

# Modelo monocompartimental. Administración endovenosa tipo bolus

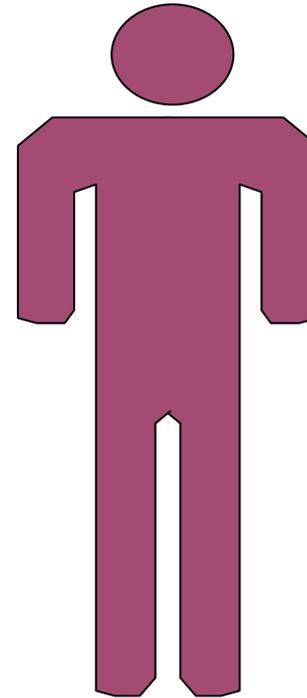
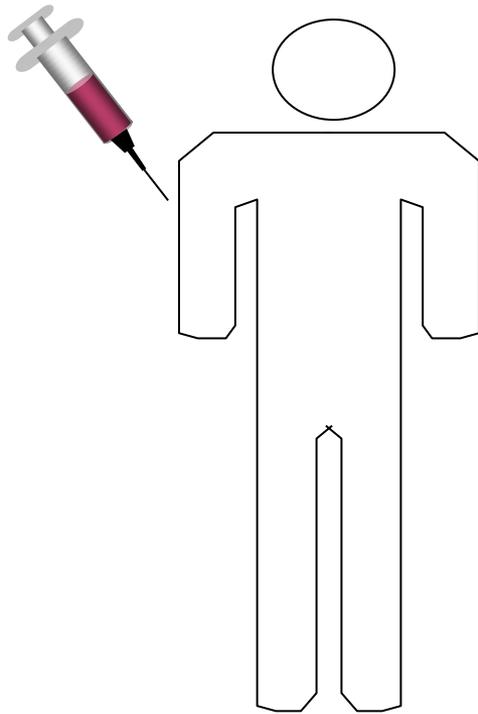
# Índice de contenidos

---

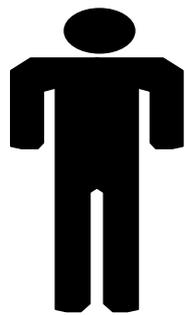
- Introducción
- Ecuaciones del modelo
- Curvas concentración-tiempo
- Constante de eliminación
- Semivida de eliminación
- Volumen aparente de distribución
- Área bajo la curva
- Aclaramiento plasmático

# Introducción

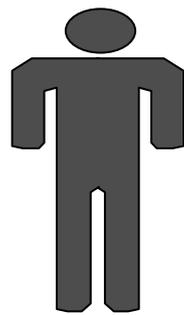
Distribución instantánea y uniforme (bolus)



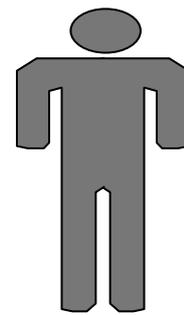
# Introducción



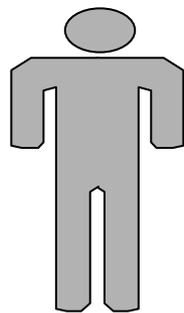
1 hora



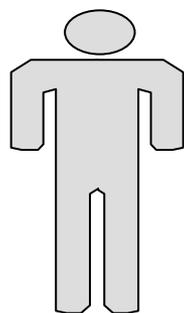
2 horas



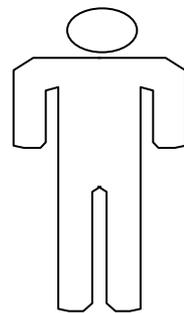
3 horas



4 horas

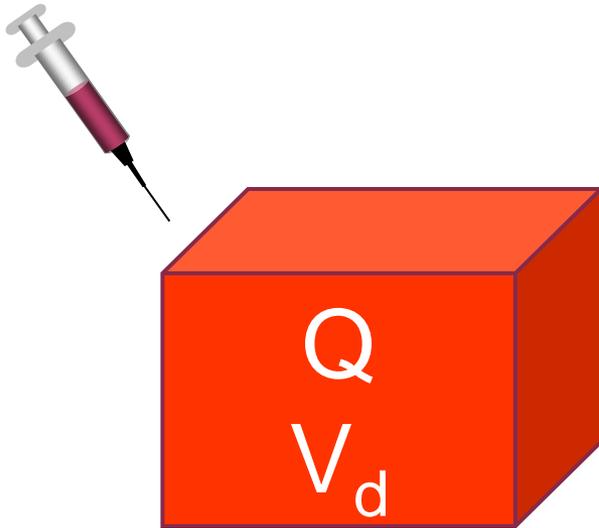


6 horas



12 horas

# Ecuaciones del modelo

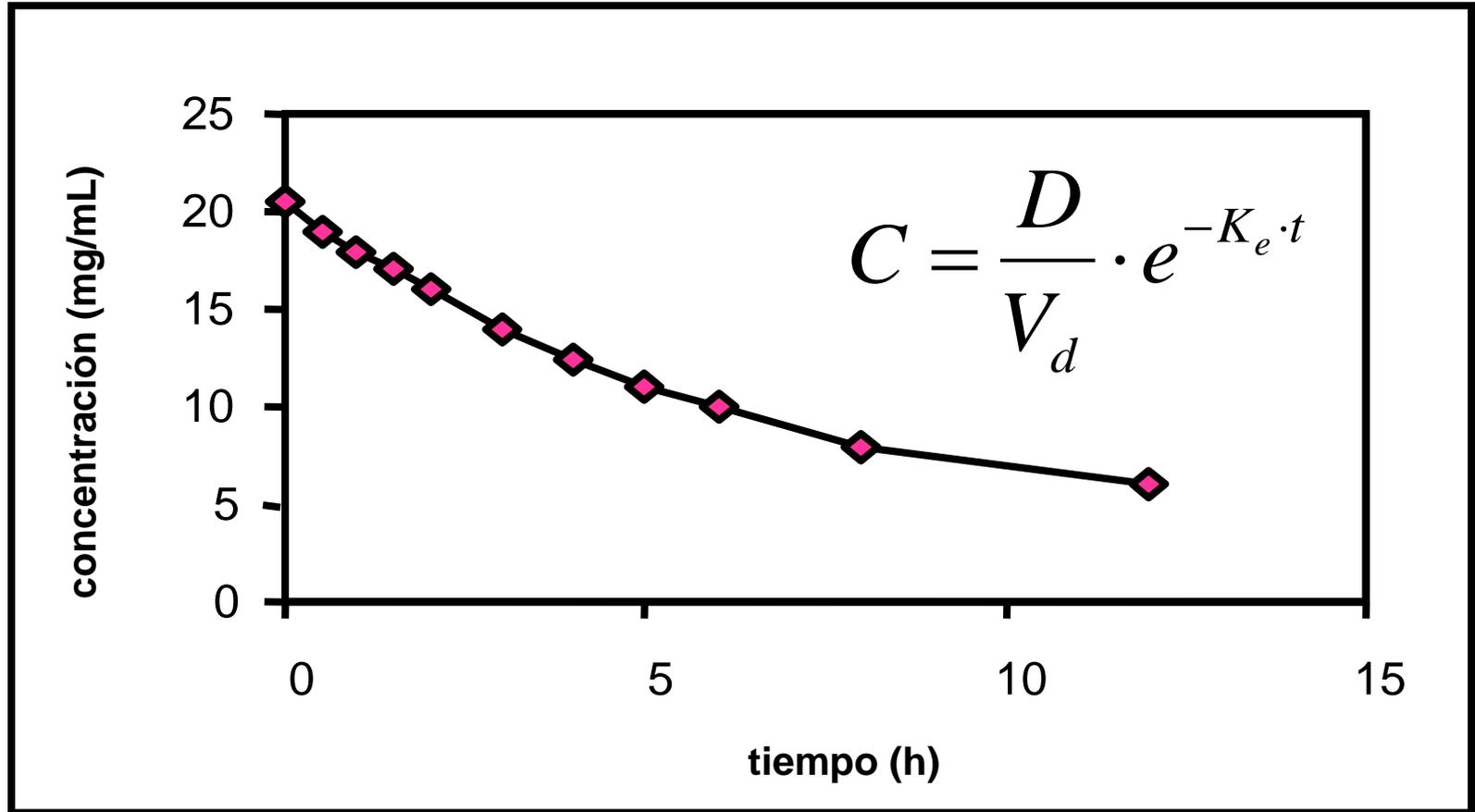


$$\frac{dQ}{dt} = -K_e \cdot Q$$

$$Q = D \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$C = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

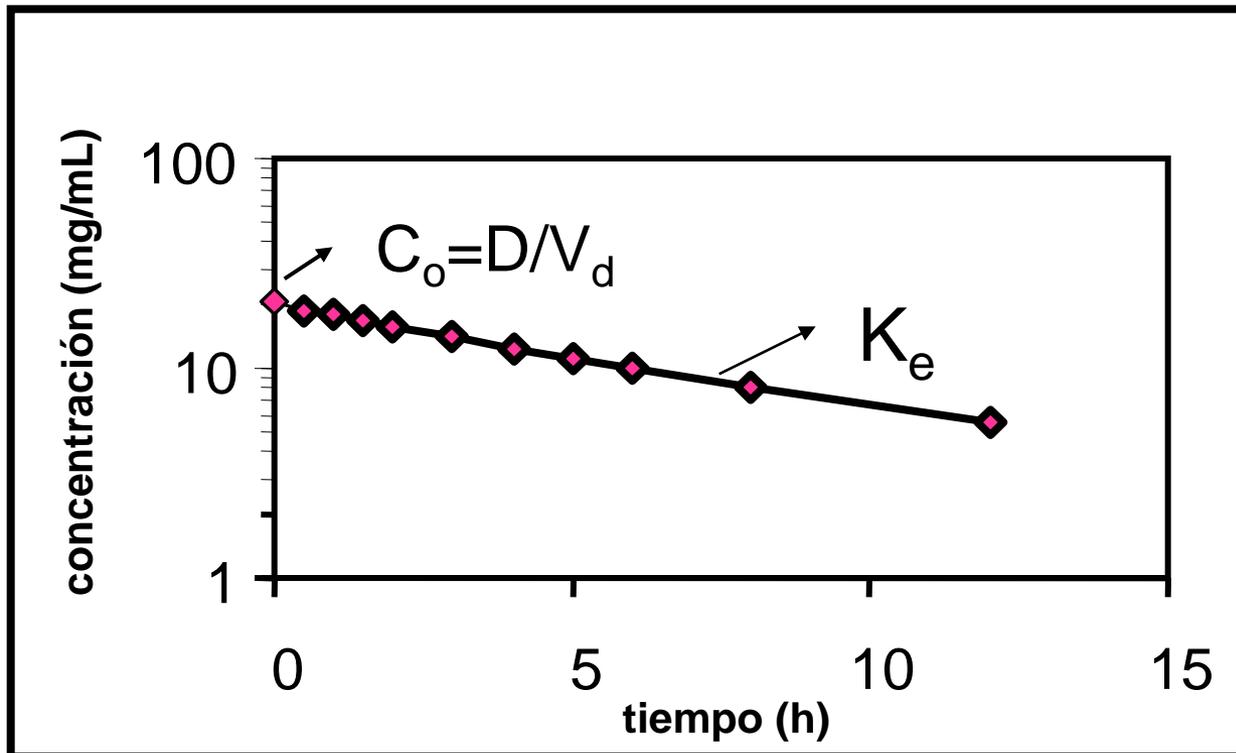
# Curvas de niveles plasmáticos



Regresión no lineal

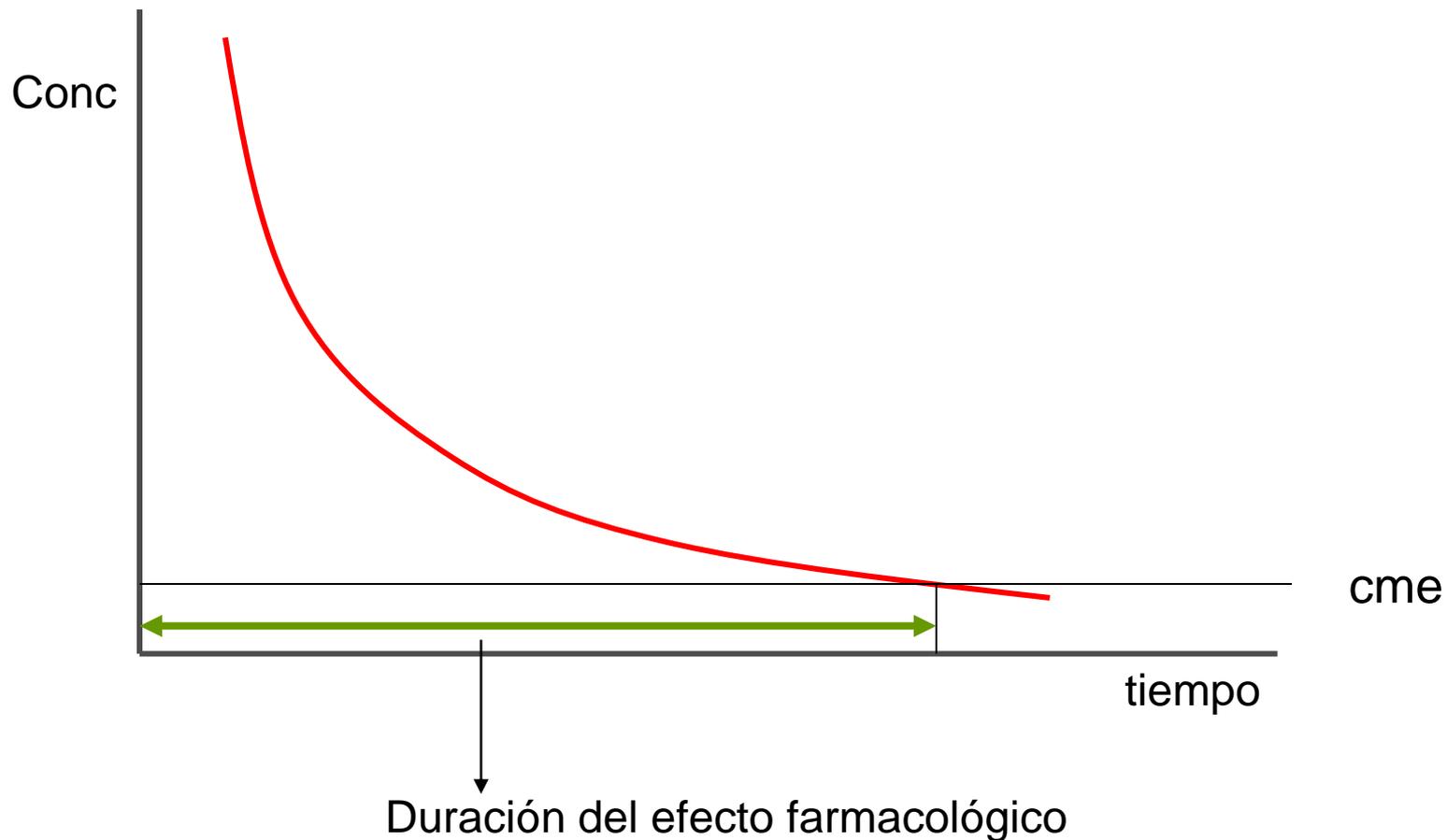
# Curvas de niveles plasmáticos

$$\text{Log}C = \text{Log}\left(\frac{D}{V_d}\right) - \frac{K_e}{2,303} \cdot t = \text{Log}C_0 - \frac{K_e}{2,303} \cdot t$$



Regresión lineal

# Curvas de niveles plasmáticos



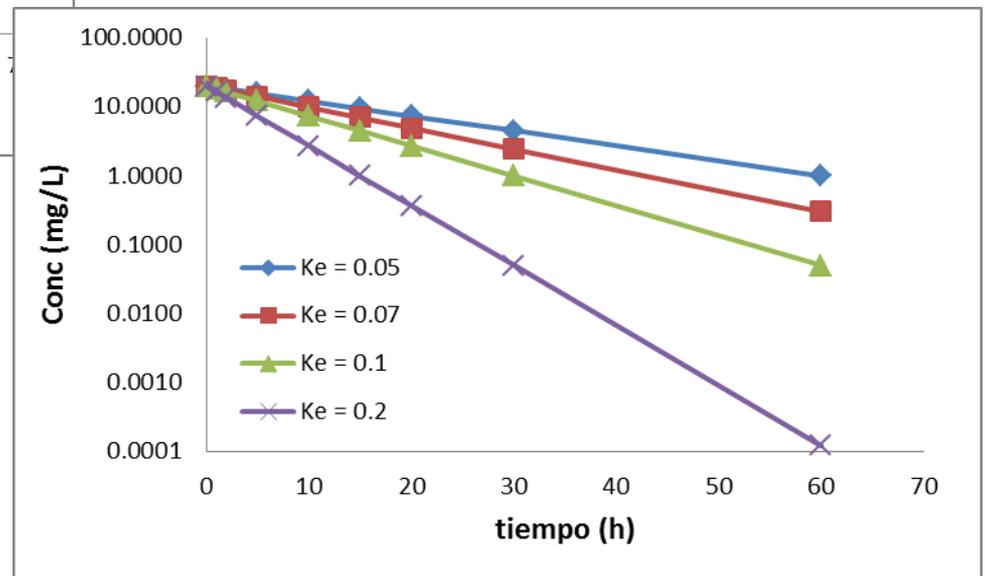
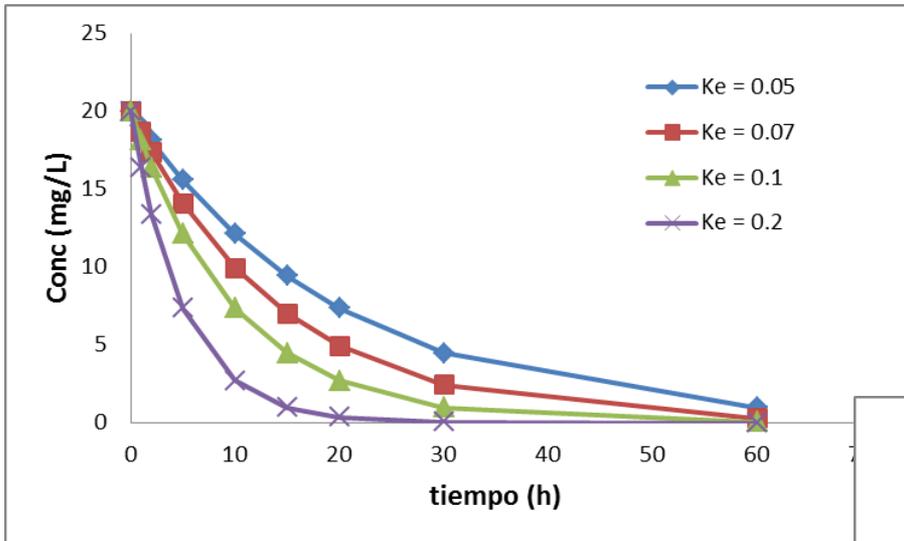
# Constante de eliminación ( $K_e$ )

Constante de proporcionalidad entre la velocidad del proceso de eliminación y la cantidad de fármaco remanente en el organismo

$$\frac{dQ}{dt} = -K_e \cdot Q$$

$$K_e = K_r + K_m + K \dots$$

# Constante de eliminación ( $K_e$ )



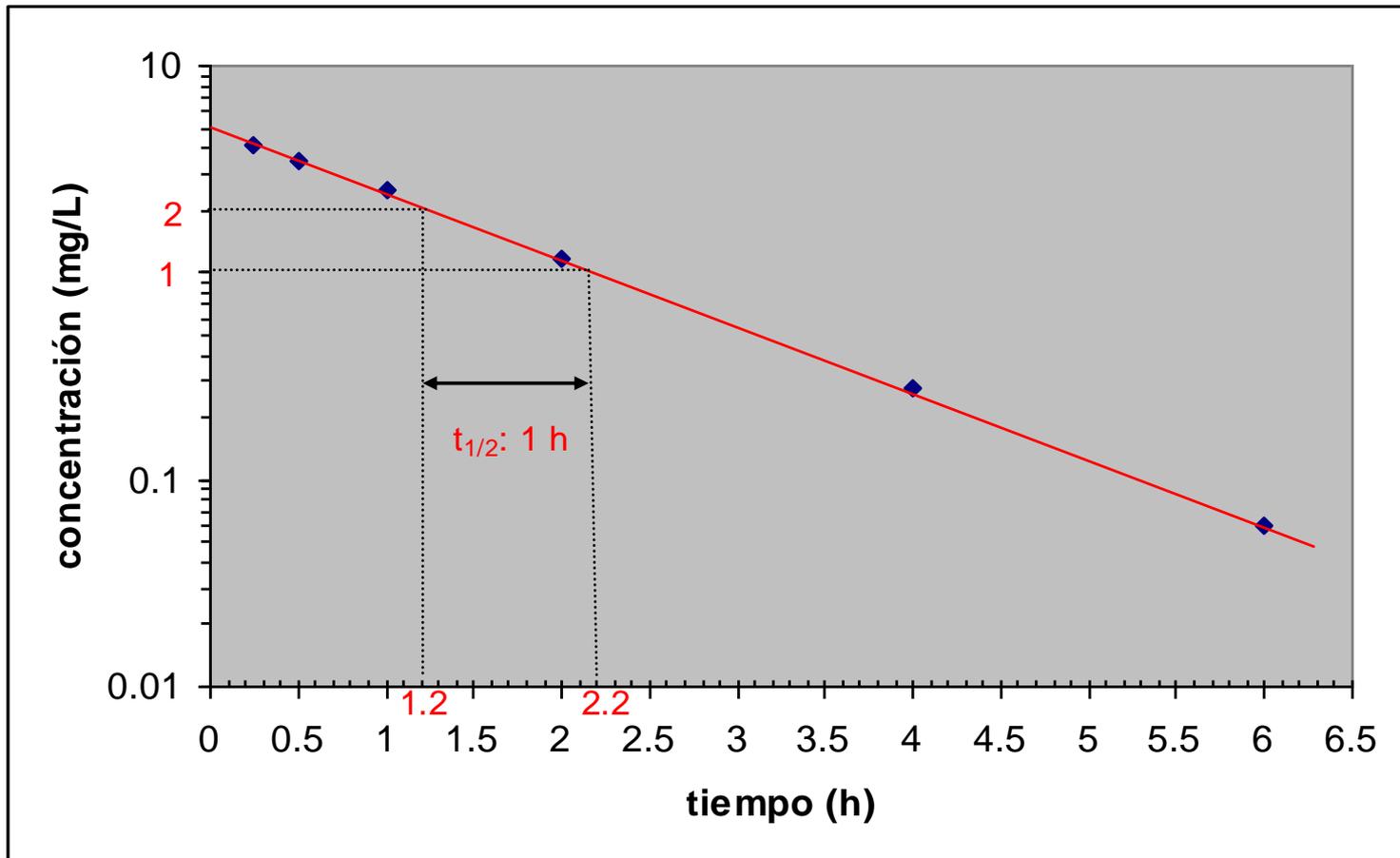
# Semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ )

Tiempo en que una determinada concentración de fármaco se reduce a la mitad de su valor

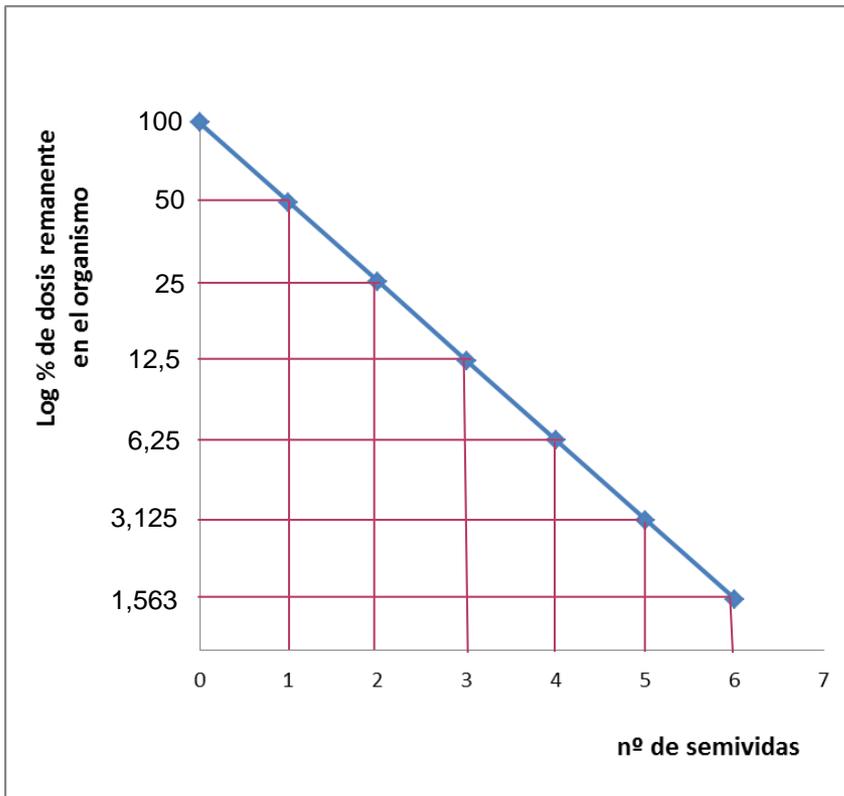
$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$

Fármaco	$t_{1/2}$ (h)
Imipenem	1
Linezolid	5
Teofilina	8
Digoxina	36

# Semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ )



# Dosis eliminada en función de $t_{1/2}$



$$Q = D \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

$$\frac{Q}{D} = e^{-K_e \cdot t} = e^{-\left(\frac{0.693}{t_{1/2}}\right) \cdot t} = e^{-\left[\frac{0.693}{t_{1/2}}\right] \cdot n \cdot t_{1/2}}$$

Fracción de fármaco remanente en el organismo

# Dosis eliminada en función de $t_{1/2}$

$$\frac{Q}{D} = e^{(-k_e \cdot t)}$$

$$\frac{Q}{D} = e^{\left(-\frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot t\right)}$$

$$e^{\left(-\frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot n \cdot t_{1/2}\right)} = e^{(-0,693n)}$$

Dosis (n)	Fracción de fármaco remanente	Fármaco remanente (%)	Fármaco eliminado (%)
1	0,5	50	50
2	0,25	25	75
3	0,125	12,5	87,5
4	0,0625	6,25	93,74
5	0,0313	3,13	96,87
6	0,0156	1,56	98,43
7	0,0078	0,78	99,22

5  $t_{1/2}$  >95%

7  $t_{1/2}$  >99%

# Volumen aparente de distribución

Constante de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco en el organismo y la concentración plasmática

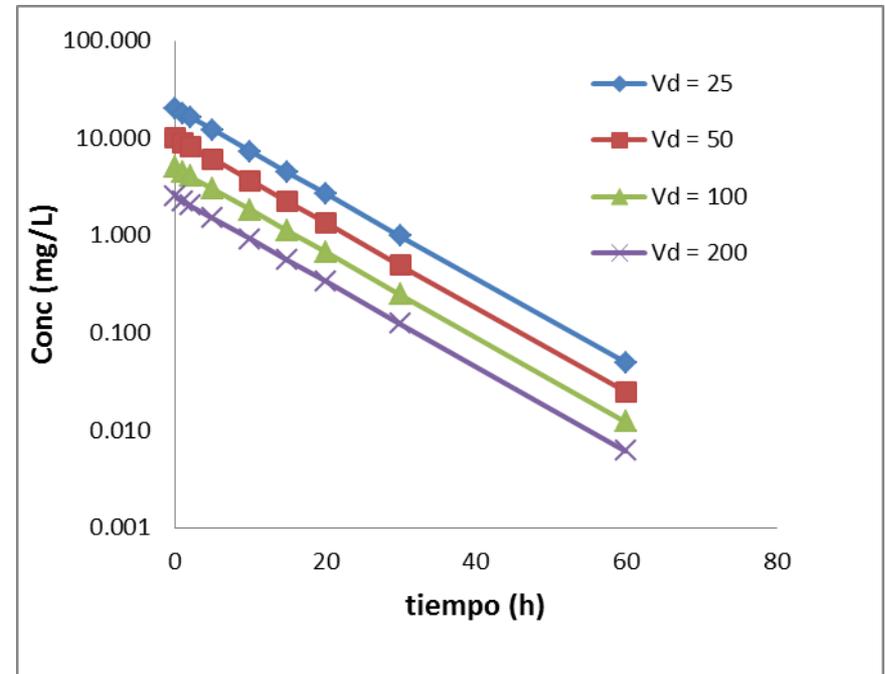
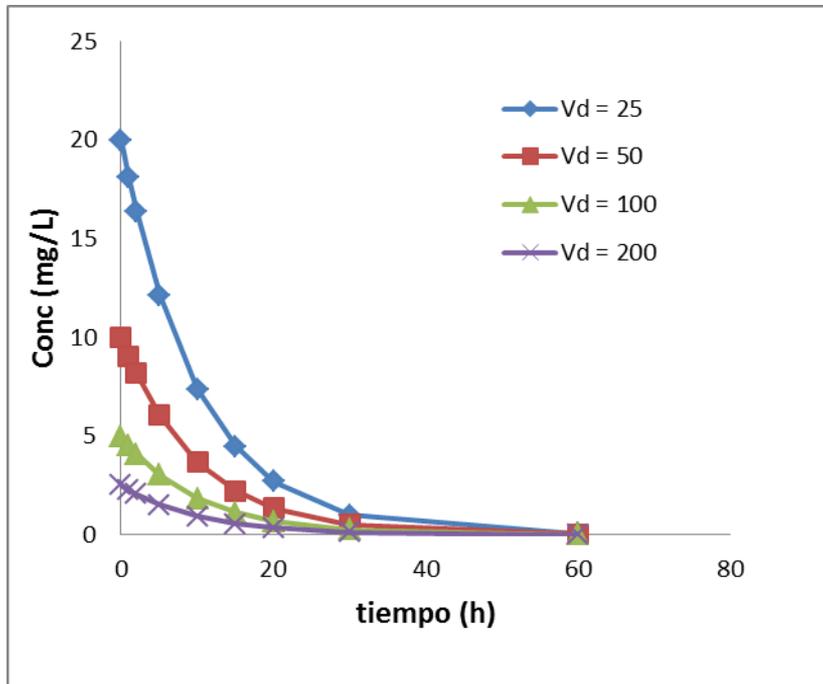
$$V_d = \frac{Q}{C}$$

Q: cantidad de fármaco en el organismo  
C: concentración plasmática

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

D: Dosis  
C<sub>0</sub>: concentración plasmática extrapolada a tiempo 0

# Volumen aparente de distribución



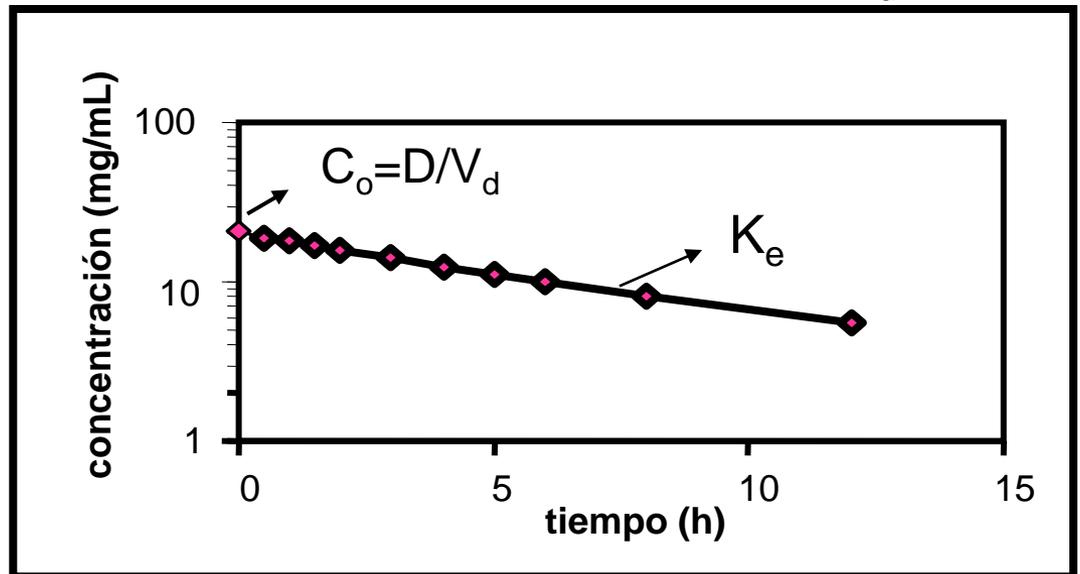
# Volumen aparente de distribución

Fármaco	Volumen aparente de distribución (L/Kg)
Ibuprofeno	0,1
Tobramicina	0,25
Cloranfenicol	0,5-2
Rifampicina	0,9
Lidocaína	1-2
Quinidina	2-3
Telitromicina	2,9
Digoxina	7
Cloroquina	79-185

# Volumen aparente de distribución

## Cálculo del volumen de distribución

- Administrar una determinada dosis del fármaco ( $D$ )
- Tomar muestras de sangre a distintos tiempos
- Medir la concentración plasmática en las muestras
- Representar la concentración frente al tiempo en escala logarítmica
- A partir de la ordenada en el origen y de la dosis, calcular  $V_d$



# Volumen aparente de distribución

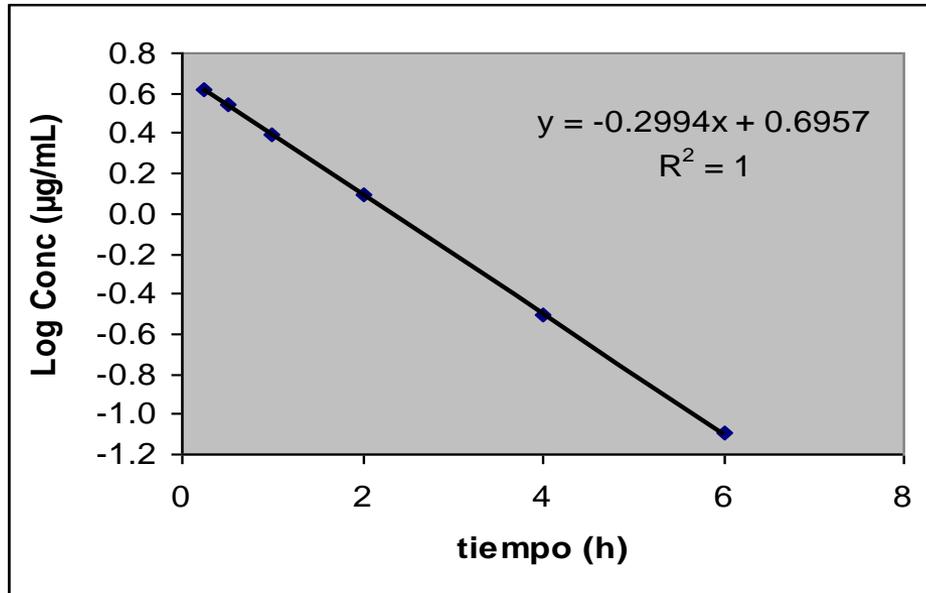
Ejemplo

Se administra un antibiótico por vía endovenosa tipo bolus a una mujer de 50 Kg. La dosis administrada es de 20 mg/Kg. Se recogen muestras de sangre y se cuantifica el fármaco, obteniéndose los siguientes resultados:

Tiempo (h)	Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Log C
0,25	4,2	0,62
0,5	3,5	0,54
1	2,5	0,40
2	1,25	0,10
4	0,31	-0,51
6	0,08	-1,10

# Volumen aparente de distribución

Ejemplo



Dosis: 20 mg/Kg

Peso: 50 Kg

Dosis: 1000 mg

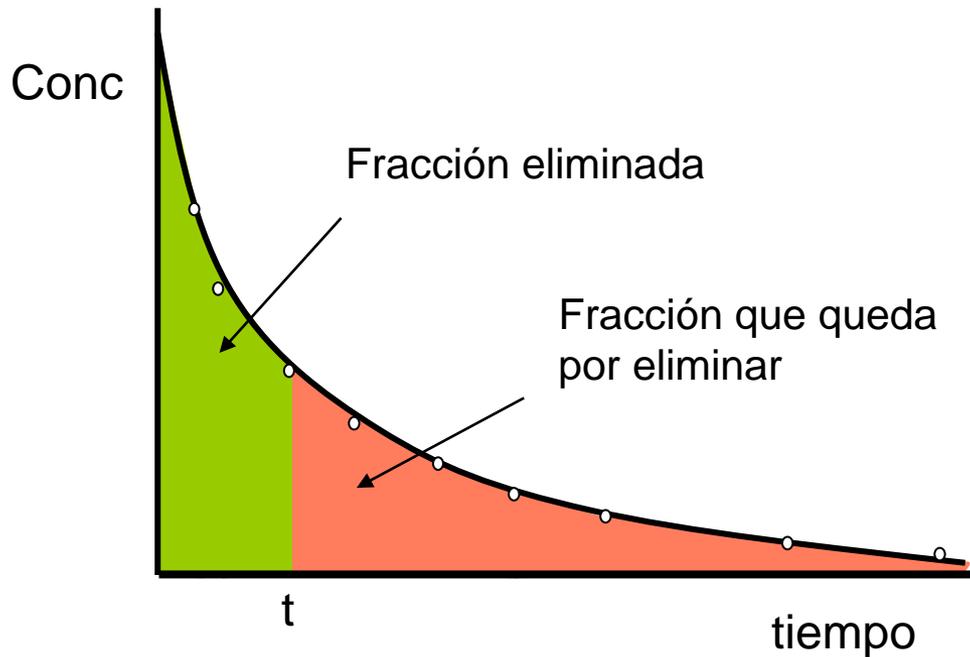
Pendiente: -0,2994  $\longrightarrow$   $K_e$ : 0,2994 x 2,303: 0,69 h<sup>-1</sup>  $\longrightarrow$   $t_{1/2}$ : 0,99 h

Ordenada en el origen: 0,6957 = Log  $C_0$   $\longrightarrow$   $C_0 = 4,96 \mu\text{g/mL}$

$V_d = D/C_0 = 201 \text{ L}$

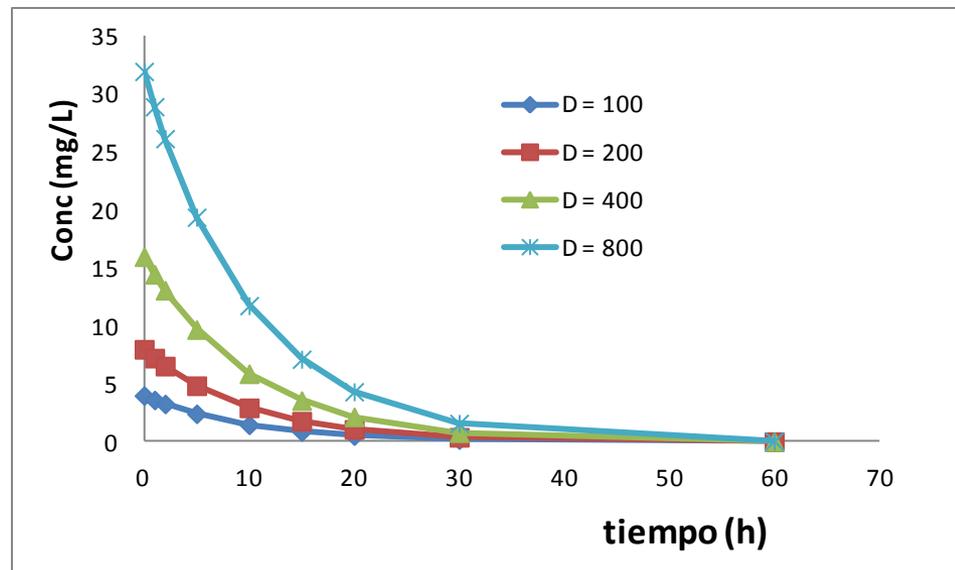
# Área bajo la curva

$$\% \text{ dosis eliminada} = (AUC_0^t) / (AUC_0^\infty) \cdot 100$$
$$\% \text{ dosis remanente} = (AUC_t^\infty) / (AUC_0^\infty) \cdot 100$$



# Área bajo la curva

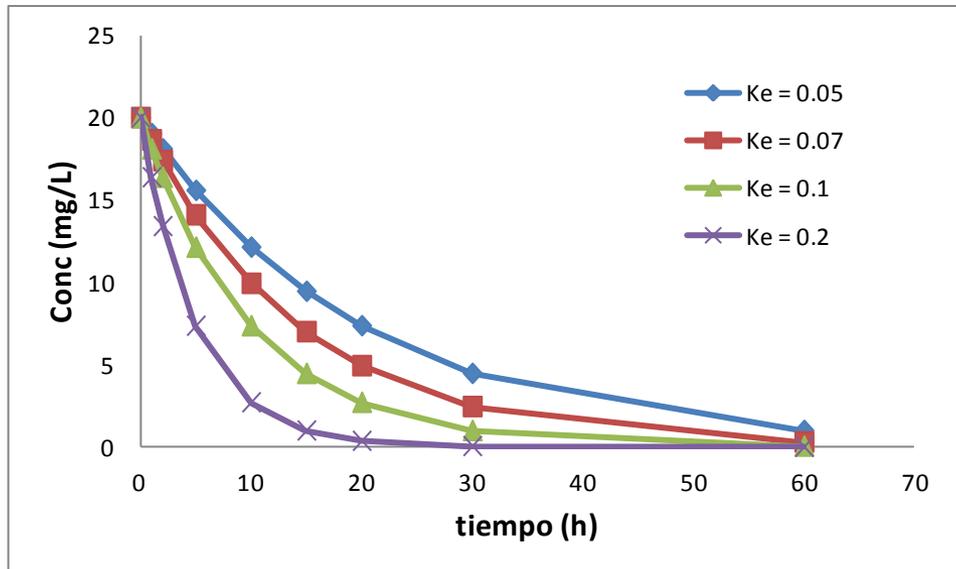
$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt = \frac{C_0}{K_e} = \frac{D}{V_d \cdot K_e}$$



El área bajo la curva es proporcional a la **dosis** administrada

# Área bajo la curva

$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt = \frac{C_0}{K_e} = \frac{D}{V_d \cdot K_e}$$

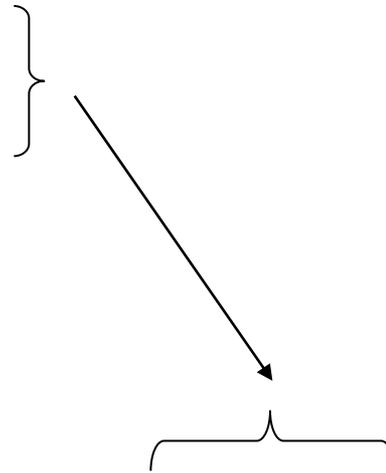


El area bajo la curva es inversamente proporcional a la **constante de eliminación**

# Área bajo la curva

## Cálculo

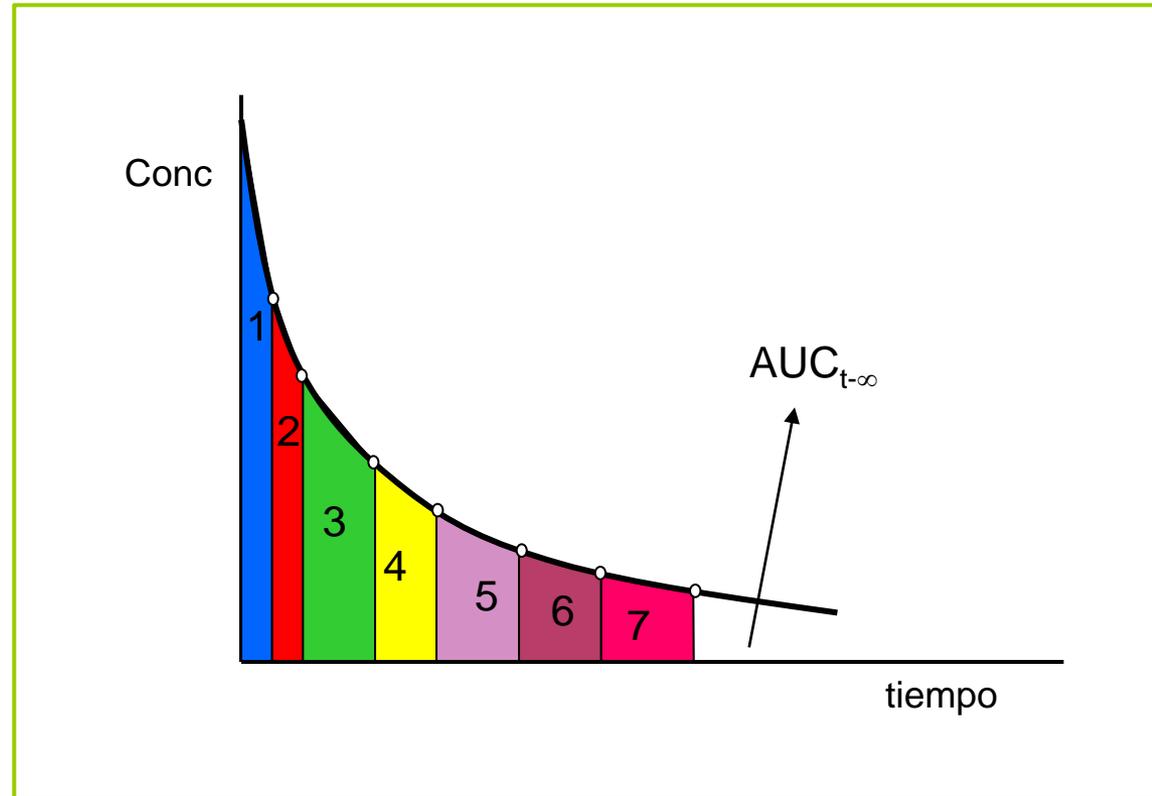
- Regla trapezoidal
- Regla Log trapezoidal



$$AUC_0^\infty = AUC_0^t + AUC_t^\infty$$

# Área bajo la curva

## Regla trapezoidal



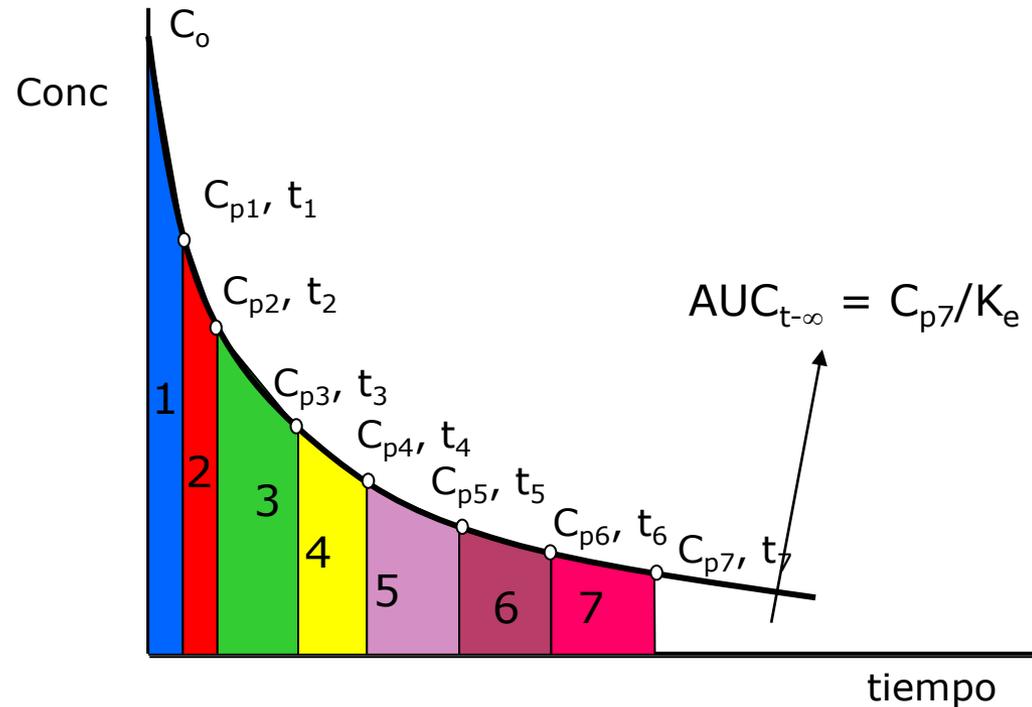
$$AUC_0^t = \text{area\_trapecio\_1} + \text{area\_trapecio\_2} + \text{etc}$$

# Área bajo la curva

## Regla trapezoidal

$$\text{Area\_trapezio\_1} = \left( \frac{C_0 + C_{p1}}{2} \right) \cdot t_1$$

$$\text{Area\_trapezio\_2} = \left( \frac{C_{p1} + C_{p2}}{2} \right) \cdot (t_2 - t_1)$$



$$\text{Area\_extrapolada} = \frac{\text{última\_concentración\_medida}}{K_e} = \frac{C_{p7}}{K_e}$$

# Área bajo la curva

## Regla trapezoidal

- **Ventajas:**
  1. Sencillez
- **Inconvenientes:**
  1. Asume una línea recta entre dos puntos: sobre o infraestimación
  2.  $C_0$  es un valor estimado, no obtenido experimentalmente
  3. El area bajo la curva extrapolada debe ser  $<20\%$

# Área bajo la curva

## Regla Log-trapezoidal

$$\int_{t_1}^{t_2} Area = \frac{(C_1 - C_2)(t_2 - t_1)}{\text{Ln}C_1 - \text{Ln}C_2}$$

Muy exactas para curvas monoexponenciales

# Área bajo la curva

Ejemplo

Se administra un antibiótico por vía endovenosa tipo bolus a una mujer de 50 Kg. La dosis administrada es de 20 mg/Kg. Se recogen muestras de sangre y se cuantifica el fármaco, obteniéndose los siguientes resultados:

Tiempo (h)	Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Log C
0,25	4,2	0,62
0,5	3,5	0,54
1	2,5	0,40
2	1,25	0,10
4	0,31	-0,51
6	0,08	-1,10

# Área bajo la curva

Ejemplo

Tiempo (h)	Concentración (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg h/mL)
0,25	4,2	1,15
0,5	3,5	0,96
1	2,5	1,50
2	1,25	1,88
4	0,31	1,56
6	0,08	0,39

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	1,15+0,96+...+0,39	7,44	µg h/mL
AUC <sub>t-∞</sub> =C <sub>t</sub> /k <sub>e</sub>	0,08/0,69	0,12	µg h/mL
AUC <sub>0-∞</sub>	AUC <sub>0-t</sub> +AUC <sub>t-∞</sub>	7,56	µg h/mL
%AUC <sub>ext</sub>	0,12/7,2*100	1,54	%
AUC <sub>0,∞</sub>	C <sub>0</sub> /k <sub>e</sub>	7,20	µg h/mL

# Aclaramiento plasmático

---

Volumen de sangre que es depurada de un fármaco por unidad de tiempo mediante procesos de eliminación

Es la constante que relaciona la velocidad de eliminación del fármaco con su concentración plasmática

# Aclaramiento plasmático

$$\frac{dQ}{dt} = Cl_p \cdot C$$

Si  $\frac{dQ}{dt} = -K_e \cdot Q \longrightarrow Cl_p = V_d \cdot K_e$

$$Cl_p = \frac{D}{AUC_0^\infty}$$

# Aclaramiento plasmático

