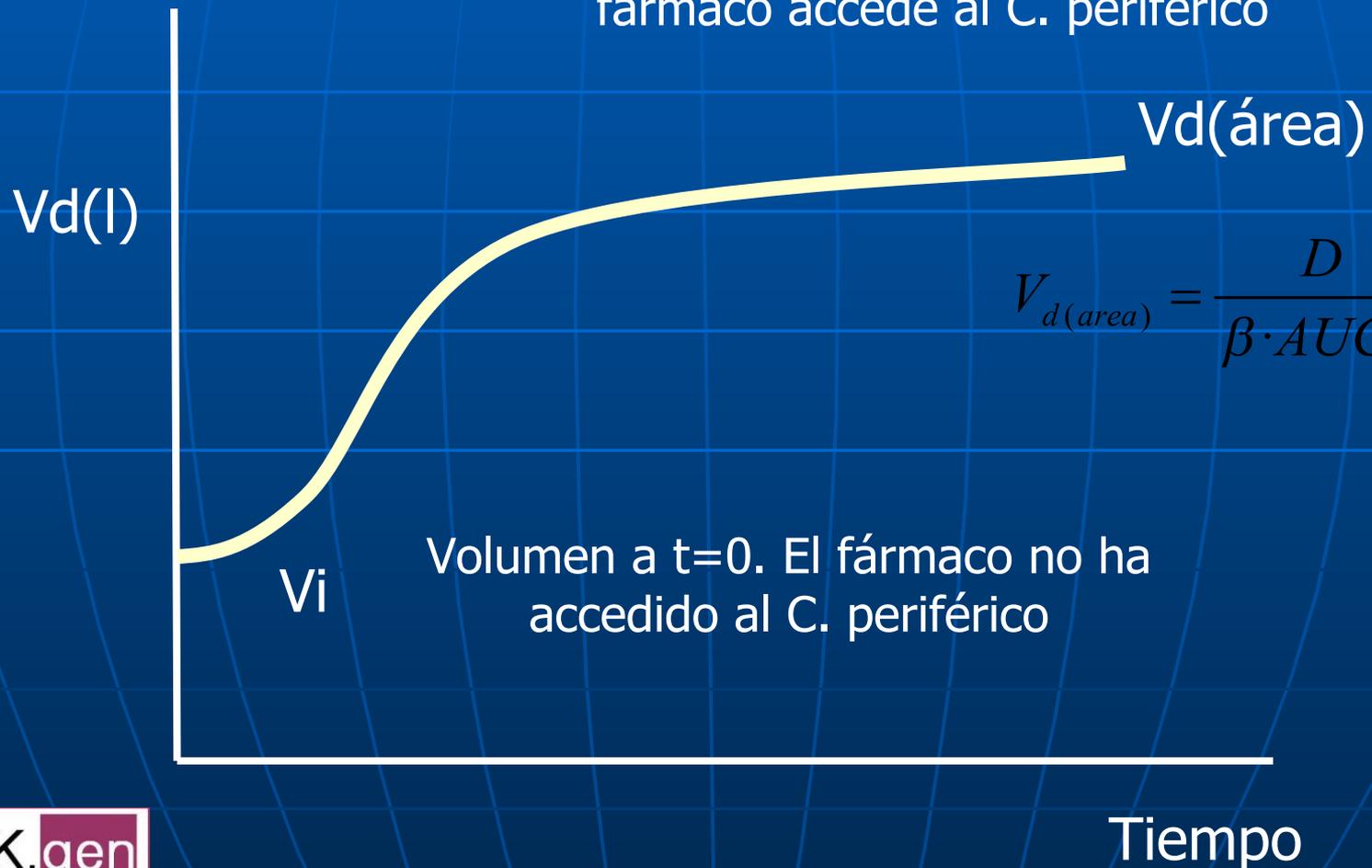
$$V_{d(extr)} = \frac{D}{B_0} = \frac{D}{\beta * AUC_{fase\beta}}$$

Si consideramos el AUC total

$$V_{d(area)} = \frac{D}{\beta * AUC_0^\infty}$$

Vd en función del área

V aumenta en función de t. El fármaco accede al C. periférico

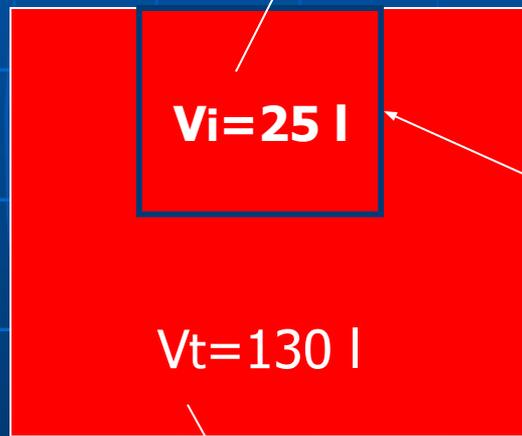


$$V_{d(\text{area})} = \frac{D}{\beta \cdot AUC_0^\infty}$$

Volumen a $t=0$. El fármaco no ha accedido al C. periférico

El caso de la lidocaína

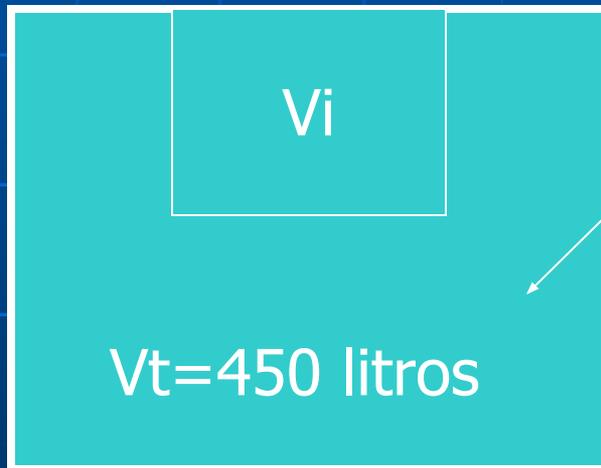
Volumen inicial \longrightarrow $D_c = 25 \text{ litros} \times 4 \text{ mg/l} = 100 \text{ mg}$



El órgano diana (miocardio) se encuentra en el compartimiento inicial. Si administramos 520 mg en bolus se producirá toxicidad

Volumen tisular \longrightarrow $D_c = 130 \text{ litros} \times 4 \text{ mg/l} = 520 \text{ mg}$

El caso de la digoxina



El órgano diana (miocardio) se encuentra en el compartimiento tisular. Si administramos la Dc en base al V_t , la C_p bastante alta observada antes de la distribución no resulta peligrosa

Resumen Vd

$$V_{d(area)} = \frac{D}{\beta * AUC_0^{\infty}}$$

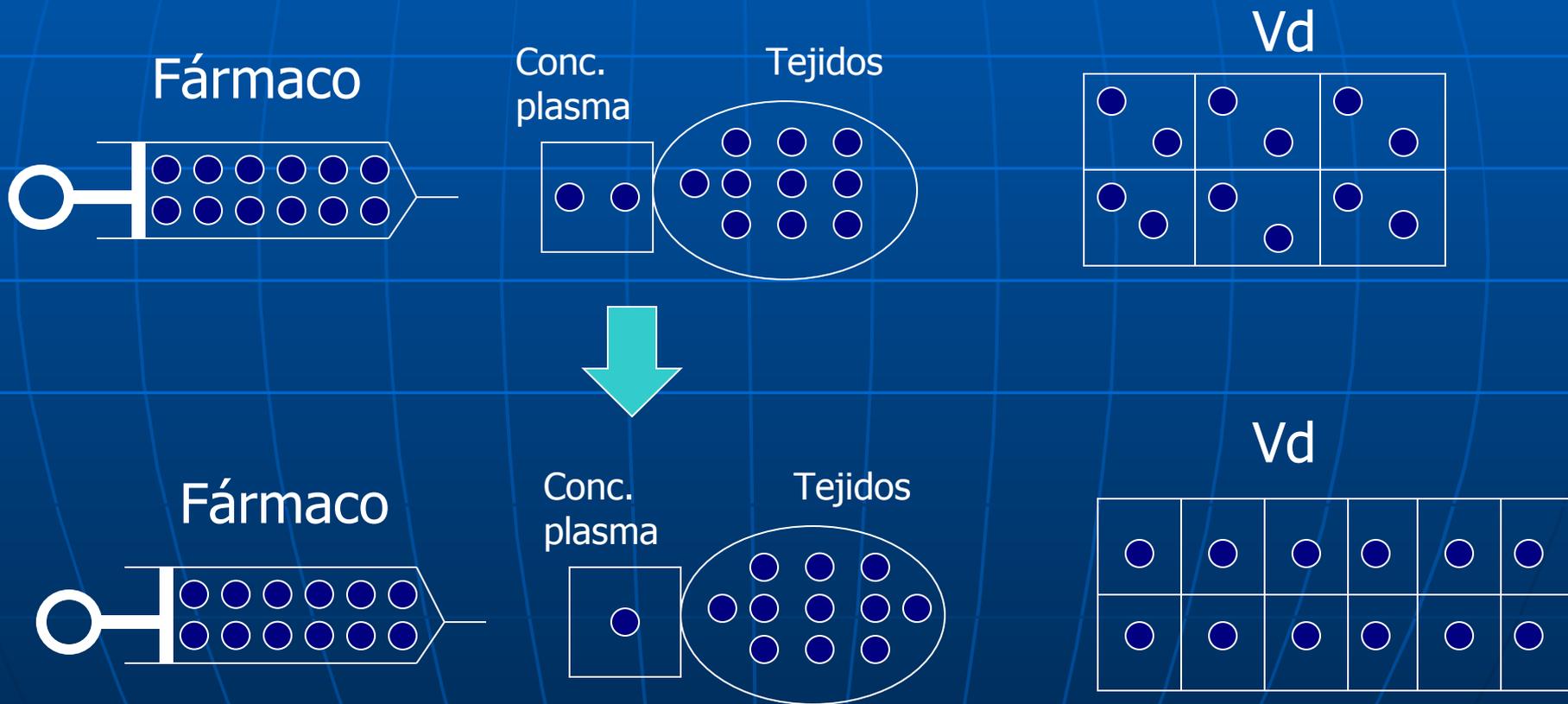
$$V_{d(ee)} = V_c * \left[1 + \left(\frac{K_{12}}{K_{21}} \right) \right]$$

$$V_c = \frac{D}{C}$$

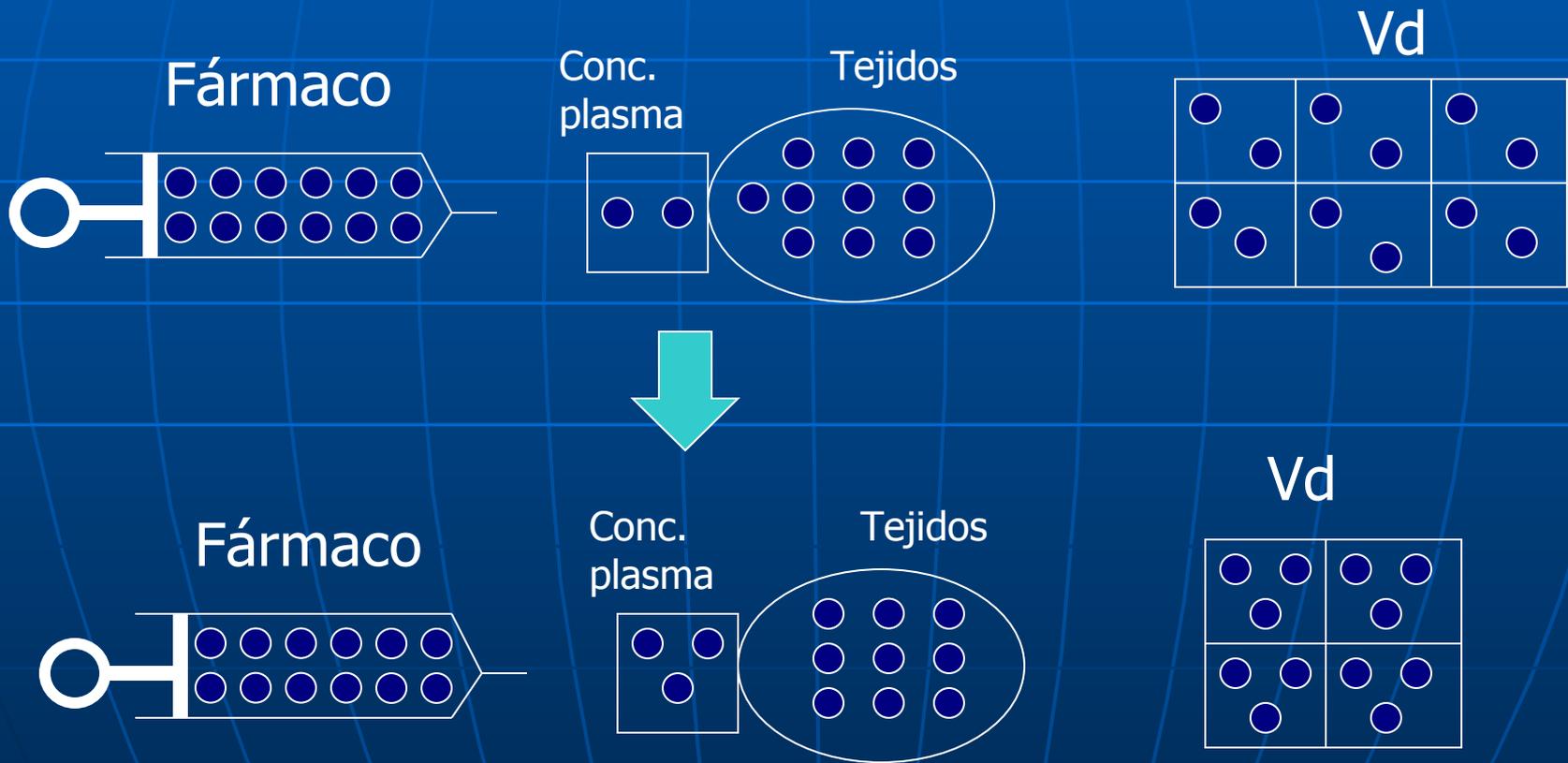
Alteraciones del volumen de distribución

Fisiológicas
Patológicas
Fármacológicas

Aumento del Vd



Disminución del Vd



Cambios en el Volumen de distribución

- Aumento en la unión a proteínas plasmáticas
- Disminución en la unión a tejidos
- Baja solubilidad lipídica
- Disminución en la unión a proteínas plasmáticas
- Aumento en la unión a tejidos
- Alta solubilidad lipídica



Aumentan la C_p



Disminuyen el V_d



Disminuyen la C_p



Aumentan el V_d

Alteraciones fisiológicas de la distribución

Neonatos
Embarazo
Edad avanzada

Volumen distribución neonatos

FACTOR	DIFERENCIA FISIOLÓGICA EN EL NEONATO	EFEECTO SOBRE Vd	EJEMPLO	Vd NEO-NA TO (L/KG)	VD ADUL- TO (L/KG)
Comparti- mientos corporales	Mayor fluido extracelular	Aumento	Aminoglucósidos Tubocurarina	0.4	0.2
				0.6	0.3
Unión a PP	Menos unión a PP	Aumento	Teofilina Ampicilina Fenobarbital Fenitoína	0.8	0.5
				0.45	0.22
				0.6-1.5	0.5-0.6
				1.2-1.4	0.6-0.7
Captación tisular	Mayor captación por el SNC	Aumento	Morfina Fentanilo	3.3 5.1	1.8 1.6
	Mayor concentración en miocardio	Aumento	Digoxina	5-10	5-7
	Menor captación por tejido adiposo	Disminuye	Diazepam	1.4-1.8	2.2-2.6

Embarazo

- Modificaciones de la distribución
 - Hipoalbuminemia
 - Cambio en los compartimientos
 - Cambios en el flujo sanguíneo



Evolución de los compartimientos en el embarazo

- Compartimiento nuevo separado por la BP
- Aumenta el volumen plasmático un 50% (máximo hacia 34ª semana)
- El agua total aumenta unos 8 litros
 - 4,8 litros (60%) feto, placenta, l.amniótico
 - 3,2 litros (40%) otros órganos

Evolución del flujo sanguíneo en el embarazo

- Aumenta un 30% con un máximo a las 30ª semanas
 - Aumenta:
 - Flujo cardiaco
 - Flujo renal
 - Flujo uterino
 - Flujo pulmonar
 - No se modifica
 - Flujo hepático

Edad avanzada

- Modificaciones en la distribución
 - Igual concentración total de proteínas pero distinto patrón; albúmina disminuida y gammaglobulina aumentada
 - Variación de los compartimentos del organismo

Composición del organismo en función de la edad



Modificación del Vd de algunos fármacos en el anciano

Aumentado	Inalterado	Disminuido
Diazepam Lidocaína Nitrazepam	Gentamicina Paracetamol Warfarina	Doxiciclina

Alteraciones patológicas de la distribución

Ascitis

Insuficiencia cardiaca

Insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

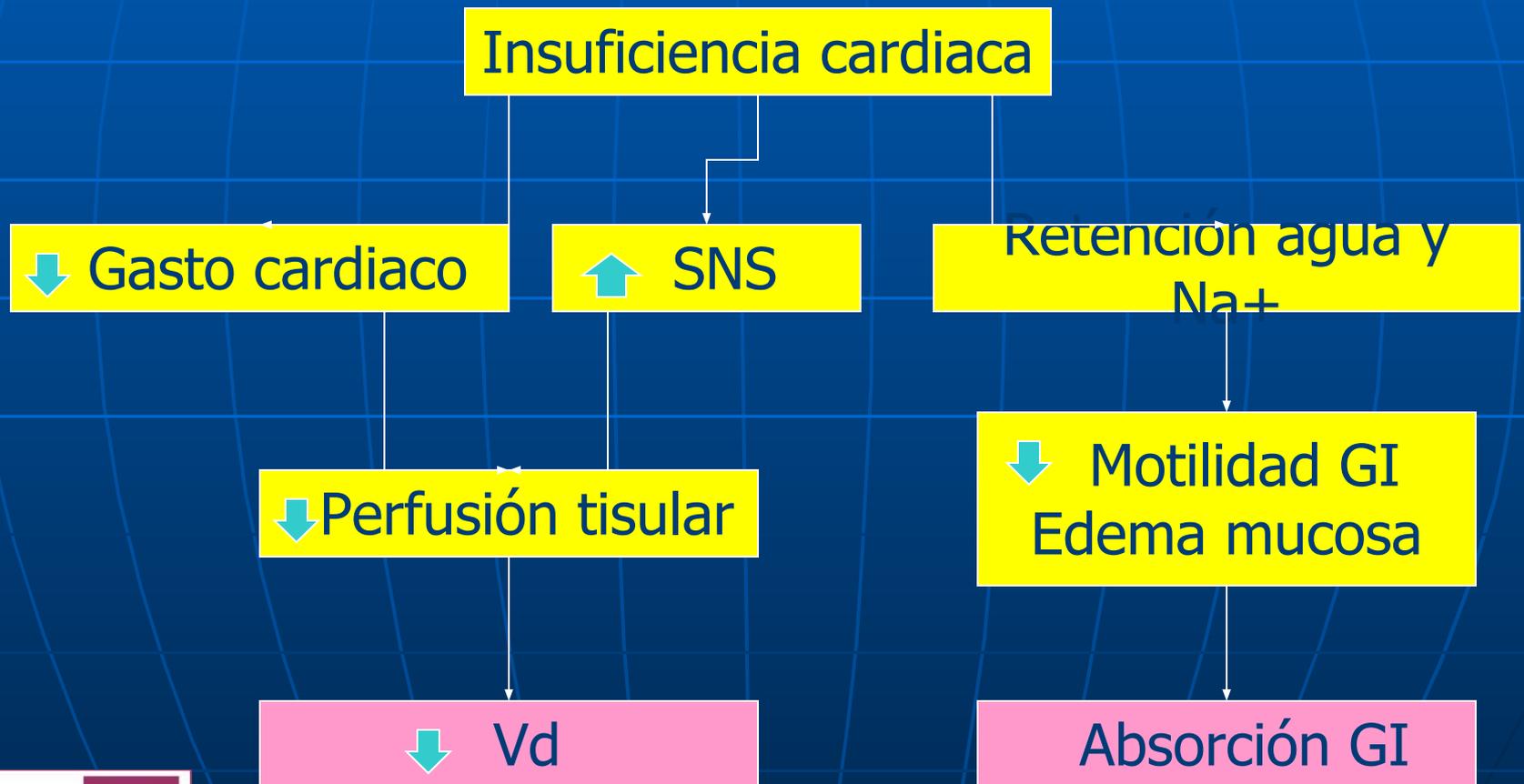
Pacientes quemados

Ascitis

- Aumento marcado del volumen de distribución
- Aminoglucósidos: administrar una dosis mayor para conseguir concentraciones eficaces

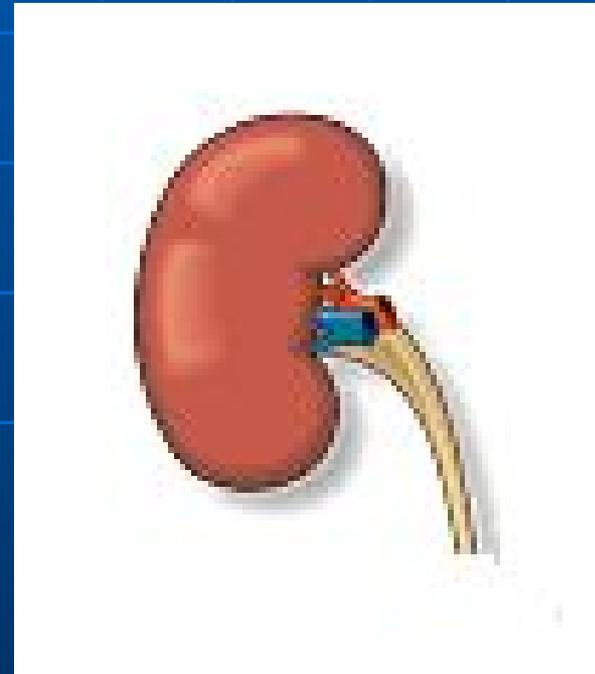


Alteraciones farmacocinéticas en la ICC



Insuficiencia renal

- Modificaciones de la distribución
 - Hipoalbuminemia por pérdida urinaria de proteínas
 - Disminución de la afinidad a la albúmina
 - Reducción del porcentaje de fijación proteica

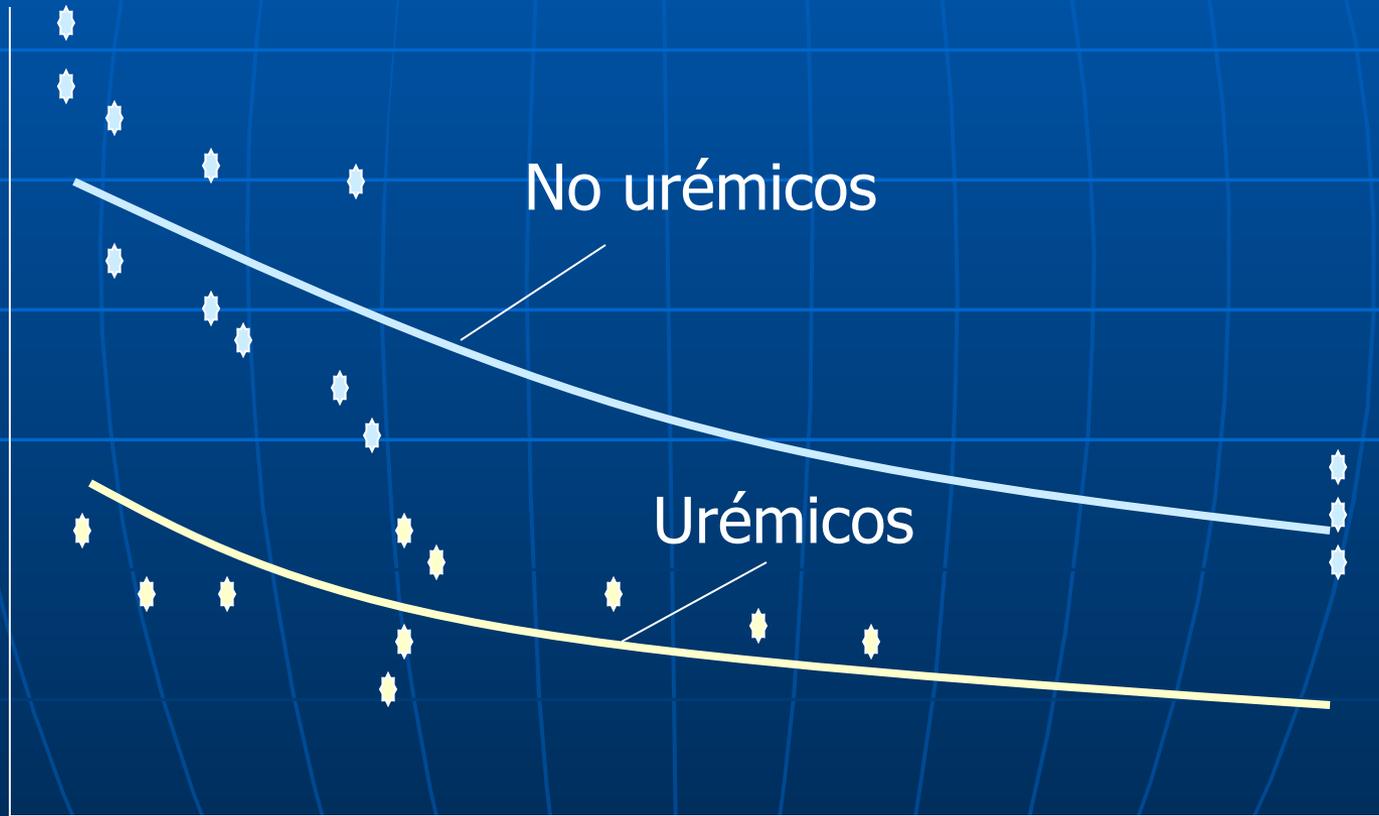


Variación de la unión a PP de algunos fármacos en IR

Unión reducida	Unión inalterada
Bencilpenicilina	Clorpromazina
Clofibrato	Dapsona
Cloranfenicol	Desipramina
Desmetildiazepam	Lidocaína
Diazepam	Propranolol
Diazóxido	Trimetoprima
Fenitoína	
Fenobarbital	
Indometacina	
Morfina	
Propranolol	

Niveles de fenitoína en insuficiencia renal

[DPH]
μg/ml



No urémicos

Urémicos

Tiempo

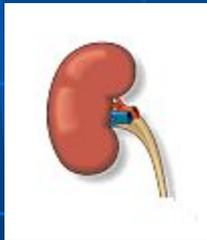
Parámetros farmacocinéticos de la fenitoína en IR

	Individuo normal	Insuficiencia renal
Vd(l/kg)	0,6 - 0,7	↑ 1,0 - 1,8
T1/2 (h)	11 - 16	↓ 6 - 10
Cl (ml/h/kg)	28 - 41	↑ 64 - 225

Vd digoxina en I. renal

$$V(l) = 3,8(l / kg) + 3,1 \cdot Cl_{cr} (ml / min)$$

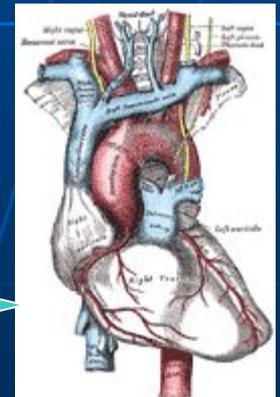
Insuficiencia renal



$$\frac{\text{Conc. miocardio DGX}}{\text{Conc. serica DGX}}$$



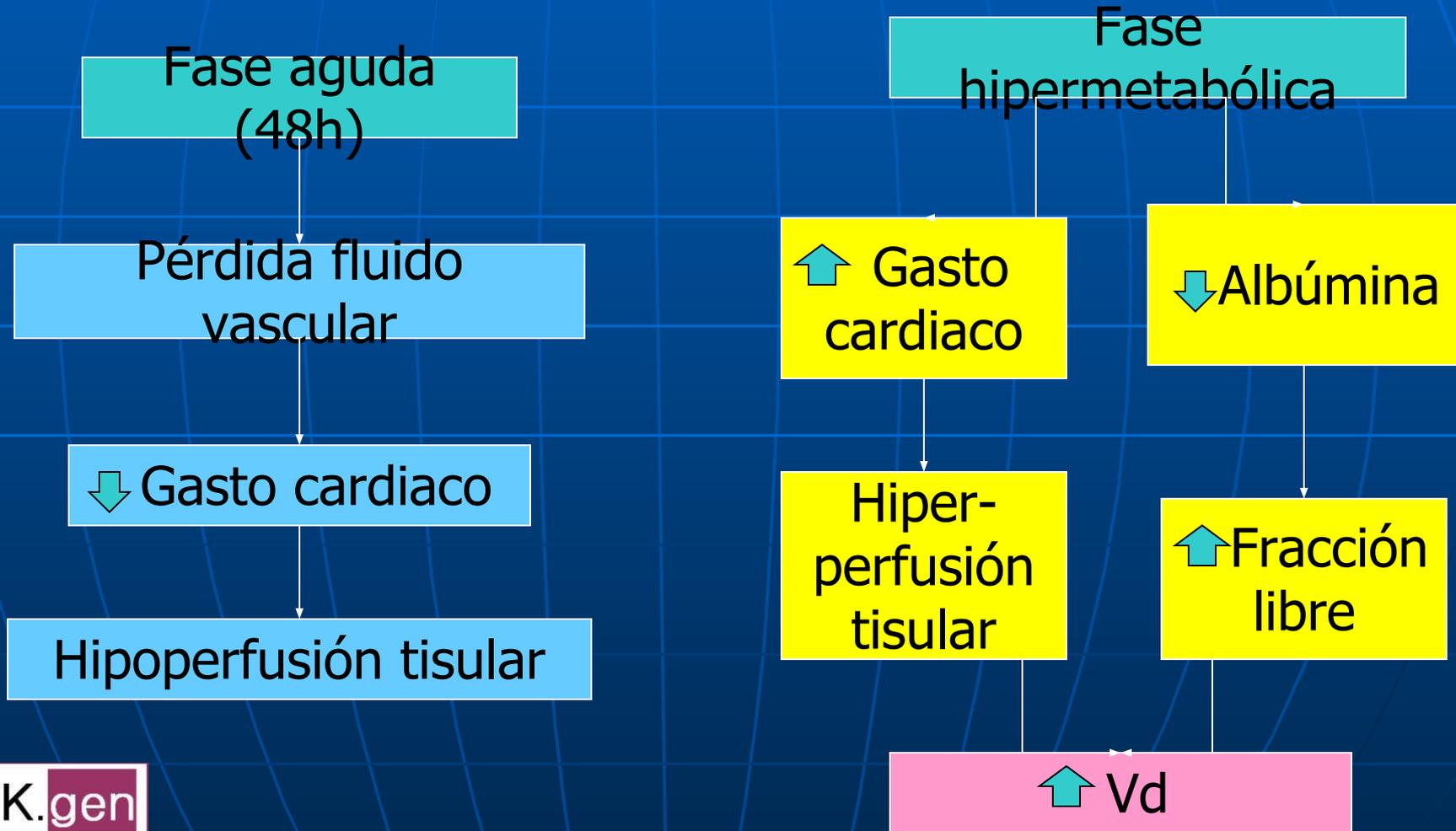
Captación tisular DGX



Situaciones patológicas que cursan con hipoalbuminemia

- Envejecimiento
- Enteropatía
- Defic. Nutricional
- Sepsis
- Quemaduras
- Hepatopatías
- Insuficiencia cardiaca
- Embarazo
- Cáncer
- E. inflamatorias
- Inmovilización

Grandes quemados



Insuficiencia hepática

- Modificaciones de la distribución
 - Hipoalbuminemia
 - Disminución de los sitios de unión



Variación de la unión a PP de algunos fármacos en la IH

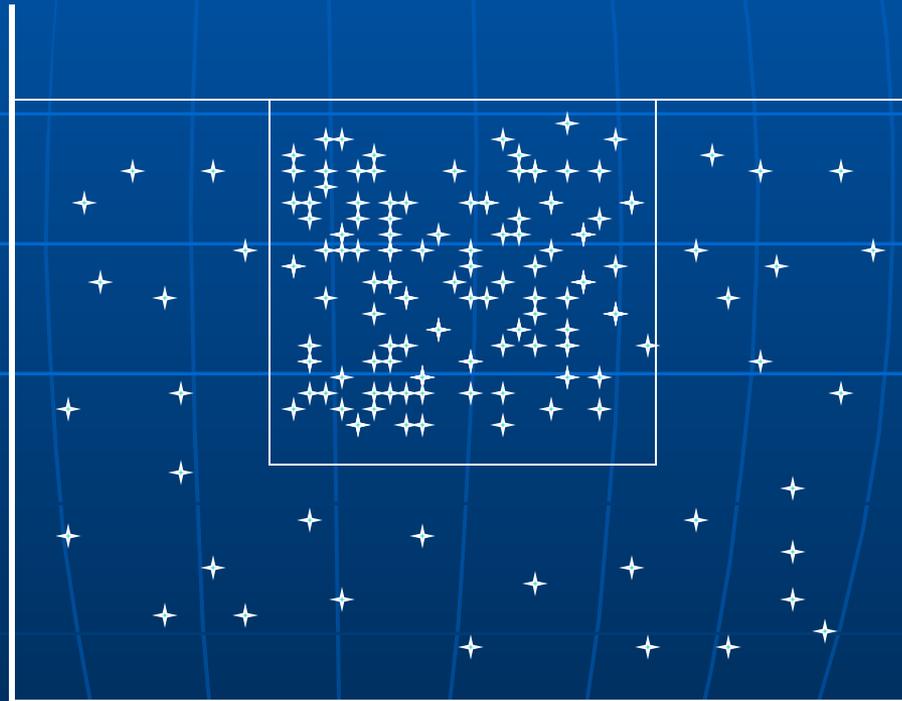
Unión reducida	Unión inalterada
Diazepam	Propranolol
Fenitoína	Lidocaína
Morfina	Meperidina

Labaune JP. Farmacocinética. Editorial Masson. 1991

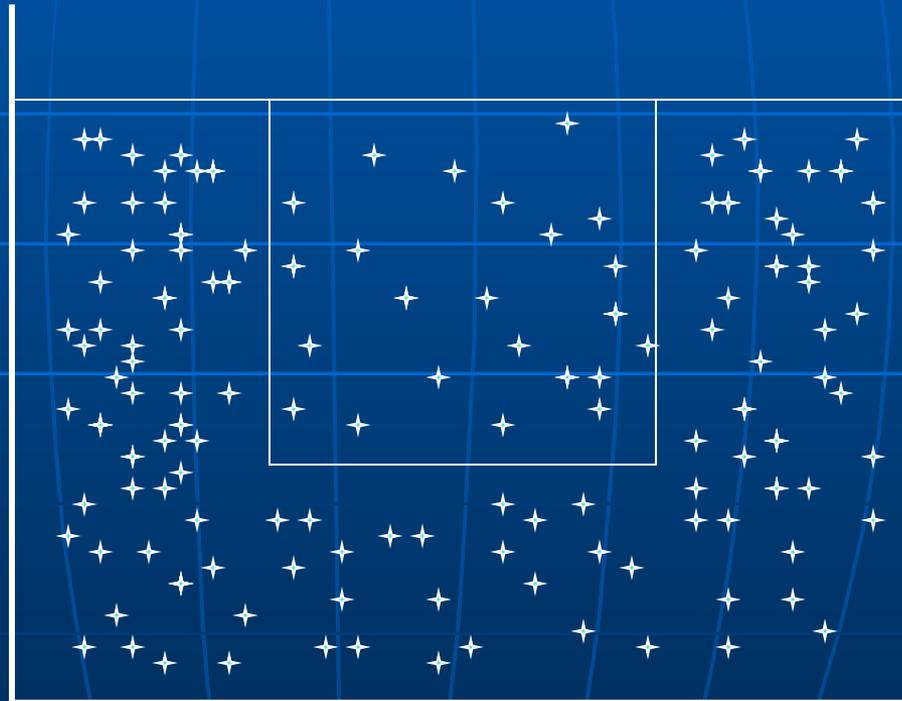
Alteraciones farmacológicas de la distribución

Interacciones

Situación inicial



Desplazamiento



Consecuencias de las interacciones por desplazamiento

- Mayor concentración de fármaco libre
- Mayor concentración de fármaco total
- Mayor velocidad de eliminación
- Aumento del efecto farmacológico
- Aumento del volumen de distribución
- Mayor toxicidad

Aplicaciones del Volumen de distribución

Aplicaciones del Vd

■ Cálculo de la dosis de carga

$$D_c = \frac{V_d \cdot C_p}{S \cdot F}$$

- Vd= Volumen de distribución teórico
- Cp= Concentración plasmática deseada
- S= Contenido en fármaco de la sal
- F= Biodisponibilidad

Ejemplo de cálculo de D_c

- Calcula la dosis oral de carga de digoxina para un paciente de 70 kg, con objeto de alcanzar una $C_p=1,5$ ng/ml. Se asume que $V_d=7,3$ l/kg y $F=0,7$.

$$D_c = \frac{V_d \cdot C_p}{S \cdot F} = \frac{(7,3 \text{ l / kg})(70 \text{ kg})(1,5 \text{ ng / ml})}{(1,0)(0,7)} = 1095 \text{ mcg}$$

Cálculo de la Dc para fenitoína

- Calcula la Dc necesaria para producir una concentración plasmática de 20 mg/l en un paciente de 70 kg

$$D_c = \frac{V_d \cdot C_p}{S \cdot F} = \frac{(0,65l / kg)(70kg)(20mg / ml)}{(1,0)(0,92)} = 989mg$$

- IV: Se recomienda no administrar a una velocidad superior a 50 mg/min
- Vo: 400 – 300 – 300 (en 4 horas)

Cálculo de la D_c incremental

$$D_c = \frac{V_d \cdot (C_p \text{ deseada} - C_p \text{ inicial})}{S \cdot F}$$

- C_p inicial = Conc. actual obtenida
- C_p deseada = Conc. diana

Ejemplo de cálculo de D_c incremental

- Calcula la D_c de digoxina en un paciente con nivel previo de 0,5 ng/ml



$$D_c = \frac{V_d \cdot (C_p \text{ deseada} - C_p \text{ inicial})}{S \cdot F} = \frac{(7,3l / kg)(70kg)(1,5ng / ml - 0,5ng / ml)}{(1,0)(0,7)} = 730mcg$$

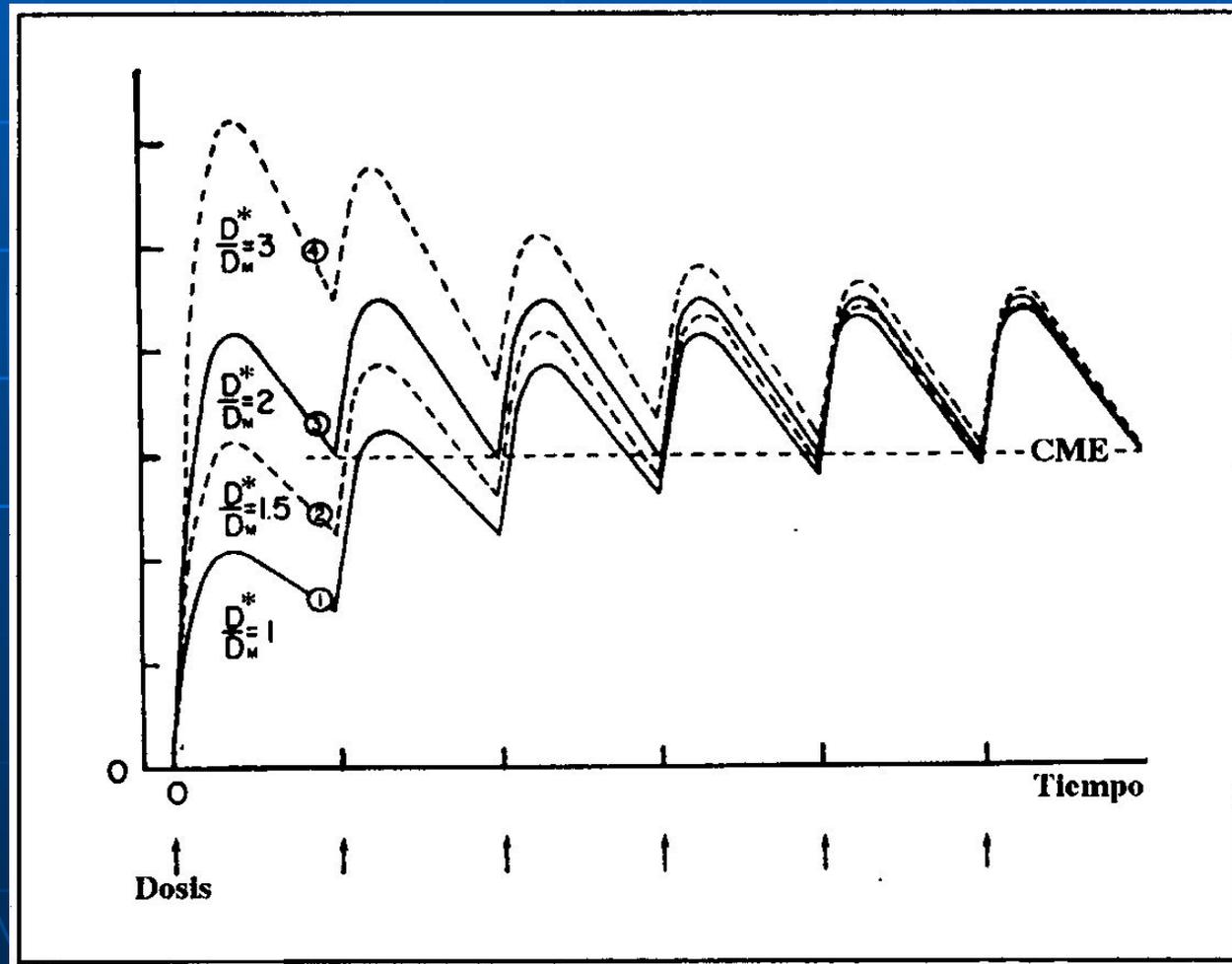
Ejemplo de Dc digoxina en IR

- Estima la Dc de digoxina v.o. para alcanzar una $C_p=1,5$ ng/ml en un paciente de 70 kg con ICC y $C_{rs}=5$ mg/dl ($Cl_{cr}=20$ ml/min).

$$\begin{aligned}V(l) &= 3,8 \text{ l/kg} + 3,1 \cdot Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \\ &= 3,8 \text{ l/kg} \cdot 70\text{kg} + 3,1 \cdot 20 \text{ ml/min} = 328 \text{ l}\end{aligned}$$

$$D_c = \frac{V_d \cdot C_p}{S \cdot F} = \frac{328 \cdot 1,5}{1 \cdot 0,7} = 707 \text{ mcg} \approx 750 \text{ mcg}$$

Intervalos posológicos y dosis de choque



Efecto del V_d sobre las concentraciones plasmáticas

