

Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

PKGen

Métodos de dosificación de la fenitoína

Dosis de mantenimiento

$$\text{Dosis}/\tau = \frac{V_m * C_{pss}}{K_m + C_{pss}}$$

Capacidad metabólica

Concentración plasmática cuando $V=1/2 V_m$

Dosis de carga de fenitoina

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

Cuando la C_p inicial=0

$$D_C = \frac{V_d * C_p}{S * F}$$

V_d = Volumen de distribución. **Valor poblacional=0,65 l/kg**

C_p = Concentración plasmática

S = Factor sal

F = Biodisponibilidad

Caso farmacocinético

Cálculo de la dosis de carga de fenitoina

- Calcula la D_c necesaria para producir una concentración plasmática de 20 mg/l en un paciente de 70 kg. Describe como debería administrarse esta dosis de carga, tanto por vía oral como iv

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

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

Caso farmacocinético

Cálculo dosis incremental fenitoína

- Calcula la dosis de carga que aumentaría rápidamente la concentración plasmática de 8 a 15 mcg/ml

$$D_c = \frac{V_d * (C_p \text{ deseada} - C_p \text{ inicial})}{S * F} = \frac{0,65 \text{ l/kg} * 70 \text{ kg} * (15 \text{ mg/l} - 8 \text{ mg/l})}{0,92 * 1,0}$$

$$= 364 \text{ mg}$$

Métodos de cálculo

- Métodos matemáticos: Cálculo con los valores poblacionales de K_m y $V_{máx}$
- Métodos gráficos
 - Con un solo nivel plasmático en ss
 - Con dos niveles plasmáticos en el ss
- Métodos Bayesianos ordenador

Caso farmacocinético

Dosis inicial

- Un paciente de 73 años y de 50 kilos fue ingresado con historia de neuralgia postherpética resistente a analgesia convencional. Se considera iniciar tratamiento con fenitoína y amitriptilina. ¿Cuál sería la dosis apropiada de inicio para este paciente?

Solución

Asumiendo unos valores poblacionales de K_m y $V_{m\acute{a}x}$ de:

$K_m = 5,7 \text{ mg/l}$

$V_{m\acute{a}x} = 450 (\text{peso}/70)^{0,6} = 450 (50/70)^{0,6} = 368 \text{ mg/día}$

Para la neuralgia postherpética se ha sugerido un rango de 5 – 20 mcg/ml. Si la concentración inicial deseada fuera 10 mcg/ml, la dosis diaria sería

$$\text{Dosis}/\tau = \frac{V_m * C_{pss}}{K_m + C_{pss}} = \frac{(368 * 10)}{(5,7 + 10)} = 234 \text{ mg}$$

Concentración en el estado estacionario C_{pss}

$$\text{Dosis}/\tau = \frac{V_m * C_{pss}}{K_m + C_{pss}}$$



$$C_{pss} = \frac{K_m * \text{Dosis}/\tau}{V_m - \text{Dosis}/\tau}$$

Caso Farmacocinético

Dosis de mantenimiento dada una [DPH]

- SB es un paciente de 70 kg y 37 años de edad, con trastornos convulsivos que solo se han podido controlar parcialmente con 300 mg/día de fenitoina. Su concentración plasmática de fenitoina se ha medido dos veces durante el año pasado y en ambos casos se han registrado 8 mg/l. Calcular la dosis que alcance una concentración en el estado estacionario de 15 mg/l

1ª aproximación: Calculo matematico

De acuerdo con la ecuación de M-M:

$$F * S * \text{Dosis}/\tau = \frac{V_m * C_{pss}}{K_m + C_{pss}}$$

La anterior ecuación se puede escribir de la siguiente forma:

$$V_m = \frac{F * S * \text{Dosis}/\tau * (K_m + C_{pss})}{C_{pss}}$$

Suponiendo una $K_m = 4 \text{ mg/l}$

$$V_m = \frac{(0,92)(1,0)(300 \text{ mg / dia})(4 \text{ mg / l} + 8 \text{ mg / l})}{8 \text{ mg / l}} = 414 \text{ mg / dia}$$

$$F * S * \text{Dosis}/\tau = \frac{V_m * C_{pss}}{K_m + C_{pss}}$$

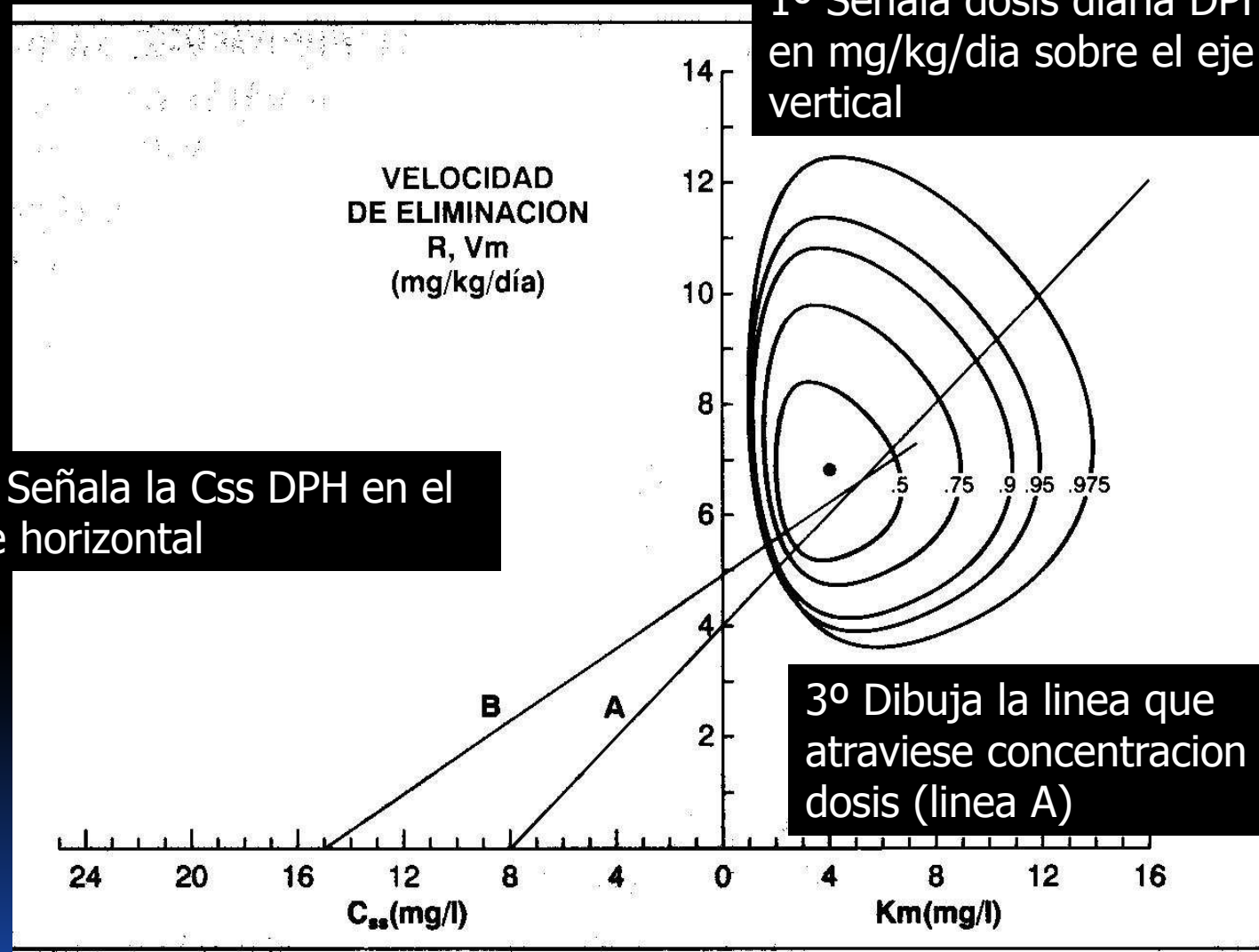
Si $V_{m\acute{a}x}=414$ mg/dia y $K_m=4$ mg/l podemos calcular la dosis a administrar

$$\text{Dosis} = \frac{(414\text{mg} / \text{dia})(15\text{mg} / \text{l})(1\text{dia})}{(4\text{mg} / \text{l} + 15\text{mg} / \text{l})(0,92)(1,0)} = 355\text{mg}$$

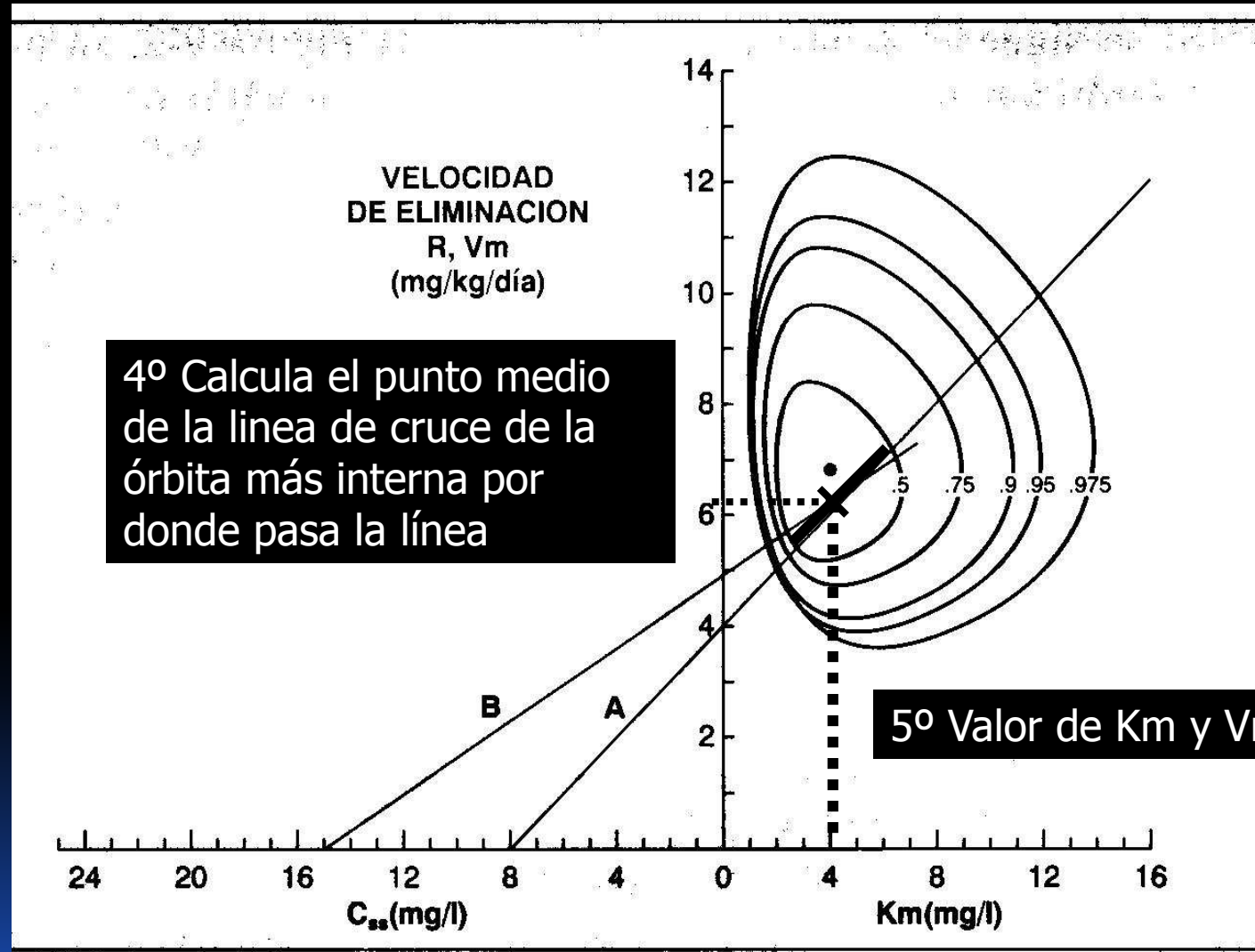
Redondearíamos a 350 mg/dia → 300 – 400 días alternos

La corrección de la dosis de un 18% tiene como resultado un aumento de casi el 100% de la concentración plasmática en el estado estacionario

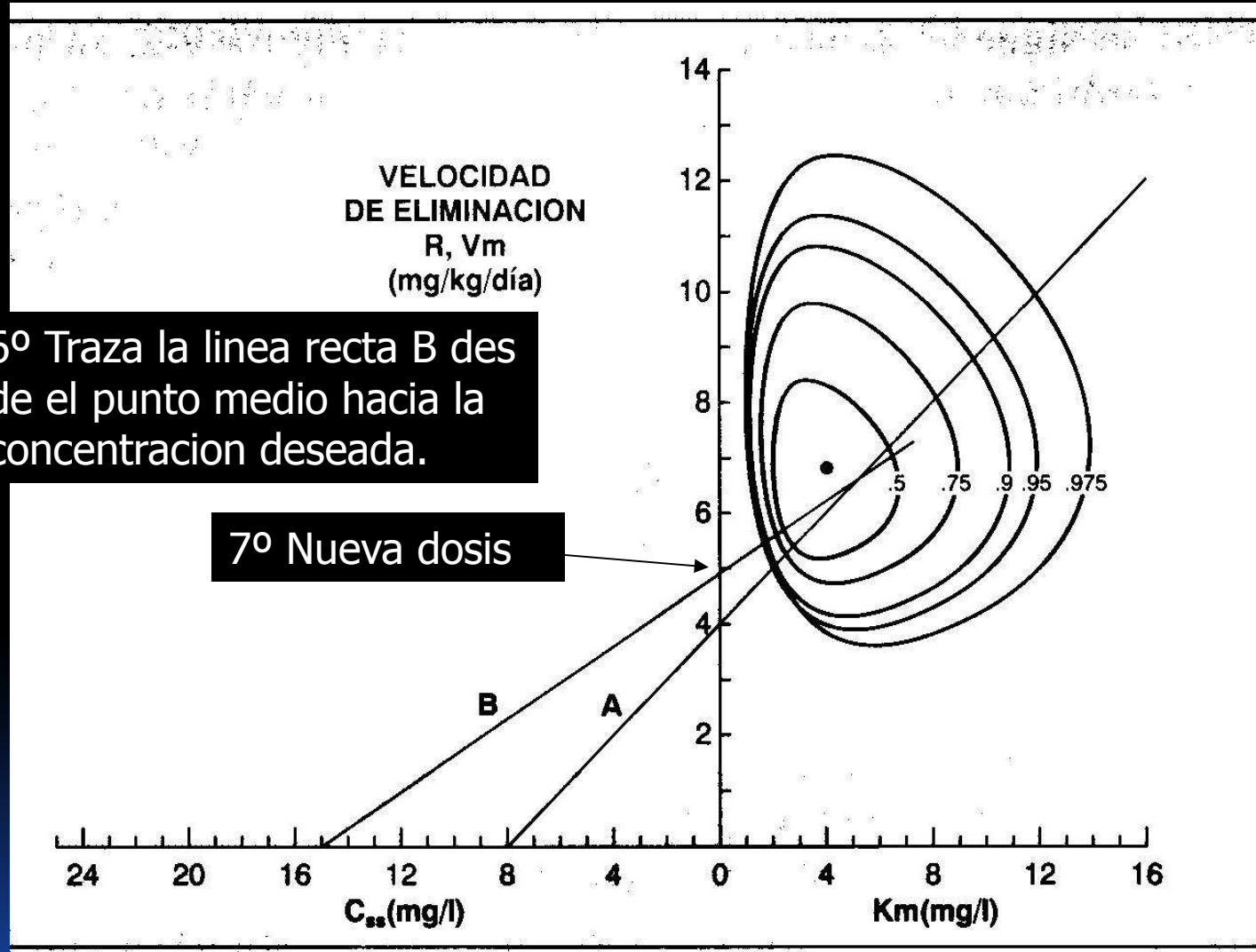
2ª aproximación: Gráfico de órbitas



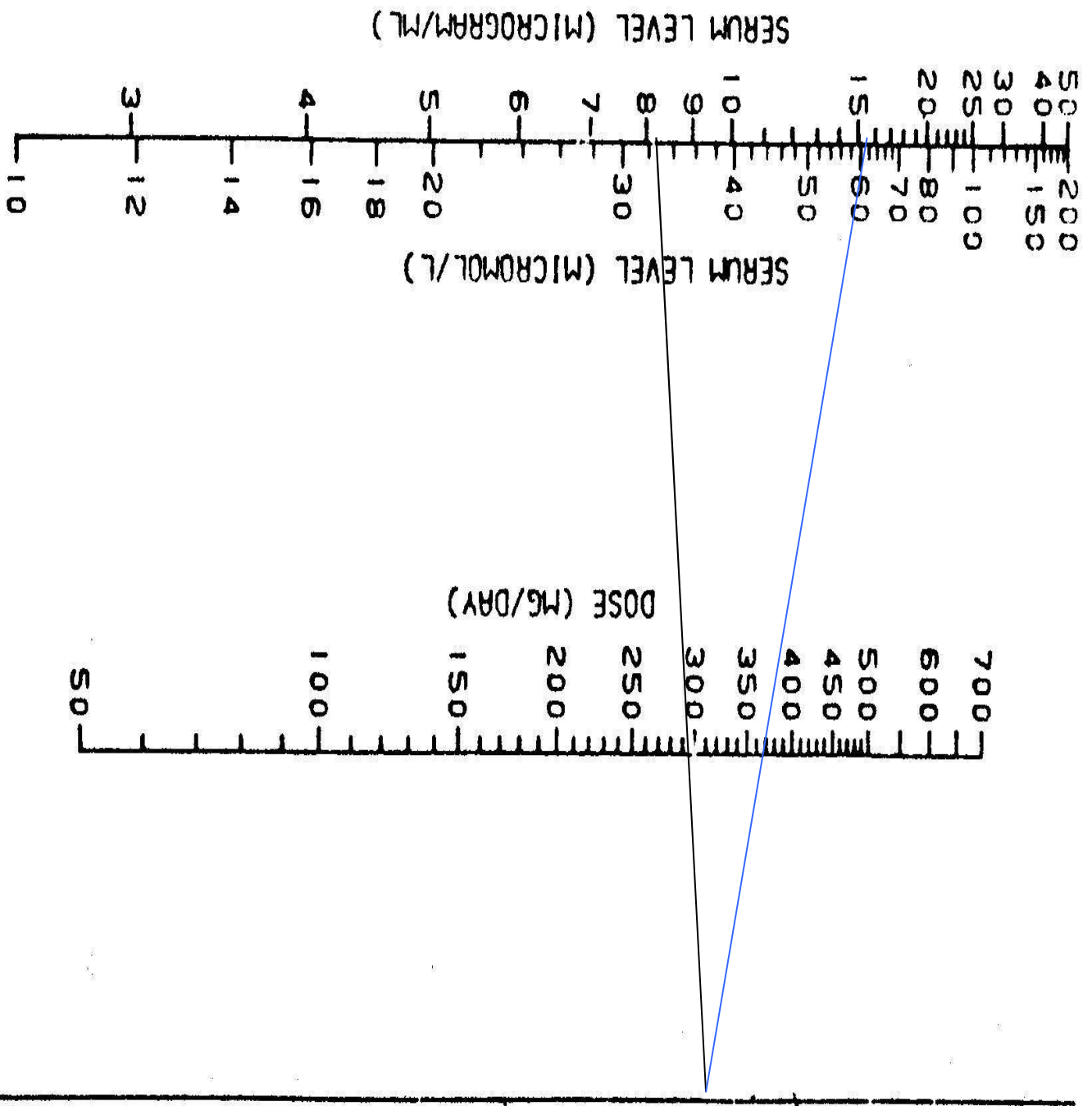
2ª aproximación: Gráfico de órbitas



2ª aproximación: Gráfico de órbitas



Nomograma de Rambeck



Metodo de Ludden

$$v = \frac{V_{\max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

Si $K_0 = \text{dosis} / \tau$

$$K_0 = \frac{V_{\max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$K_0 (K_m + C_{ss}) = V_{\max} \times C_{ss}$$

$$K_0 K_m + K_0 C_{ss} = V_{\max} \times C_{ss}$$

$$K_0 C_{ss} = (V_{\max} \times C_{ss}) - K_0 K_m$$

$$K_0 = V_{\max} - K_m \left(\frac{K_0}{C_{ss}} \right)$$

Dosis de
mantenimiento con
dos
concentraciones en
el S-S

$$v = \frac{V_{\max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

Si $K_0 = \text{Dosis} / \tau$

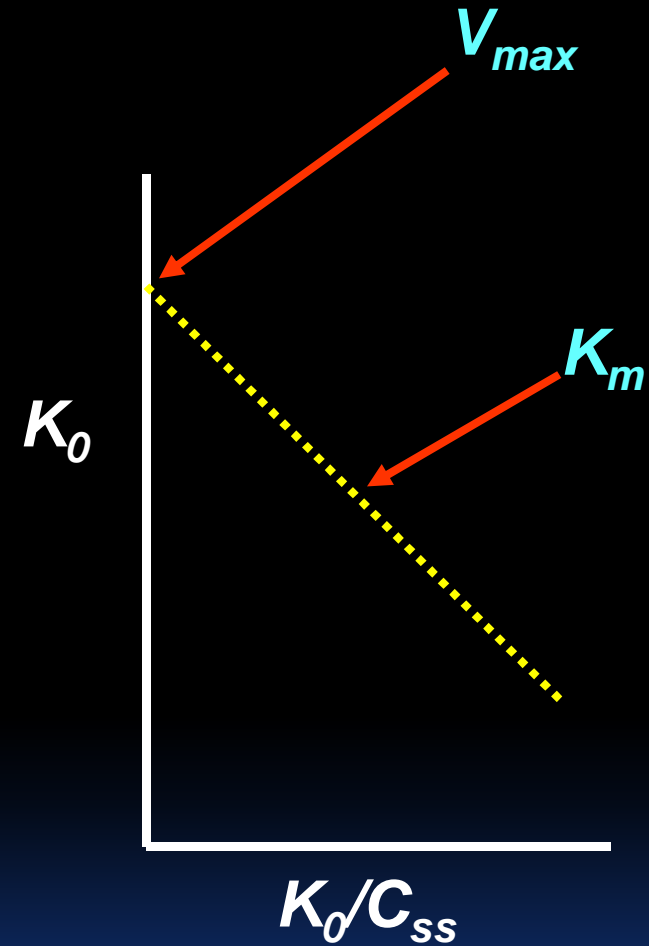
$$K_0 = \frac{V_{\max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$K_0 (K_m + C_{ss}) = V_{\max} \times C_{ss}$$

$$K_0 K_m + K_0 C_{ss} = V_{\max} \times C_{ss}$$

$$K_0 C_{ss} = (V_{\max} \times C_{ss}) - K_0 K_m$$

$$K_0 = V_{\max} - K_m \left(\frac{K_0}{C_{ss}} \right)$$



Calculo de Km

$$Km = \frac{K_{0_1} - K_{0_2}}{\left(\frac{K_{0_1}}{Cp_{ss1}} \right) - \left(\frac{K_{0_2}}{Cp_{ss2}} \right)}$$

JB es un varón de 18 años que recibe fenitoina para profilaxis de convulsiones post-traumatismo craneal. Se obtienen las siguientes concentraciones en el estado estacionario a las dosis que se indican:

<u>Dosis (mg/d)</u>	<u>C_{ss} (mg/L)</u>
100	3.7
300	47

A partir de estos datos, determina para este paciente la K_m y V_{max} para fenitoina.

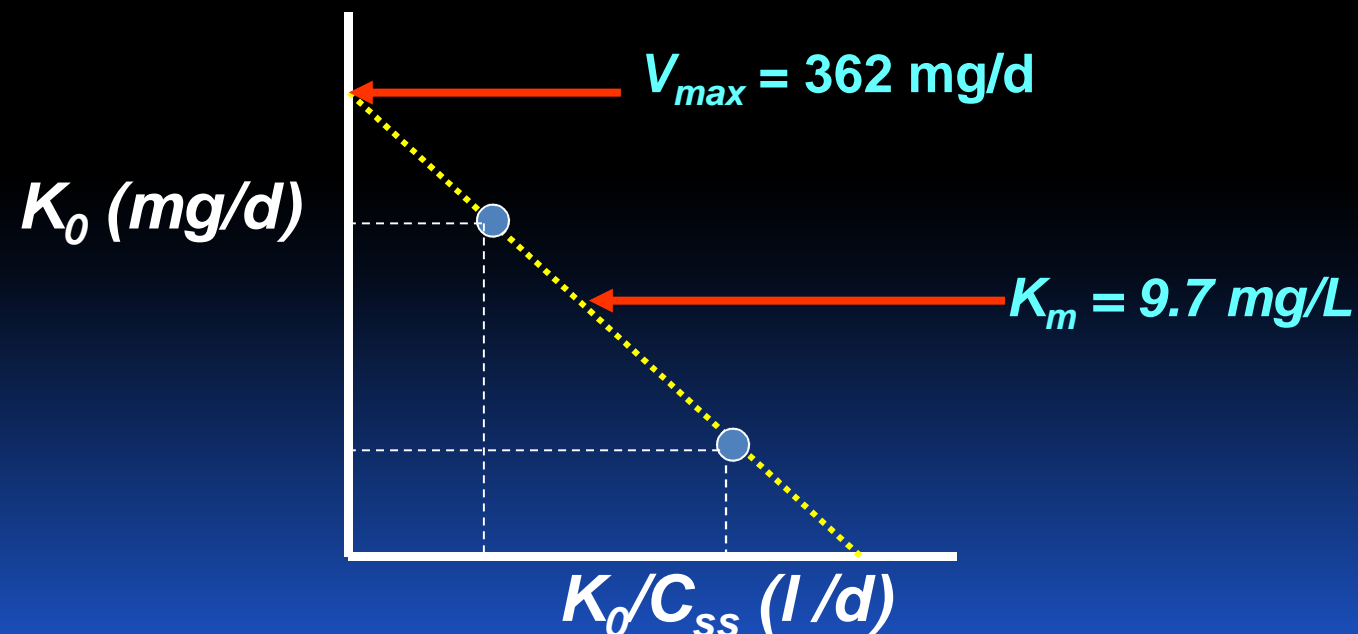
JB es un varón de 18 años que recibe fenitoina para profilaxis de convulsiones post-traumatismo craneal. Se obtienen las siguientes concentraciones en el estado estacionario a las dosis que se indican:

<u>Dosis (mg/d)</u>	<u>C_{ss} (mg/L)</u>	<u>Dosis/C_{ss} (l/d)</u>
100	3.7	27
300	47	6.4

$$K_m = \frac{K_{0_1} - K_{0_2}}{\left(\frac{K_{0_1}}{C_{p_{ss1}}} \right) - \left(\frac{K_{0_2}}{C_{p_{ss2}}} \right)} =$$
$$\frac{100 - 300}{27 - 6,4} = -9,7$$

JB es un varón de 18 años que recibe fenitoina para profilaxis de convulsiones post-traumatismo craneal. Se obtienen las siguientes concentraciones en el estado estacionario a las dosis que se indican:

<u>Dose (mg/d)</u>	<u>C_{ss} (mg/L)</u>	<u>Dosis/C_{ss} (L/d)</u>
100	3.7	27
300	47	6.4



¿Que C_{ss} podría esperarse si se administra una dosis de 200 mg/d a este paciente?

$$K_0 = \frac{V_{\max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

$$200 \text{ mg / d} = \frac{(362 \text{ mg / d})C_{ss}}{(9.7 \text{ mg / L}) + C_{ss}}$$

$$C_{ss} = 12 \text{ mg / L}$$

Guía modificación de dosis

- Concentración <5 mcg/ml \rightarrow Aumentar la dosis en 100 mg/día
- Concentración entre 5 – 15 mcg/ml \rightarrow Aumentar la dosis en no más de 50 mg
- Concentración por encima de 15 mcg/ml \rightarrow Aumentar la dosis en 25 mg

Caso farmacocinético

- RM es un paciente de 32 años y 80 kg que ha estado tomando 300 mg de fenitoína diariamente; sin embargo, se aumentó su dosis a 350 mg/día porque sus ataques se controlaban poco, y porque su concentración plasmática era solo de 8 mg/l. Ahora se queja de efectos secundarios menores sobre el SNC y la concentración plasmática de fenitoína es de 20 mg/l. El funcionamiento renal y hepático son normales. Supongamos que ambas concentraciones plasmáticas registradas representan niveles en estado estacionario, y que el paciente ha cumplido con los regímenes de dosificación prescritos. Calcular la V_{\max} y K_m aparentes de RM y una nueva dosis diaria de fenitoína que tendrá como resultado un nivel en estado estacionario de 15 mg/l
- Si se suspenden las dosis de RM, ¿cuánto tiempo se necesitará para que la concentración de fenitoína descienda de 20 mg/l a 15mg/l

Caso farmacocinético

- RJ es un varón de 37 años y 70 kilos que está recibiendo fenitoína 300 mg/d al acostarse durante varios meses. Ha notado una disminución de la frecuencia de convulsiones pero todavía tiene una crisis por semana. No tiene síntomas de toxicidad por fenitoína. La albúmina sérica es normal, y la función hepática y renal también. No recibe otros medicamentos. Se obtiene una concentración de fenitoína en el estado estacionario de 7 mg/l. ¿Qué dosis de mantenimiento sería la apropiada para obtener una concentración de 16 mg/l?