Aspectos básicos de farmacocinética-farmacodinamia en TIVA

III GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

Semanal Febrero 2009

Otros son arrastrados hasta una ambulancia y liquidados con un cóctel de tiopental sódico, que provoca inconsciencia; bromuro de pancuronio, que bloquea la respiración, y cloruro de potasio, que detiene el corazón.» Gou Gian Hou

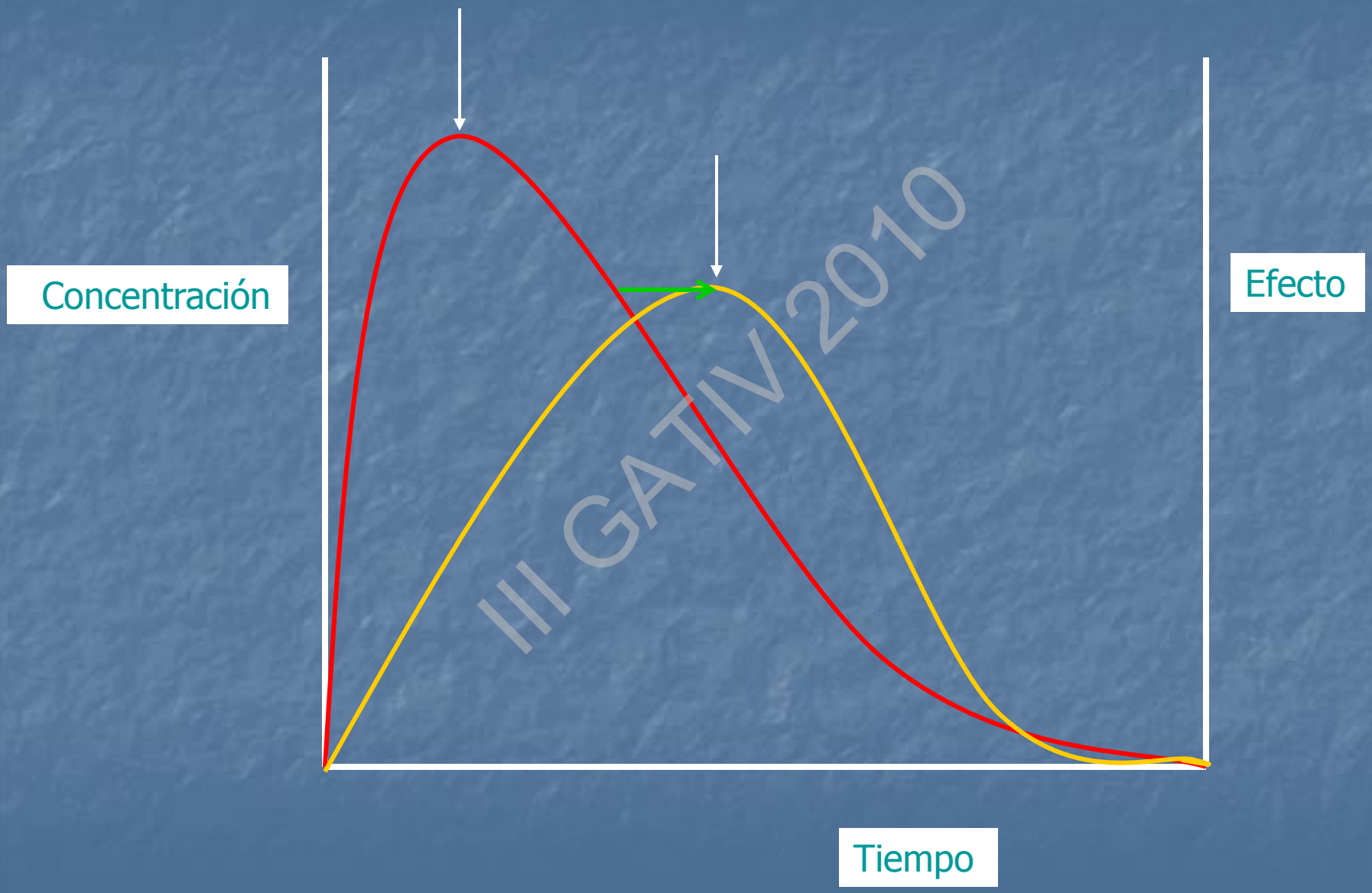
III CATIV 2010

.....la evolución temporal de un fármaco en un modelo tricompartimental.....

$$Cp = A\, e^{-\acute{\alpha} t} + B\, e^{-\beta t} + C\, e^{-\gamma t}$$

? ? ?

III GATIV 2010



III GATIV 2010

variability in model parameters was modelled by exponentiating random effects (equivalent to assuming a log-normal distribution).

$$P_i = P_{TV} \times e^{\eta_i}$$

where P_i is the parameter value (e.g. CL and V) of the ith patient, P_{TV} the typical value of the parameter in the population, and η the random variable.

We report the estimate of ω for each variability component expressed as a percentage because these quantities are approximate coefficients of variation for a log-normal distribution.

The covariance between two elements of η (e.g. CL and V) is a measure of statistical association between these two variables. Their covariance is related to their correlation, that is,

$$R = \frac{\text{covariance}}{\sqrt{(\omega_{CL}^2 \times \omega_V^2)}}$$

The covariance of clearance and distribution volume variability was estimated.

Separate proportional terms were applied to each of the three studies to characterize the residual unknown variability (RUV).

Covariate analysis

Size

The parameter values were standardized for a body size of 70 kg using an allometric model.[22 23]

$$P_i = P_{std} \times \left(\frac{X_i}{W_{std}}\right)^{PWR}$$

where P_i is the parameter of the ith individual, X_i a measure of body size of the ith individual, and P_{std} the parameter in an individual with a standard size W_{std}. The PWR exponent is 1 for both clearance and distribution volumes when the linear model is used and 0.75 for clearance and 1 for distribution volumes with the allometric model.[24–26] Thus, total drug clearance may be expected to scale with a power of 3/4 with the allometric model:

$$CL_i = CL_{std} \times \left(\frac{X_i}{70}\right)^{3/4}$$

where CL_{std} is the population estimates for CL.

We investigated four measures of body size

(i) total body weight (TBW) (kg)
(ii) lean body weight (LBW)[27]

$$LBW_{(male)} = 1.10 \times TBW - 0.0128 \times BMI \times TBW$$

$$LBW_{(female)} = 1.07 \times TBW - 0.0148 \times BMI \times TBW$$

where BMI is expressed as

$$BMI = \frac{TBW}{H^2}$$

(iii) free fat mass (FFM)
FFM can be predicted from TBW and height (H, m).[28]

$$FFM = WHS_{max} \times H^2 \times \left[\frac{TBW}{WHS_{50} \times H^2 + TBW}\right]$$

For men, WHS_{max} is 42.92 kg m^{-2} and WHS_{50} is 30.93 kg m^{-2} and for women WHS_{max} is 37.99 kg m^{-2} and WHS_{50} is 35.98 kg m^{-2}.

(iv) normal fat mass (NFM)
NFM[23] is an extension of the concept of predicted normal weight[29] with a parameter (Ffat) which accounts for different contributions of fat mass (i.e. TBW minus FFM)

$$NFM(kg) = FFM + Ffat \times (TBW - FFM)$$

$$Fsize = \left(\frac{NFM}{W_{std}}\right)^{PWR}$$

Instead of assuming a fixed value of Ffat in all cases, the idea of NFM is to estimate the value of Ffat that is most appropriate for the parameter being predicted. If Ffat is estimated to be zero, then FFM alone is required to predict size, but if Ffat is 1, then size is predicted by TBW. Other estimates of Ffat reflect different weighting of body composition components.

The weight model used by Servin and colleagues[16] to determine propofol infusion rate [corrected kg=ideal weight+(0.4×excess weight)] is consistent with this NFM equation where Ffat=0.4.

Age

Covariate analysis included a model investigating age of the pooled data

$$FAGE_p = EXP(SL_p \times [AGE - 50])$$

$FAGE_p$ was estimated separately for each clearance parameter (p refers to CL1, Q2, or Q3) and volume parameter (p refers to V1, V2, or V3).

Quality of fit

The quality of fit of the PK model to the data was judged by NONMEM's objective function. Models were nested and an improvement in the objective function was referred to the χ^2 distribution to assess significance, for example, an objective function change (OBJ) of 3.84 is significant at α=0.05. The phenomenon of shrinkage may occur where uninformative data lead to individual parameter predictions that shrink towards the population mean. Use of these shrinkage

NEGATIV 2018

Dr. L. Aguilera

Objetivos generales

- Efectos clínicos predecibles y seguros
- Recuperación precoz sin efectos adversos

Dosis óptima

Administración precisa

Sistemas de admón.

III GATIV 2010

Farmacocinética Farmacodinamia

Relación entre la **dosis** y la **concentración** plasmática

Relación entre la **concentración** plasmática y el **efecto** clínico

Farmacogenética/Farmacoeconomía

III GATIV 2010

Parámetros farmacocinéticos

- Distribución
- Aclaramiento
- Tiempo de vida media de eliminación

Hipovolemia
¡ Autorregulación !
Fracaso orgánico
Pinzamientos quirúrgicos

Modificaciones en la FC=variación en la repuesta

La **absorción/biodisponibilidad** al ser IV es máxima

HGATIV 2010

Composición tisular

Vascul	% masa corporal	% del gasto	
Gran	10	75	CEREBRO CORAZÓN
Media	50	19	MASA MUSCULAR
Poca	40	6	PIEL

III CATIV 2010

Distribución

PLASMA ⇄ **TEJIDOS**

Actúan como reservorios
Posibilidad de efectos residuales

III GATIV 2010

El efecto desaparece :

Distribución

Biotransformación

Factores que influyen:

Gradiente de concentración

Liposolubilidad, masa muscular

Perfusión tisular, PM,Fijación a PP

Volumen de distribución

- Volumen *aparente*. (lts.)
- Es la medida de la "extensión" del fármaco en el organismo

$$Cp = Dosis / Vd$$

- Todas las circunstancias que originen un <u>menor</u> Vd ⇒ <u>mayor</u> Cp ⟶ efecto mayor
  - BNM, digoxina= poco liposolubles
  - Opioides , BZD=muy liposolubles

III GATIV 2010

Aclaramiento

- Capacidad para "aclarar" un fármaco del plasma = *ml. de plasma libre del fármaco (lts/min)*
- Propiedad intrínseca

  Cl = Velocidad de eliminación / Cp

Cl= 1 lt/min
- Cp= 10gr/lt. 10gr/min
- Cp= 100gr/lt. 100gr/min

- El Cl es siempre el mismo, lo que se modifica es la velocidad de "aclaramiento".... que depende de la CP

IIIGATIV 2010

Los fármacos se "aclaran"

DESAPARECEN

- Distribución entre los compartimentos

- Aclaramiento central o plasmático:
  - enzimas :benzolisoquinoleícos/remifentanil
  - metabolismo/eliminación:
    - Hepática: perfusión–dependientes//capacidad-dependientes
    - renal-biliar

INGATIV 2010

Tiempo de vida media de eliminación

- Tiempo necesario para que tras un **bolus** la Cp disminuya un 50%.

  t 1/2= 0.693*Vd/Cl

- No influenciado por la dosis, puesto que es un parámetro "temporal".

Nº de t 1/2	Fracción % eliminada	Fracción % pendiente de eliminar
0	0	1
1	50	1/2
2	75	1/4
4	93.6	1/16
6	98.4	1/64

III GATIV 2010

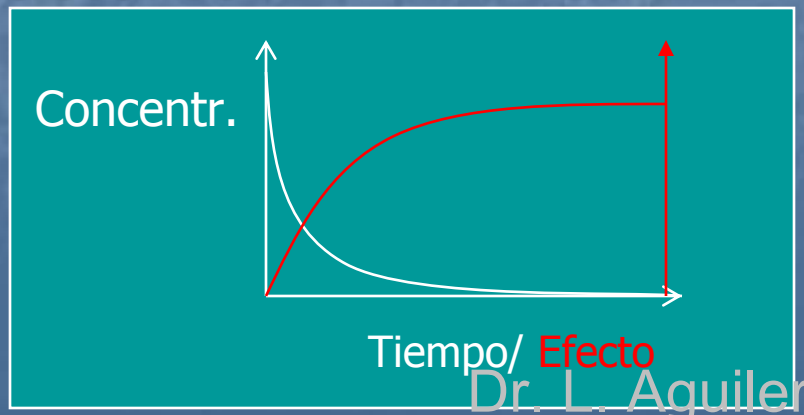
Parámetros farmacodinámicos

- Relación entre la CP y el efecto
  - Potencia
  - Efecto
  - Pendiente de la curva

Curvas dosis/efecto

Curvas CP/efecto

- Modificada por diferentes factores



III GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

Relación concentración-efecto

- Los fármacos ejercen sus efectos clínicos por su unión a los receptores

- Mayor ocupación ⟶ Mayor respuesta

- Efecto máximo = E max.
  - Todos los receptores ocupados
  - Una > concentración plasmática **no** implica mayor efecto, pero si aumento de los efectos adversos.

HGATN 2010

Potencia

- Concentración necesaria para producir una respuesta:
  - Onset: los BNM más potentes tardan más en hacer efecto
  - BIS 90-40
- Caracterizada por la CE 50: cuanto <, mayor potencia

Es más importante la CP que la dosis

- La dosis se relaciona con la potencia

III GATIV 2010

Eficacia

- Es el grado en el cual un fármaco (actividad intrínseca) activa un sistema biológico

- Es el máximo efecto obtenido (E. max) y que no aumenta con la dosis.... pero **sí** los efectos adversos

- No relacionada con la potencia ni por lo tanto con la dosis.

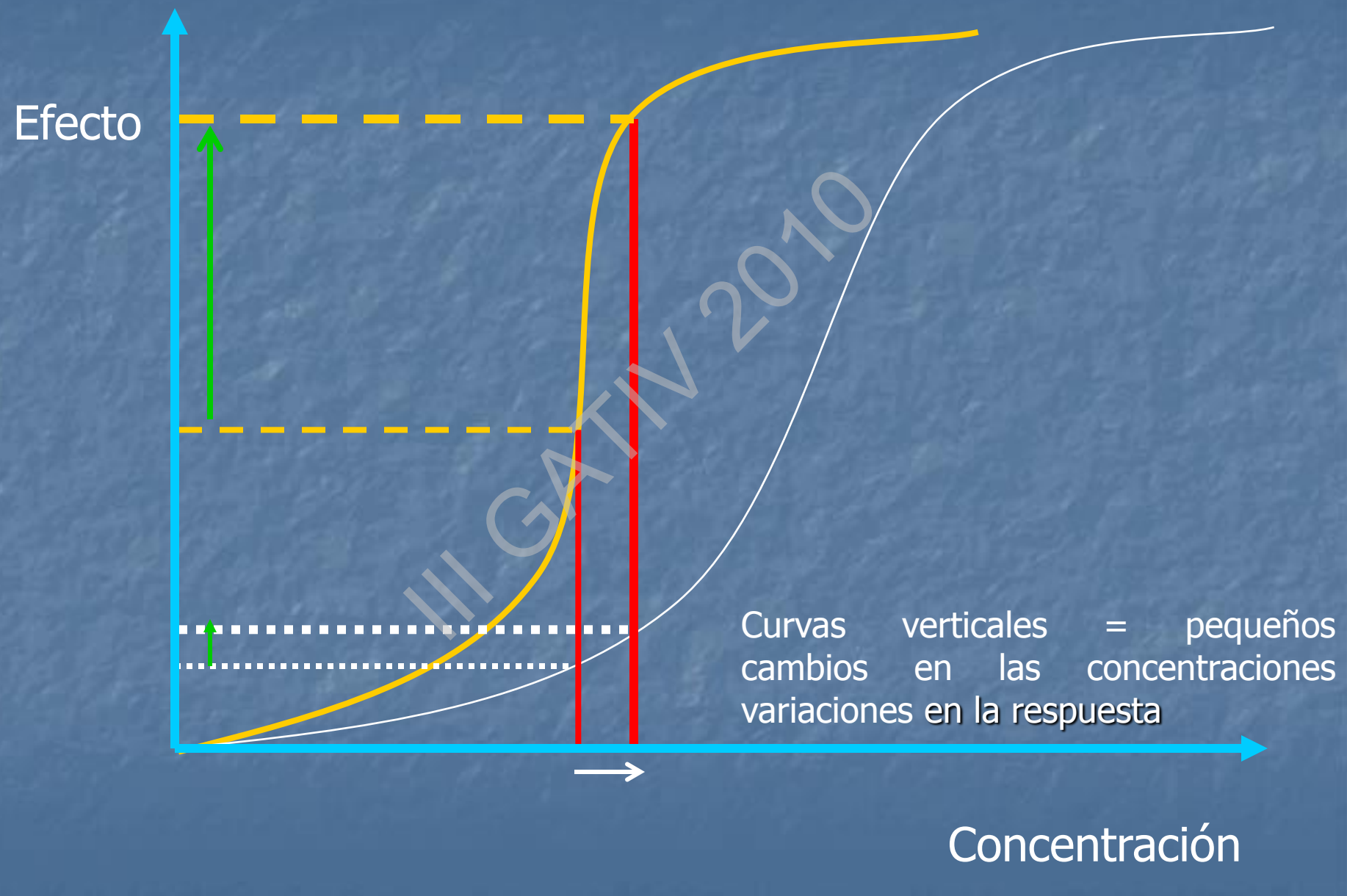
III GATIV 2010

Pendiente de la curva

- En relación con el nº de receptores que se deben ocupar para obtener una respuesta
  - BNM deben ocupar el 75% de los receptores para la desaparición del la 1ª respuesta del TOF……, pero con un ⇧ 25% desaparecen las cuatro.
  - MAC 50=1 // MAC 95=1,3

III GATV 2010

"Ventanas terapéuticas"



III GATIV 2010

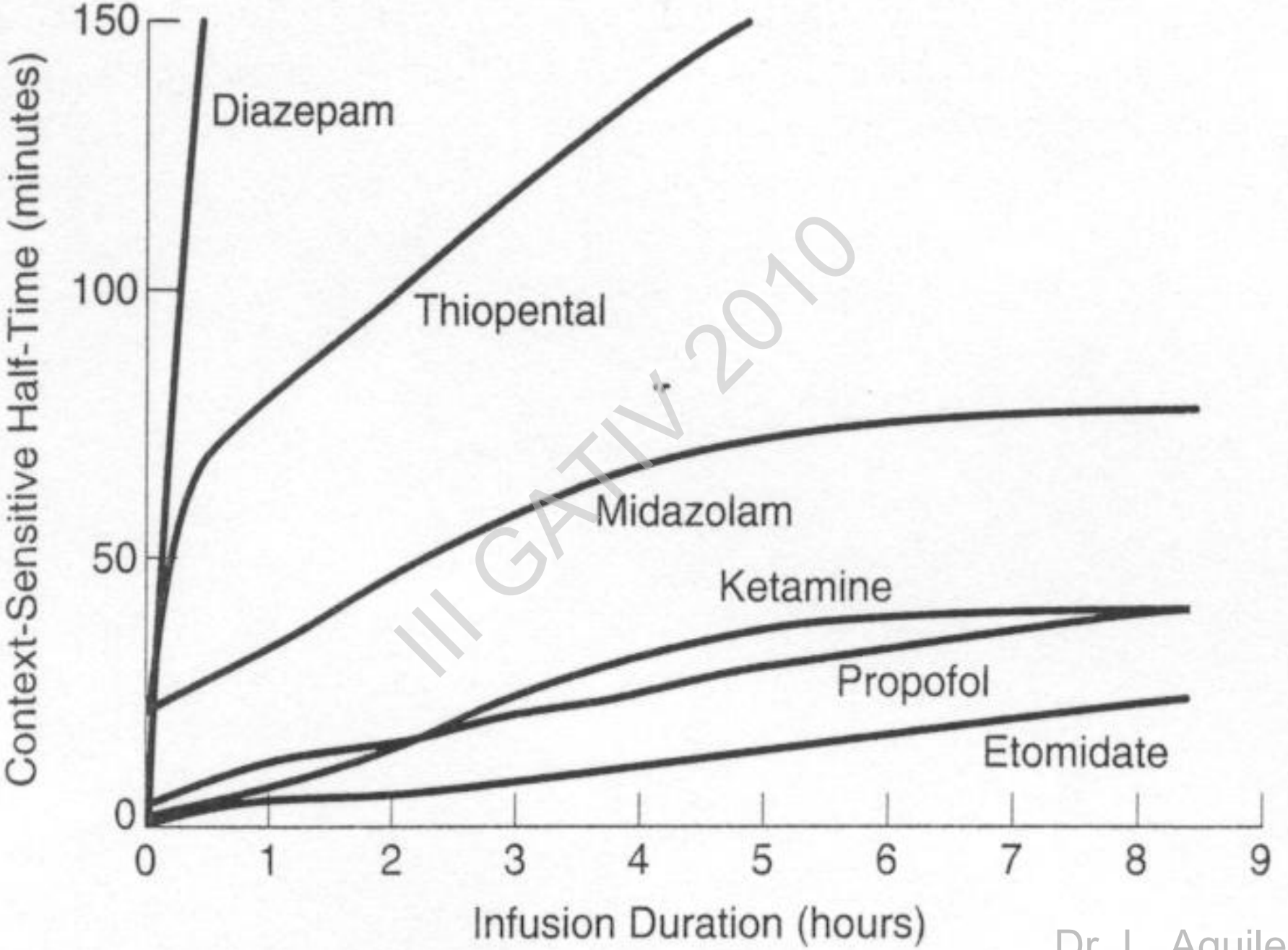
Vida media dependiente del contexto

- Tiempo necesario para que disminuya la Cp. un 50% después de suspender la perfusión
- Considera:
  - Distribución intercompartimental
  - Proceso de biotransformación
  - Duración de la perfusión (contexto)

T ½: 0.693*Vd/Cl

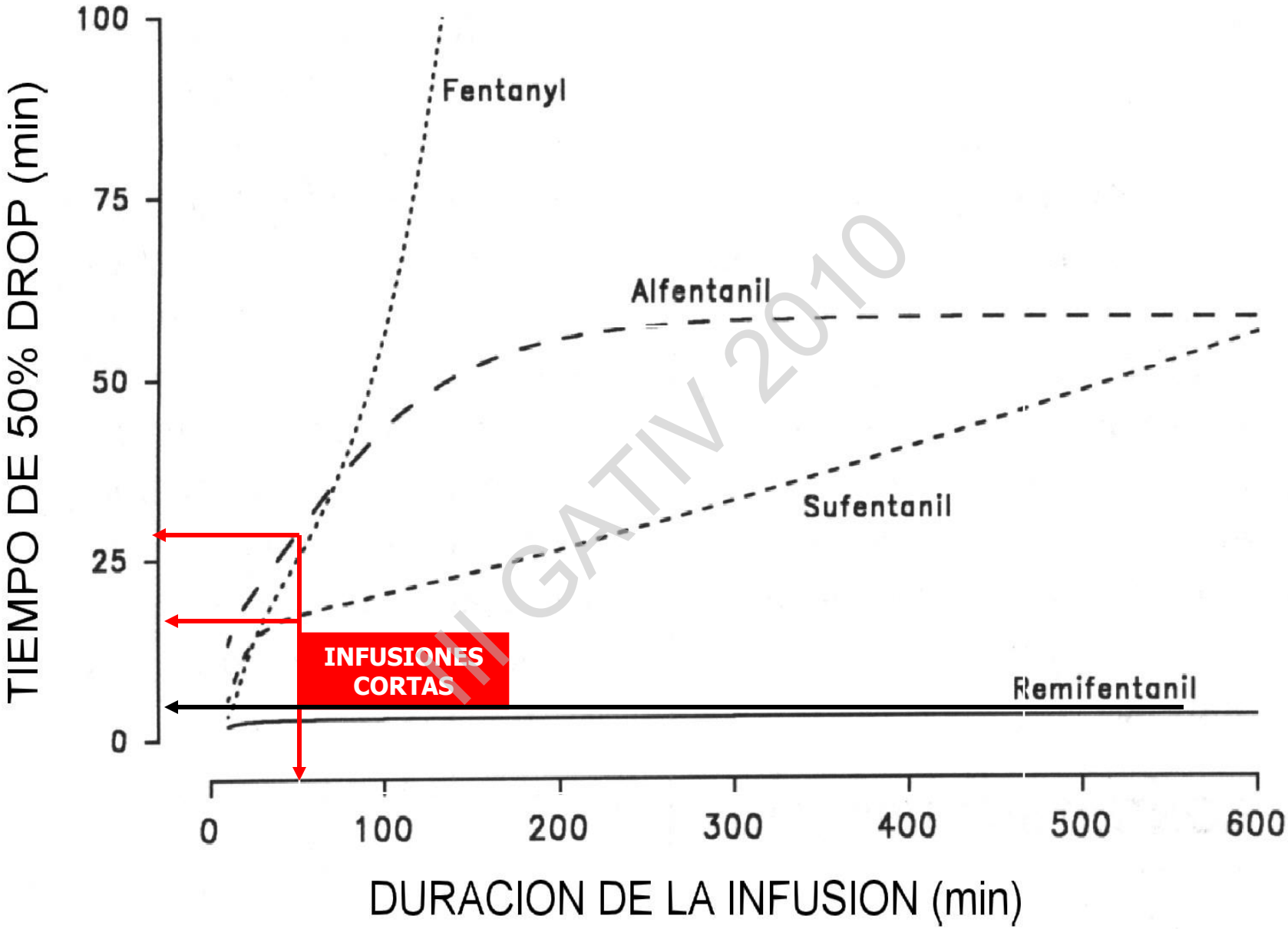
- Permite el predecir calculo del tiempo "decremental" (20%- 50%-80%)
  - Para que desaparezcan los efectos, la [Biofase] debe ser < que la [mínima efectiva]

III GATH 2010

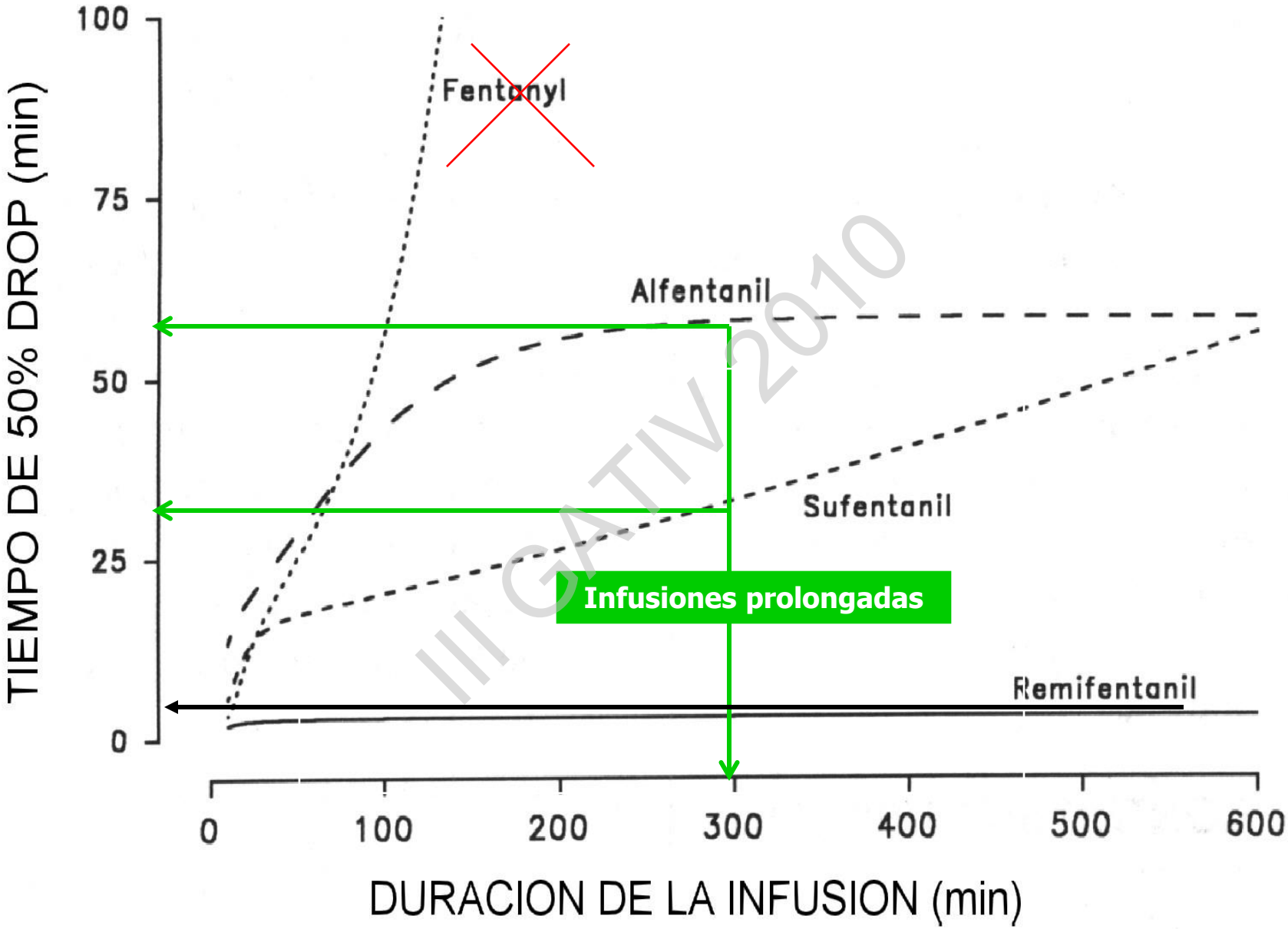


III GATIV 2010

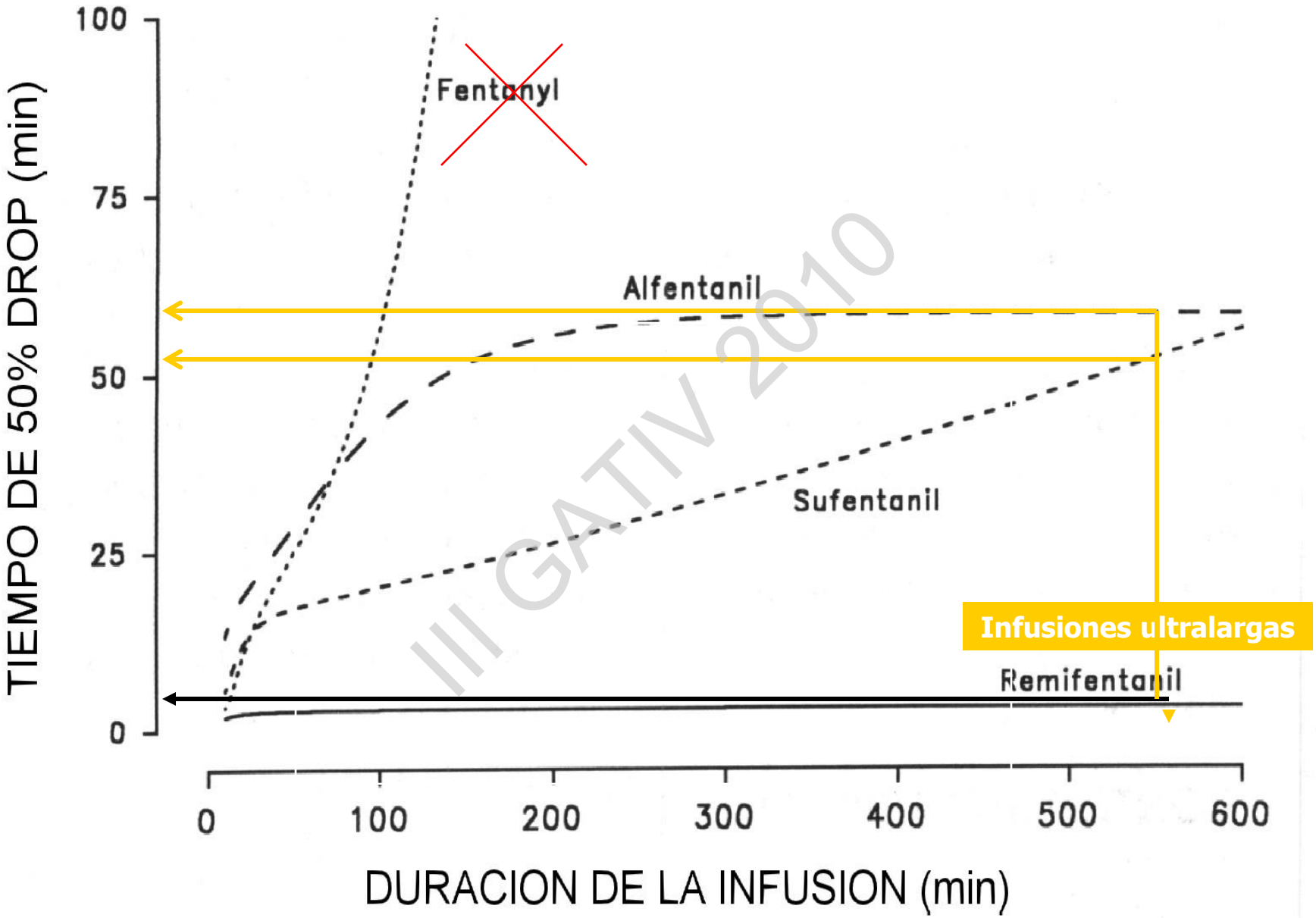
Dr. L. Aguilera



NIGATIV 2010



III GATIV 2010



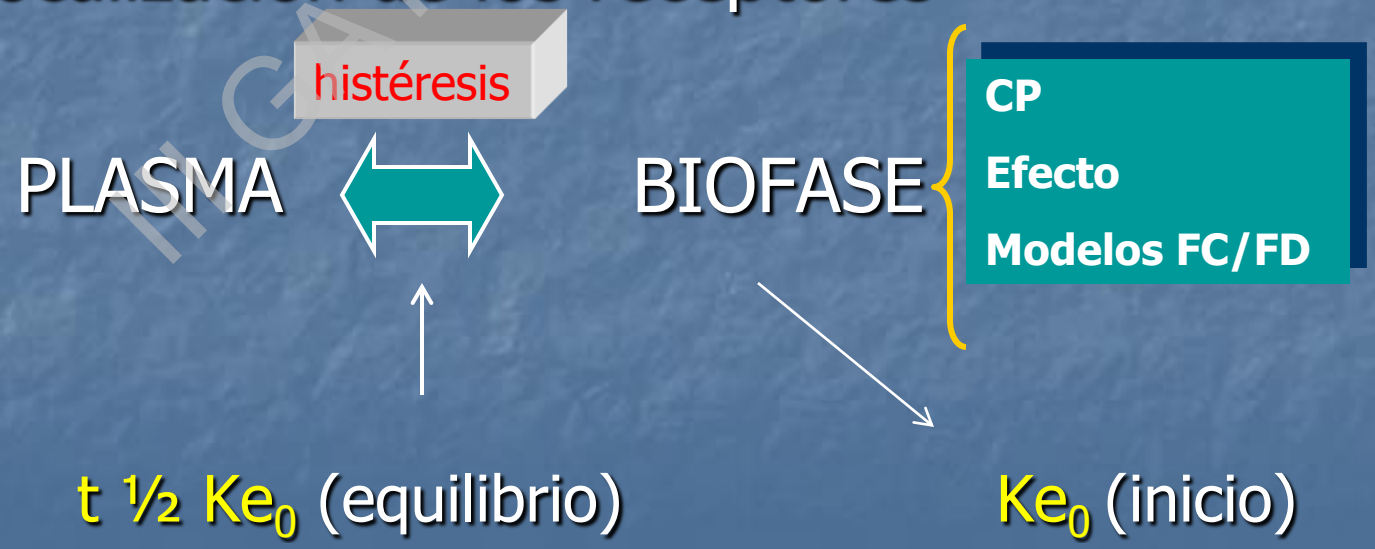
III GATIV 2010

Efecto compartimento

¡ el efecto de los fármacos no es inmediato !

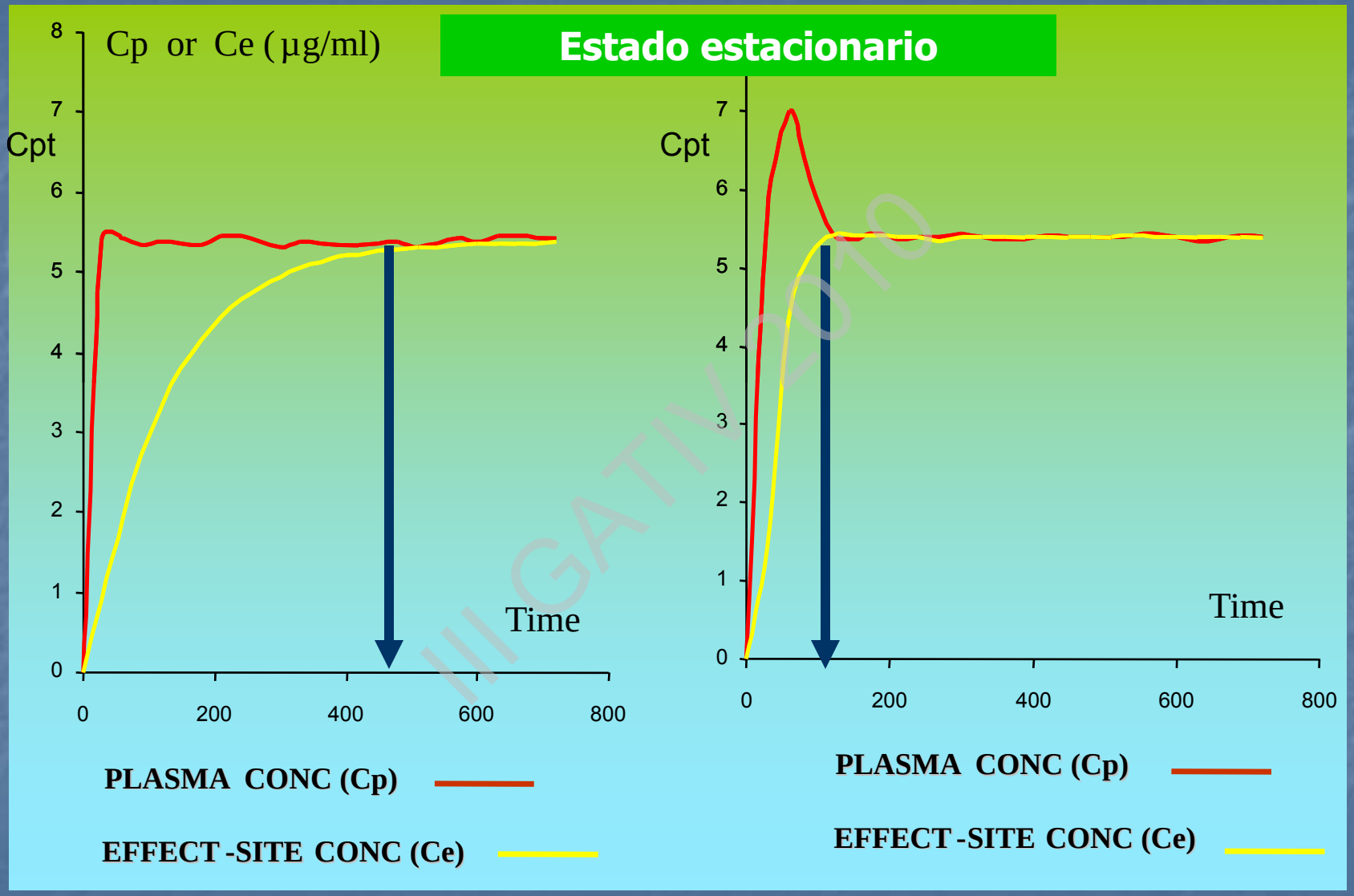
- Cuando decaen las Cp empiezan los efectos

- Biofase = localización de los receptores

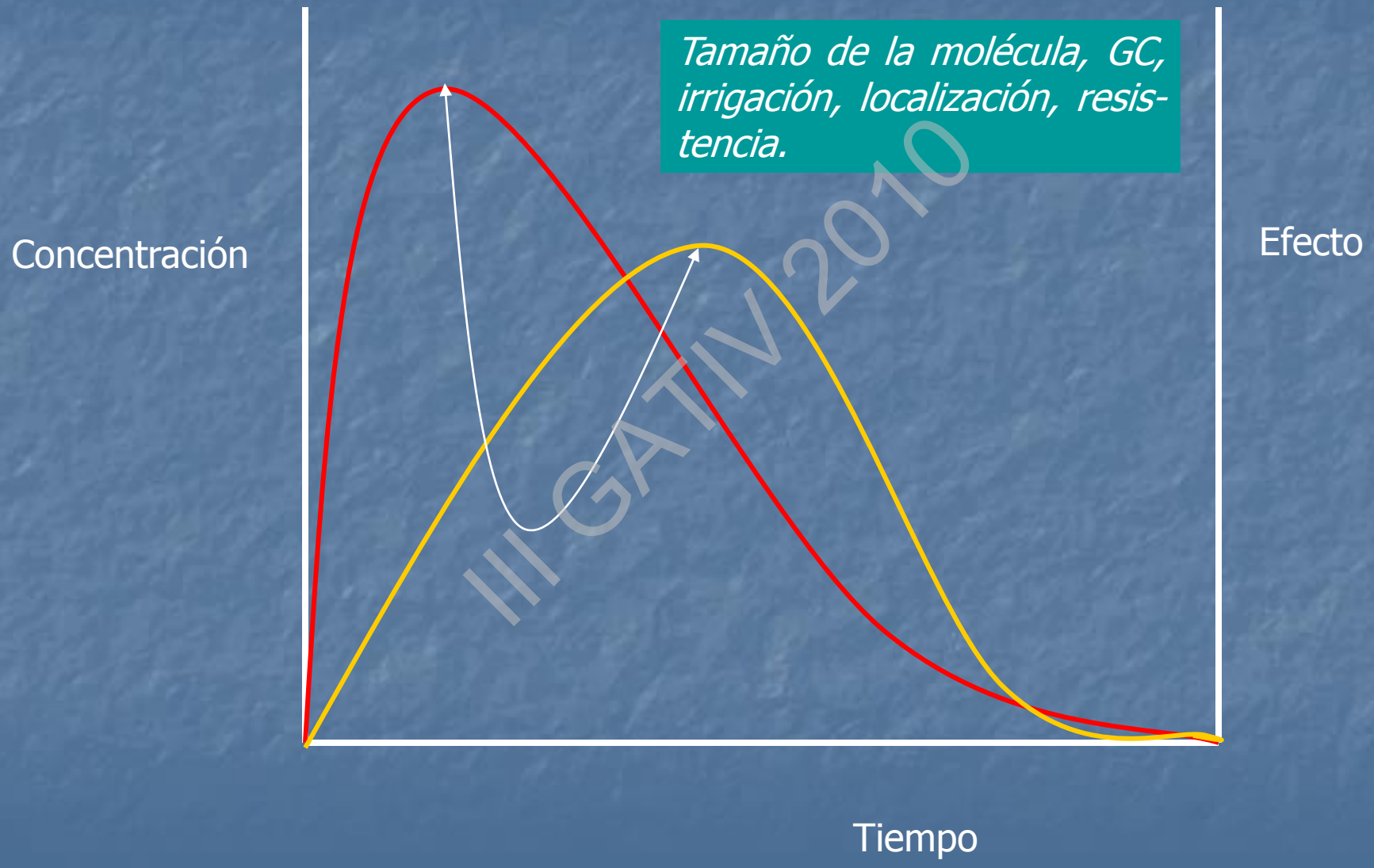


IIGA IV 2010

IMPORTANCIA DEL BOLUS Y PERFUSIÓN



III GATIV 2010



Sheiner, 1979

III GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

Modelos

- Son representaciones matemáticos del devenir del fármaco en el organismo
- Son *aproximaciones personales*

Propofol	MARSH:Peso, edad SCHNIDER:EDAD,talla,masa magra,
Remifentanil	MINTO
Sufentanil	GEPTS

Ke0 y v.d., son diferentes para cada modelo…

III GATIV 2010

British Journal of Anaesthesia **105** (4): 448–56 (2010)
Advance Access publication 14 August 2010 · doi:10.1093/bja/aeq195

BJA

CME

Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model

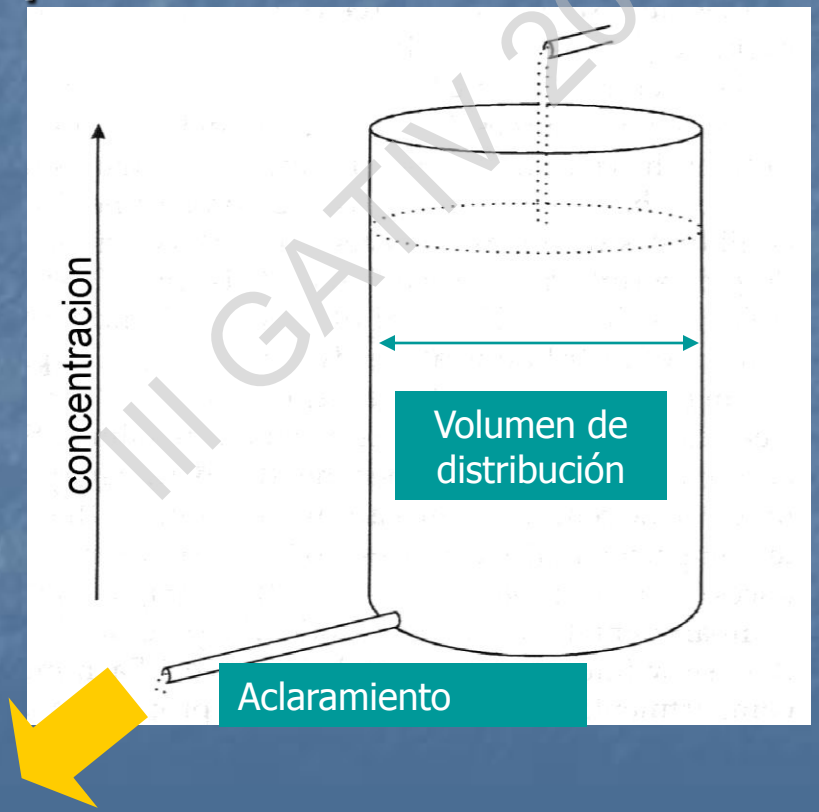
L. I. Cortínez[1*], B. J. Anderson[2], A. Penna[4], L. Olivares[5], H. R. Muñoz[1], N. H. G. Holford[3], M. M. R. F. Struys[6] and P. Sepulveda[7]

III GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

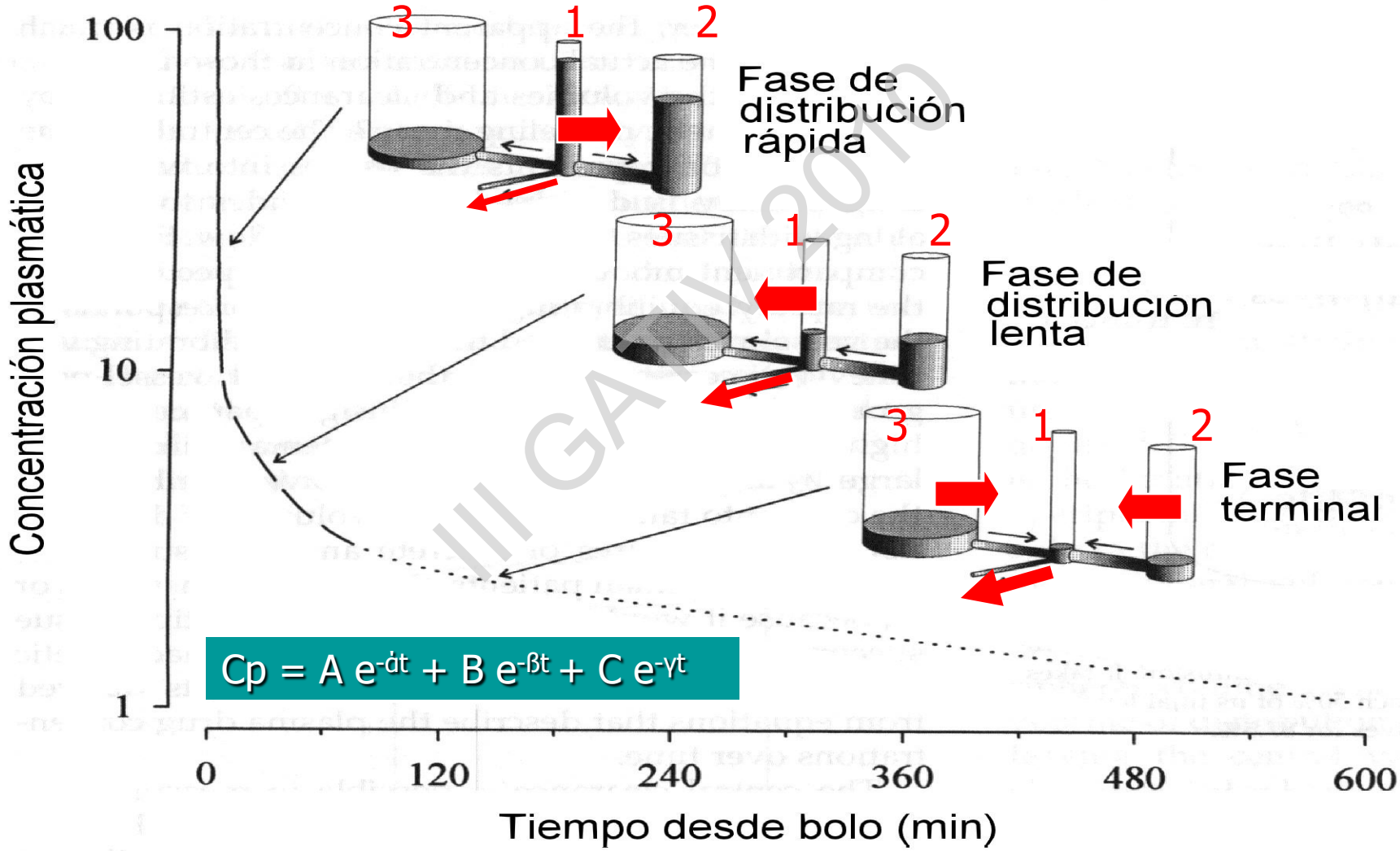
Monocompartimental

- El fármaco se administra en un recipiente lleno de líquido



III GATIV 2010

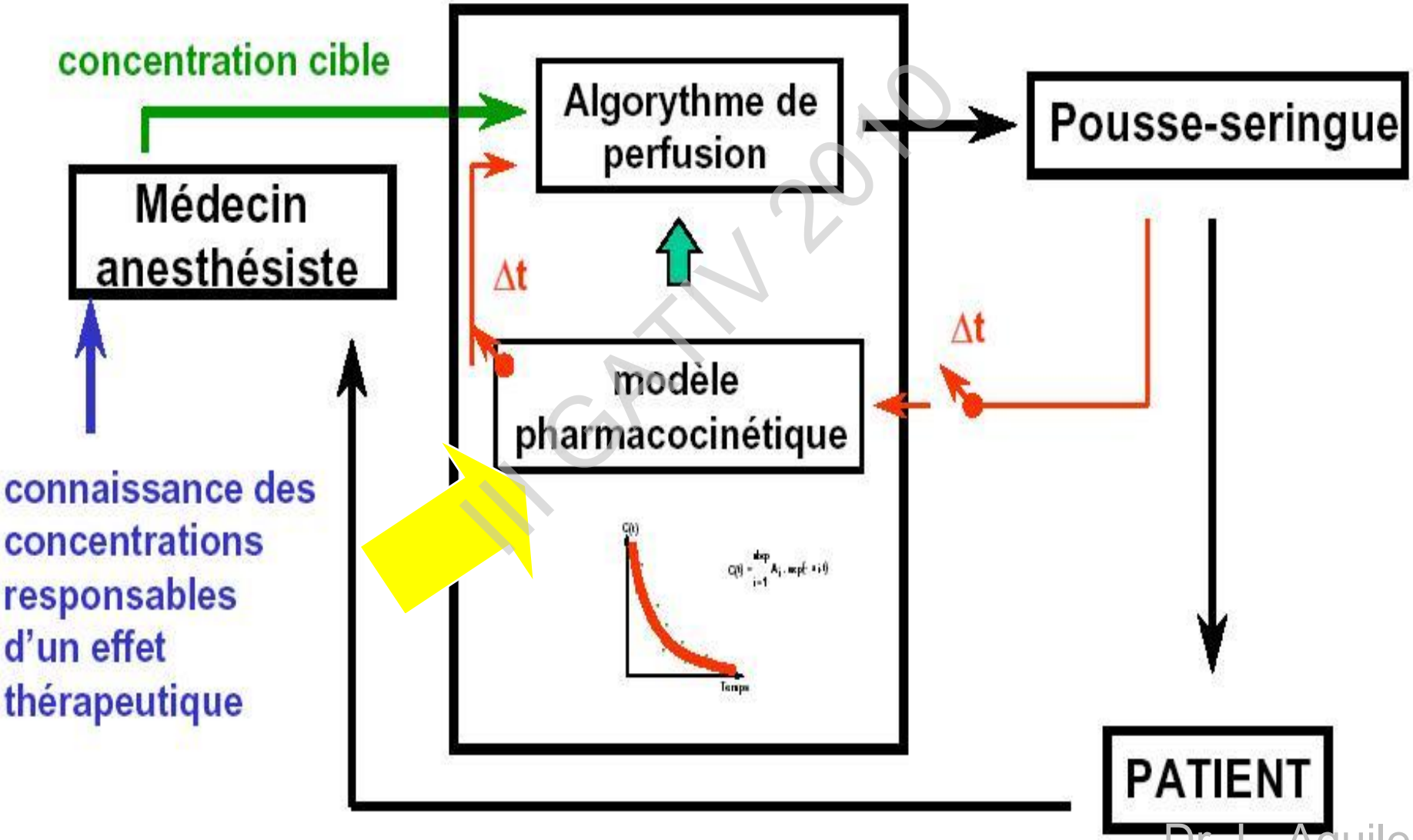
Tricompartimental



$$Cp = A\,e^{-\alpha t} + B\,e^{-\beta t} + C\,e^{-\gamma t}$$

III GATIV 2010

MONITORIZACION DE LA RESPUESTA



II GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

Anaesth Intensive Care 2010; 38: 421-423

Editorials

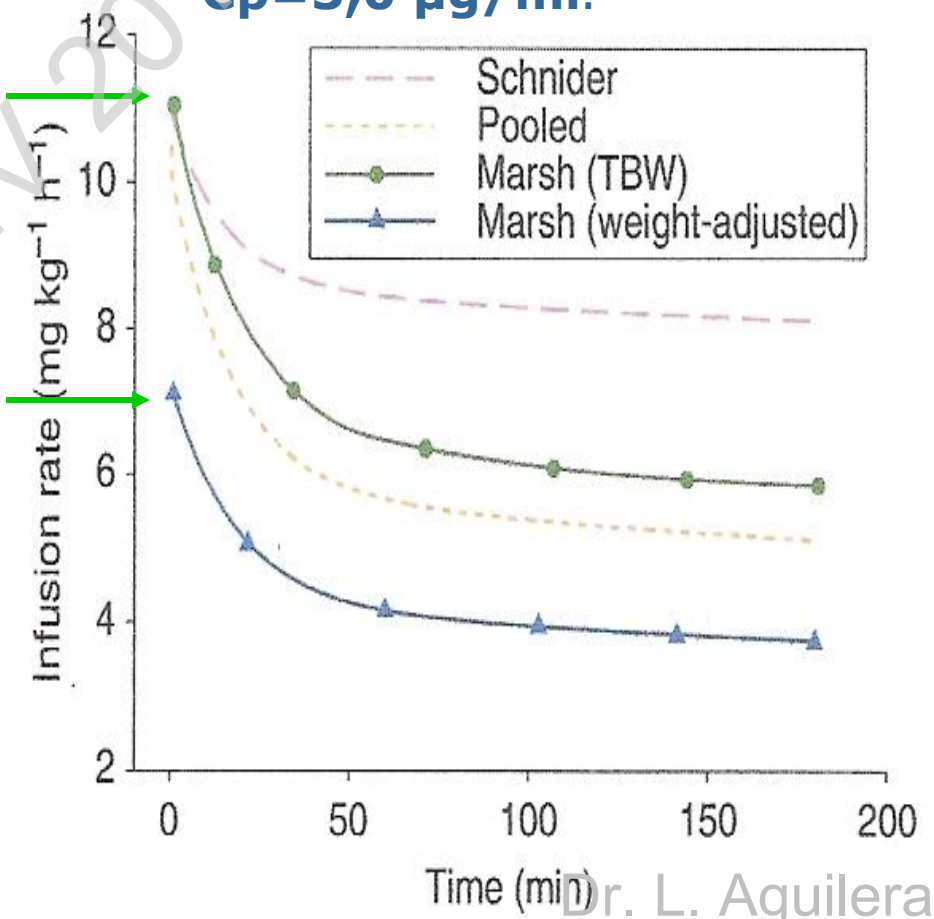
Individualising target-controlled anaesthesia. Better models or better targets?

FC/FD

MONITORIZACIÓN

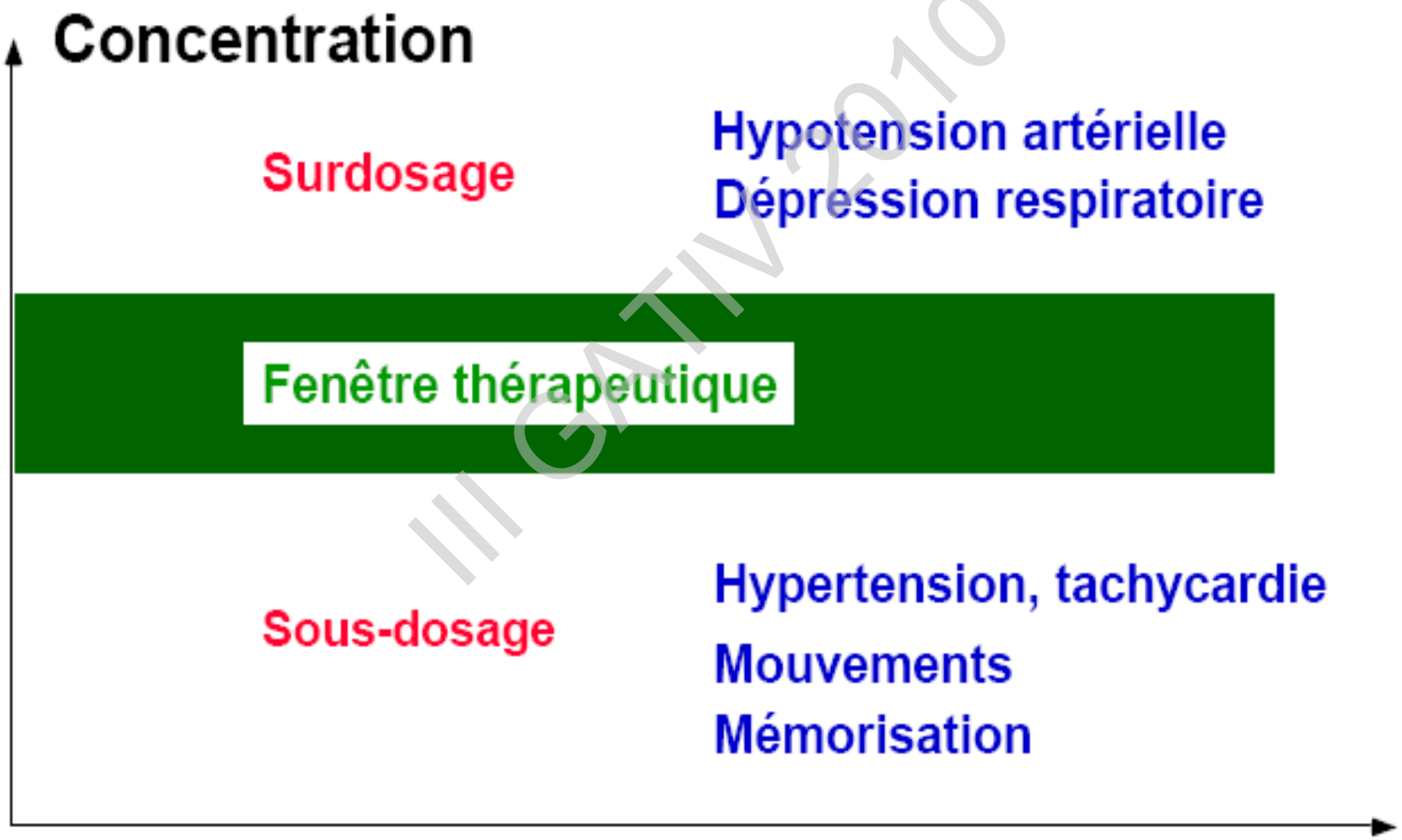
Target-controlled infusion (TCI) has been available as a routine clinical tool for anaesthetists in Australia and New Zealand and many other parts of the world outside the USA[1] since the introduction of the Diprifusor nearly 15 years ago. More recently, the introduction of infusion devices supporting 'open TCI' has allowed TCI to be used for drugs other than propofol and given users a choice of propofol models. This apparent flexibility has produced what Enlund[2] calls "Totally Confused Infusion" – at least in our department! The commonly used propofol models have significant differences[3]; there are different versions of the so-called Marsh model, the user needs to choose between plasma and effect site targeting and implementation of the same model, and therefore dosing can differ between brands of open TCI pumps.

Cp=3,0 µg/ml.



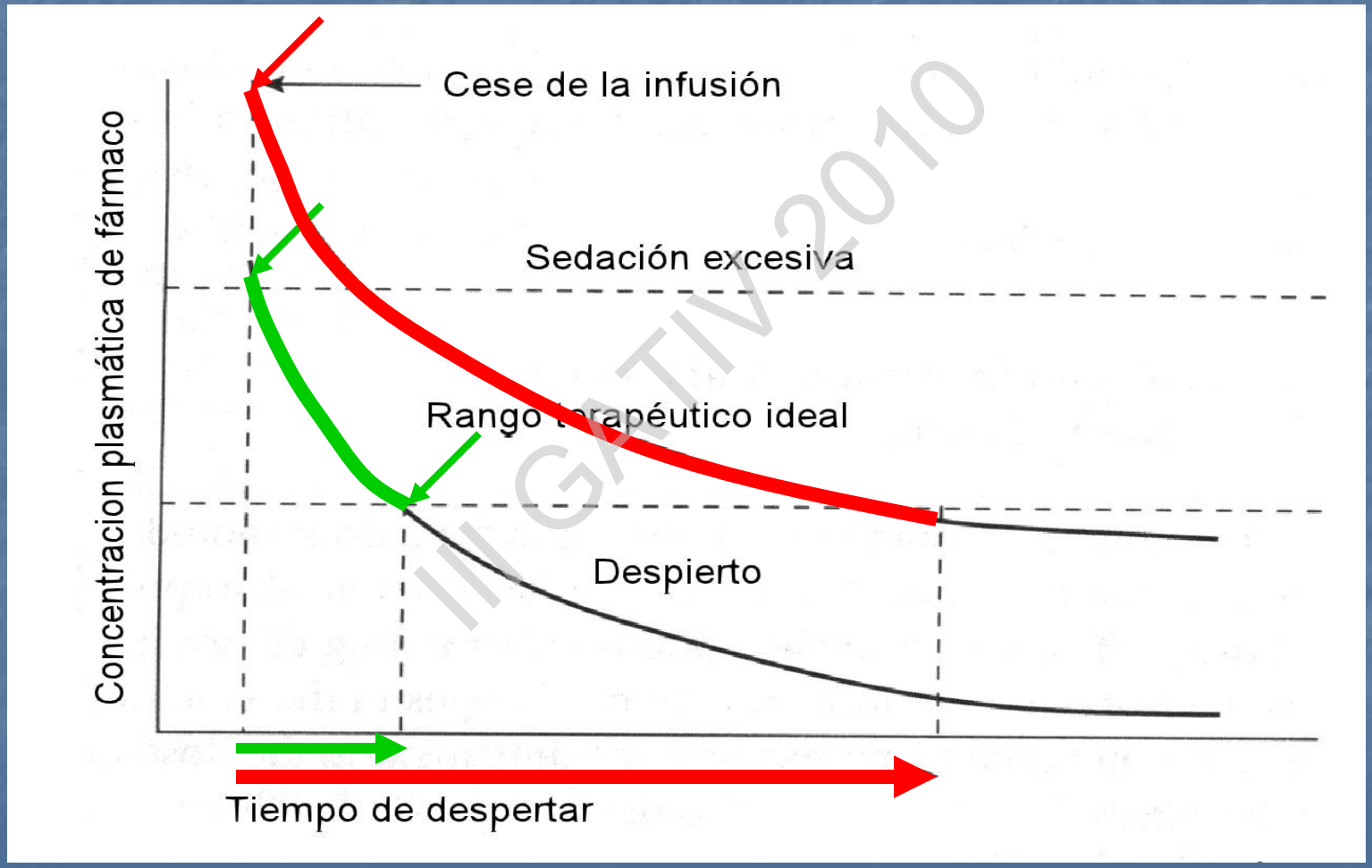
III GATIV 2010

Dr. L. Aguilera

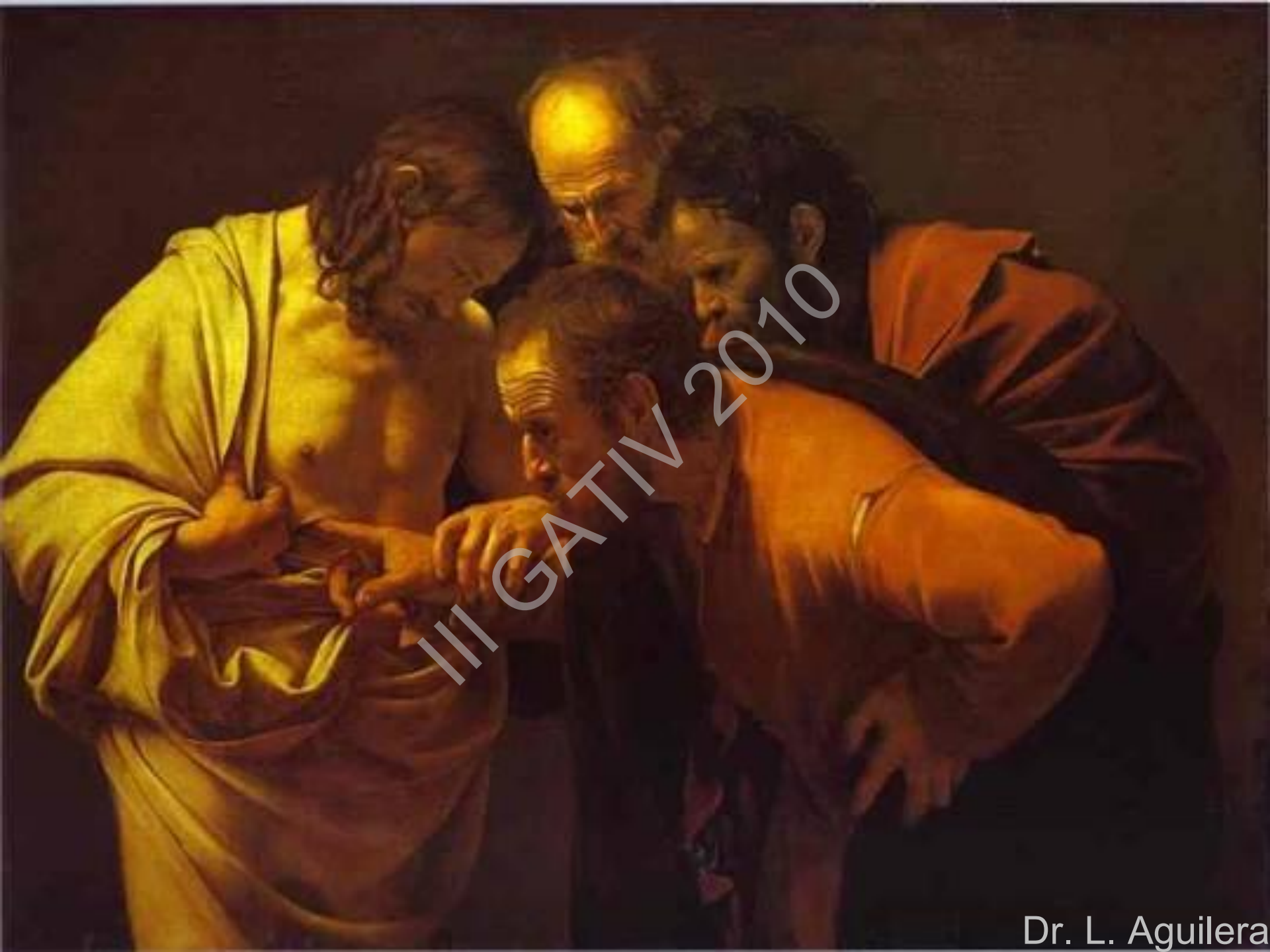


III GATIV 2010

¿...llamamos al celadooor...?



III GATIV 2010


III GATIV 2010
Dr. L. Aguilera