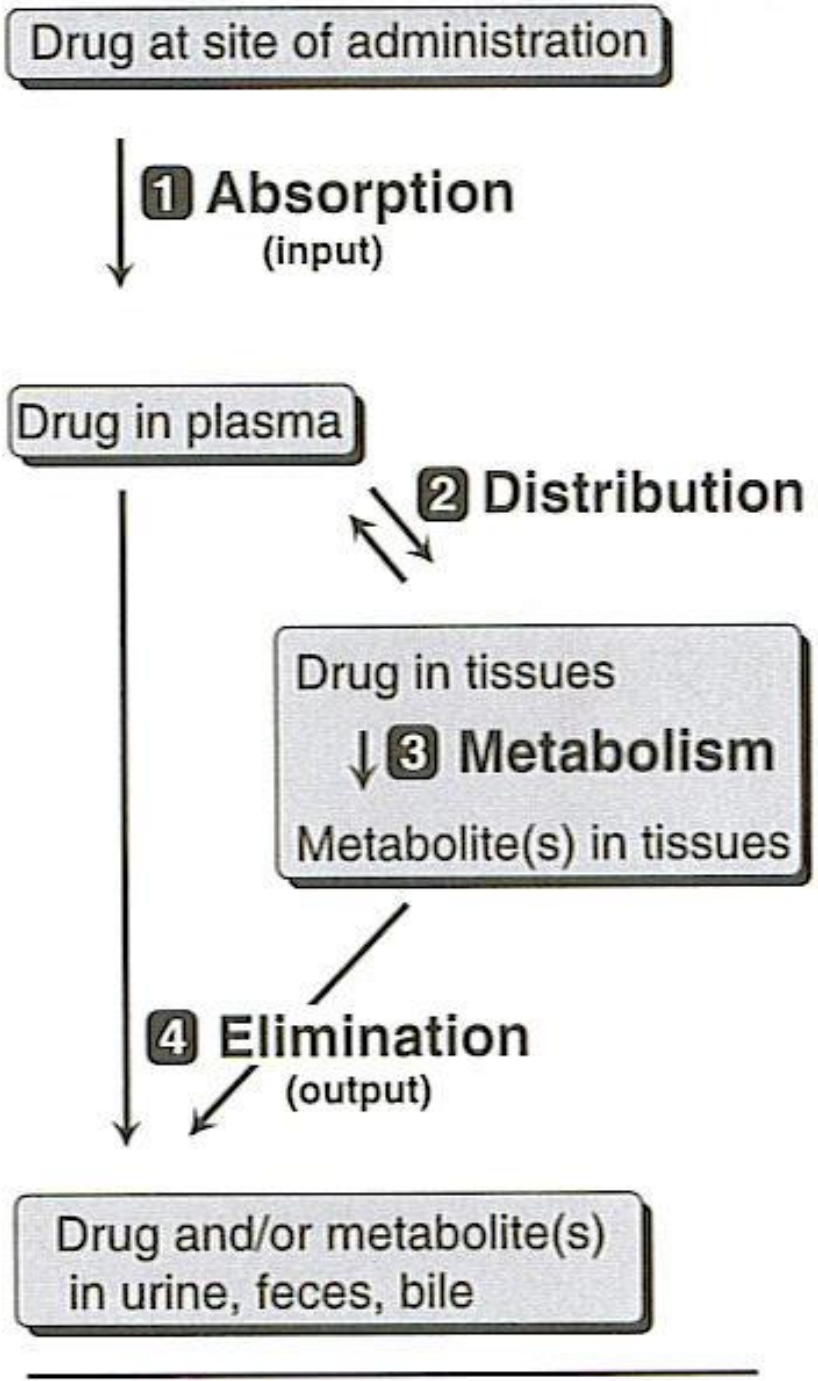
# MENU DEL DIA

- FARMACOCINÉTICA:

*Absorcion*
*Distribucion*
*Metabolismo*
*Eliminación*

Farmacocinética: qué le hace el cuerpo a la droga



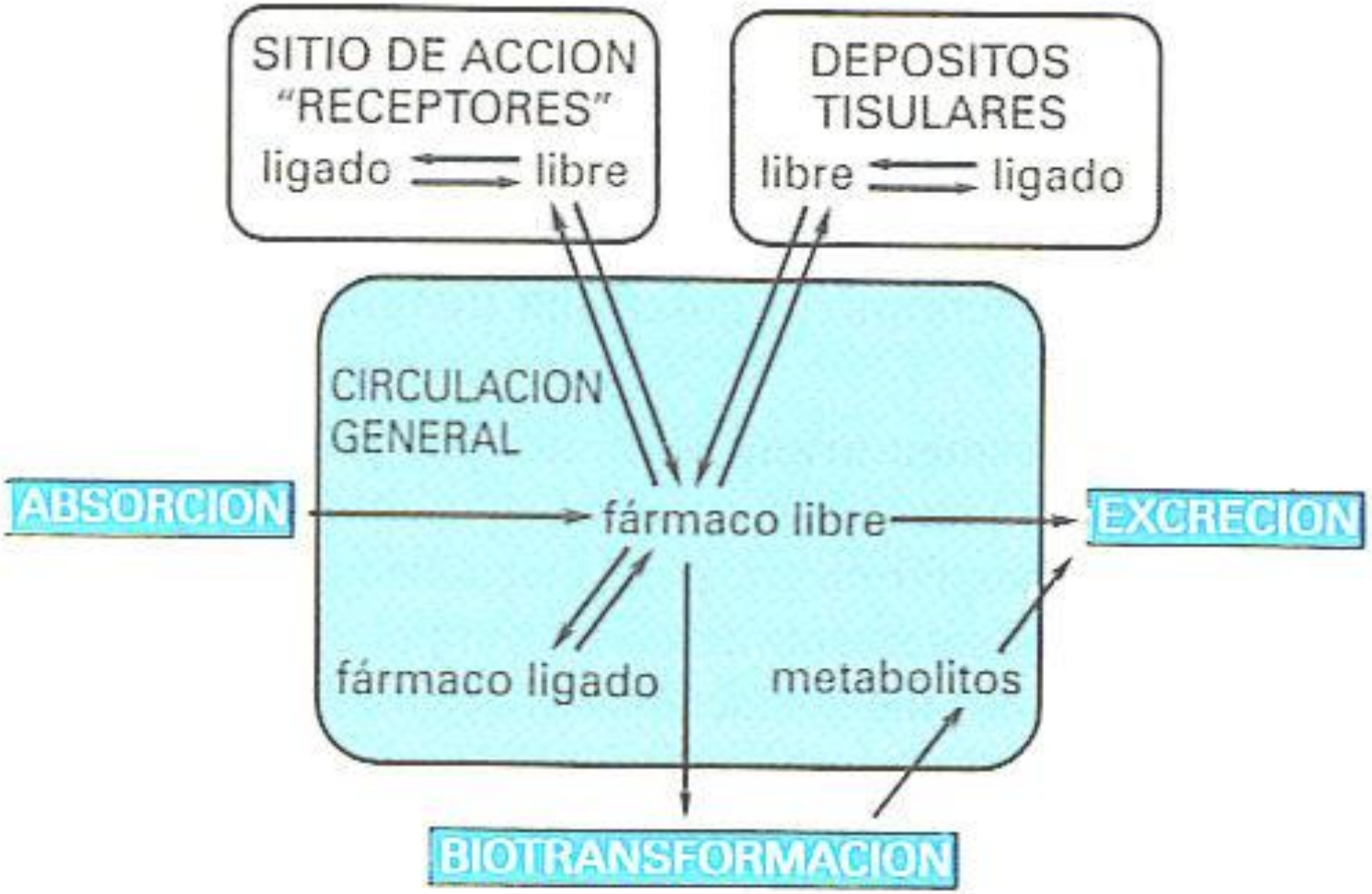
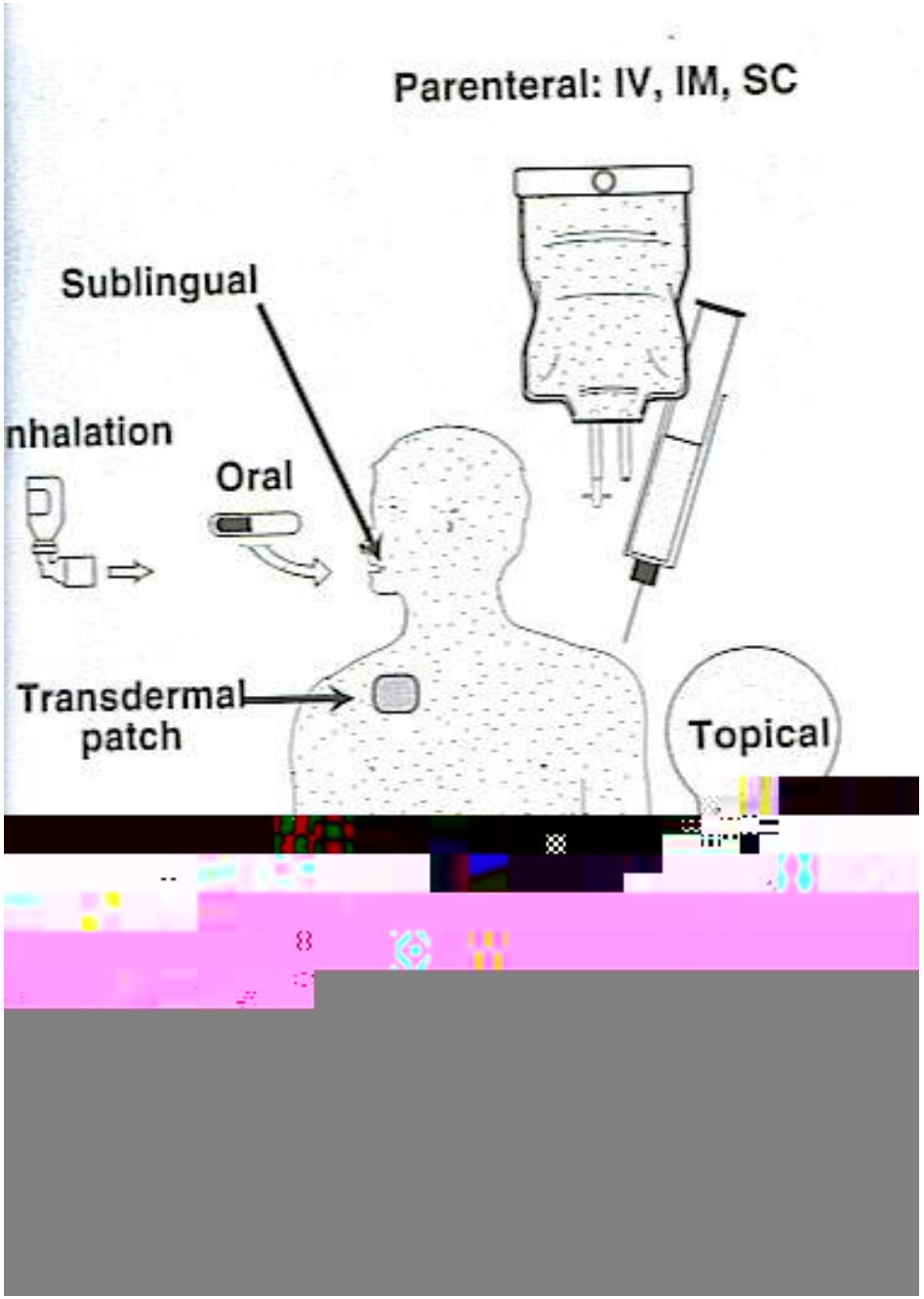



*Fig. 1-1. Esquema de las relaciones entre absorción, distribución, unión, biotransformación y eliminación de un fármaco, y su concentración en el sitio de acción.*

# Vías de administración de fármacos

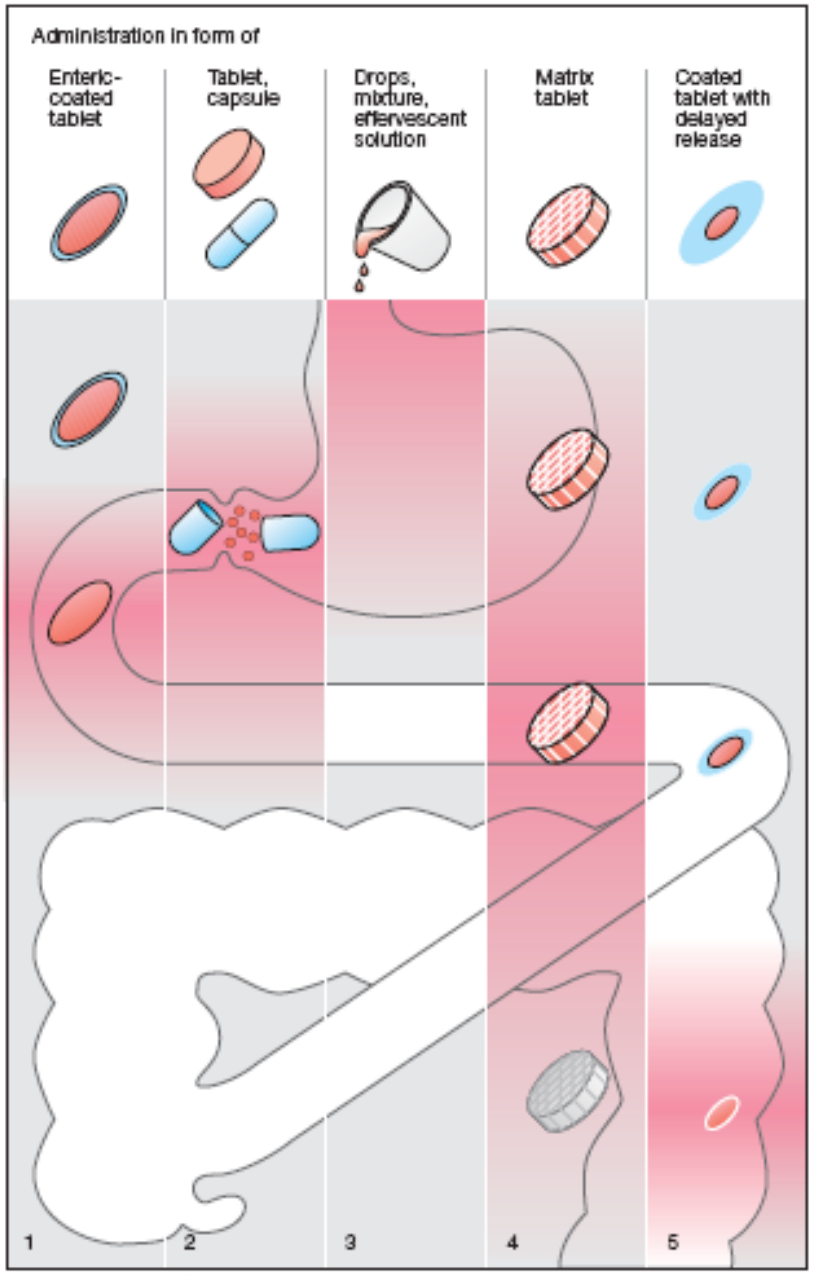
- enteral (oral)
- parenteral



De la aplicació n a la distribució n

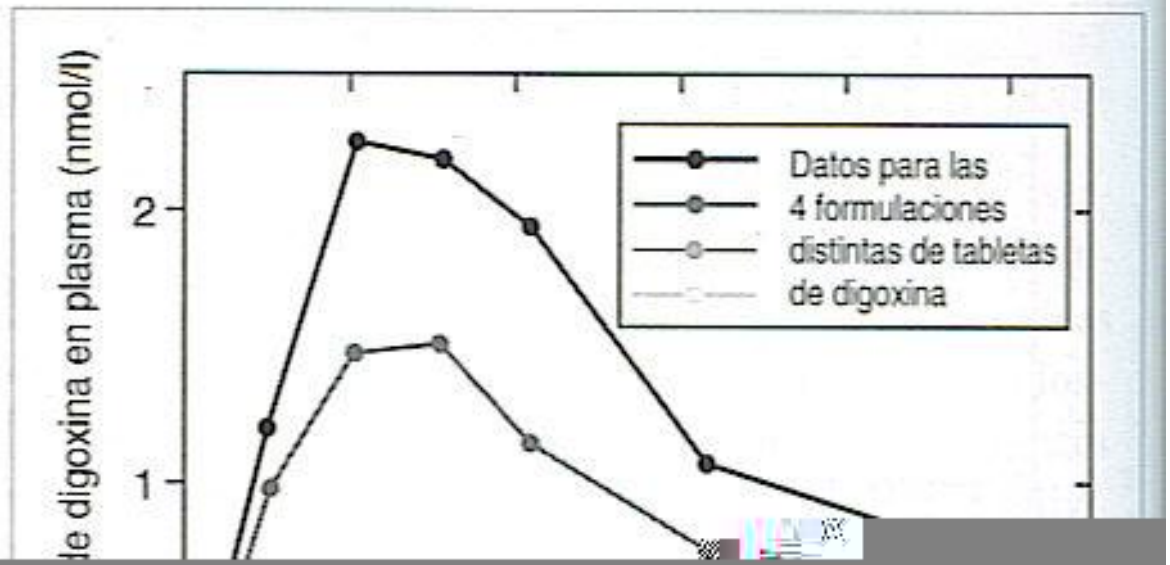
## Algunas características de las vías más usuales para la administración de fármacos*

| | *Utilidad especial* | *Limitaciones y precauciones* |
|---|---|---|

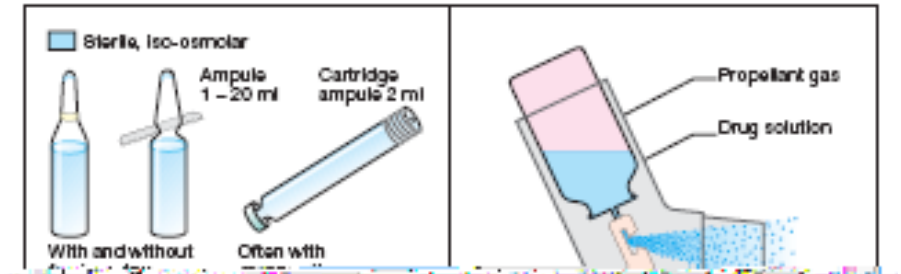


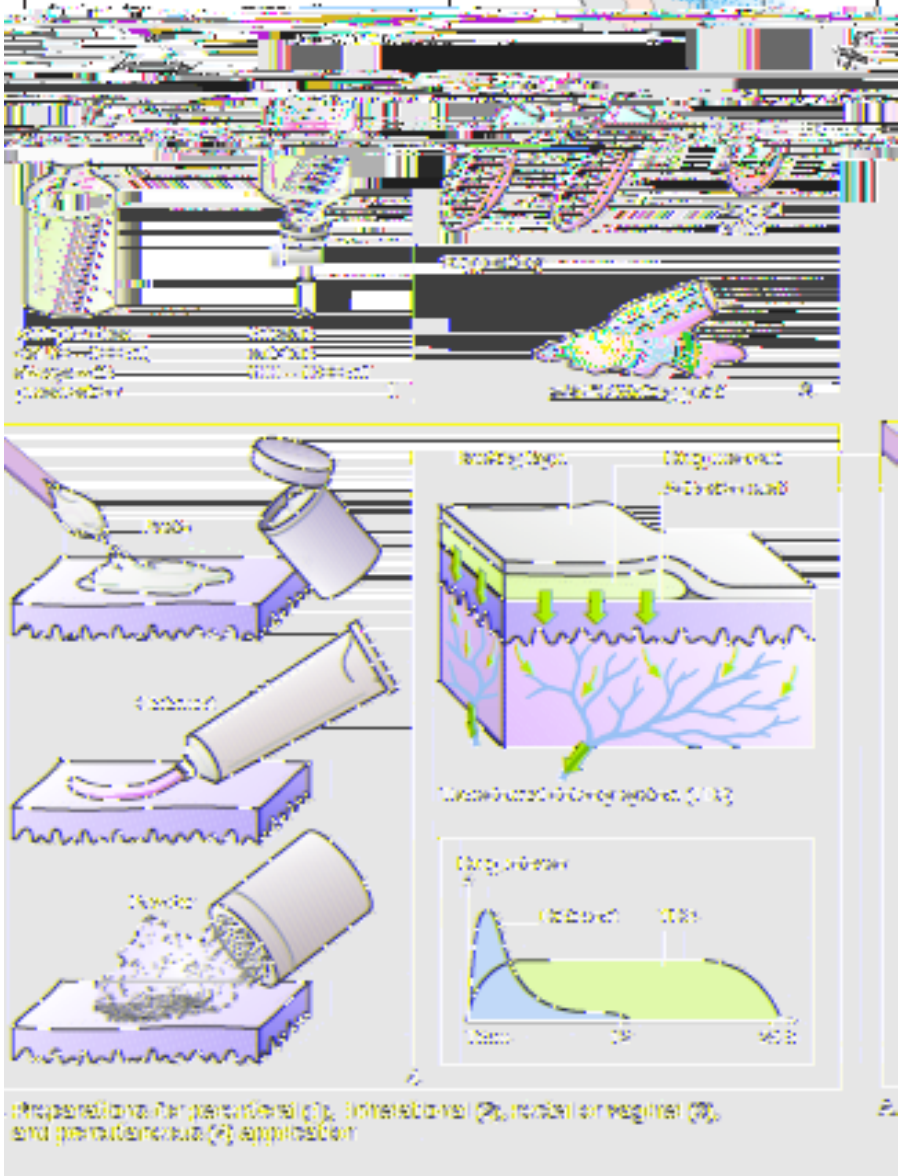
A. Oral administration: drug release and absorption

La **formulación** (o forma de dosificació n) afecta el sitio y tiempo de absorció n

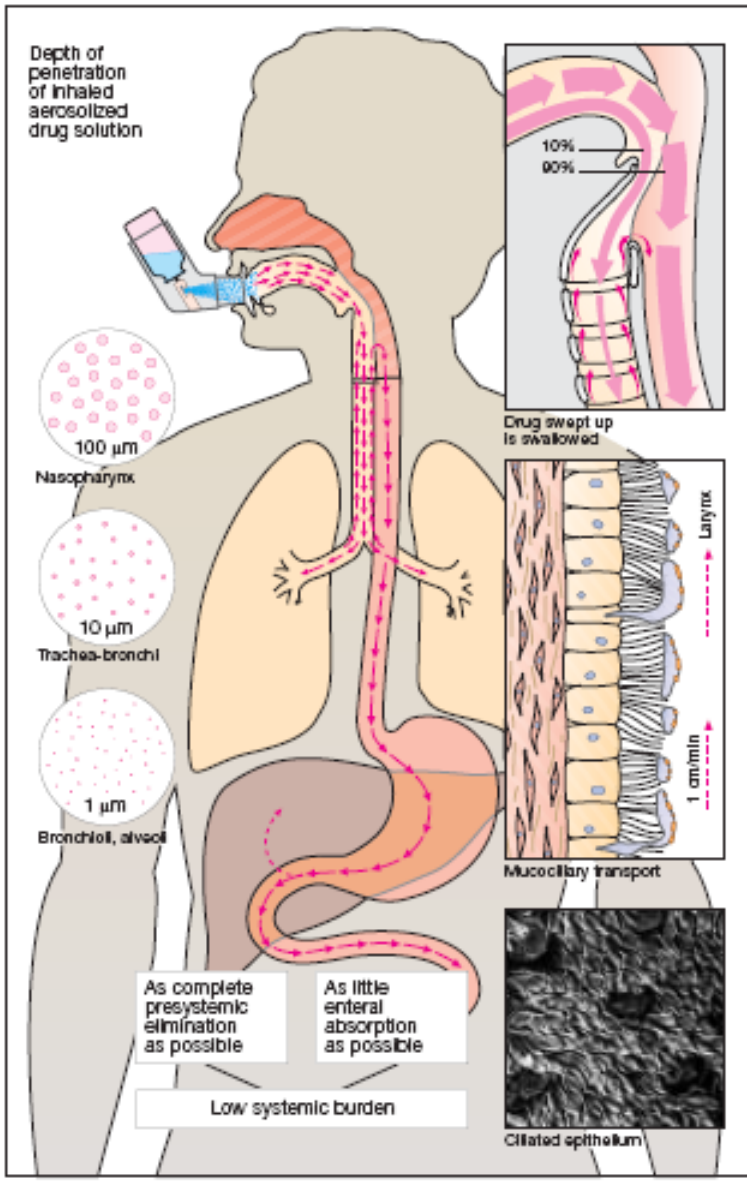



# ABSORCIÓN y FORMULACIONES



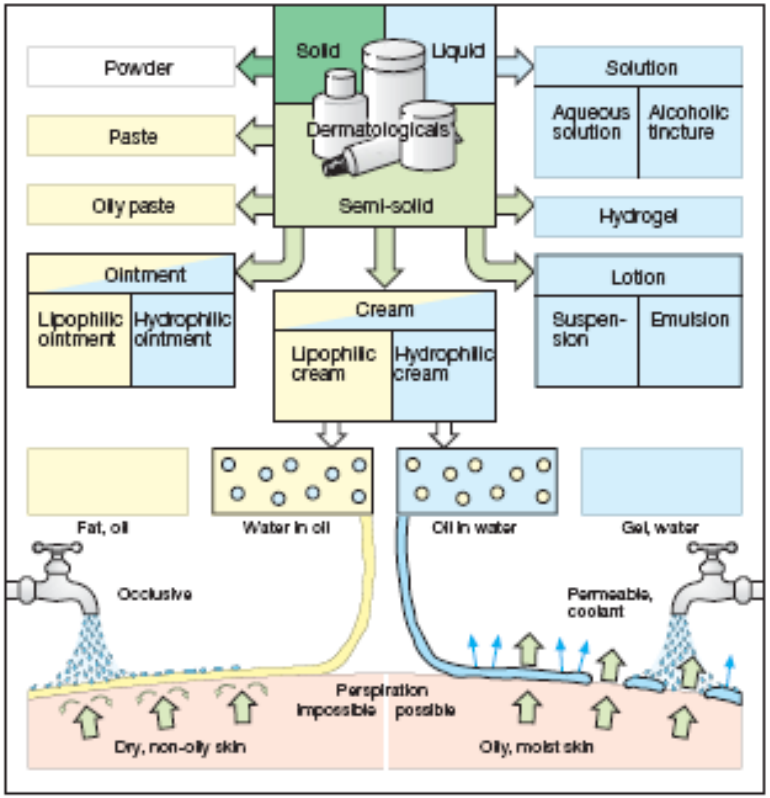



# Otras formulaciones

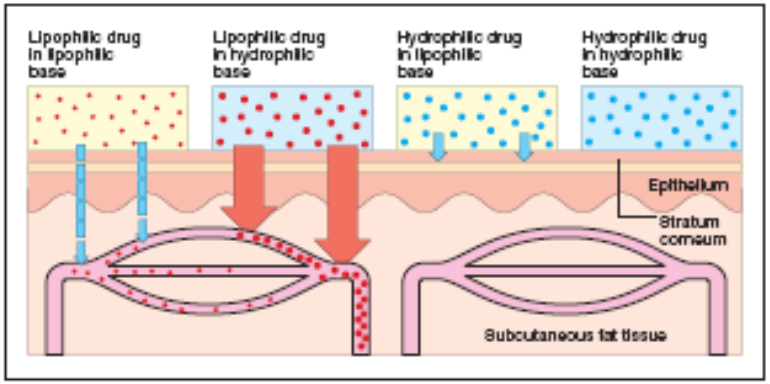



A. Application by inhalation

Inhalació n




A. Dermatologicals as skin protectants



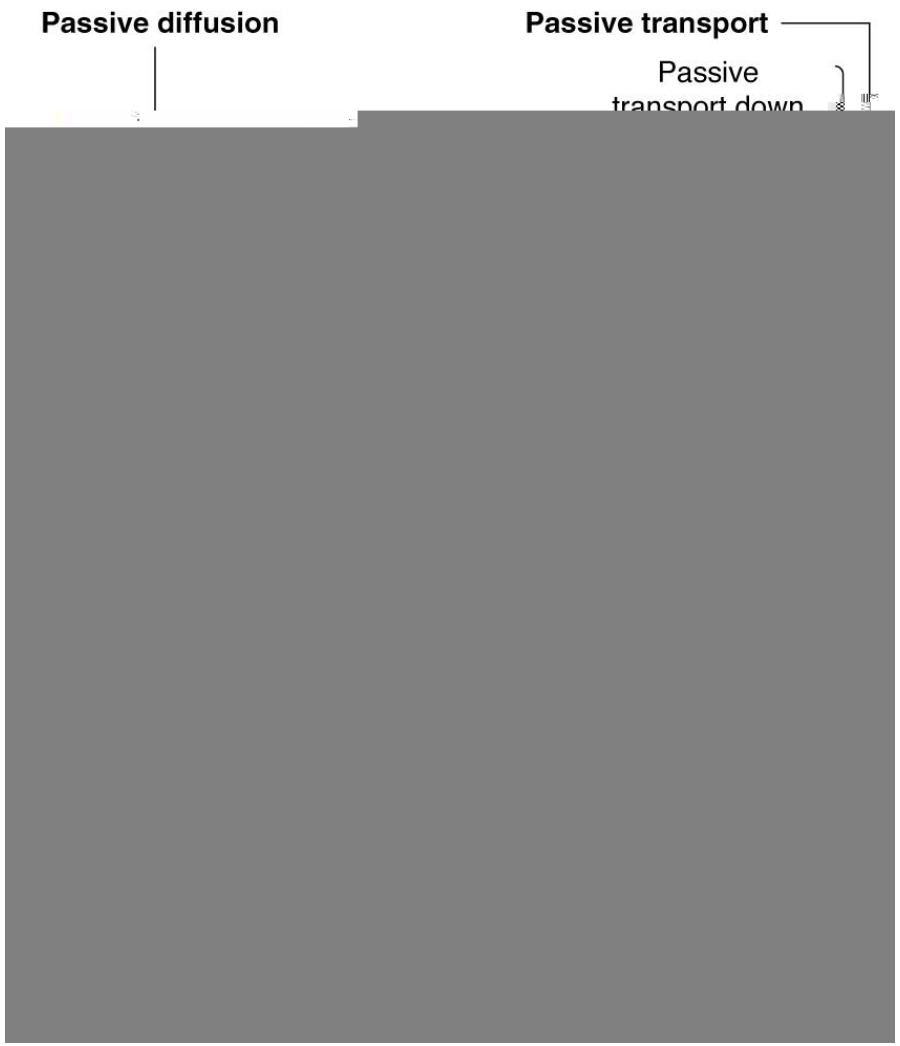

B. Dermatologicals as drug vehicles

DØrmica

# ABSORCIÓN

- Vía de administración
- Liposolubilidad
- Ionización
- Formulación
- Patologías

# TRANSPORTE DE SOLUTOS

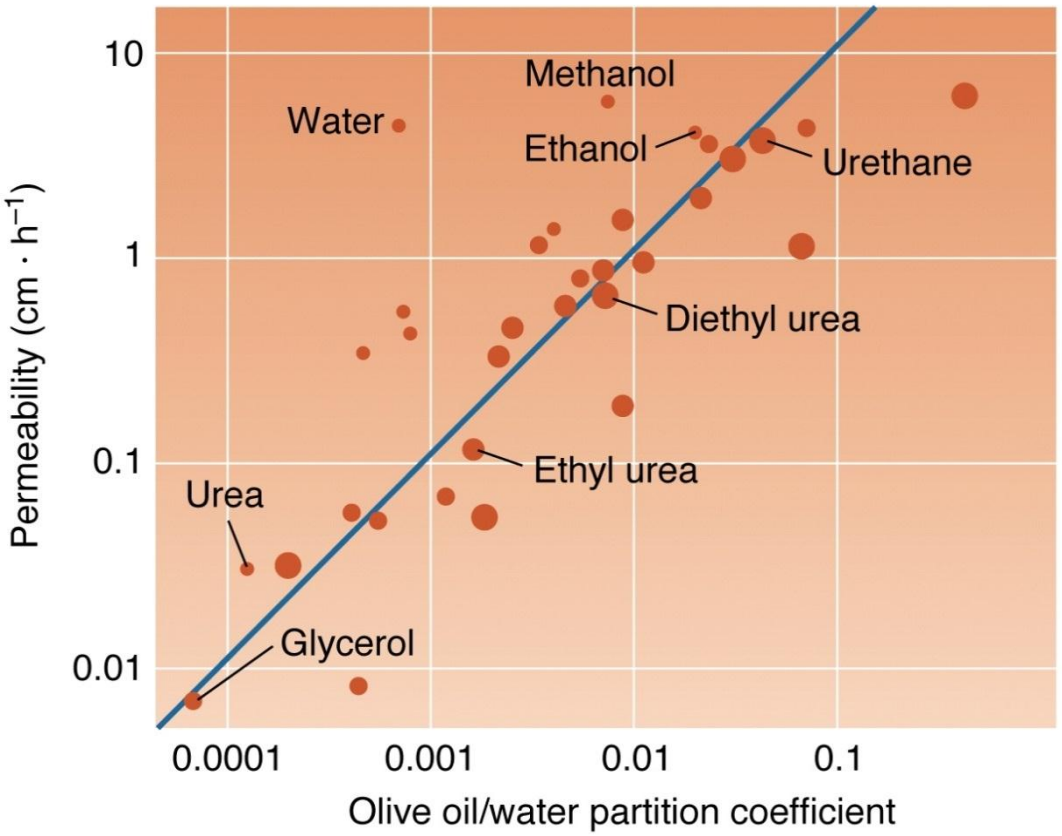


El transporte de drogas puede ser pasivo o activo y afecta la absorción, distribución y eliminación de los fármacos

# DIFUSIÓN PASIVA Ley de Fick

- $J = P \times [Ce Ci]$

$$P = \frac{D_{(s,m)} K}{X}$$

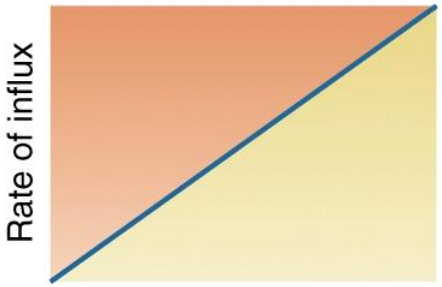



P

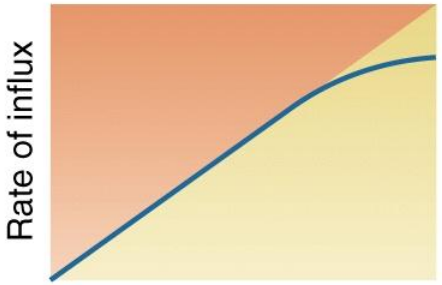
K

# DIFUSIÓN PASIVA vs. TRANSPORTE

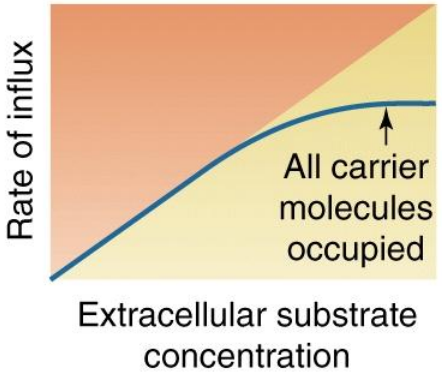
(a) Passive diffusion through membrane

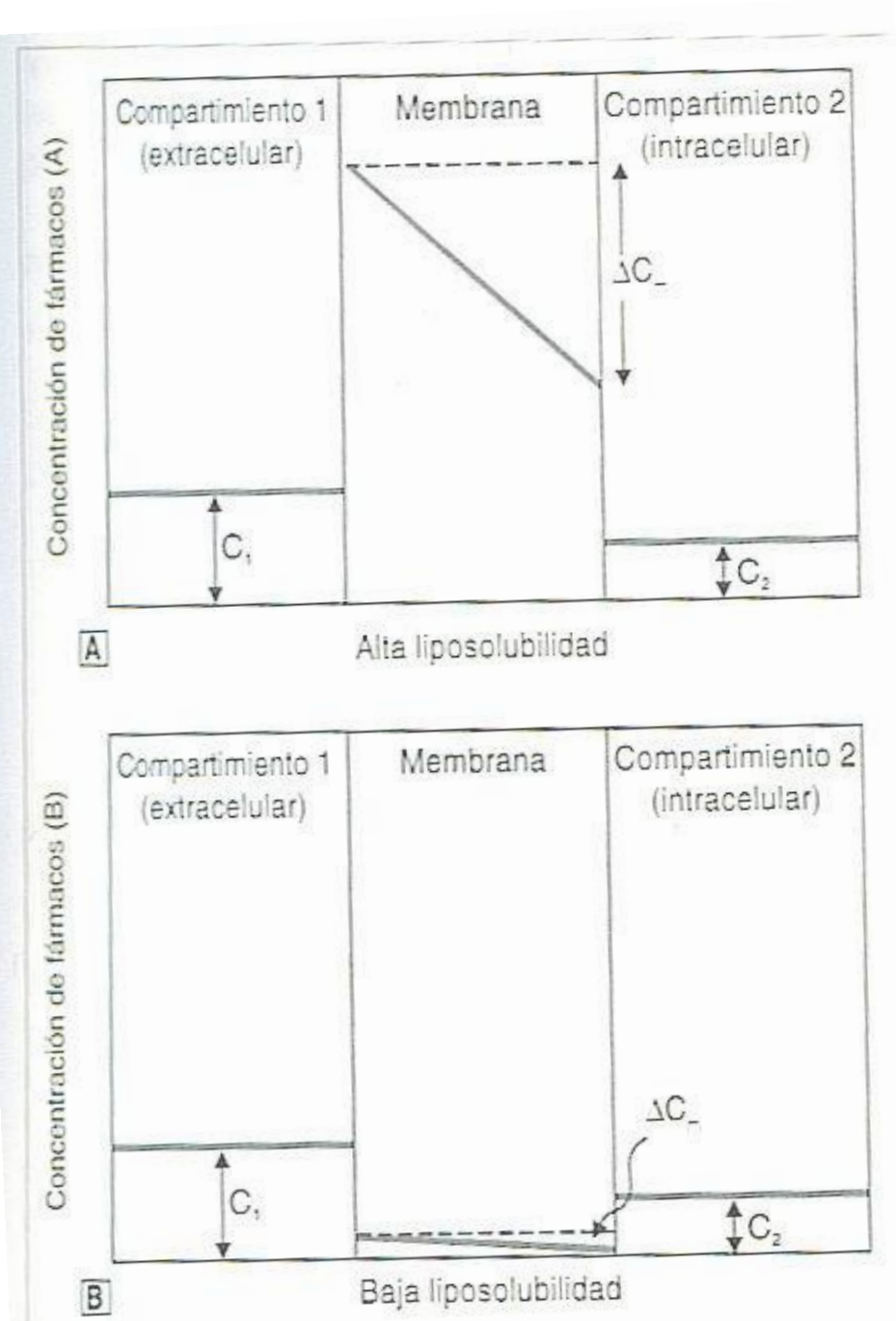



(b) Passive transport through channels




(c) Carrier-mediated transport (passive or active)






Un fármaco liposoluble está sujeto a un gradiente de concentración mayor que uno lipofóbico y difunde más rápidamente a través de la membrana

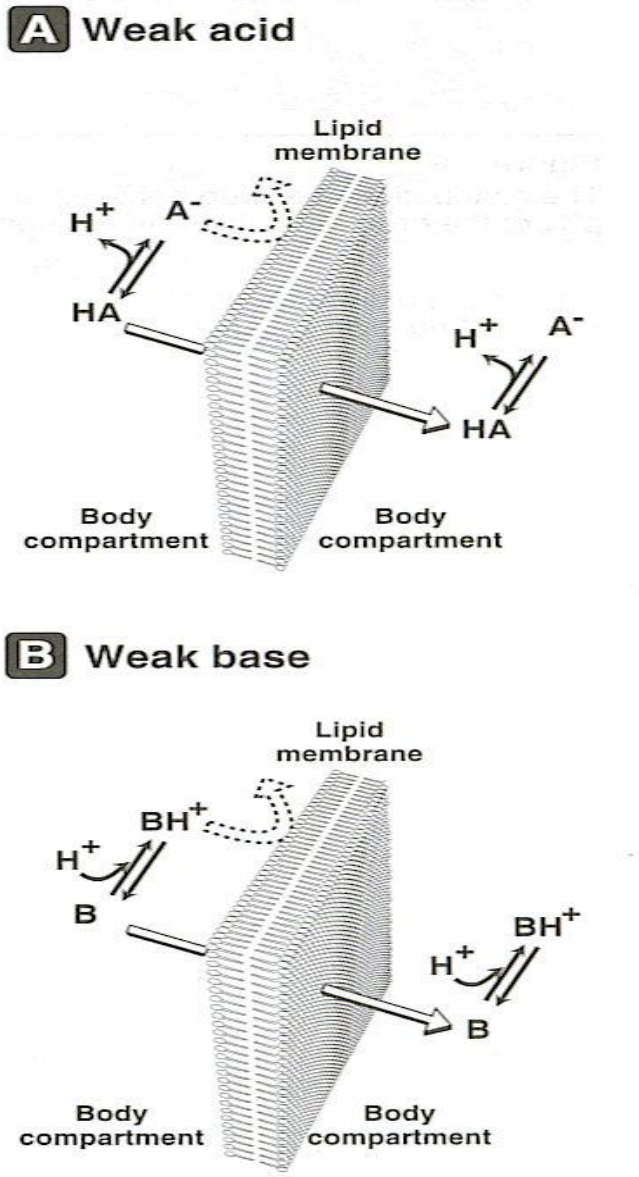



**Figure 1.5**
A. Diffusion of non-ionized form of a weak acid through lipid membrane; B. Diffusion of non-ionized form of a weak base through lipid membrane.

La difusión (y por lo tanto la absorción) de un fármaco depende de su estado de ionización

$$pH = pKa + \log \frac{\text{(especie no protonada)}}{\text{(especie protonada)}}$$

$$pH = pKa + \log \frac{(A^-)}{(AH)}$$

$$pH = pKa + \log \frac{(B)}{(BH^+)}$$

# DISTRIBUCIÓN E IONIZACIÓN

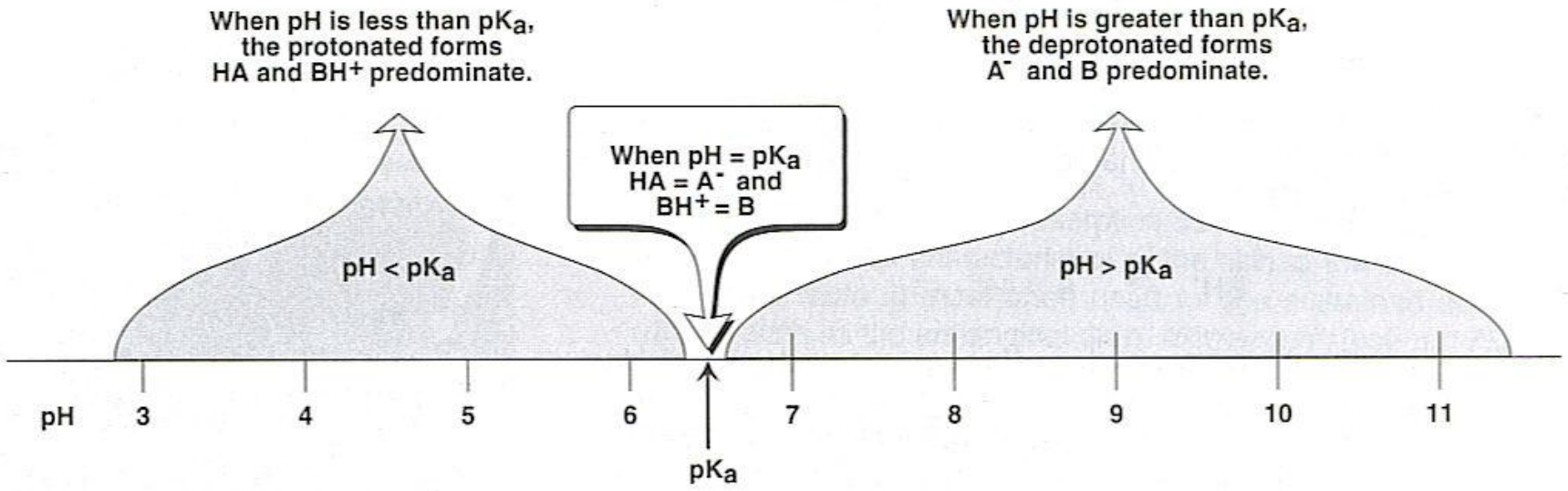



**Figure 1.6**
The distribution of a drug between its ionized and un-ionized form depends on the ambient pH and $pK_a$ of the drug. For illustrative purposes, the drug has been assigned a $pK_a$ of 6.5.

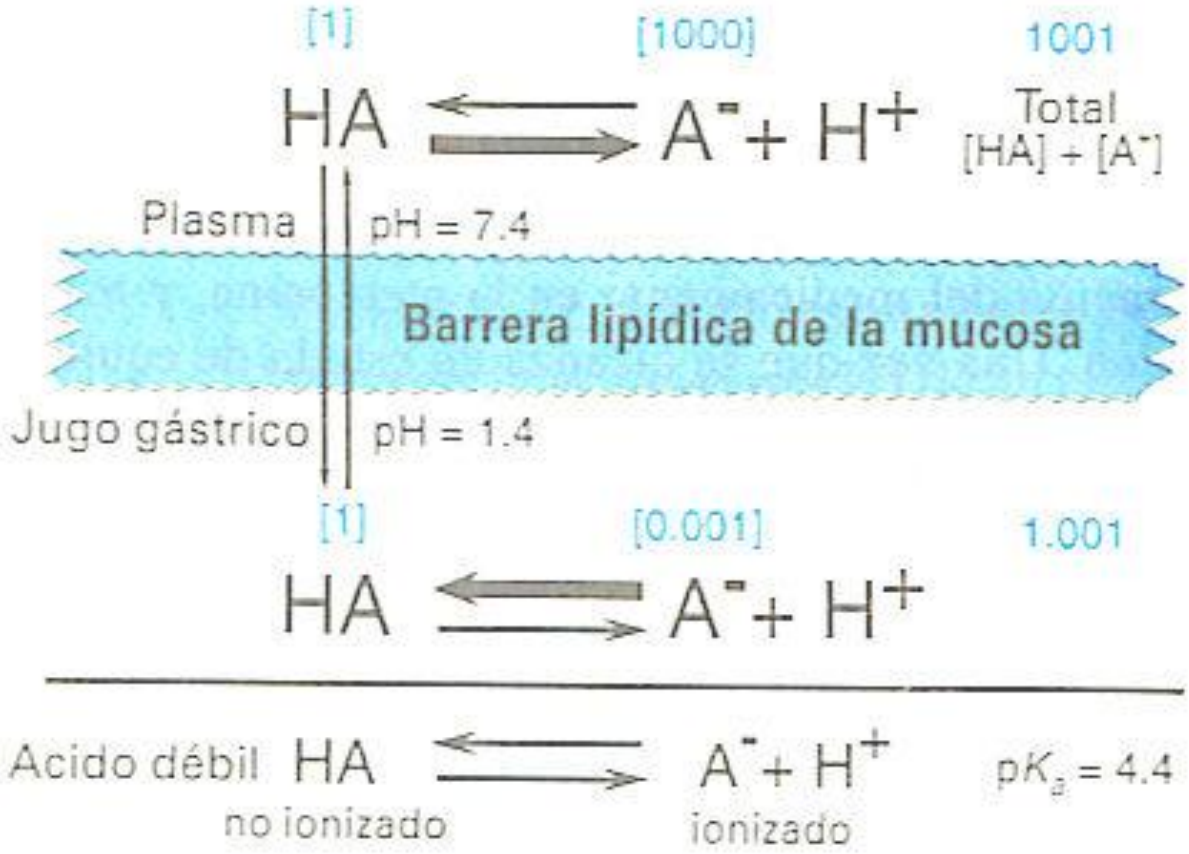



*Fig. 1-2. Influencia del pH en la distribución de un ácido débil entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera de lípidos.*

# ABSORCIÓN y pH

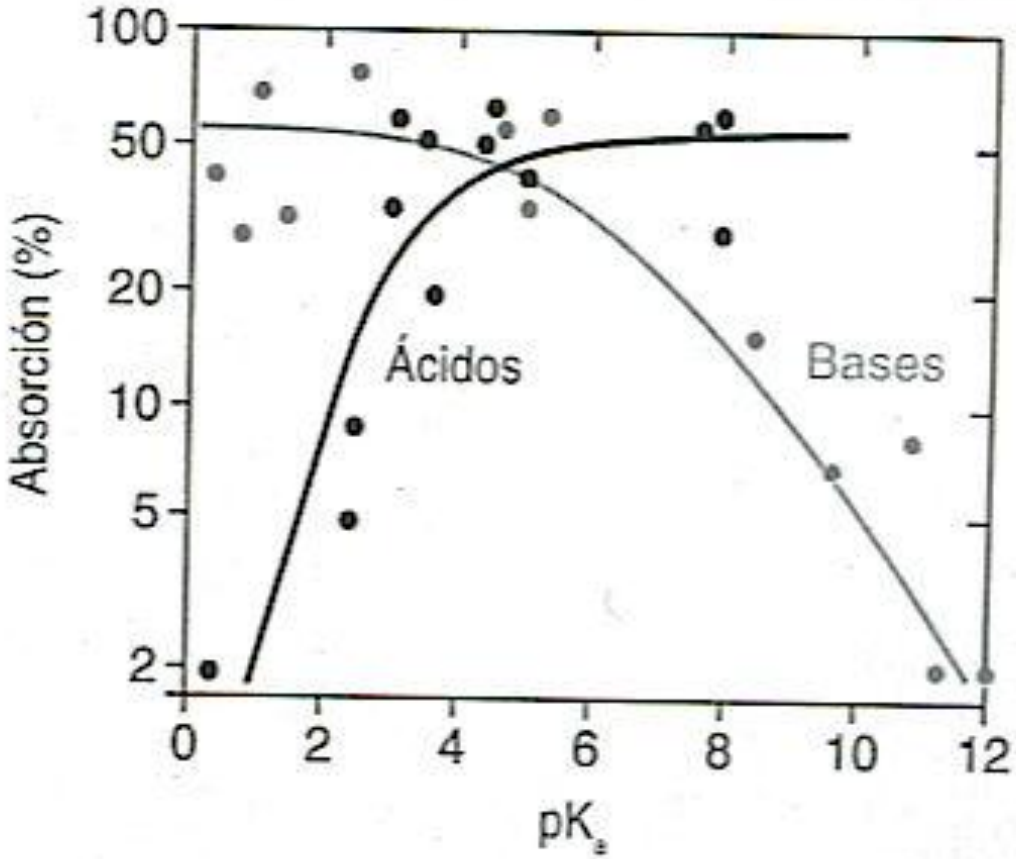



**Fig. 4.7 Absorción de fármacos del intestino en función del pK$_a$, para ácidos y bases.** Los ácidos y las bases débiles se absorben bien; los ácidos y las bases fuertes se absorben mal. (Dibujada a partir de: Schanker LS et al. J Pharmacol 1957; 120: 528.)

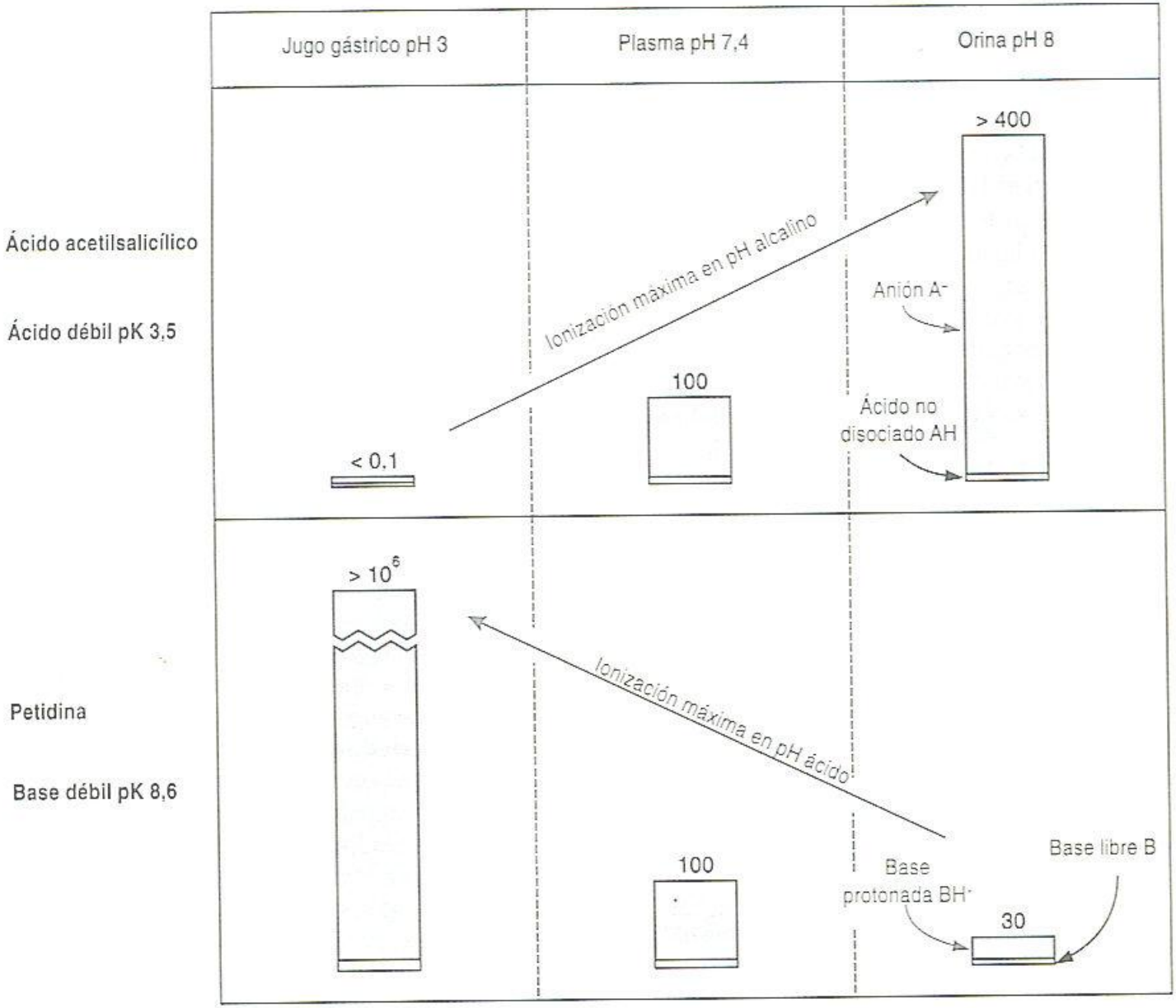
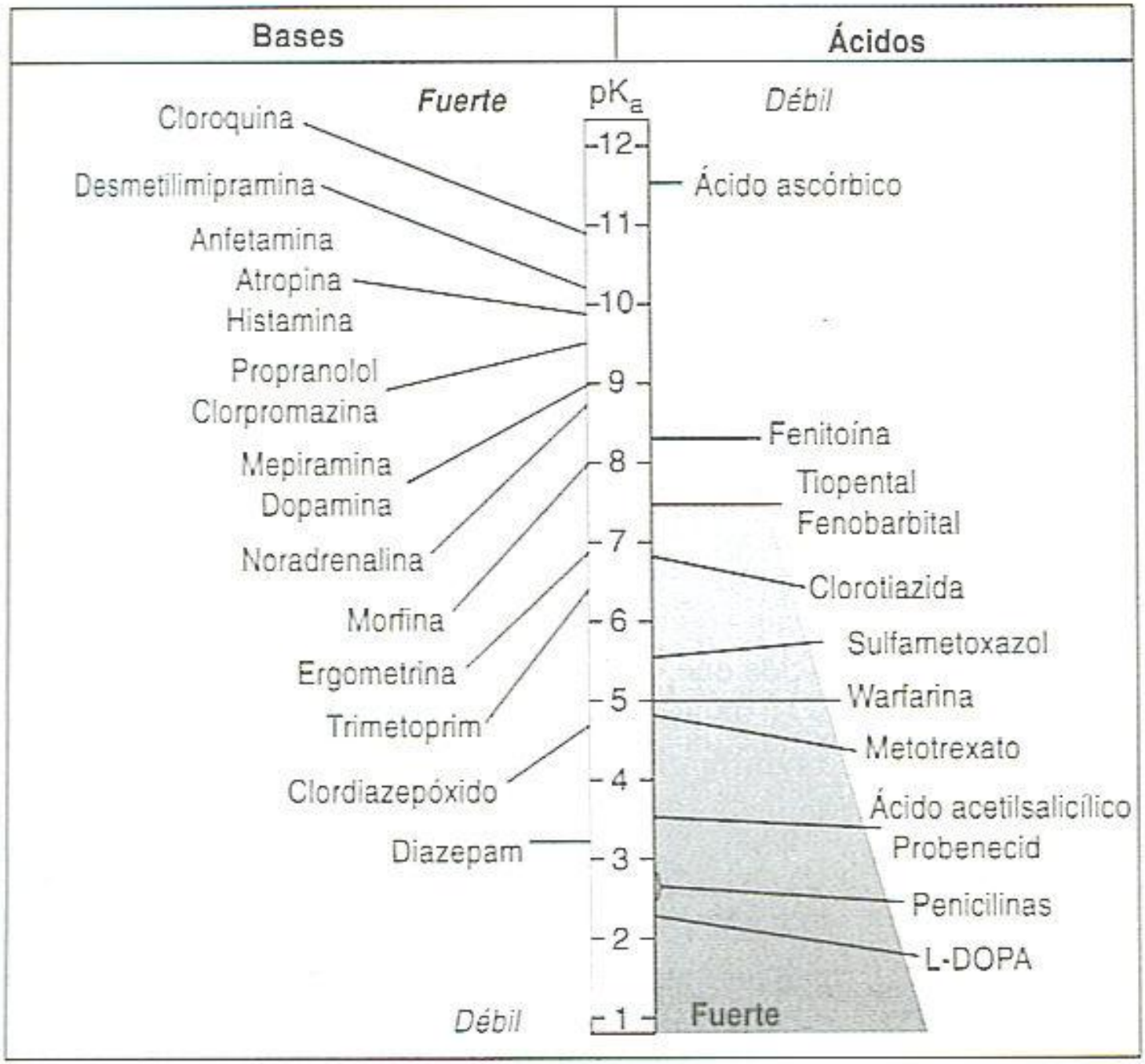



**Fig. 4.3 División teórica de un ácido débil (ácido acetilsalicílico) y una base débil (petidina) entre compartimientos acuosos (orina, plasma y jugo gástrico) de acuerdo con la diferencia de pH entre ellos.** Los números representan las concentraciones relativas (concentración total del plasma = 100). Se supone que en cada caso las formas no cargadas pueden penetrar la barrera celular que separa los compartimientos y alcanzar así la misma concentración en los tres. Las variaciones en la fracción ionizada como función del pH dan lugar a las grandes diferencias de concentración total con respecto al plasma.


Bases
Ácidos
Fuerte
pKa
Débil
Cloroquina
Desmetilimipramina
Anfetamina
Atropina
Histamina
Propranolol
Clorpromazina
Mepiramina
Dopamina
Noradrenalina
Morfina
Ergometrina
Trimetoprim
Clordiazepóxido
Diazepam
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Ácido ascórbico
Fenitoína
Tiopental
Fenobarbital
Clorotiazida
Sulfametoxazol
Warfarina
Metotrexato
Ácido acetilsalicílico
Probenecid
Penicilinas
L-DOPA
Débil
Fuerte

# SOLUBILIDAD y pH

Para ácidos monobásicos:

$$S_{pH} = S_0(1 + 10^{pH-pKa}) \quad \text{Ec. (1-1)}$$

Para bases monoácidas:

$$S_{pH} = S_0(1 + 10^{pKa-pH}) \quad \text{Ec. (1-2)}$$

**Tabla 1-3.** Importancia del pH y del pKa en la determinación de la solubilidad de los ácidos y bases orgánicos

Acidez decreciente ↓

| Acidos monobásicos | | Bases monoácidas | |
|---|---|---|---|
| $pH - pKa$ | $S_{pH}/S_0 = 1 + 10^{pH-pKa}$ | $pKa - pH$ | $S_{pH}/S_0 = 1 + 10^{pKa-pH}$ |
| −2.0 | $1 + 10^{-2} = 1.01$ | +2.0 | $1 + 10^{2} = 101.$ |
| −1.5 | $1 + 10^{-1.5} = 1.0316$ | +1.5 | $1 + 10^{1.5} = 32.6$ |
| −1.0 | $1 + 10^{-1} = 1.10$ | +1.0 | $1 + 10^{1} = 11.0$ |
| −0.5 | $1 + 10^{-0.5} = 1.316$ | +0.5 | $1 + 10^{0.5} = 4.316$ |
| 0 | $1 + 10^{0} = 2.0$ | 0 | $1 + 10^{0} = 2.0$ |
| +0.5 | $1 + 10^{0.5} = 4.316$ | −0.5 | $1 + 10^{-0.5} = 1.316$ |
| +1.0 | $1 + 10^{1} = 11.0$ | −1.0 | $1 + 10^{-1} = 1.10$ |
| +1.5 | $1 + 10^{1.5} = 32.6$ | −1.5 | $1 + 10^{-1.5} = 1.0316$ |
| +2.0 | $1 + 10^{2} = 101.$ | −2.0 | $1 + 10^{-2} = 1.01$ |

## Paso de fármacos a través de barreras celulares

- Para atravesar barreras celulares (p. ej., mucosa gastrointestinal, túbulo renal, barrera hematoencefálica, placenta), los fármacos tienen que cruzar membranas lipídicas.
- Los fármacos atraviesan las membranas lipídicas principalmente por movimientos de difusión pasiva (a) y por transporte mediado por transportadores (b).
- El factor más importante que determina la proporción de transporte por difusión pasiva a través de membranas es la liposolubilidad del fármaco. El peso molecular es un factor menos importante.
- Muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles, cuyo estado de ionización varía con el pH de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch.
- En el caso de ácidos o bases débiles, sólo pueden difundirse a través de membranas lipídicas las fracciones no cargadas (la forma protonada de un ácido débil; la forma no protonada de una base débil); esto da lugar a la separación por pH.
- La separación por pH significa que los ácidos débiles tienden a acumularse en compartimientos con pH relativamente altos, mientras que las bases débiles hacen lo inverso.
- El transporte mediado por transportadores (p. ej., en el túbulo renal, barrera hematoencefálica, epitelio gastrointestinal) es importante para algunos fármacos que están relacionados químicamente con sustancias endógenas.

CuÆl es la opció n INcorrecta, eeeehhh?

a) La aspirina (pKa=3,5) estÆ en un 90% en su forma protonada, liposoluble, a pH=2,5
b) El fÆrmaco bÆsico prometacina (pKa=9,1) estÆ mÆs ionizado a pH 7,4 que a pH 2
c) La absorció n de un fÆrmaco que sea una base dØbil ocu mÆs rÆpido en el intestino que en el estó mago
d) La acidificació n de la orina acelera la secreció n de una ba dØbil, pKa=8
e) Las molØculas no cargadas se mueven mÆs fÆcilmente travØs de membranas que las molØculas cargadas

CuÆl es la opció n INcorrecta, eeeehhh?

a) La aspirina (pKa=3,5) estÆ en un 90% en su forma protonada, liposoluble, a pH=2,5
b) El fÆrmaco bÆsico prometacina (pKa=9,1) estÆ mÆs ionizado a pH 7,4 que a pH 2
c) La absorció n de un fÆrmaco que sea una base dØbil ocu mÆs rÆpido en el intestino que en el estó mago
d) La acidificació n de la orina acelera la secreció n de una ba dØbil, pKa=8
e) Las molØculas no cargadas se mueven mÆs fÆcilmente travØs de membranas que las molØculas cargadas

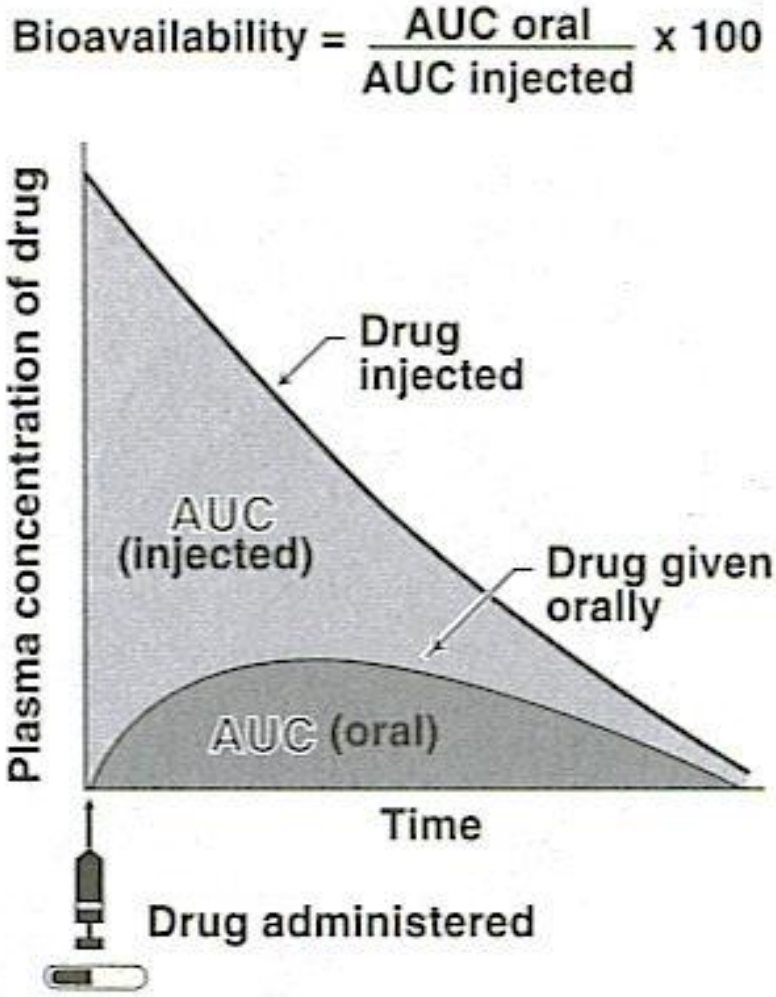
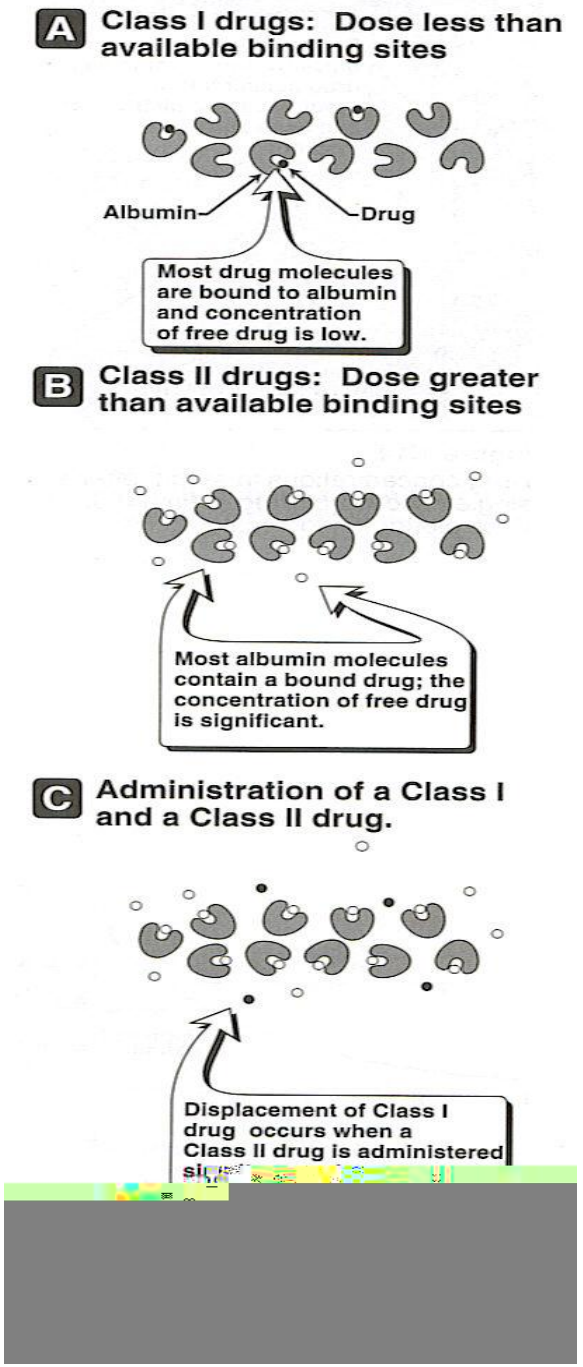


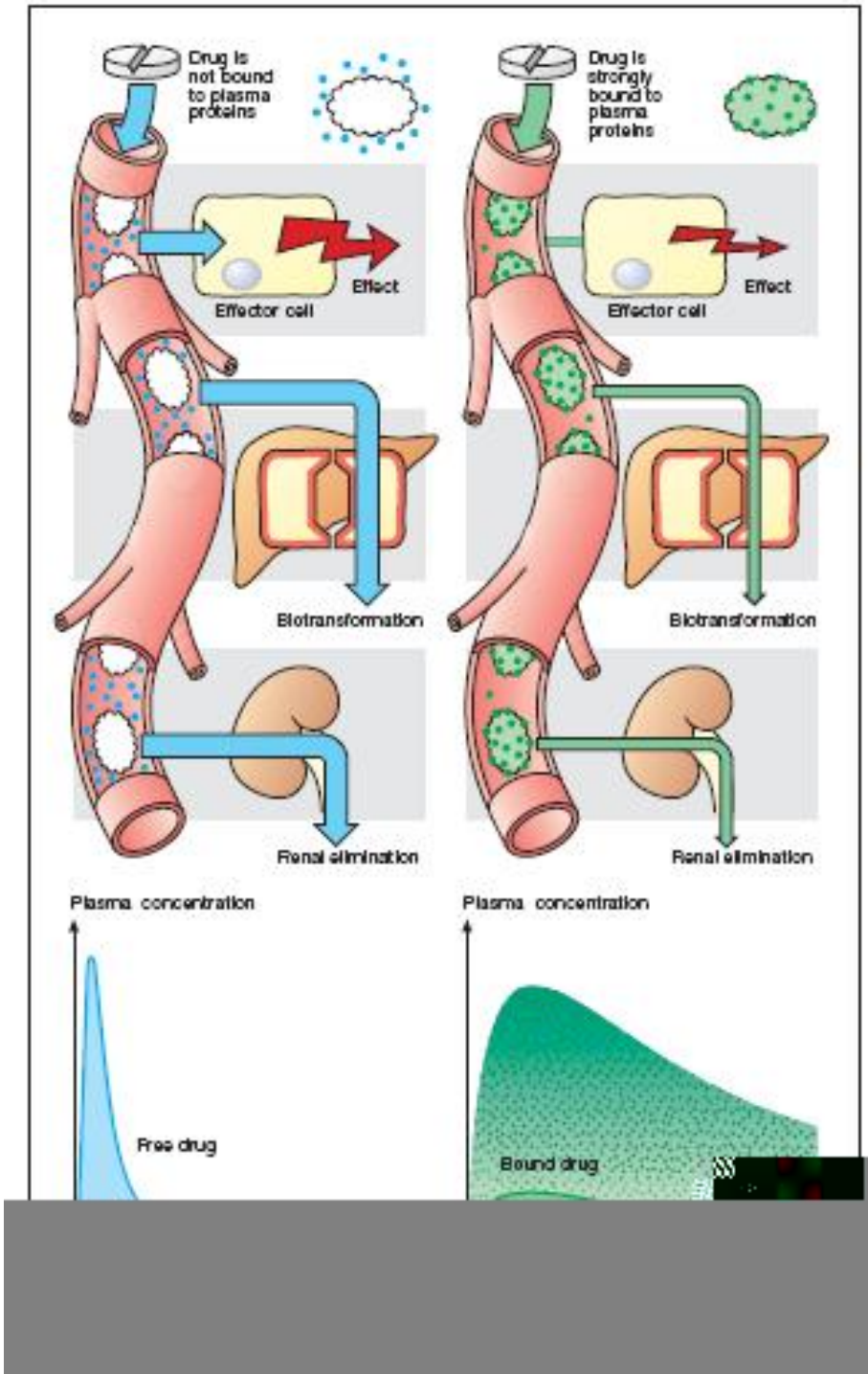

**Figure 1.7**
Determination of the bioavailability of a drug. (AUC = area under curve.)

BIODISPONIBILIDAD
(fracción de fármaco administrado que llega intacta a la circulación general)

# BIODISPONIBILIDAD

# Los fármacos pueden competir por el sitio de unión a proteínas plasmáticas




Drug is not bound to plasma proteins
Effector cell
Effect
Biotransformation
Renal elimination
Drug is strongly bound to plasma proteins
Effector cell
Effect
Biotransformation
Renal elimination
Plasma concentration
Free drug
Plasma concentration
Bound drug

## Fijación de fármacos a proteínas plasmáticas

- La más importante es la albúmina plasmática; la betaglobulina y la glucoproteína ácida ta

# DISTRIBUCIÓN

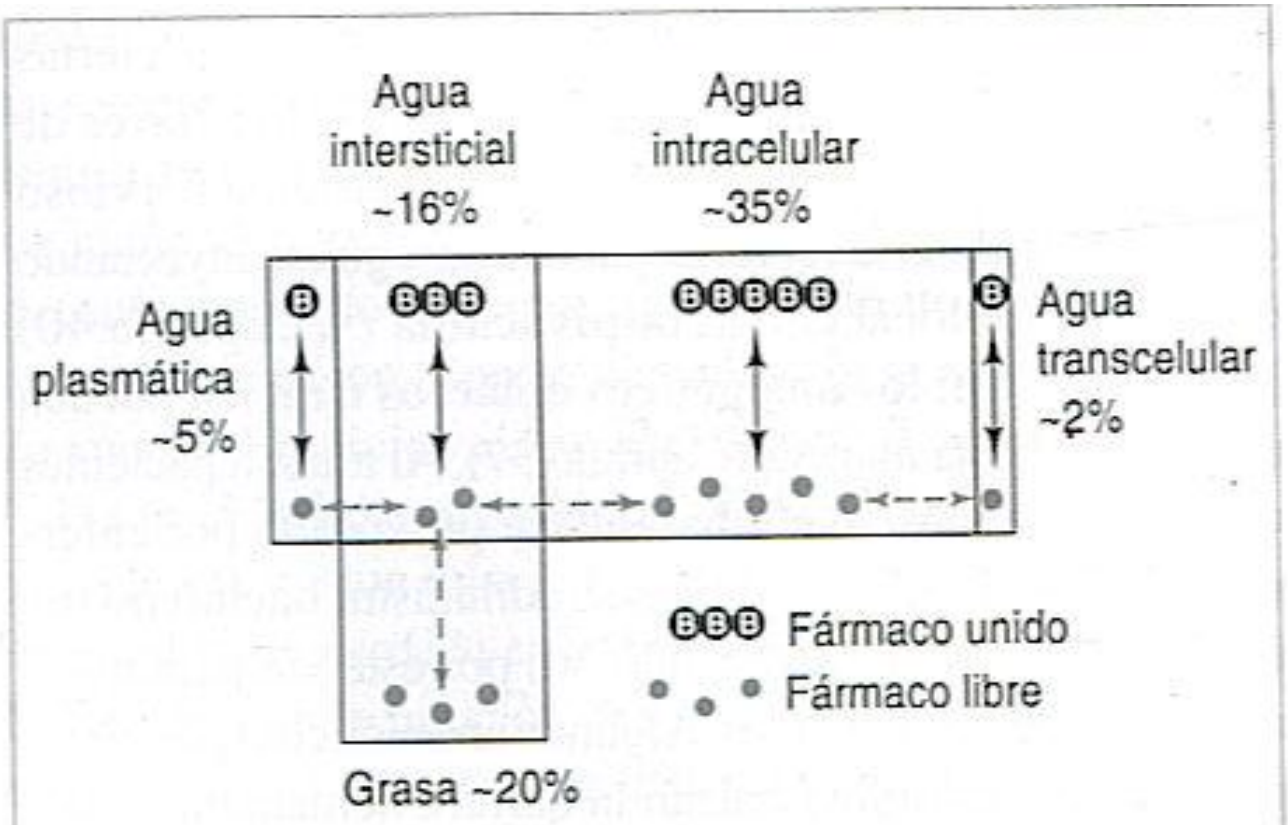
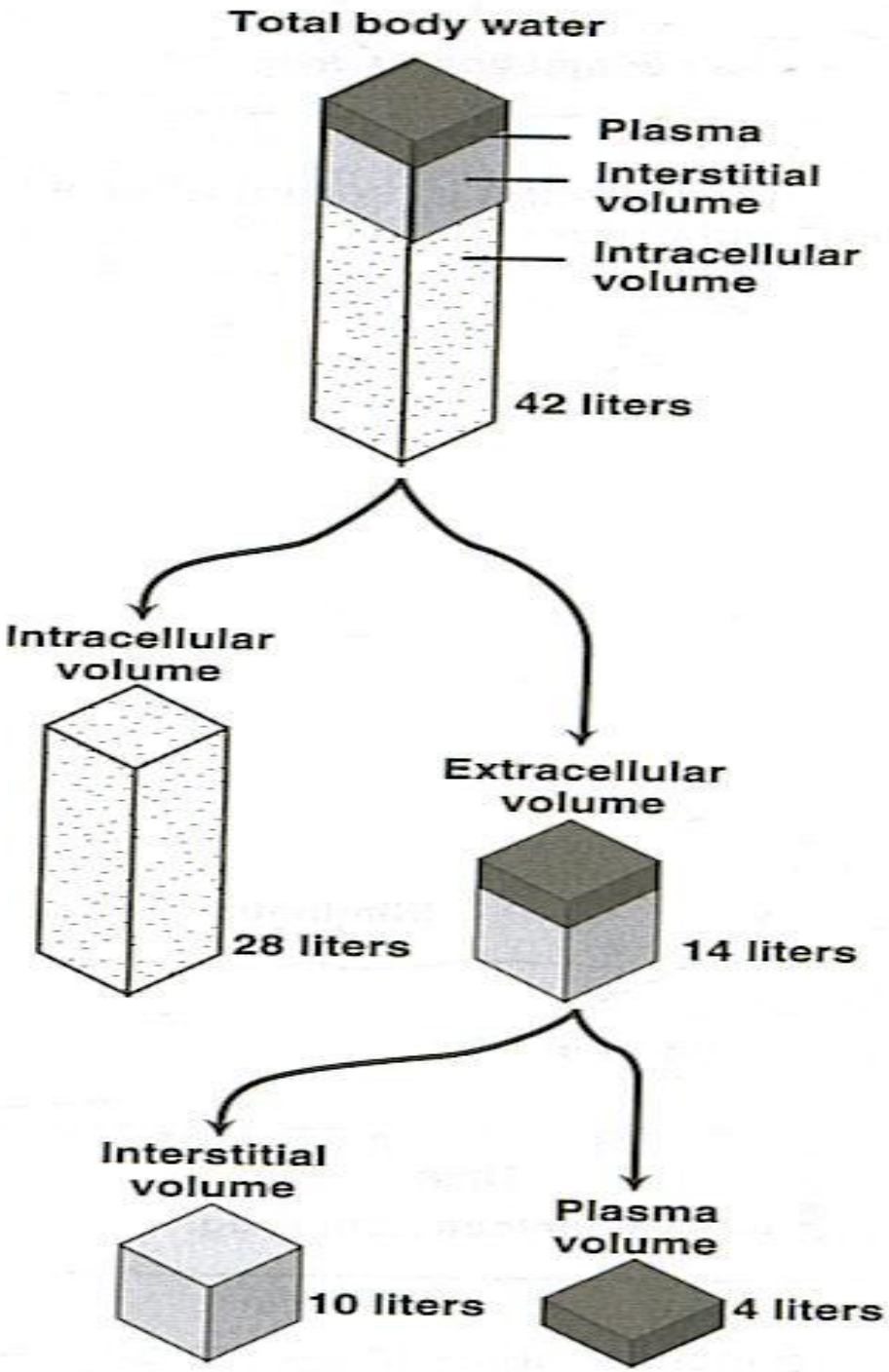
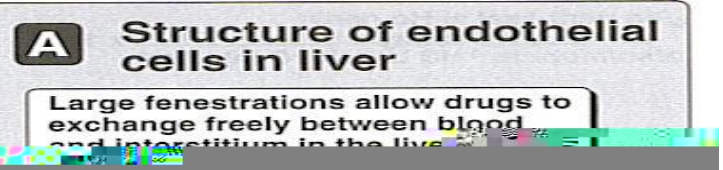



**Fig. 4.9 Principales compartimientos de líquidos corporales, expresados como un porcentaje del peso corporal.** En cada compartimiento, las moléculas de fármaco existen unidas o libres, pero sólo el fármaco libre es capaz de moverse entre compartimientos.

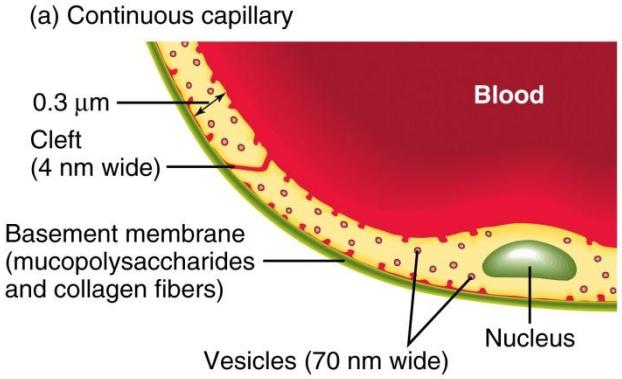



Volúmenes de distribución (para un peso de 70 kg)

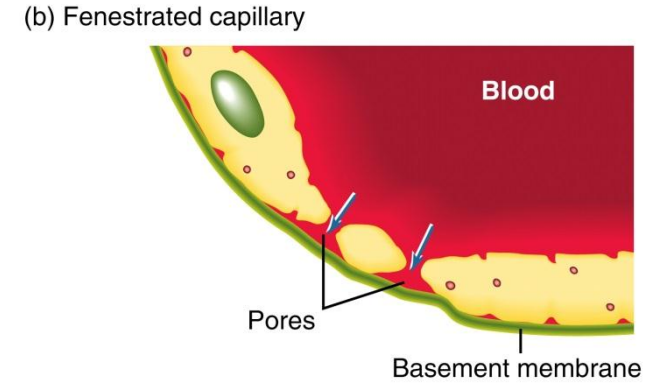



La distribución de un fármaco varía dependiendo de las barreras a su pasaje a través de los capilares

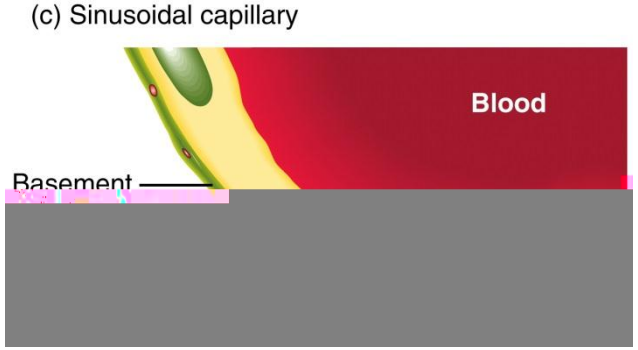
# TIPOS DE CAPILARES




mœsculo, tejido nervioso, pulmones




riæó n, intestinos, glÆndulas endó cr




hí gado, mØdula ó sea, bazo, nó dulo

# DISTRIBUCIÓN

**Distribución de fármacos**

- Compartimientos principales:
  - Plasma (5% del peso corporal).
  - Líquido intersticial (16%).
  - Líquido intracelular (35%).
  - Líquido transcelular (2%).
  - Grasa (20%).
- El volumen de distribución *($V_d$)* se define como el volumen de plasma que contendría todo el fármaco del organismo a una concentración igual a la del plasma.
- Los fármacos no liposolubles están atrapa

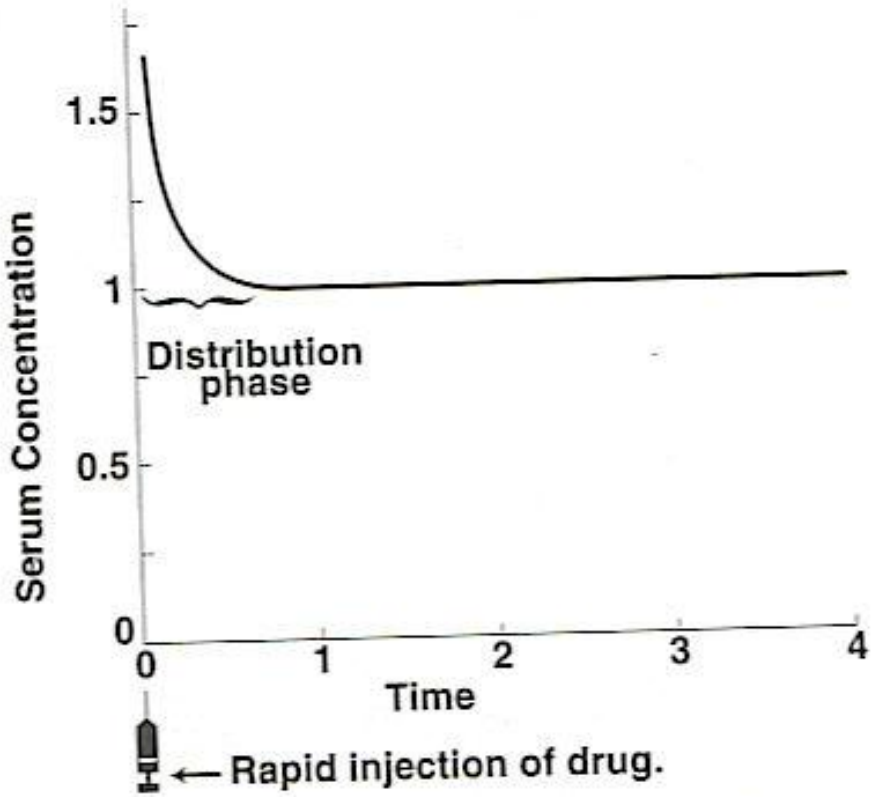



**Figure 1.10**
Drug concentrations in serum after a single injection of drug at time = 0. Assume that drug distributes but is not eliminated.

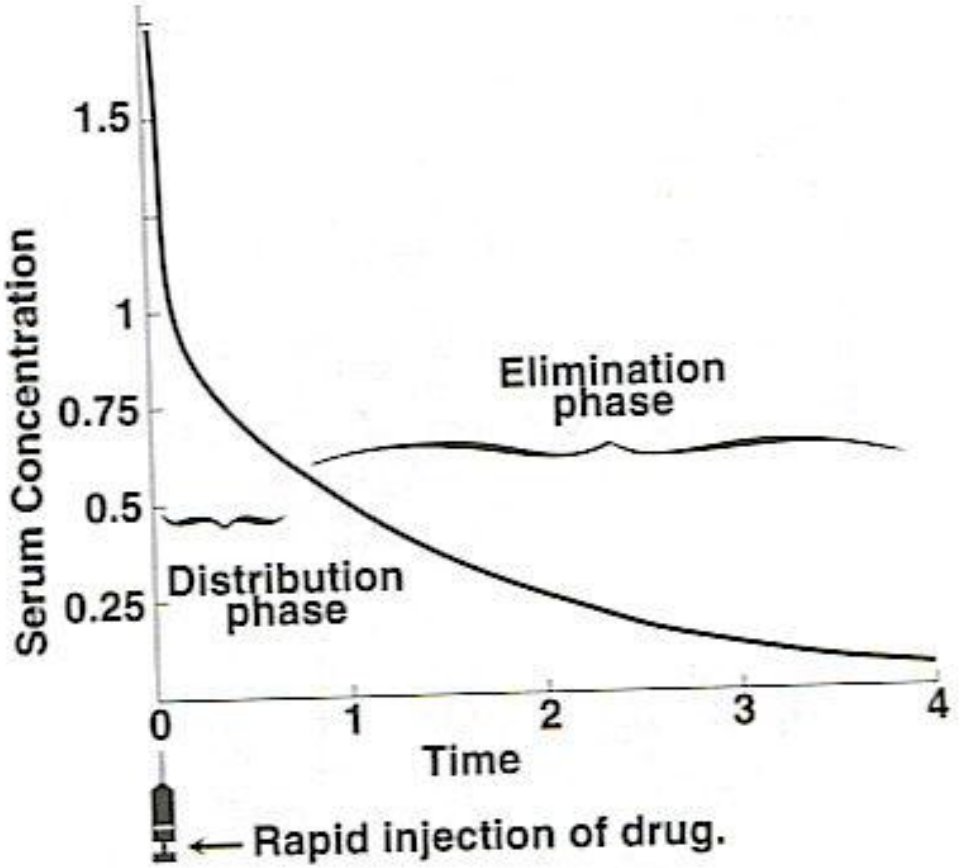



**Figure 1.11**
Drug concentrations in serum after a single injection of drug at time = 0. Assume that drug distributes and is subsequently eliminated.

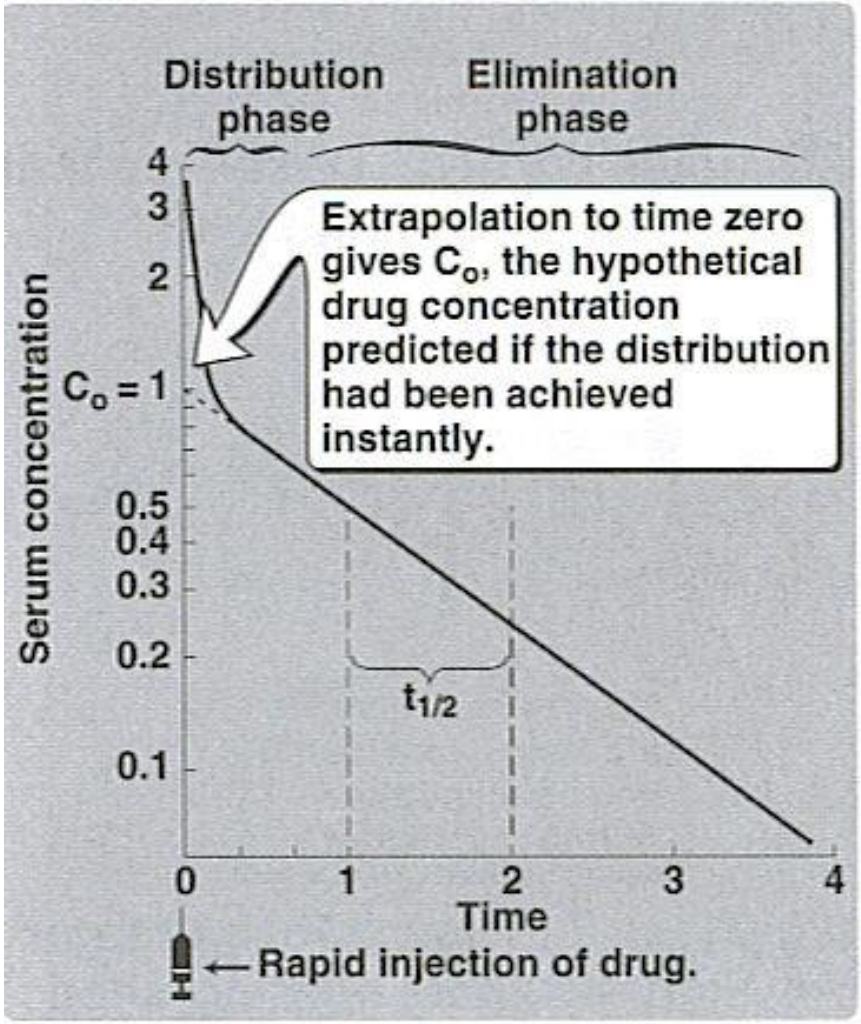



**Figure 1.12**
Drug concentrations in serum after a single injection of drug at time = 0. Data plotted on log scale.

# VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Tabla 4.1 Volumen de distribución para algunos fármacos comp

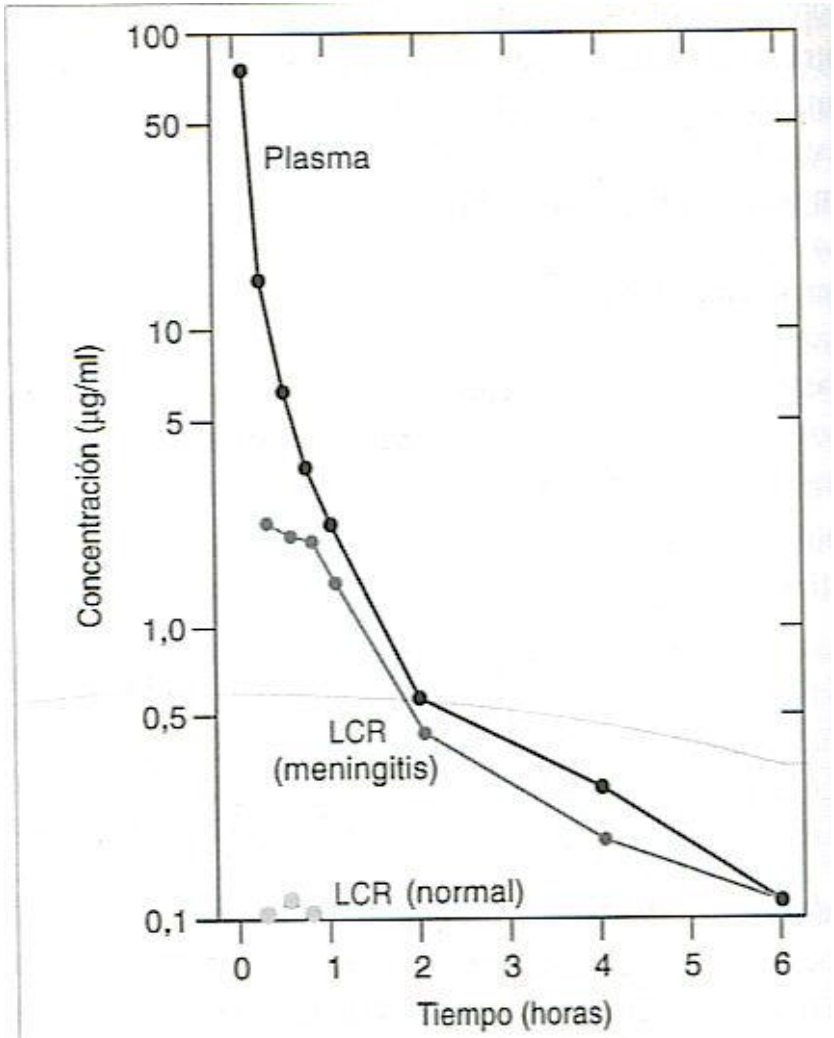



**Fig. 4.10 Concentraciones de plasma y de LCR de un antibiótico (tienamicina) después de una dosis intravenosa (25 mg/kg).** En conejos normales, el fármaco no alcanza el LCR, pero en animales con meningitis experimenta por *Escherichia coli*, la concentración de fármaco en LCR se acerca a la del plasma. (Tomada de: Patamasucon y McCracken. Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 270.)

La absorción y la distribución dependen de cuestiones fisiológicas y patológicas (en este ejemplo, meningitis)

Se administra un fÆrmaco a una dosis œnica de 100 mg, y s
llega a una concentració n plasmÆtica mÆxima de 20 ug/ml
¿CuÆl es el Vd?

a) 0,5 l
b) 1 l
c) 2 l
d) 5 l
e) 10 l

Se administra un fÆrmaco a una dosis œnica de 100 mg, y s
llega a una concentració n plasmÆtica mÆxima de 20 ug/ml
¿CuÆl es el Vd?

a) 0,5 l
b) 1 l
c) 2 l
d) 5 l
e) 10 l

Se trata a un paciente con una droga A, que tiene alta afinida
por la albœmina y se administra en dosis que no exceden la
capacidad de unió n de esta proteí na. Ahora se agrega la dr
B, que tambiØn tiene alta afinidad por la albœmina pero se
administra en dosis que son 100 veces la capacidad de unió
de esta proteí na. ¿QuØ pasa luego de la administració n de

a) Aumenta [A] en los tejidos
b) Disminuye [A] en los tejidos
c) Disminuye el volumen de distribució n de [A]
d) Disminuye el $t_{1/2}$ de A
e) Si se agrega mÆs A se altera la [B] en plasma

Se trata a un paciente con una droga A, que tiene alta afinida
por la albœmina y se administra en dosis que no exceden la
capacidad de unió n de esta proteí na. Ahora se agrega la dr
B, que tambiØn tiene alta afinidad por la albœmina pero se
administra en dosis que son 100 veces la capacidad de unió
de esta proteí na. ¿QuØ pasa luego de la administració n de

a) Aumenta [A] en los tejidos
b) Disminuye [A] en los tejidos
c) Disminuye el volumen de distribució n de [A]
d) Disminuye el $t_{1/2}$ de A
e) Si se agrega mÆs A se altera la [B] en plasma

# Metabolismo y excreción

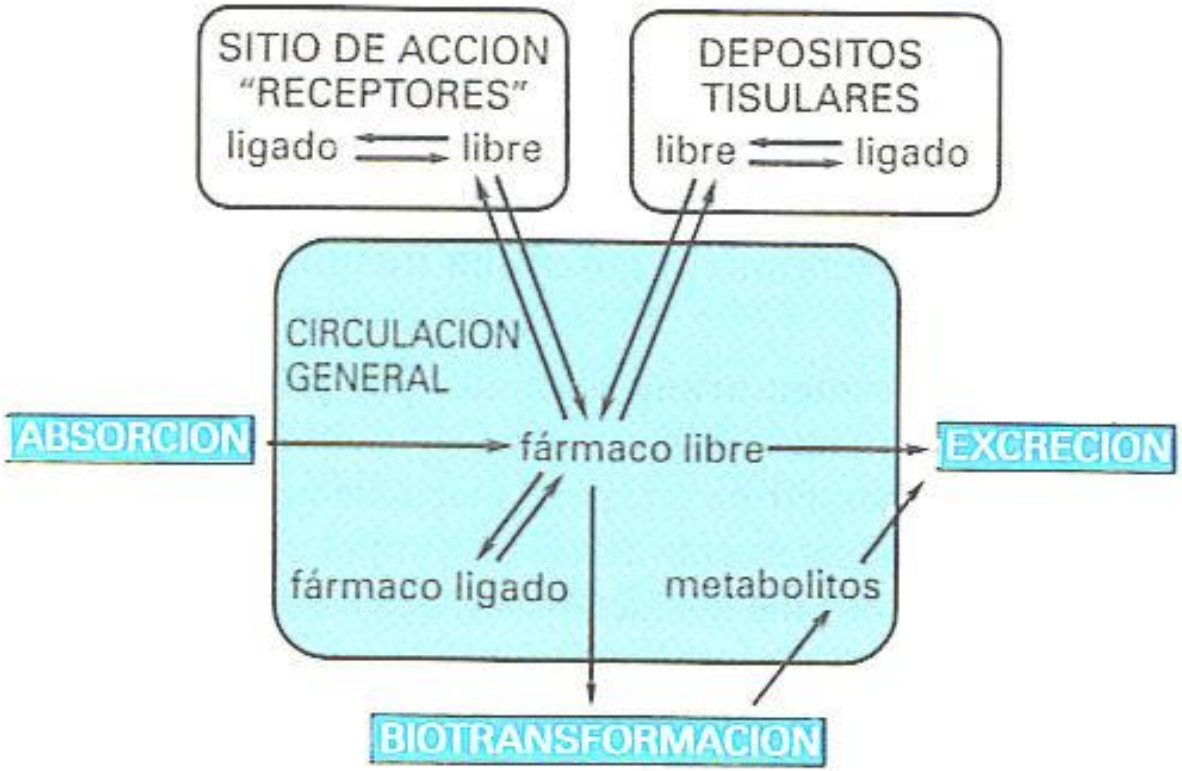
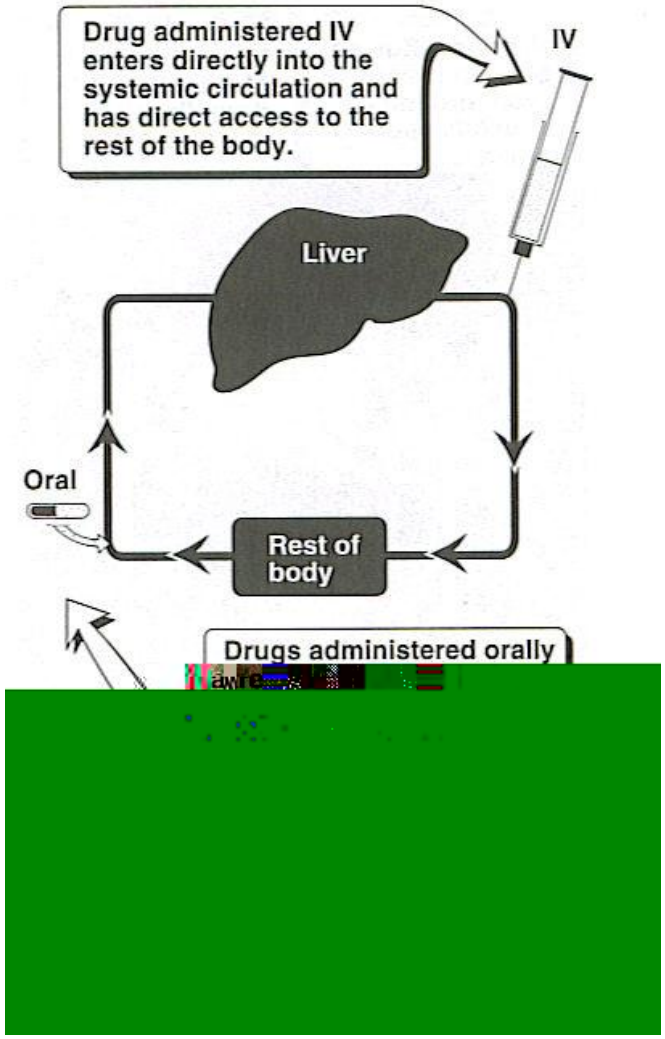



*Fig. 1-1. Esquema de las relaciones entre absorción, distribución, unión, biotransformación y eliminación de un fármaco, y su concentración en el sitio de acción.*

# Metabolismo de primer paso



# Metabolismo de primer paso

*El orden de reacción depende de la dosis del fármaco*

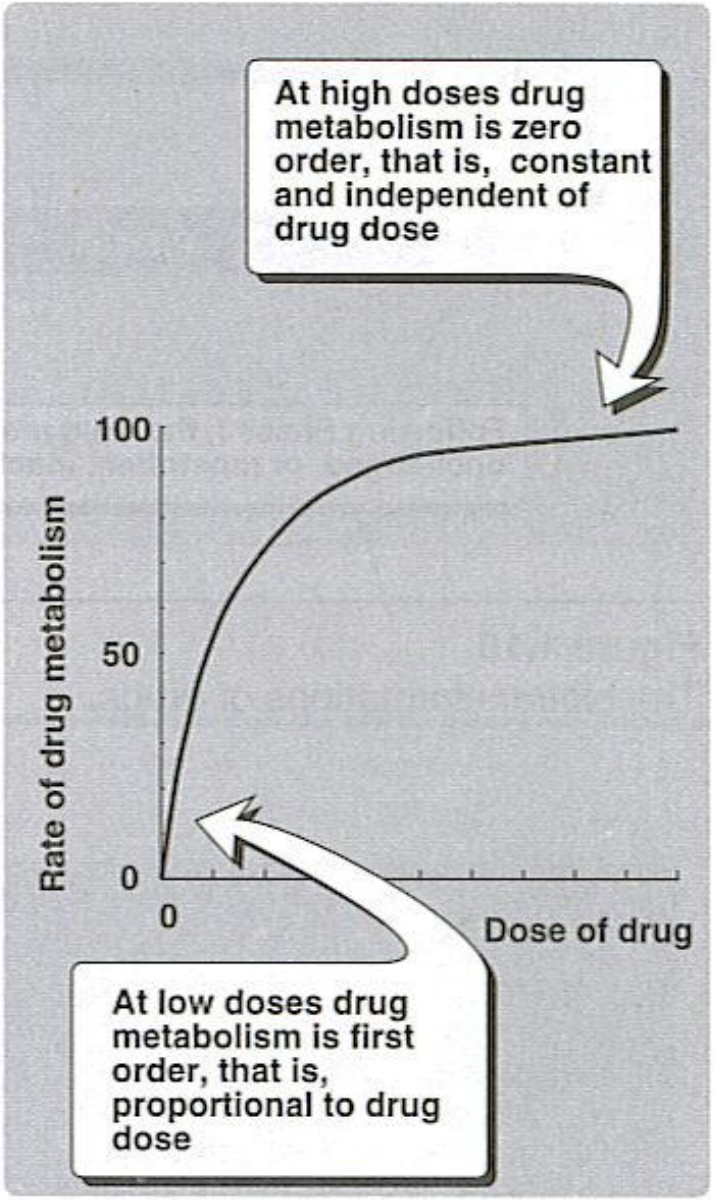



**Figure 1.14**
Effect of drug dose on the rate of metabolism.

Vel. Metabolización n=
$V = Vmax \times C / Km + C$

Si Km>>C =>
$V = Vmax \times C / Km$

Si C>>Km=
$V = Vmax \times C / C = Vmax$

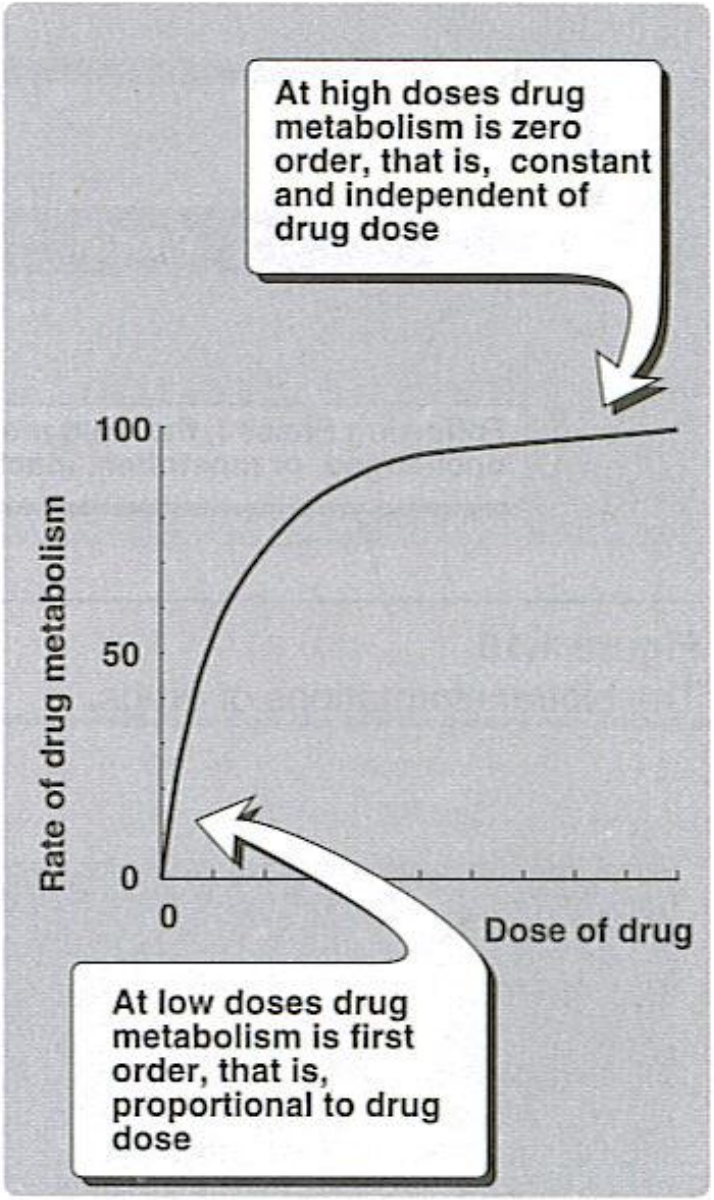
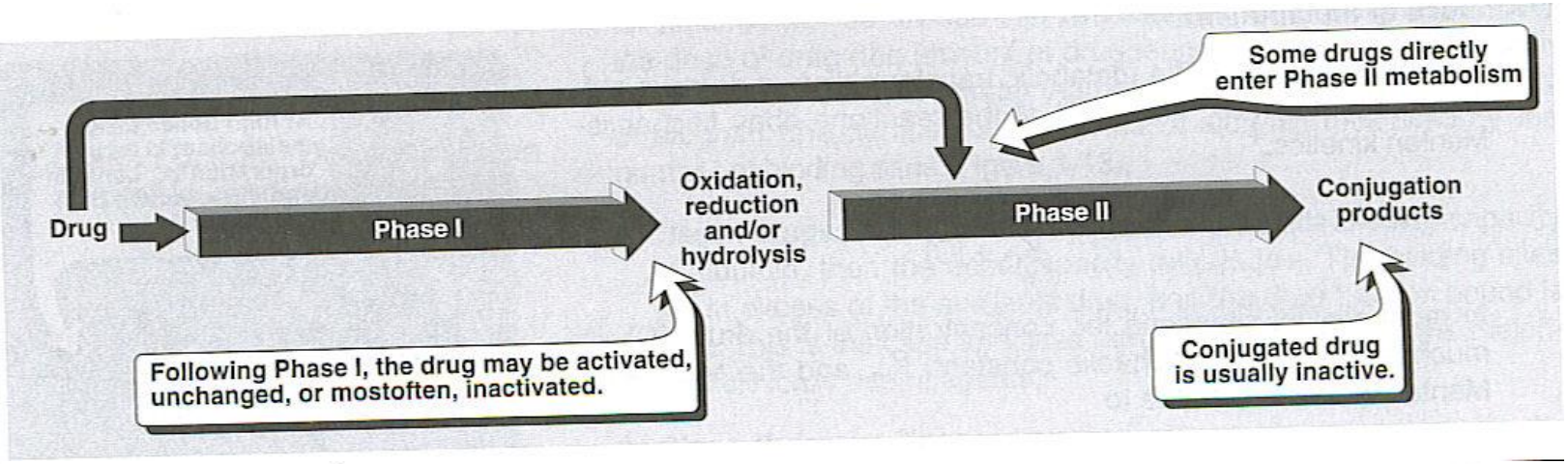



**Figure 1.14**
Effect of drug dose on the rate of metabolism.



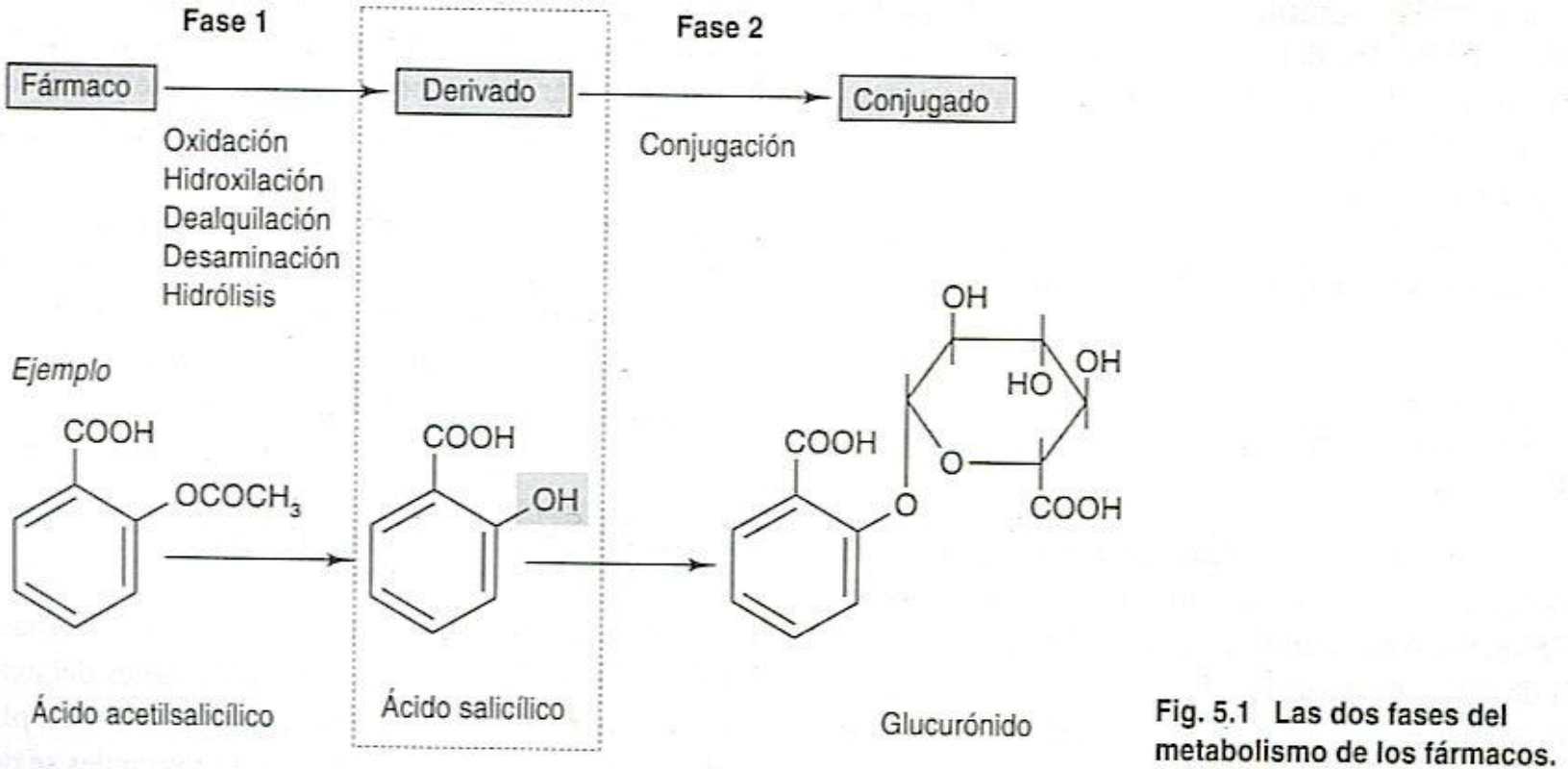




**Fig. 5.1 Las dos fases del metabolismo de los fármacos.**

## Isozyme: CYP2C9/10

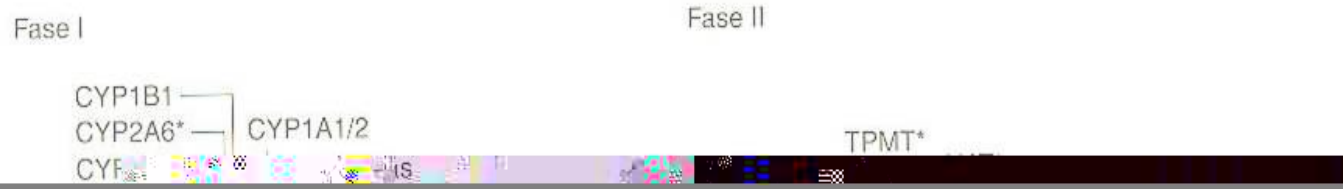
| COMMON SUBSTRATES | INDUCERS |
|---|---|
| Warfarin<br>Phenytoin<br>Ibuprofen<br>Tolbutamide | Phenobarbital<br>Rifampin |

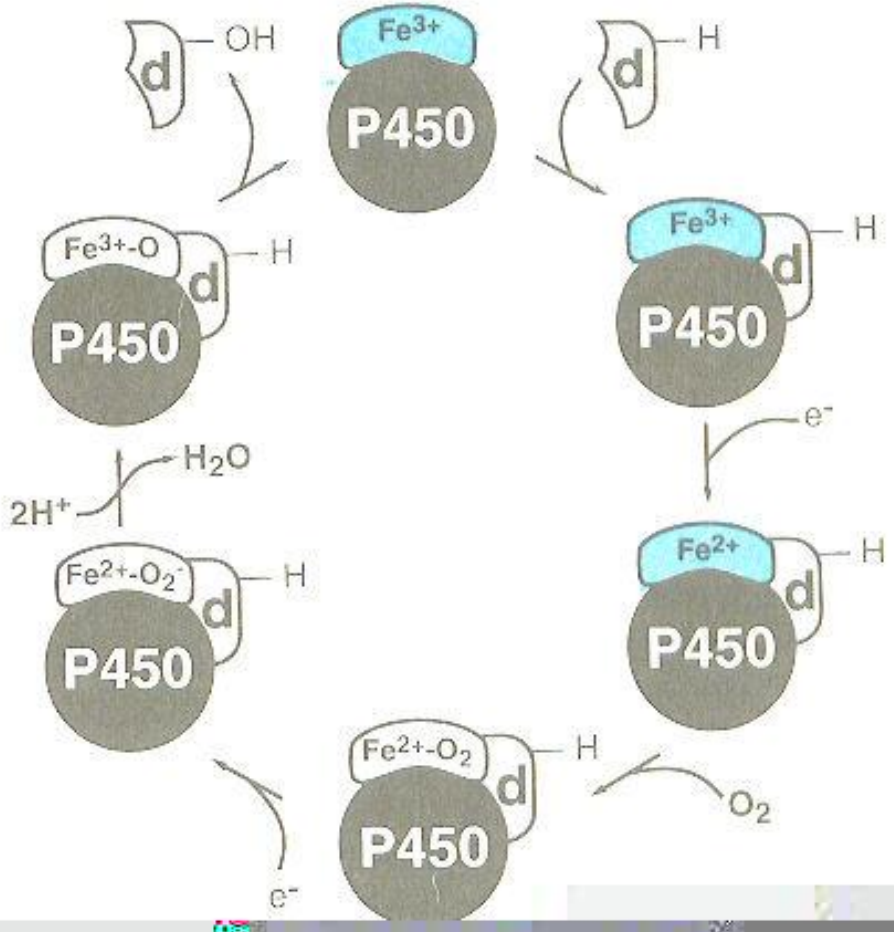
## Isozyme: CYP2D6

| COMMON SUBSTRATES | INDUCERS |
|---|---|
| Desipramine<br>Imipramine<br>Haloperidol<br>Propanolol | |

## Isozyme: CYP3A4/5

| COMMON SUBSTRATES | INDUCERS |
|---|---|




OH
Fe3+
P450
d
H
Fe3+-O
Fe3+
e-
H2O
2H+
Fe2+-O2-
Fe2+
Fe2+-O2
O2
e-

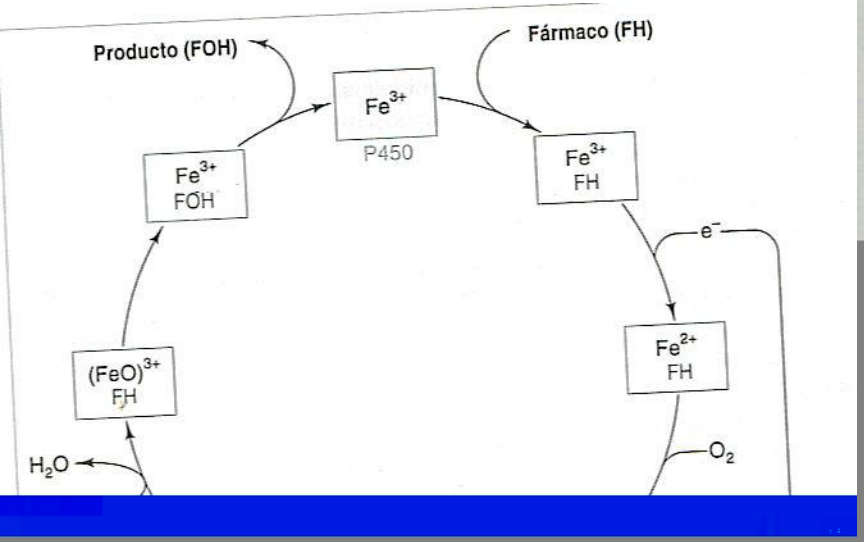



**Tabla 5.1** Fármacos comunes que son sustratos para enzimas P450

| P450 | Fármaco |
|---|---|

Tabla 5.2 Fármacos que experimentan una eliminación presistémica considerable

**Tabla 5.3 Fármacos que producen metabolitos activos o tóxicos**

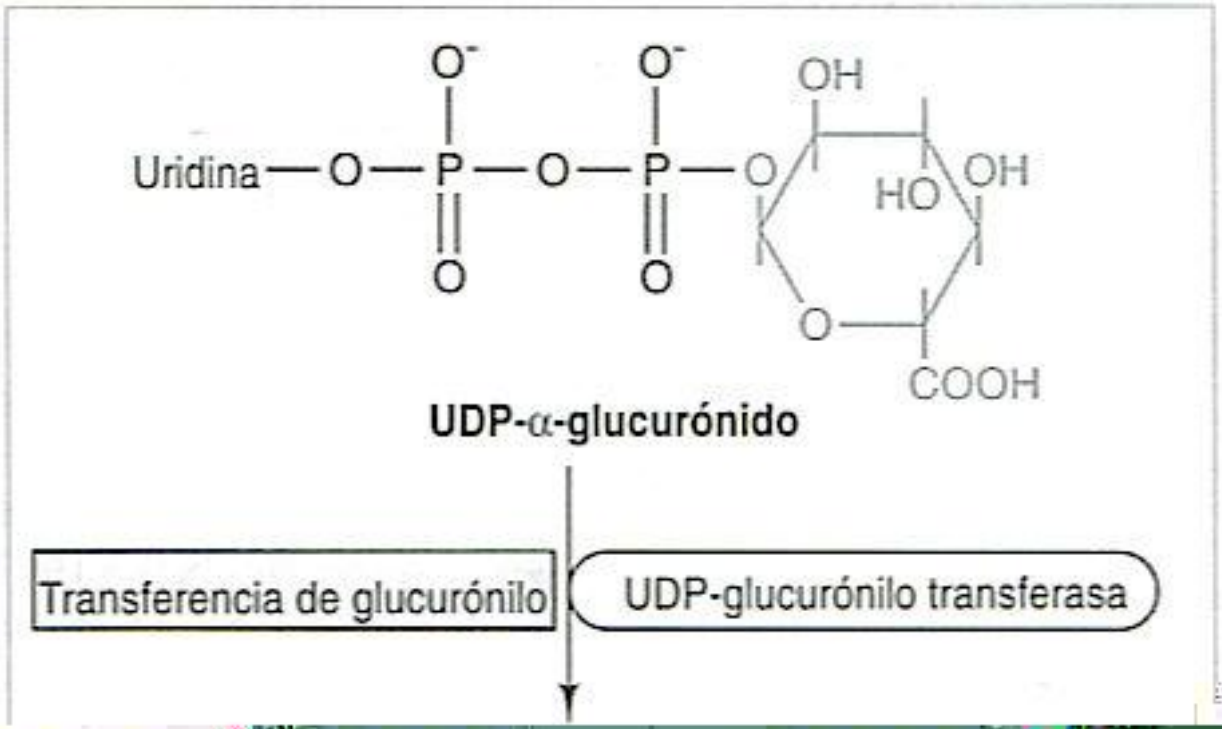
| Inactivo (profármacos) | Activo | Tóxico |
|---|---|---|
| | Heroína, Codeína → Morfina | |
| | Propranolol → 4-hidroxipropranolol | |
| | Pa[illegible] | |

## I. REACCIONES OXIDATIVAS

| | | | |
|---|---|---|---|
| N-Desalc[illegible] | $RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$ | | Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, |

II. REACCIONES DE HIDRÓLISIS

III. REACCI


Uridina
O
P
O
P
O
O
O
O
O
O
OH
HO
OH
O
COOH
UDP-α-glucurónido
Transferencia de glucurónilo
UDP-glucurónilo transferasa

# Inducción enzimática

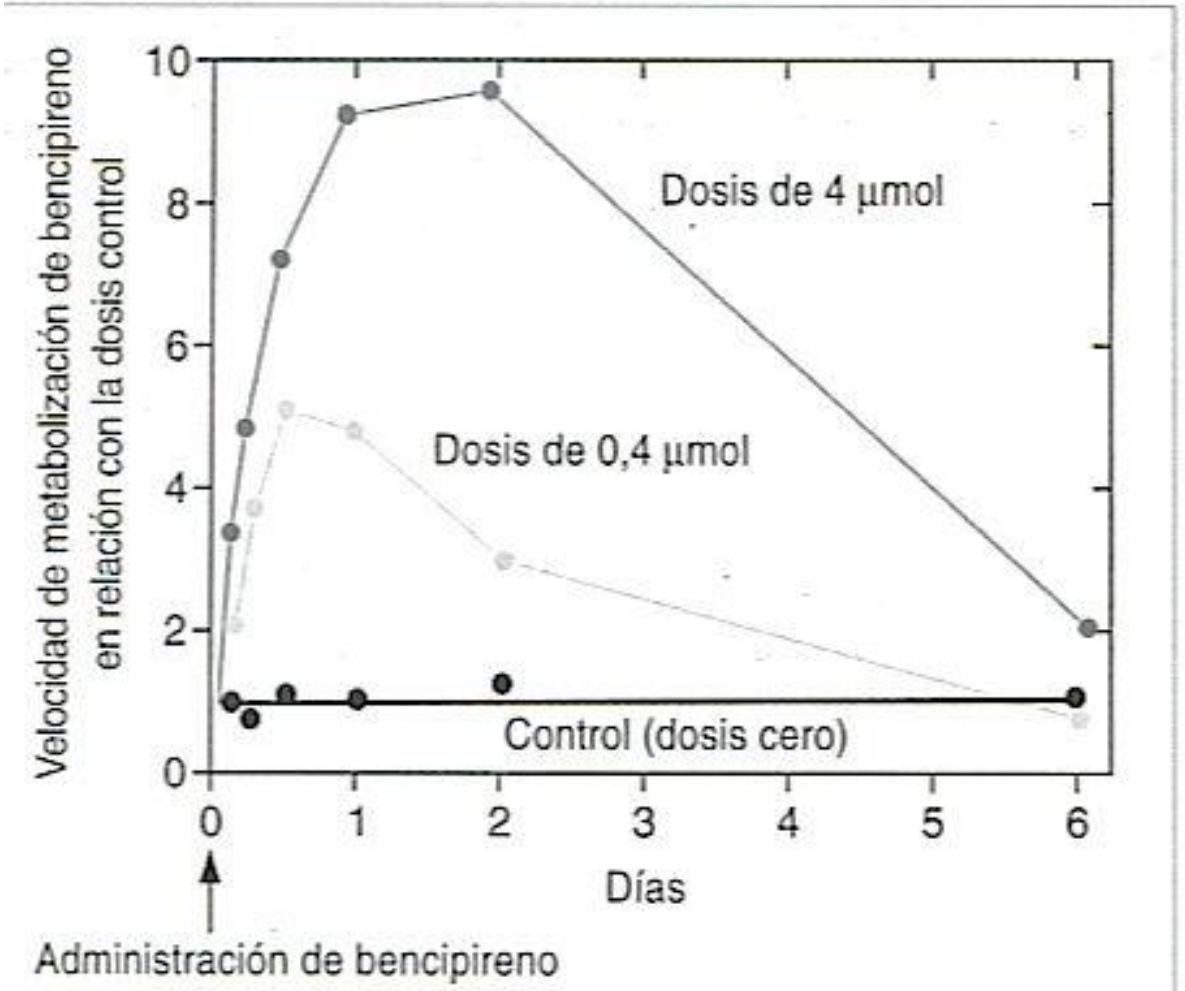
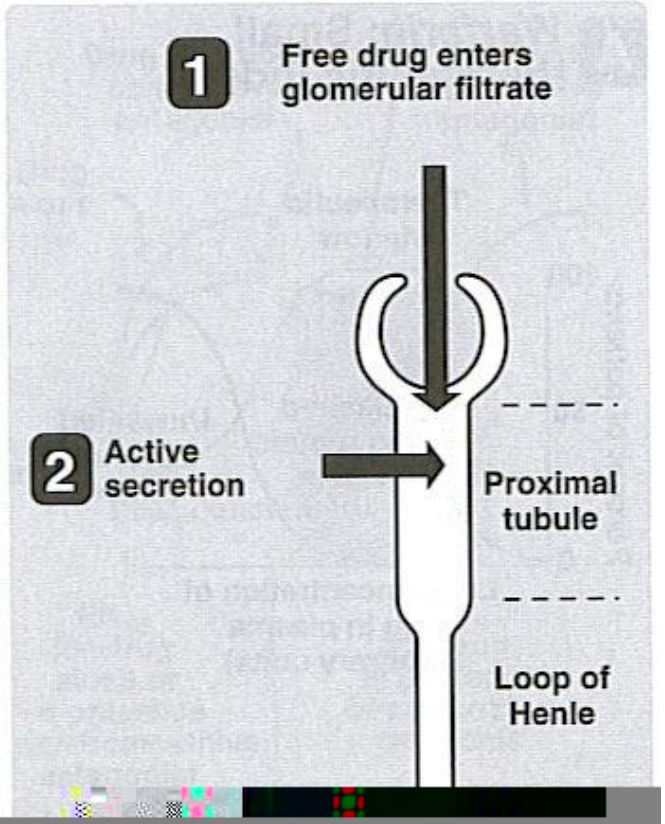
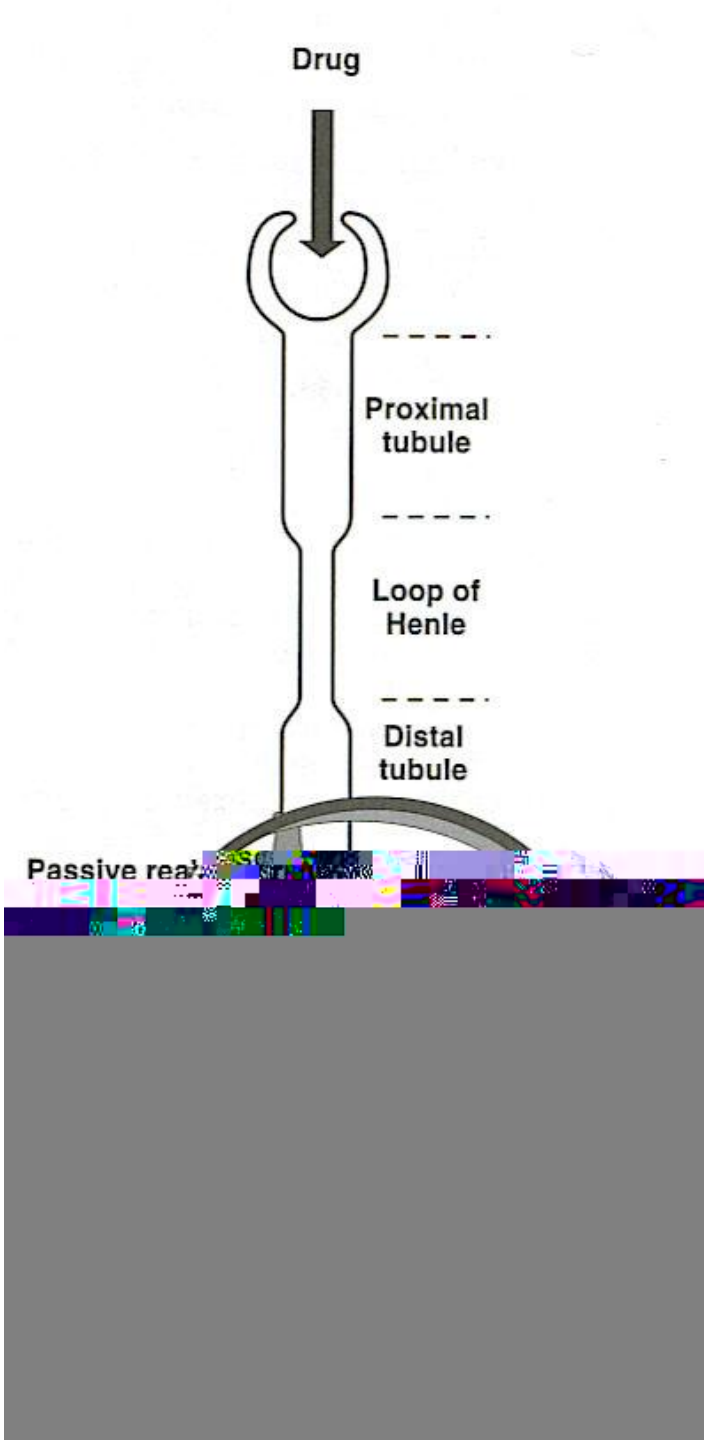



**Fig. 5.4 Estimulación del metabolismo hepático del bencipireno.** Se administró b




# Excreción:
## *El túbulo renal*



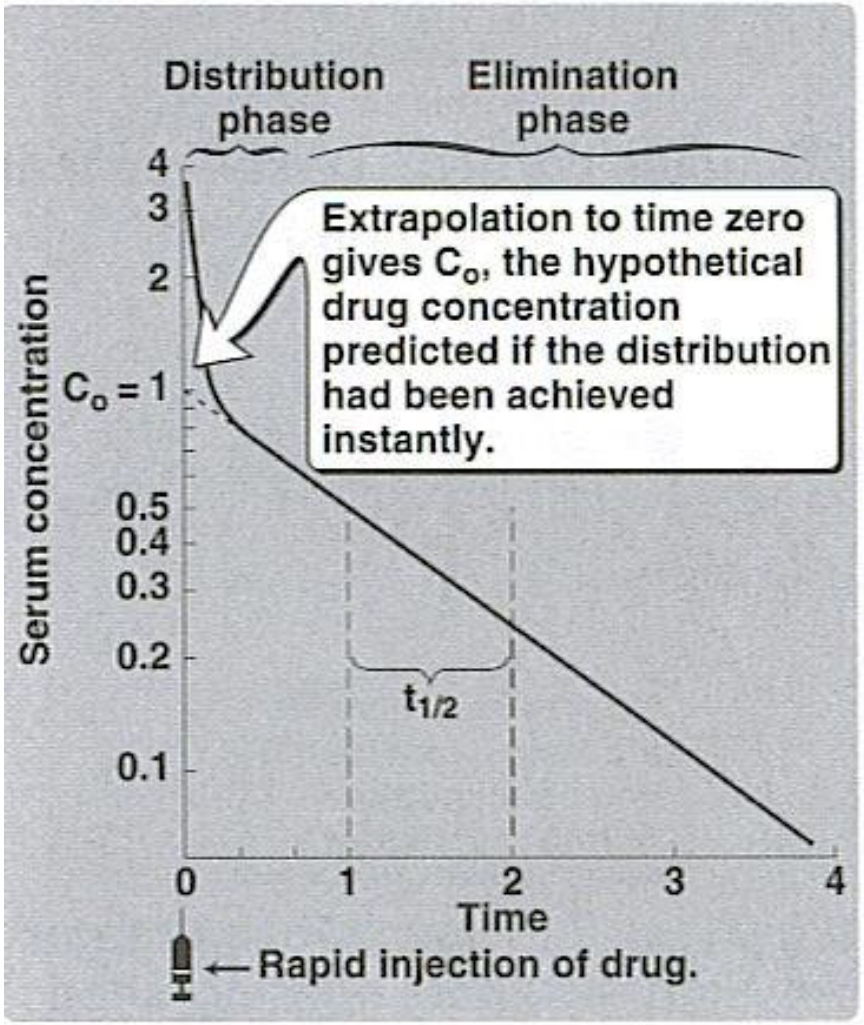



**Figure 1.12**
Drug concentrations in serum after a single injection of drug at time = 0. Data plotted on log scale.

$$C(t) = C_o \cdot e^{-kt}$$

para $C = C_o/2$ , $t = t_{1/2}$

$t_{1/2}$ semivida del F

$k_e$ constante de eliminación (1/t)

$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$

CLEARANCE (aclaramiento):
Volumen de plasma que se depura completamente del fÆrmaco por unidad de tiempo (ml/min)

$CL = k_e \times V_d$

$t_{1/2} = \ln 2/k_e = 0{,}693\ V_d/CL$

$[\text{fÆrmaco}]_{\text{est. Estacionario}} =$ tasa de infusión/clearance

Tasa de excreción= CL x $[\text{fÆrmaco}]_{\text{plasma}}$

$t_{1/2}$ semivida del F
$k_e$ constante de eliminación

# Excreción: *Secreción en el túbulo renal*

**Tabla 5.4 Fármacos y sustancias relacionadas secretados activamente en el túbulo renal proximal**

| Ácidos | Bases |
|---|---|
| Acetazolamida | Amilorida |
| Ácido p-aminohipúrico | Dopamina |
| Ácido aminosalicílico | Histamina |
| Cefaloridina | Mepacrina |
| Furosemida | Morfina |
| Conjugados de ácido glucurónico | Petidina |
| Conjugado de glicina | Compuestos de amonio cuaternario |
| Ácido acético 5-hidroxiindol | Quinina |
| Indometacina | Serotonina |
| Metotrexato | Tolazolina |
| Penicilinas | Triamtereno |
| Probenecid | |
| Contrastes renales | |
| Ácido salicílico | |
| Conjugados sulfatos | |
| Sulfinpirazona | |
| Diuréticos tiazídicos | |
| Ácido úrico | |

# Excreción:
# *efecto del pH renal*

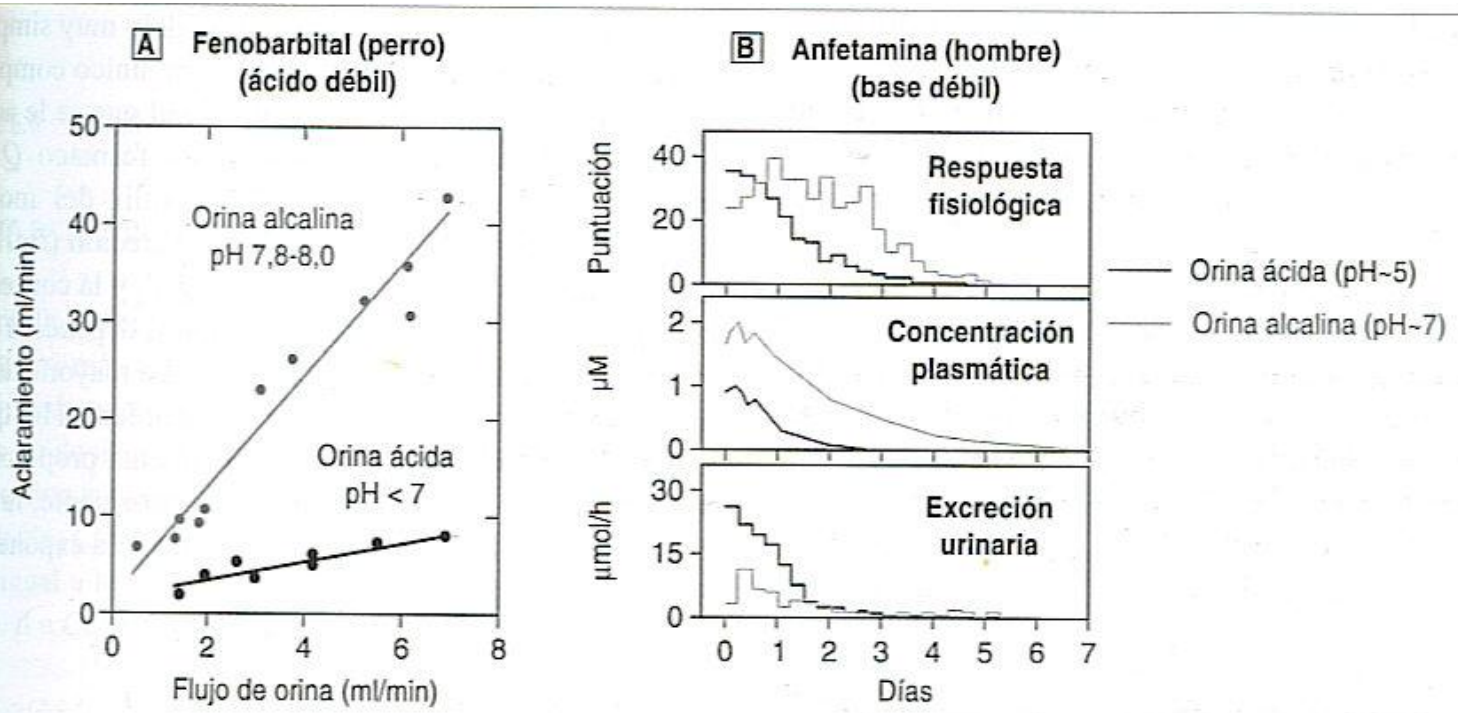



**Fig. 5.5 Efecto del pH urinario en la excreción de fármacos.** A Aclaramiento de fenobarbital en el perro en función del flujo de orina. Dado que el fenobarbital es ácido, la alcalinización de la orina aumenta el aclaramiento unas cinco veces. B Excreción de anfetamina en el hombre. La acidificación de la orina aumenta la velocidad de eliminación renal de anfetamina, reduciendo su concentración plasmática y su efecto sobre el estado mental del paciente. (Datos tomados de: Gunne y Anggard. En: Torrell T et al (eds.). Pharmacology and pharmacokinetics. Nueva York: Plenum, 1974.)

| Tabla 5.5 | Fármacos excretados en la orina sin grandes cambios |
|---|---|
| 100-75% | Amilorida, furosemida, clorotiazida, gentamicina, metotrexato, atenolol, ampicilina (vía intravenosa; por vía oral, la velocidad es inferior), digoxina, piridostigmina |
| 75-50% | Carbenicilina, bencilpenicilina, cimetidina, cefaloridina, oxitetraciclina, neostigmina |
| ~50% | Propantelina, tubocurarina |

## Eliminación de fármacos por el riñón

- La mayoría de fármacos, exceptuando los que se unen de forma importante a proteínas plasmáticas, atraviesan fácilmente el filtro glomerular.
- Muchos fármacos, especialmente los ácidos y las bases débiles, se secretan activamente en el túbulo renal y, por lo tanto, se excretan con más rapidez.
- Los fármacos liposolubles se reabsorben pasivamente por difusión en el túbulo, de manera que no se excretan fácilmente por la orina.
- A causa de la partición de pH, los ácidos débiles se excretan más rápidamente en orina alcalina, y viceversa.
- Algunos fármacos importantes se eliminan mayoritariamente por excreción renal y son capaces de producir toxicidad en personas mayores y en pacientes con enfermedades renales.

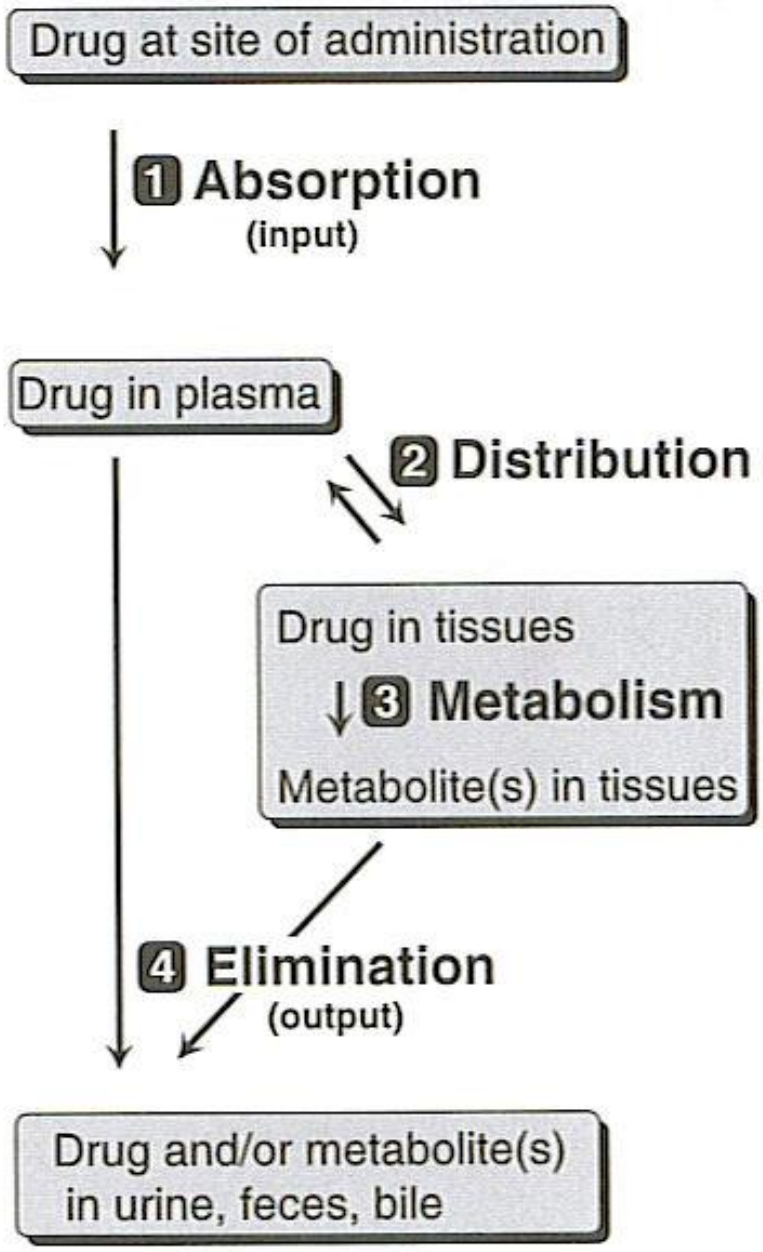
Para un fÆrmaco cuya eliminació n de plasma siga una cinØti
de primer orden:

a) La vida media es proporcional a la [fÆrmaco] en plasma
b) La cantidad eliminada por unidad de tiempo es constante
c) La tasa de eliminació n es proporcional a la concentració n plasmÆtica
d) La eliminació n involucra una reacció n enzimÆtica limitant operando a mÆxima velocidad (Vm)
e) El grÆfico concentració n vs tiempo es una lí nea recta

Para un fÆrmaco cuya eliminació n de plasma siga una cinØti
de primer orden:

a) La vida media es proporcional a la [fÆrmaco] en plasma
b) La cantidad eliminada por unidad de tiempo es constante
c) La tasa de eliminació n es proporcional a la concentració n plasmÆtica
d) La eliminació n involucra una reacció n enzimÆtica limitant operando a mÆxima velocidad (Vm)
e) El grÆfico concentració n vs tiempo es una lí nea recta

# MODELOS FARMACOCINETICOS


Drug at site of administration
1 Absorption
(input)
Drug in plasma
2 Distribution
Drug in tissues
3 Metabolism
Metabolite(s) in tissues
4 Elimination
(output)
Drug and/or metabolite(s)
in urine, feces, bile

# ESTADO ESTACIONARIO

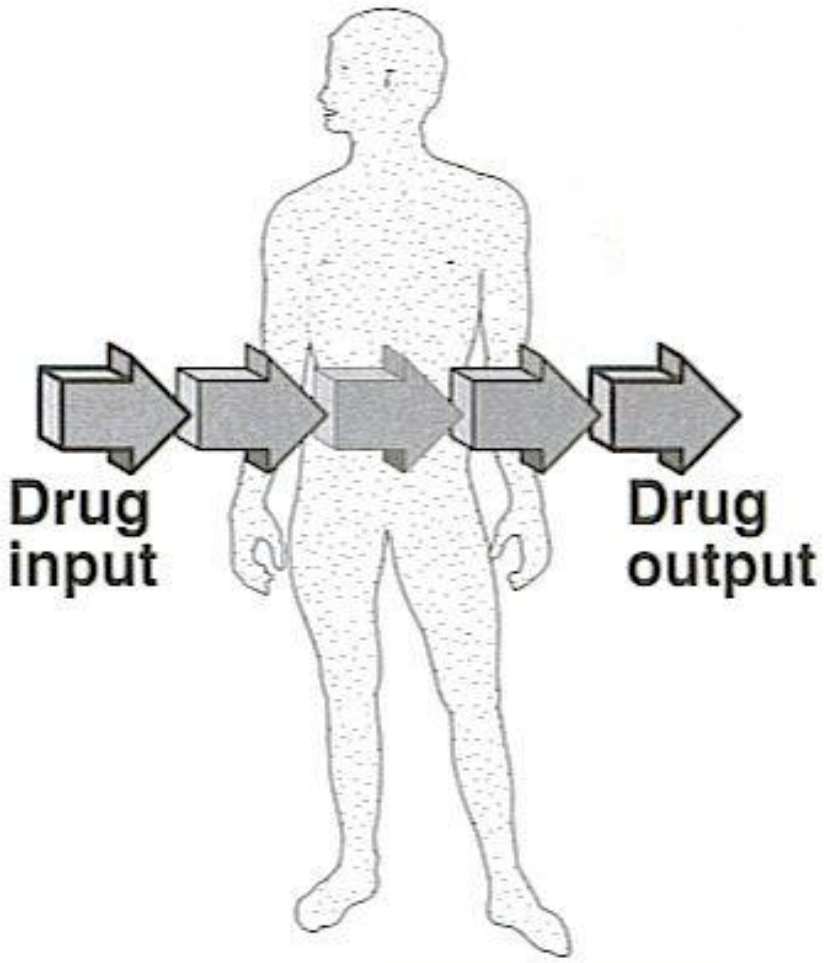
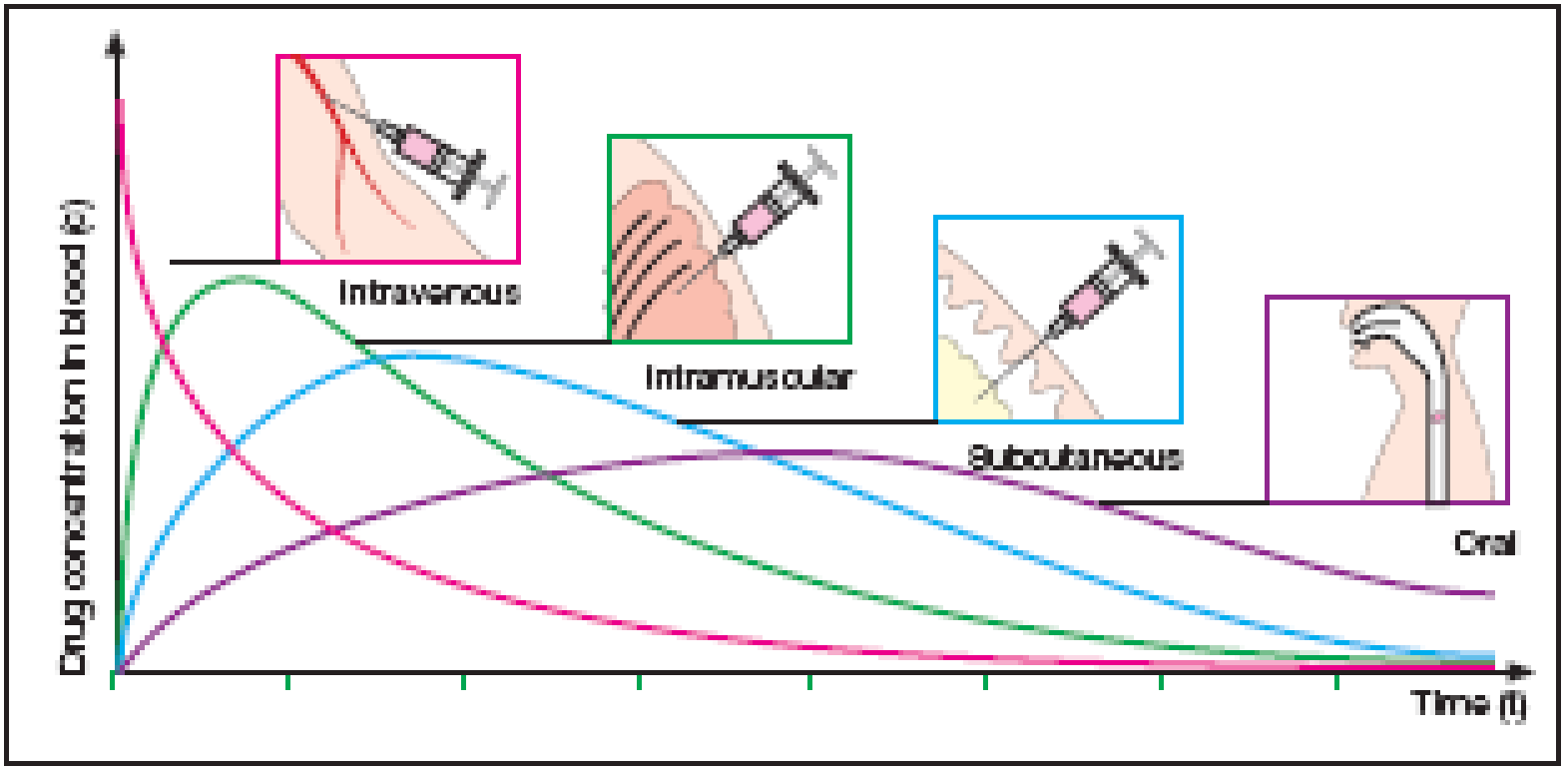
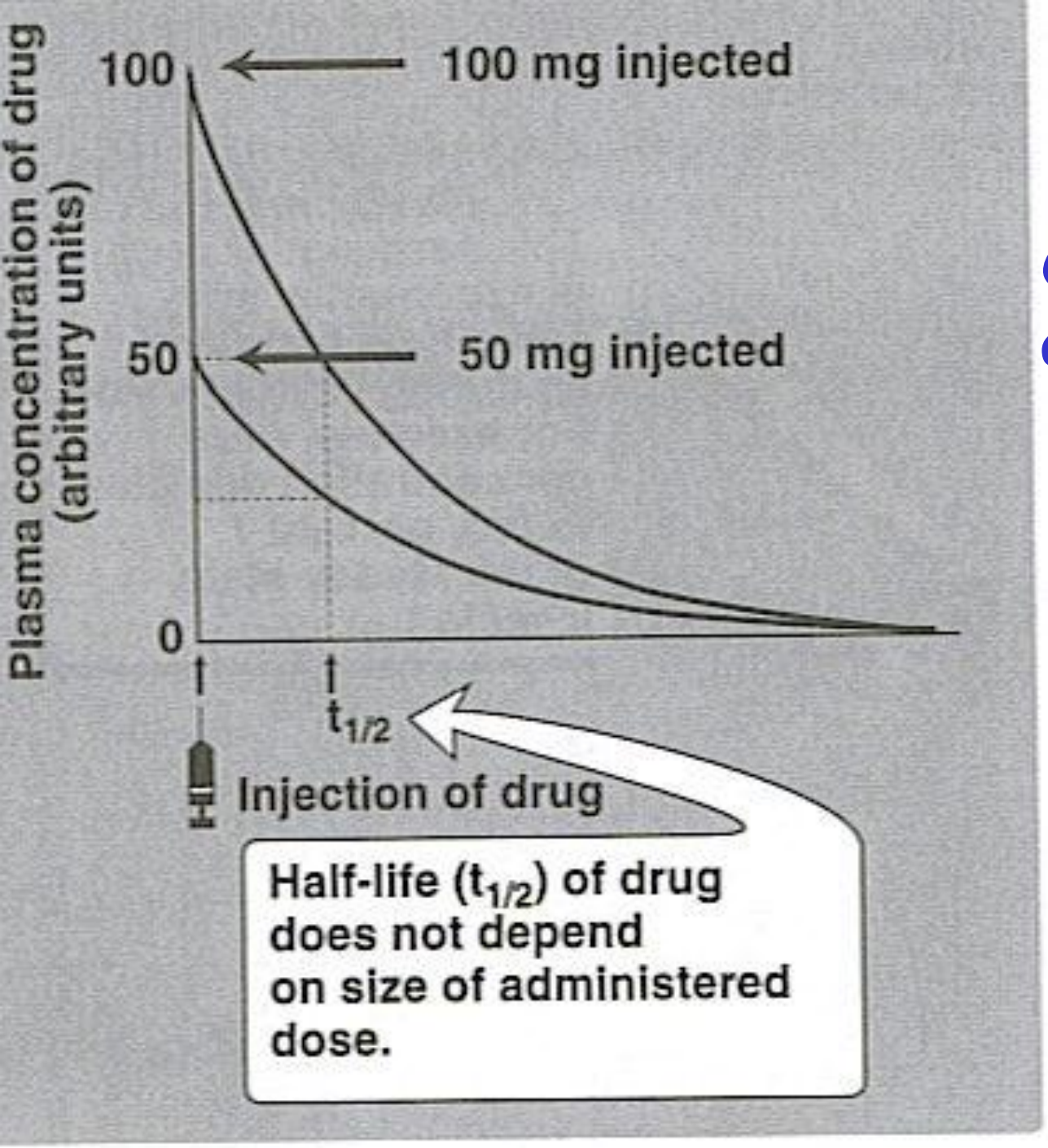



**Figure 2.1**
At steady state, input (rate of infusion) equals output (rate of elimination).

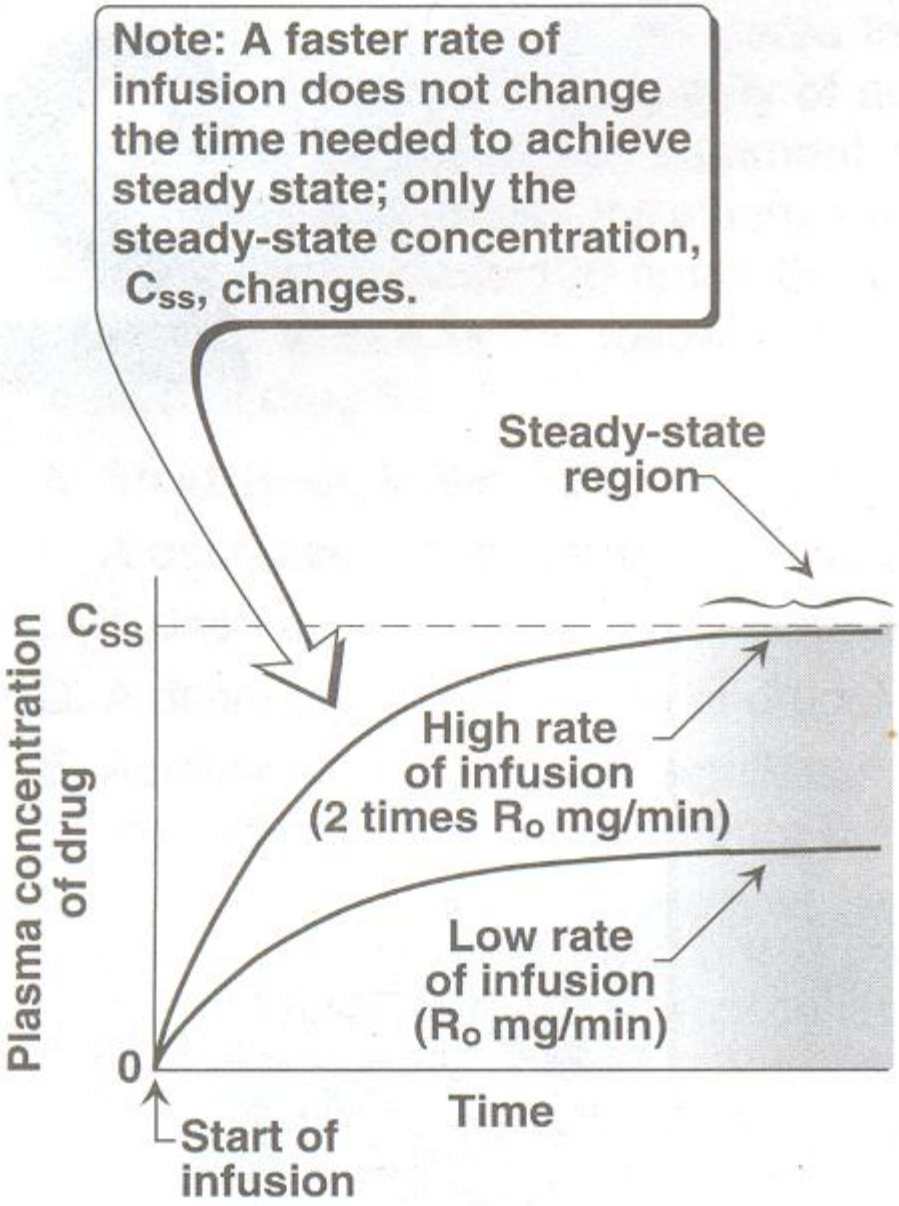



B. Mode of application and time course of drug concentration

CinØtica de las diferentes ví as de administració n

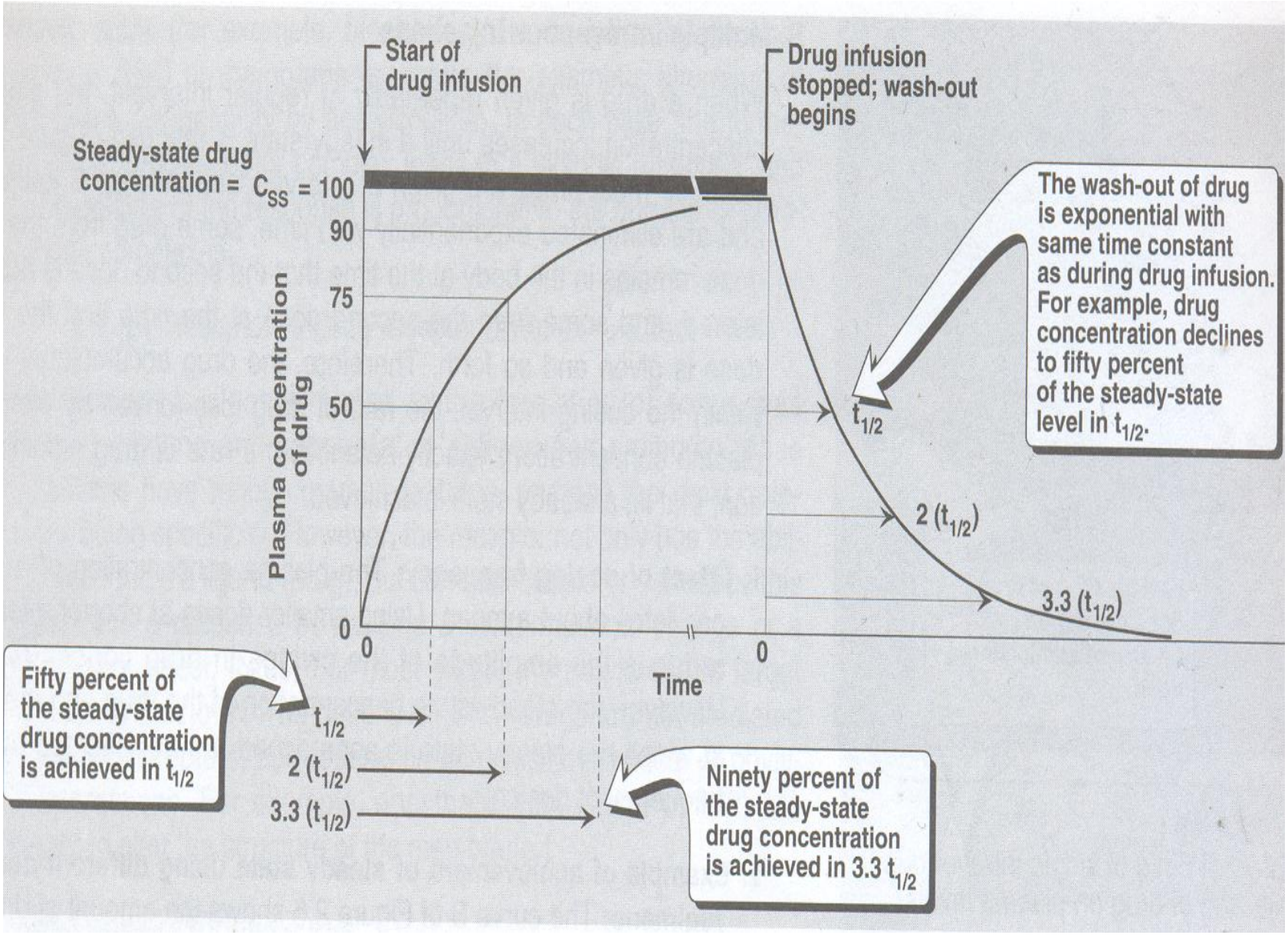



# Cinética de la administración iv




Infusió n continua de un fÆrma
Efecto de la tasa de infusió n
sobre la concentració n plasmÁ
de estado estacionario

# Infusió n versus eliminació n (pasando por estado estacionario



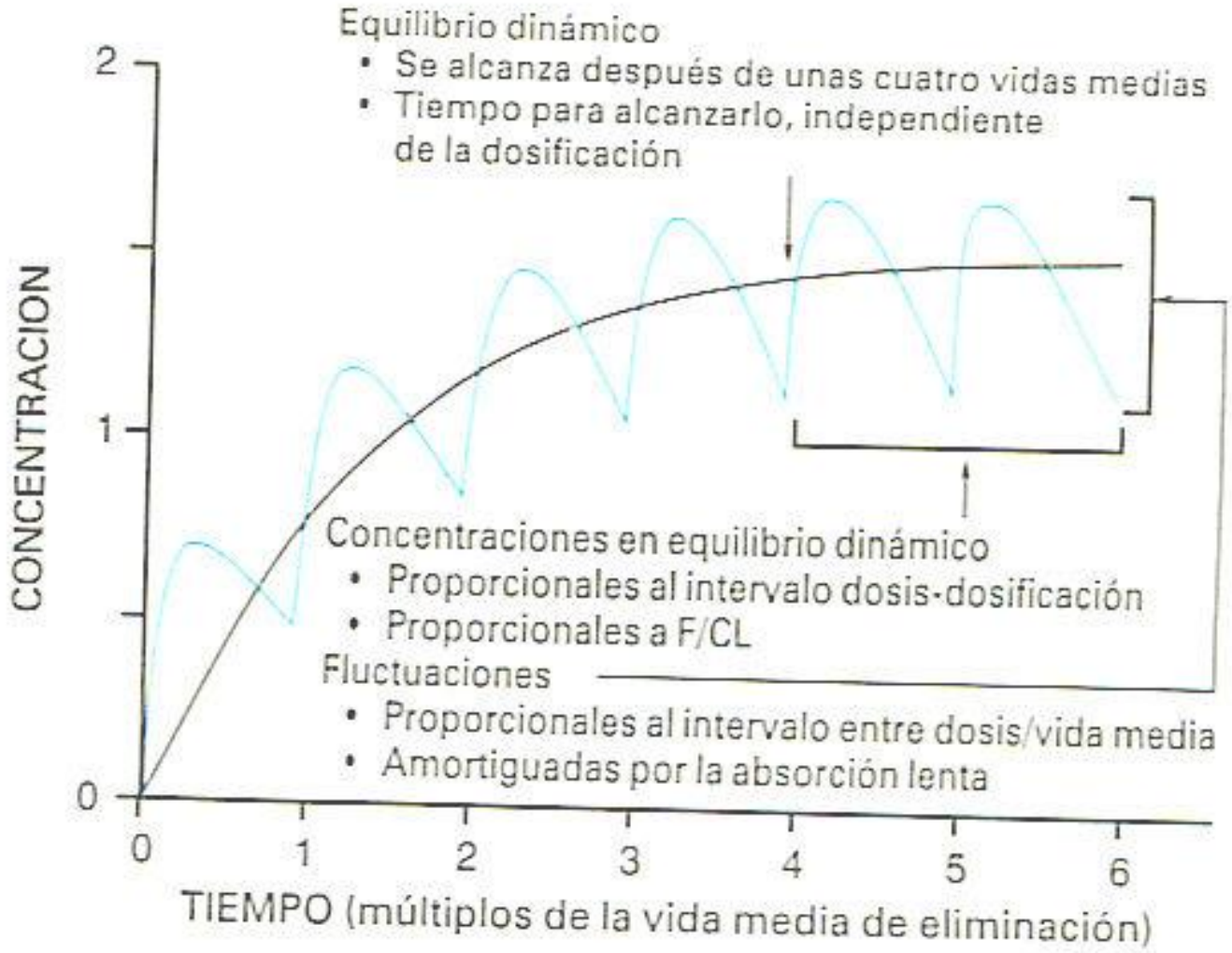
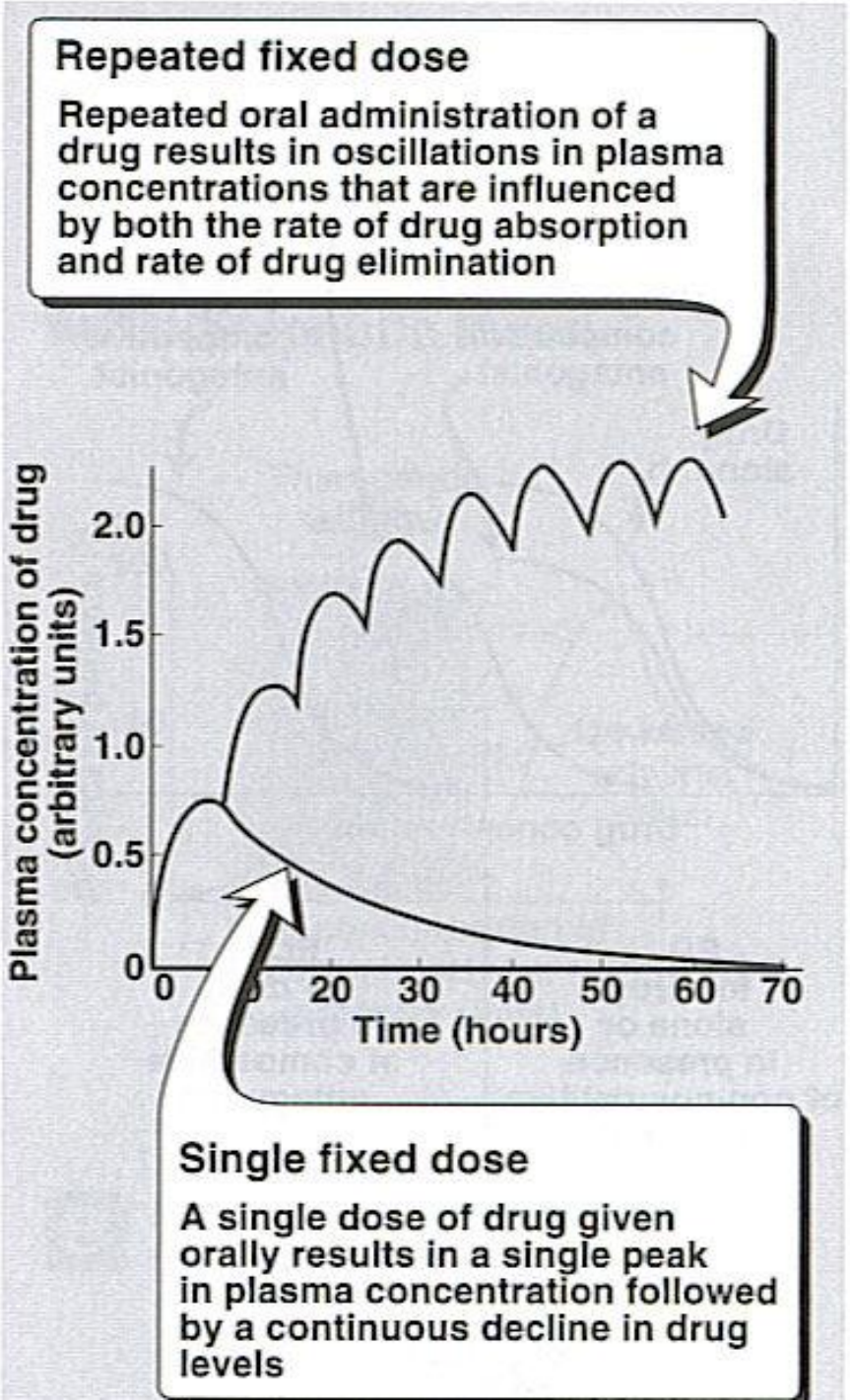



*Fig. 1-6. Relaciones farmacocinéticas fundamentales en la administración repetida de medicamentos.*




# Cinética de la administración por vía oral

# Farmacocinética

*Modelo monocompartimental*

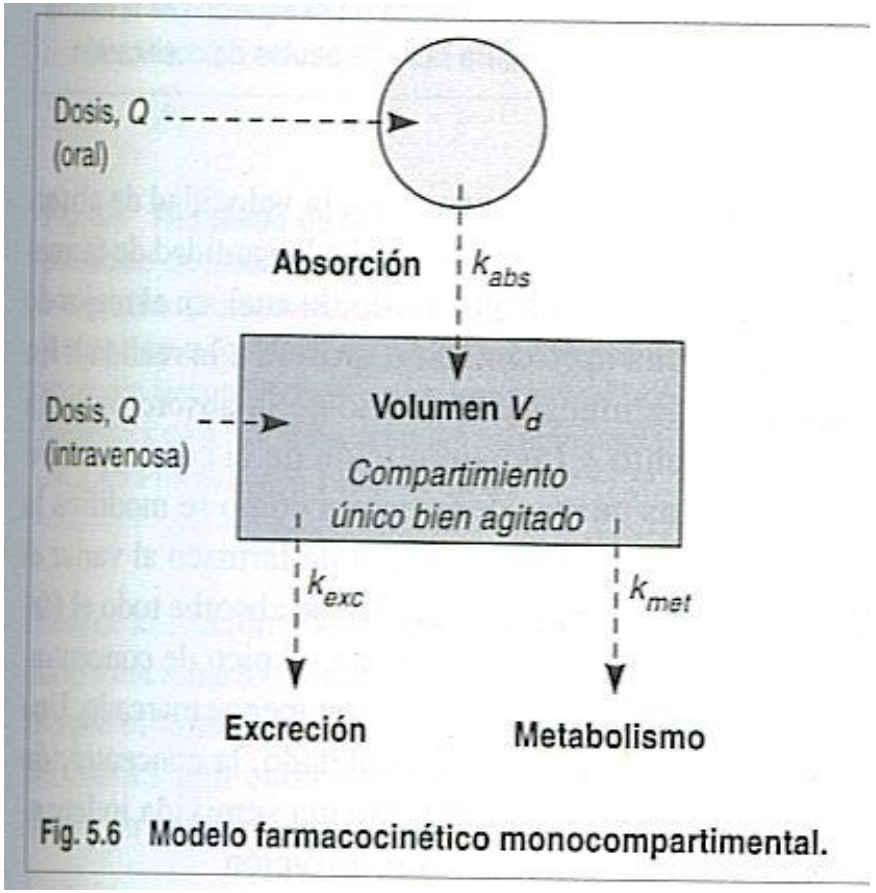



Fig. 5.6 Modelo farmacocinético monocompartimental.

# *Modelo monocompartimental*

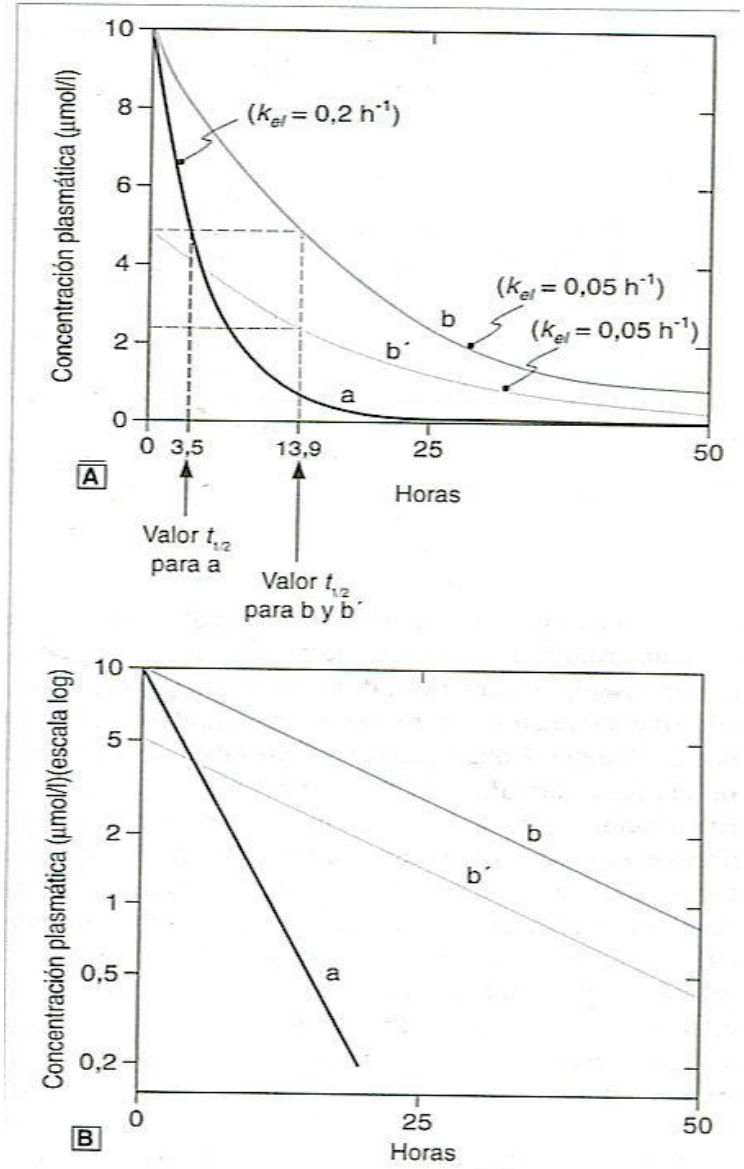



**Fig. 5.7 Comportamiento predecible del modelo monocompartimental tras la administración intravenosa del fármaco en tiempo 0.** Los fármacos a y b se diferencian únicamente en su constante de velocidad de eliminación, $k_{el}$. La curva b´ muestra la evolución de la concentración plasmática para una dosis muy pequeña de b. Obsérvese que $t_{1/2}$ (indicado con líneas discontinuas) no depende de la dosis. A Escala lineal de concentración. B Escala logarítmica de concentración.

# *Modelo monocompartimental: administración continua*

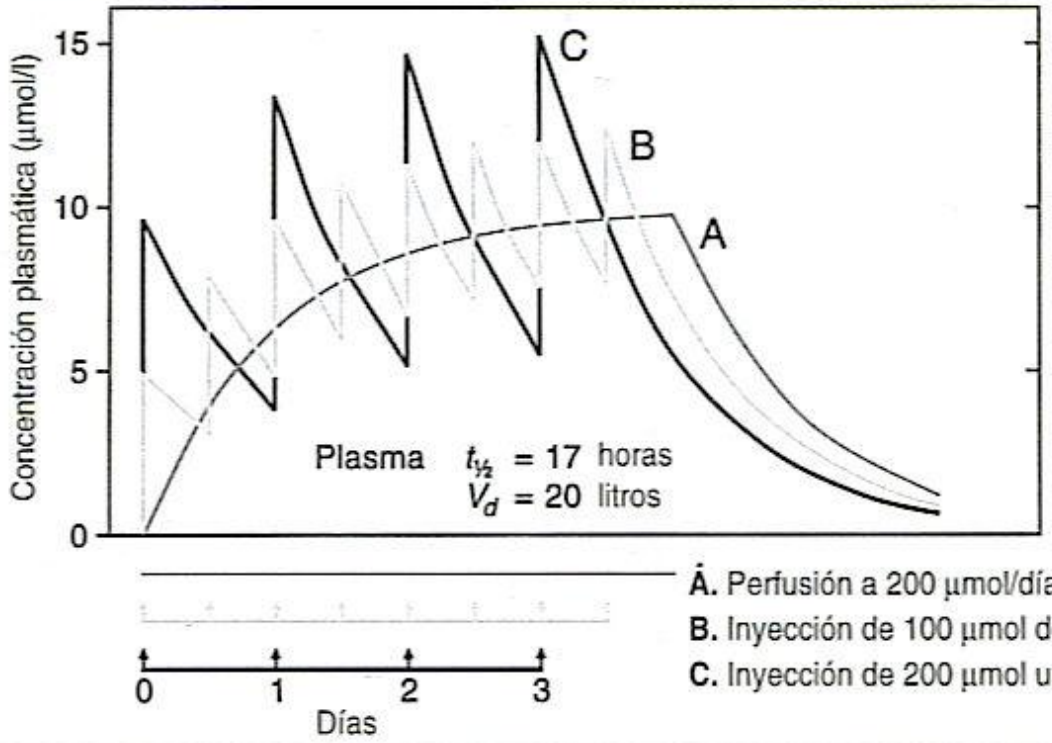
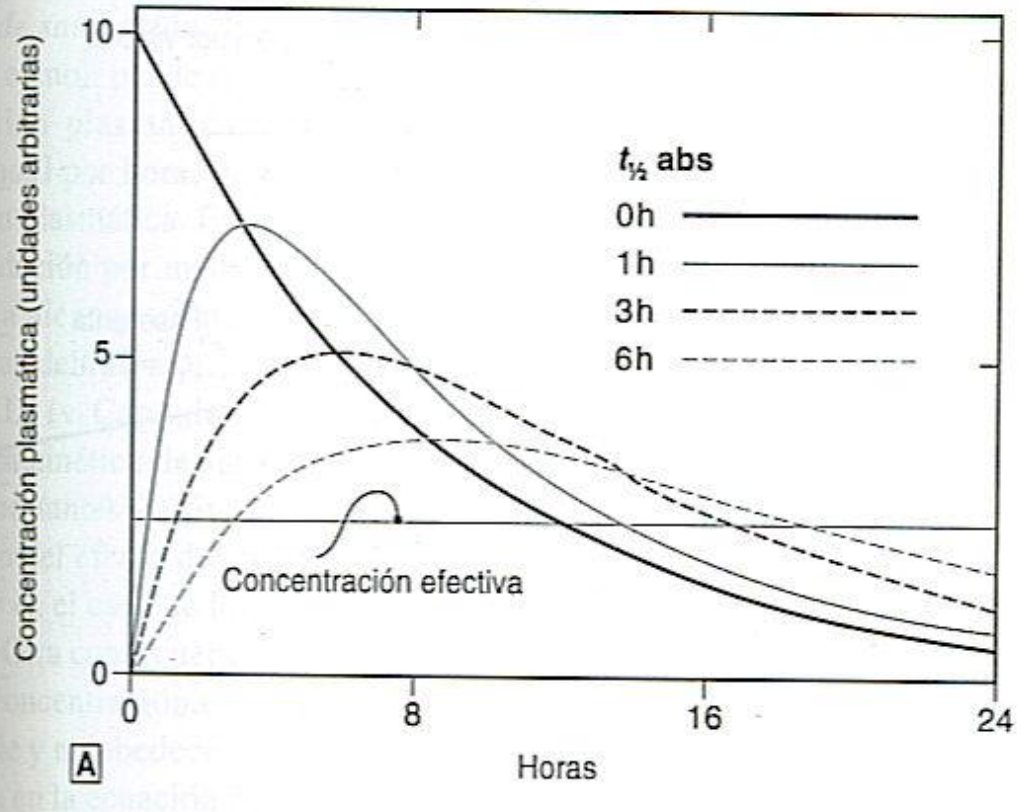



**Fig. 5.8 Comportamiento predecible del modelo monocompartimental con administración continua o intermitente del fármaco.** La curva A evidencia el efecto de la perfusión continua durante 4 días; la curva B demuestra la misma cantidad total de fármaco administrada en ocho dosis iguales, y la curva C desarrolla la misma cantidad total de fármaco administrada en cuatro dosis iguales. Obsérvese que en cada caso se alcanza el equilibrio después de unos 2 días (aproximadamente 3 x $t_{½}$) y que la concentración promedio alcanzada en el equilibrio es la misma para las tres pautas de dosificación.

# *Modelo monocompartimental: absorción lenta*



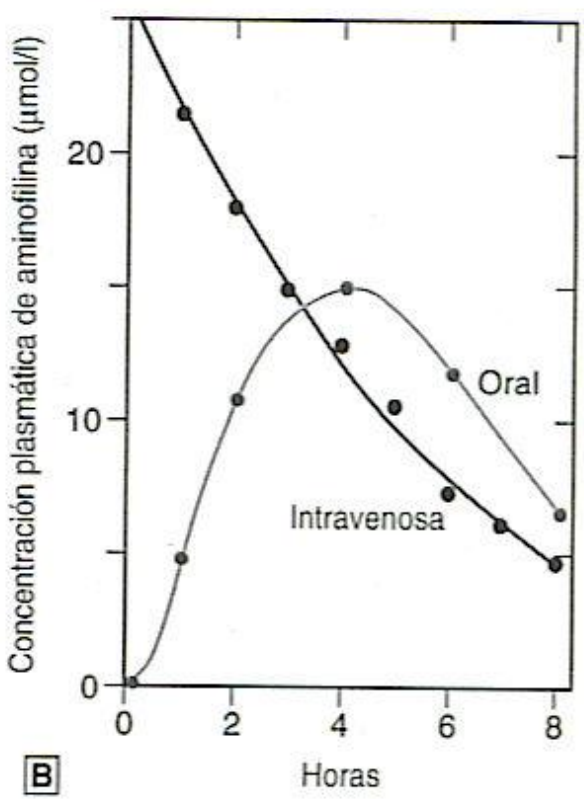




**Fig. 5.9 Resultado de la absorción lenta del fármaco sobre la concentración plasmática del fármaco.** A Comportamiento predecible del modelo monocompartimental con absorción del fármaco, desde el intestino o desde el lugar de inyección, a diferentes velocidades. La semivida de eliminación es de 6 horas. Las semividas de absorción están señaladas sobre la gráfica (el cero indica que la absorción es instantánea y corresponde a la administración intravenosa). Obsérvese que el pico de la concentración plasmática en la absorción lenta se reduce y se retrasa, y que la duración de la acción aumenta un poco. B Cuantificaciones de la concentración plasmática de aminofilina después de administrar dosis iguales por vía oral e intravenosa en el hombre. (Datos obtenidos de: Swintowsky JV. J Am Pharm Assoc 1956; 49: 395.)

# Modelo bicompartimental

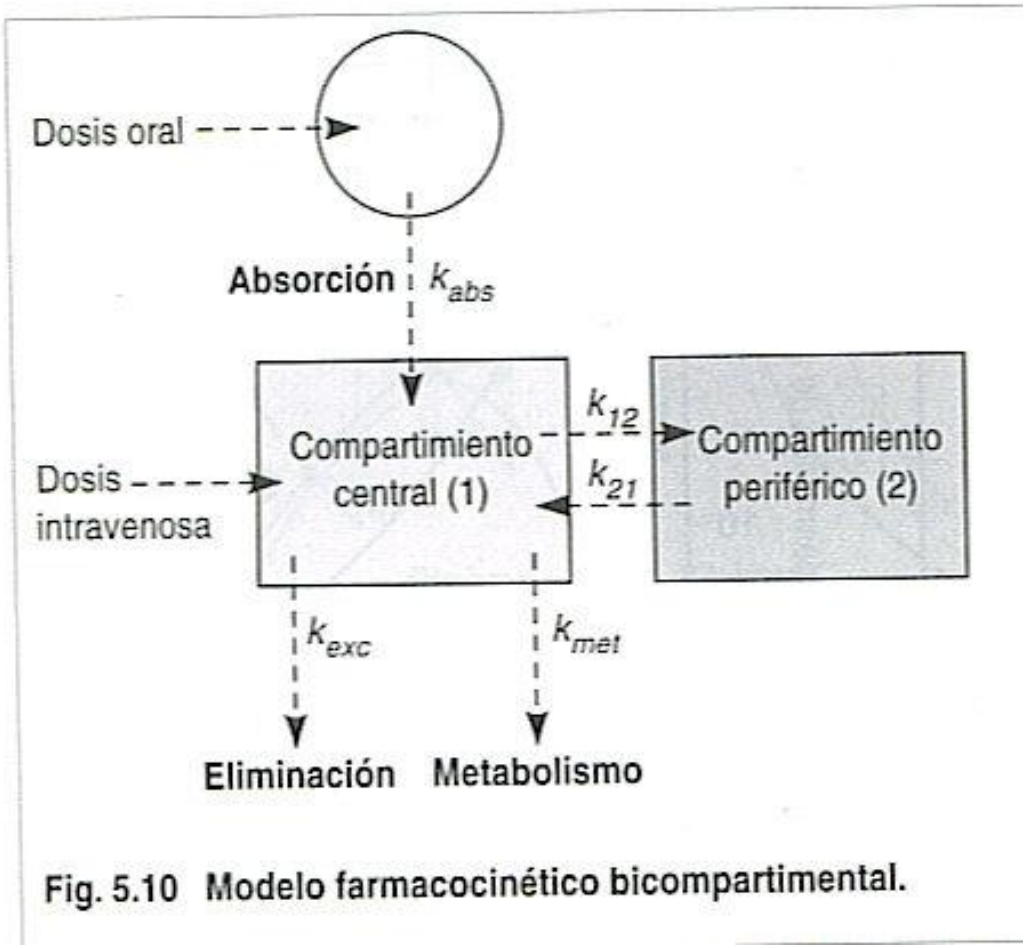
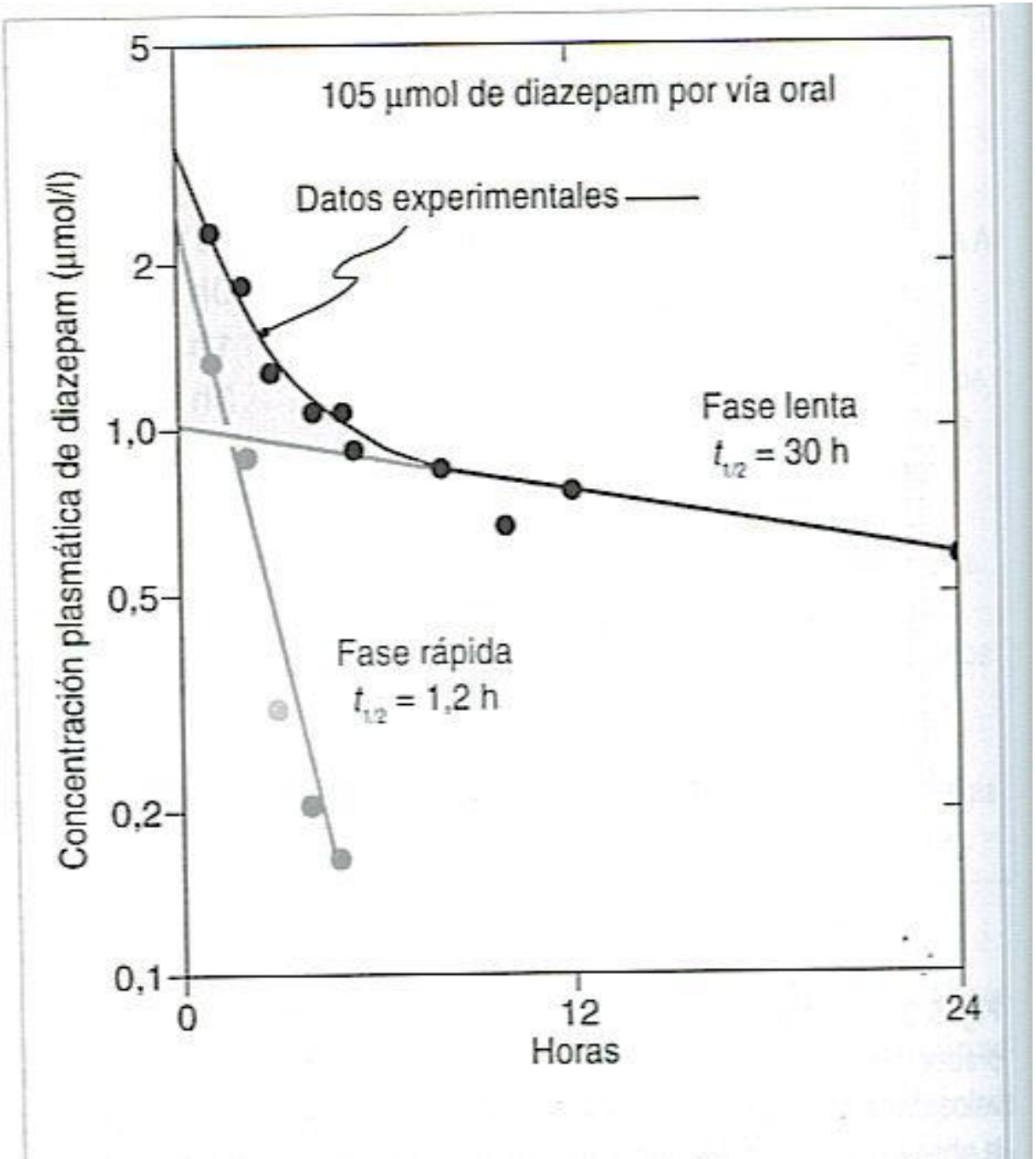



Fig. 5.10 Modelo farmacocinético bicompartimental.




# Farmacocinética: modelo bicompartimental

# *Cinética de saturación*

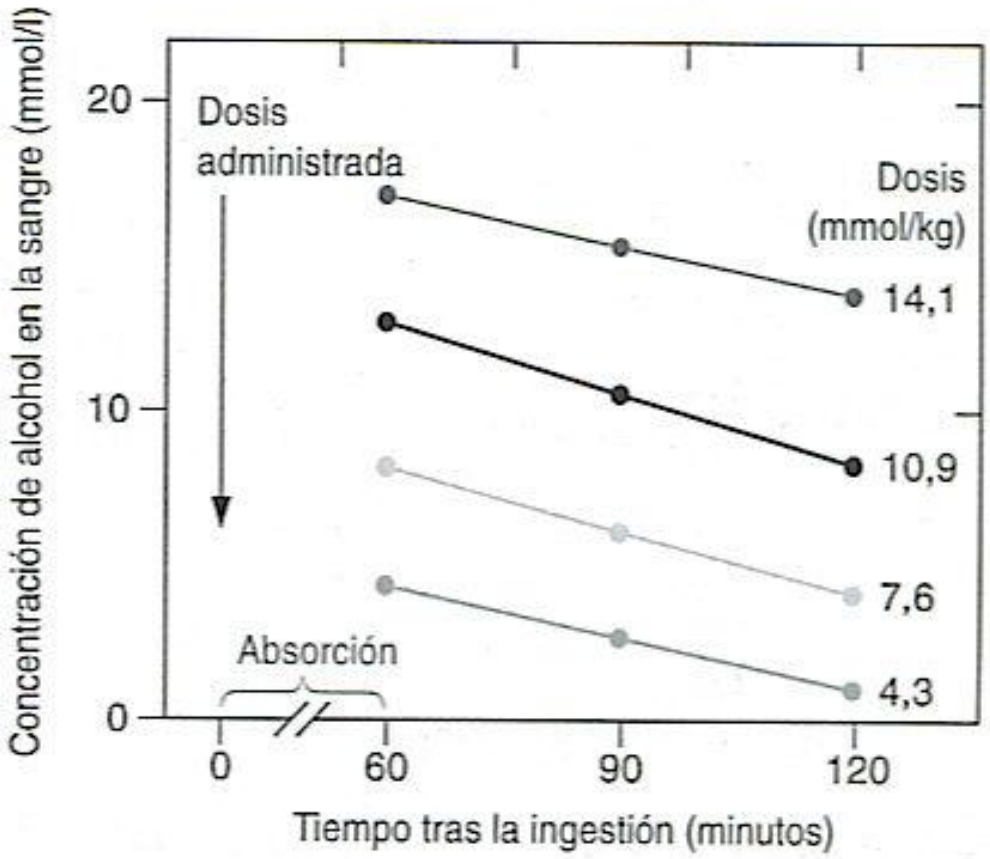



**Fig. 5.12 Cinética de saturación de la eliminación del alcohol en el hombre.** La concentración de alcohol en la sangre disminuye linealmente, más que exponencialmente, y la velocidad de descenso no varía con la dosis. (Datos obtenidos de: Drew GC et al. Br Med J 1958; 2: 5103.)

# Cinética de saturación

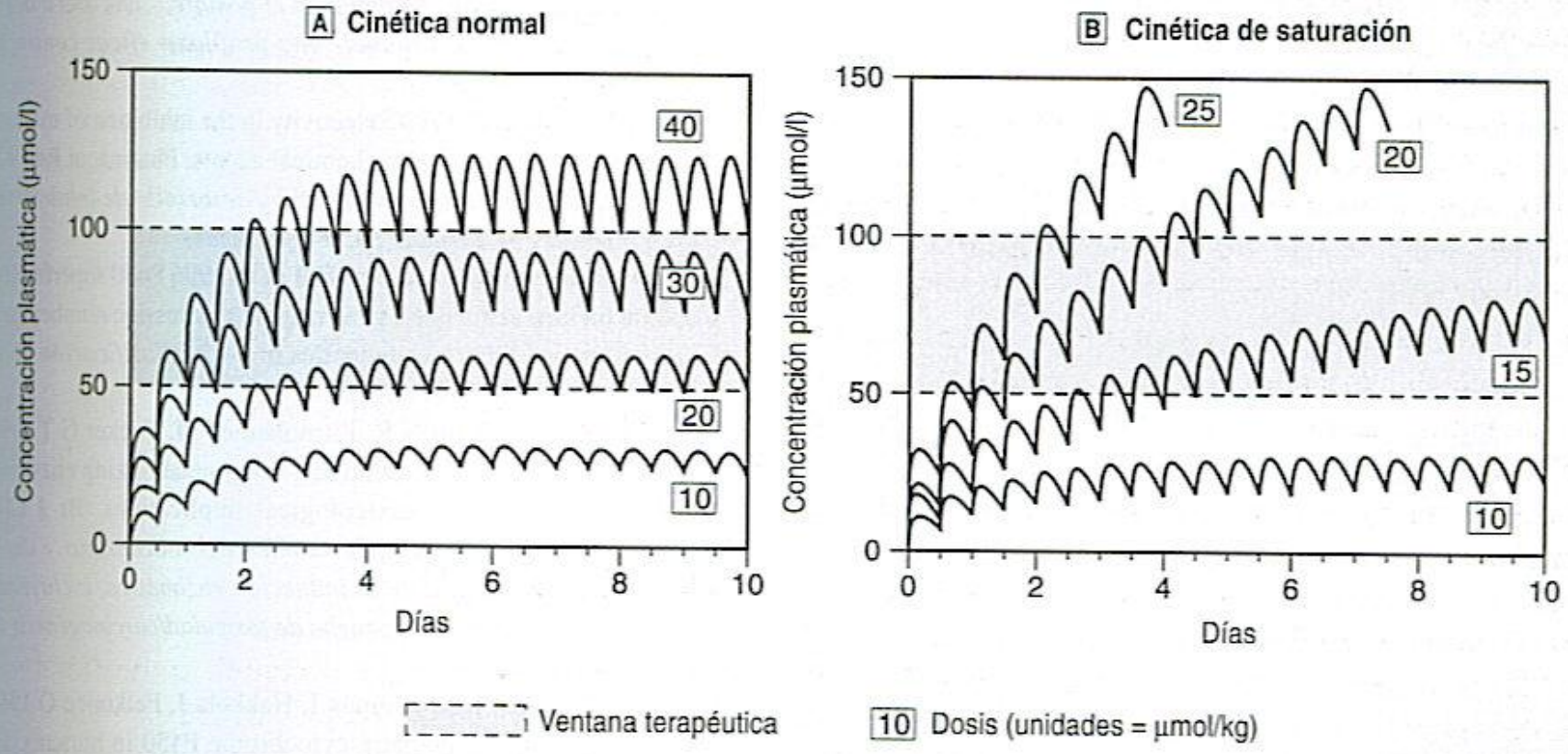



**Fig. 5.13 Comparación de la cinética de saturación y sin saturación para fármacos administrados oralmente cada 12 horas.** A Las curvas demuestran un fármaco imaginario, parecido a la fenitoína (un antiepiléptico) a la dosis más baja, pero con cinética lineal. B Las curvas de cinética con saturación se han calculado a partir de parámetros farmacocinéticos conocidos de la fenitoína (v. Capítulo 36). Obsérvese que: *1)* el equilibrio estacionario se alcanza a dosis muy altas de fenitoína, y *2)* un pequeño incremento en la dosis produce un efecto desproporcionado sobre la concentración plasmática, pasado un cierto tiempo. Con la cinética lineal la concentración plasmática constante es directamente proporcional a la dosis. Las curvas se calcularon con el programa de modelaje farmacocinético "Sympak" creado por el doctor JG Blackman, Universidad de Otago.

## Farmacocinética

- Para muchos fármacos, la eliminación plasmática sigue un curso exponencial caracterizado por la semivida plasmática.
- La semivida plasmática, en el modelo sencillo, es directamente proporcional al volumen de distribución e inversamente proporcional a la velocidad de aclaramiento total.
- Con dosificación repetida o administración continua de un fármaco, la concentración plasmática se acerca a un valor constante en unas 3-5 semividas plasmáticas.
- A menudo es necesario un modelo bicompartimental. En este caso, la cinética es bioexponencial. Los dos componentes representan aproximadamente los procesos de transferencia entre el plasma y los tejidos (fase $\alpha$) y de eliminación del plasma (fase $\beta$).
- Algunos fármacos presentan una cinética de "saturación" no exponencial con consecuencias clínicas importantes, especialmente un aumento desproporcionado de la concentración plasmática en equilibrio al aumentar la dosis diaria.

¿CuÆl es el clearance de un fÆrmaco que se infunde a 4 mg y alcanza una concentración plasmÆtica de estado estacionario de 6 mg/ml?

a) 67 ml/min
b) 132 ml/min
c) 300 ml/min
d) 667 ml/min
e) 1200 ml/min

¿CuÆl es el clearance de un fÆrmaco que se infunde a 4 mh
y alcanza una concentració n plasmÆtica de estado estacionario de 6 mg/ml?

a) 67 ml/min
b) 132 ml/min
c) 300 ml/min
d) 667 ml/min
e) 1200 ml/min

Un fÆrmaco con vida media de 12 horas se administra por infusió n iv continua; ¿cuÆnto tiempo tarda hasta que llegue al 90% de su nivel de estado estacionario?

a) 18 h
b) 24 h
c) 30 h
d) 40 h
e) 90 h

Un fÆrmaco con vida media de 12 horas se administra por infusió n iv continua; ¿cuÆnto tiempo tarda hasta que llegue al 90% de su nivel de estado estacionario?

a) 18 h
b) 24 h
c) 30 h
d) 40 h
e) 90 h

¿Cómo duplico la concentración de estado estacionario de un fármaco?

a) Duplico la tasa de infusión
b) Mantengo la tasa de infusión pero duplico la dosis de carga
c) Duplico la tasa de infusión y la concentración del fármaco infundido
d) Triplico la tasa de infusión
e) Cuadriplico la tasa de infusión

¿Cómo duplico la concentración de estado estacionario de un fármaco?

a) Duplico la tasa de infusión
b) Mantengo la tasa de infusión pero duplico la dosis de carga
c) Duplico la tasa de infusión y la concentración del fármaco infundido
d) Triplico la tasa de infusión
e) Cuadriplico la tasa de infusión