

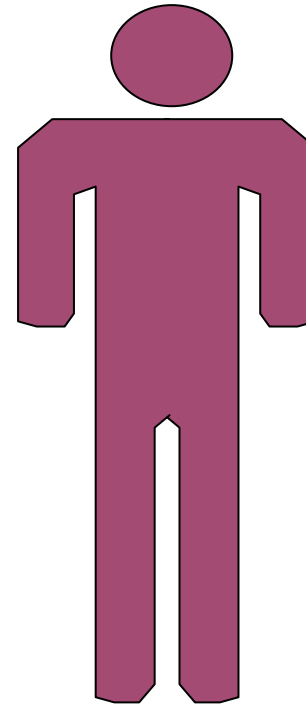
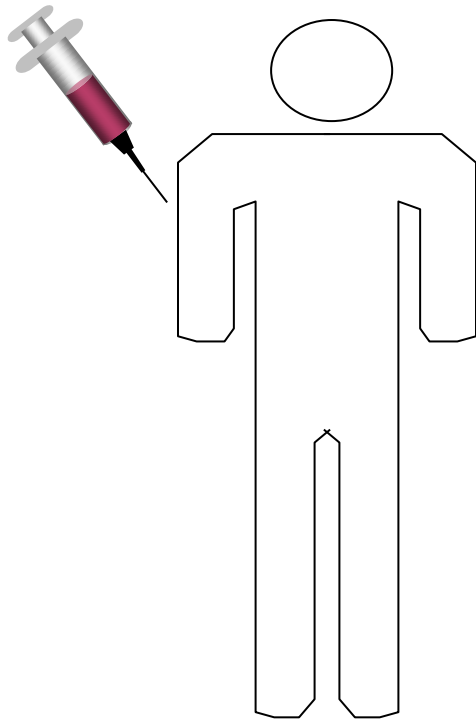
Modelo monocompartimental. Administración endovenosa tipo bolus

Índice de contenidos

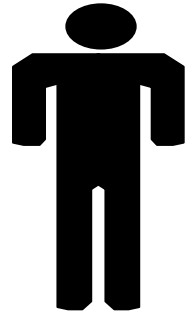
- Introducción
- Ecuaciones del modelo
- Curvas concentración-tiempo
- Constante de eliminación
- Semivida de eliminación
- Volumen aparente de distribución
- Área bajo la curva
- Aclaramiento plasmático

Introducción

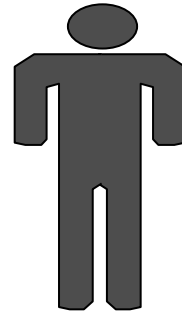
Distribución instantánea y uniforme (bolus)



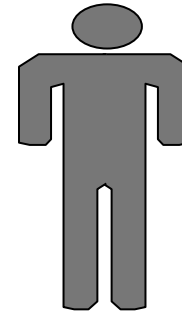
Introducción



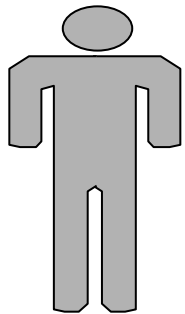
1 hora



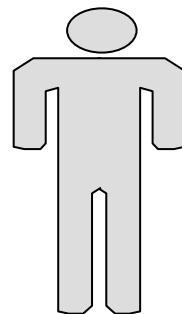
2 horas



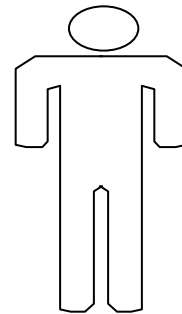
3 horas



4 horas

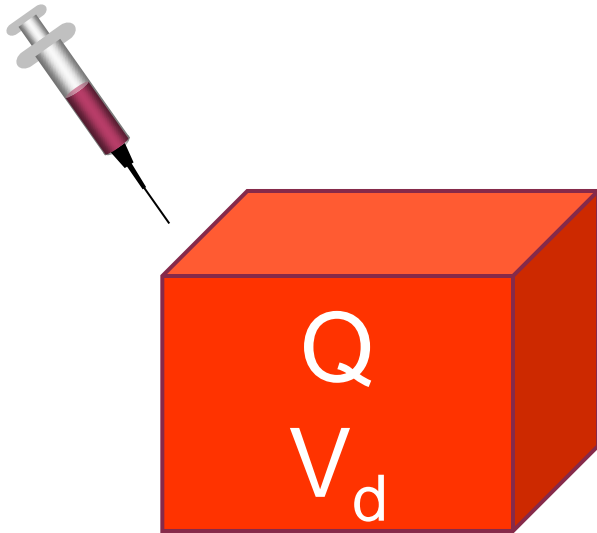


6 horas



12 horas

Ecuaciones del modelo

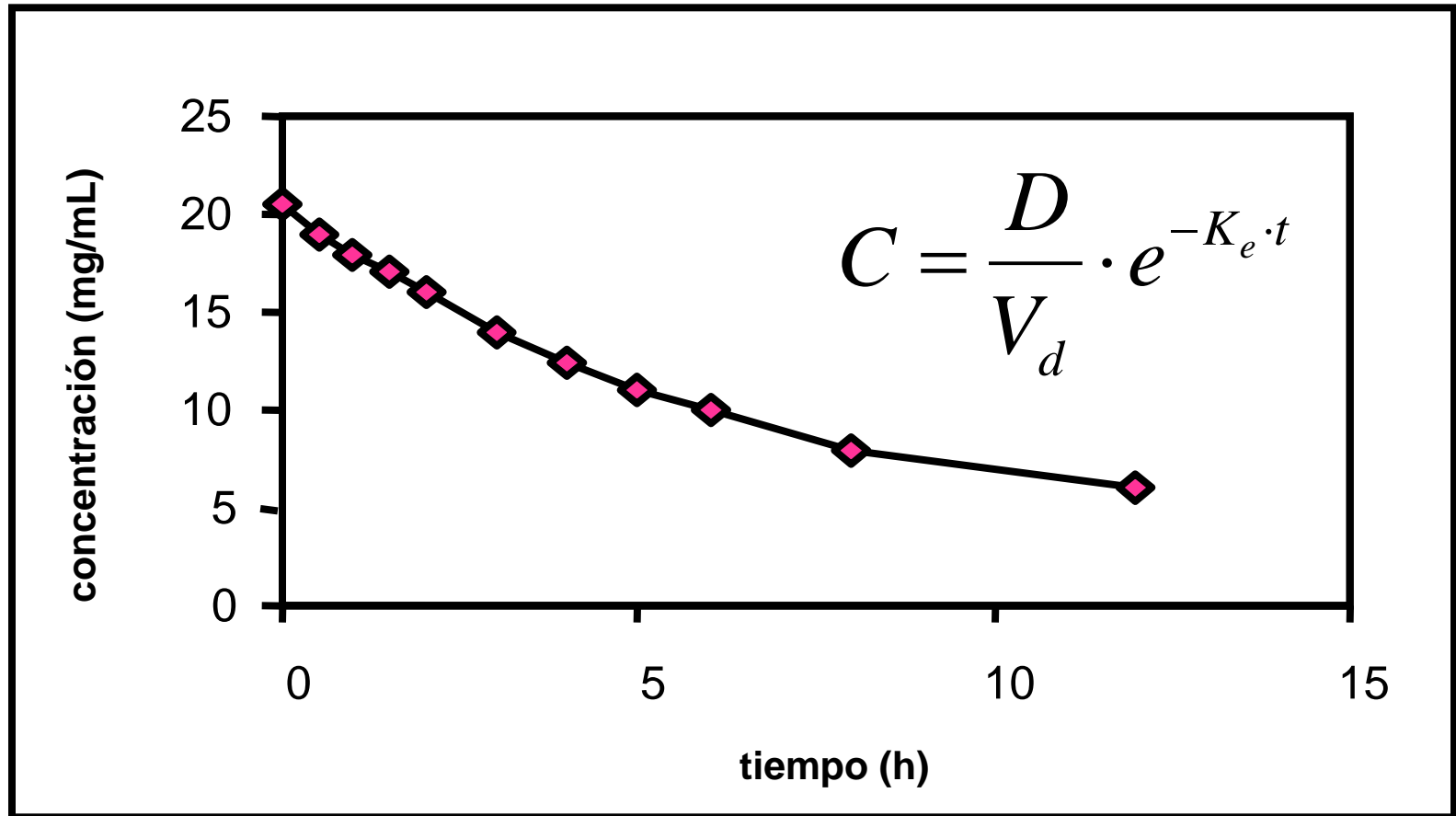


$$\frac{dQ}{dt} = -K_e \cdot Q$$

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

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

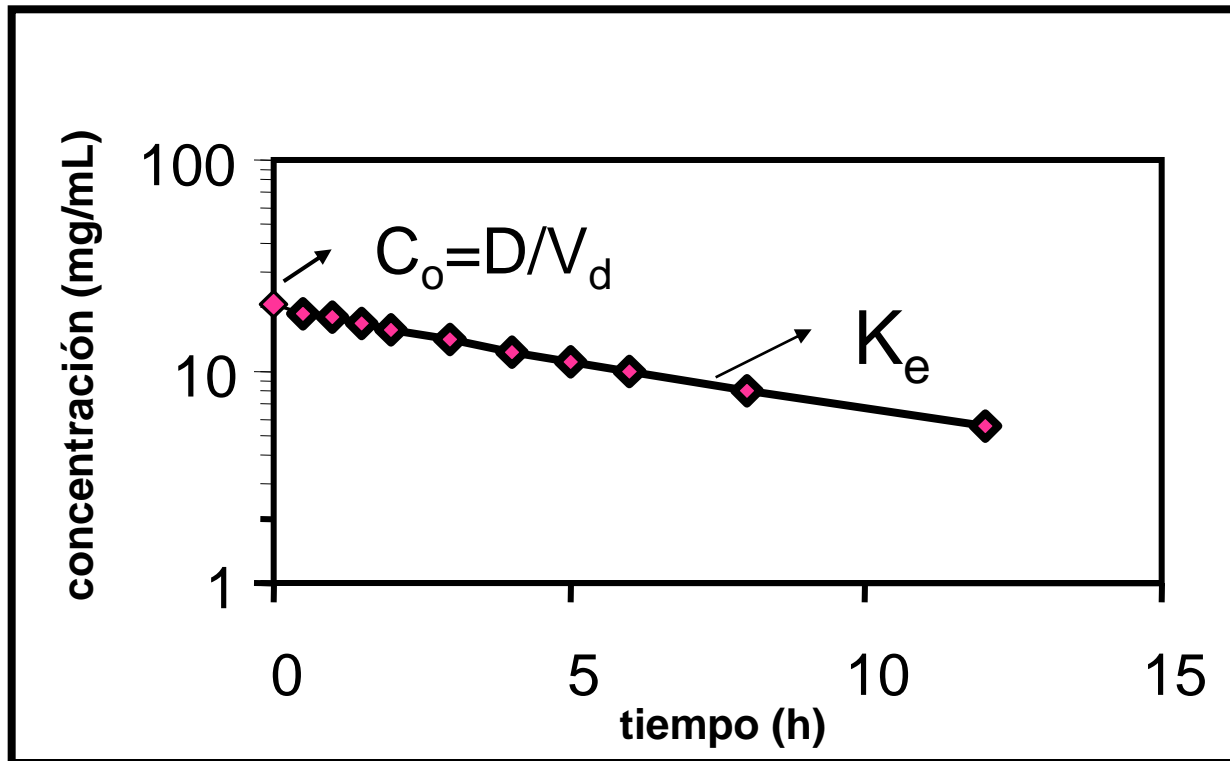
Curvas de niveles plasmáticos



Regresión no lineal

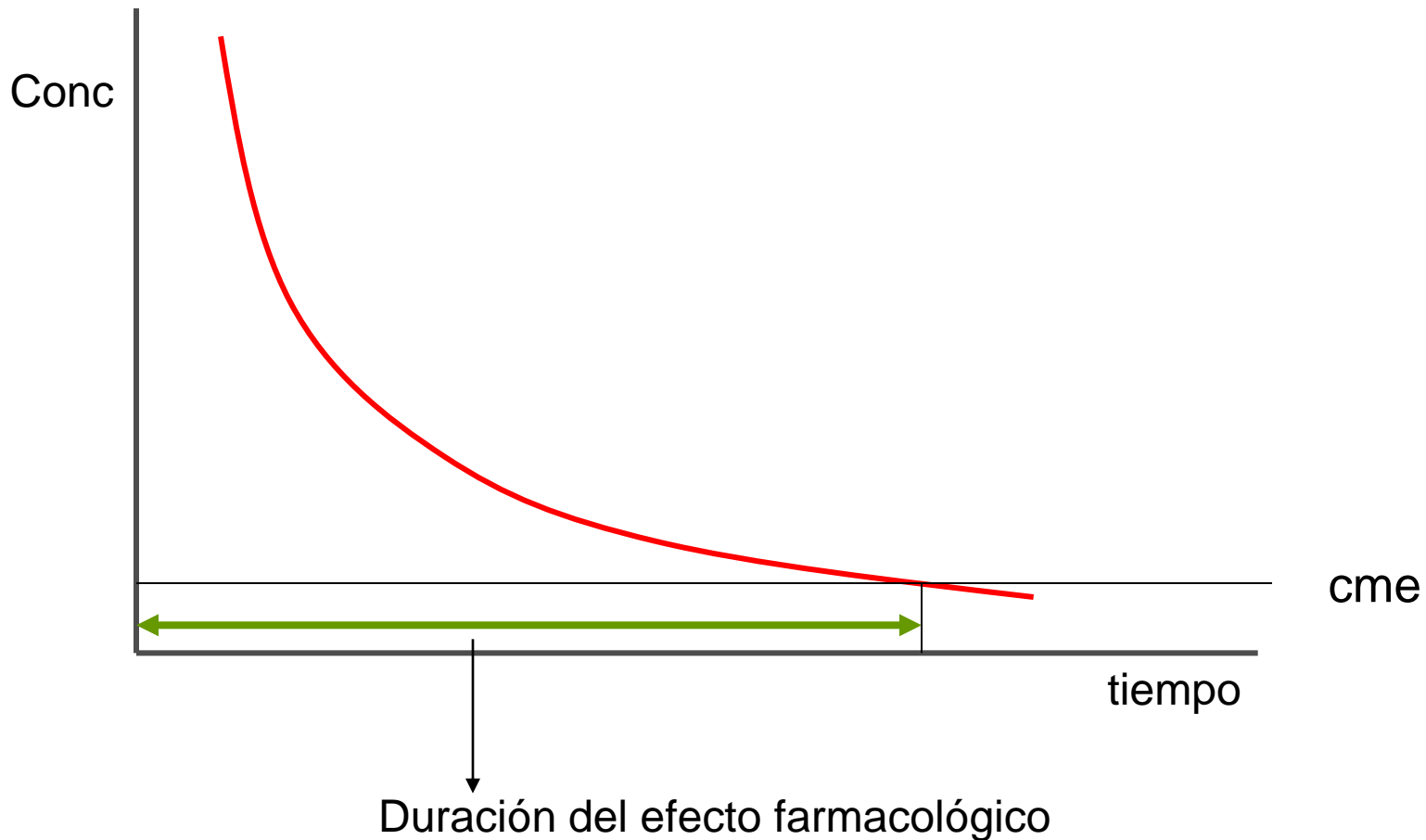
Curvas de niveles plasmáticos

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



Regresión lineal

Curvas de niveles plasmáticos



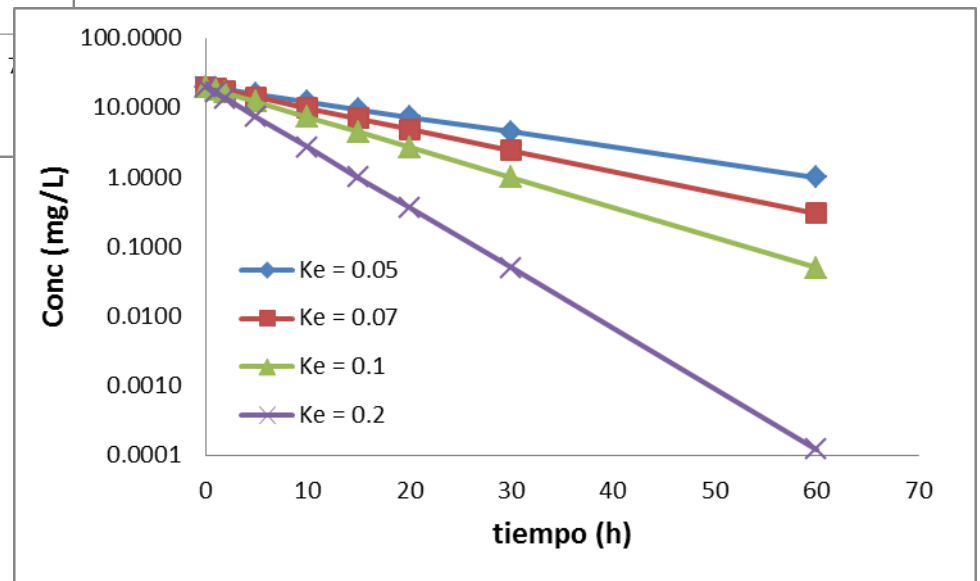
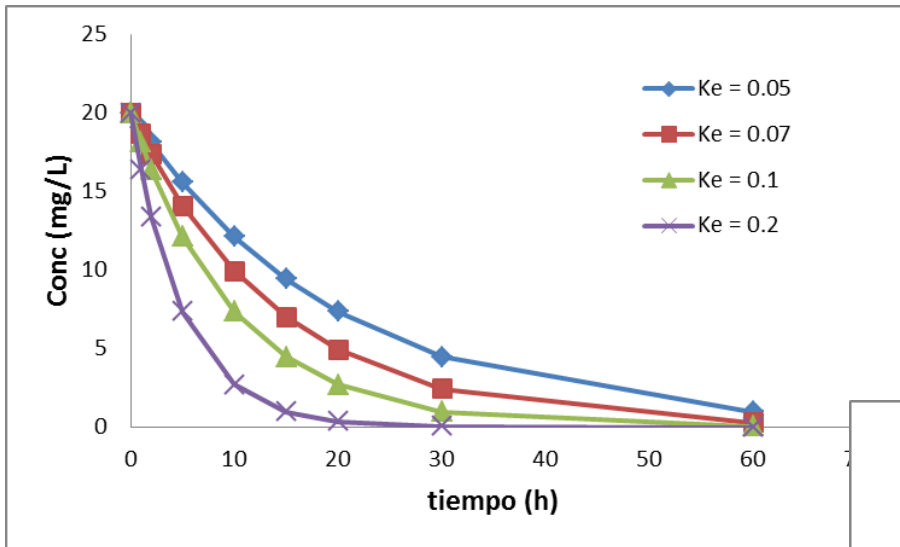
Constante de eliminación (K_e)

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)



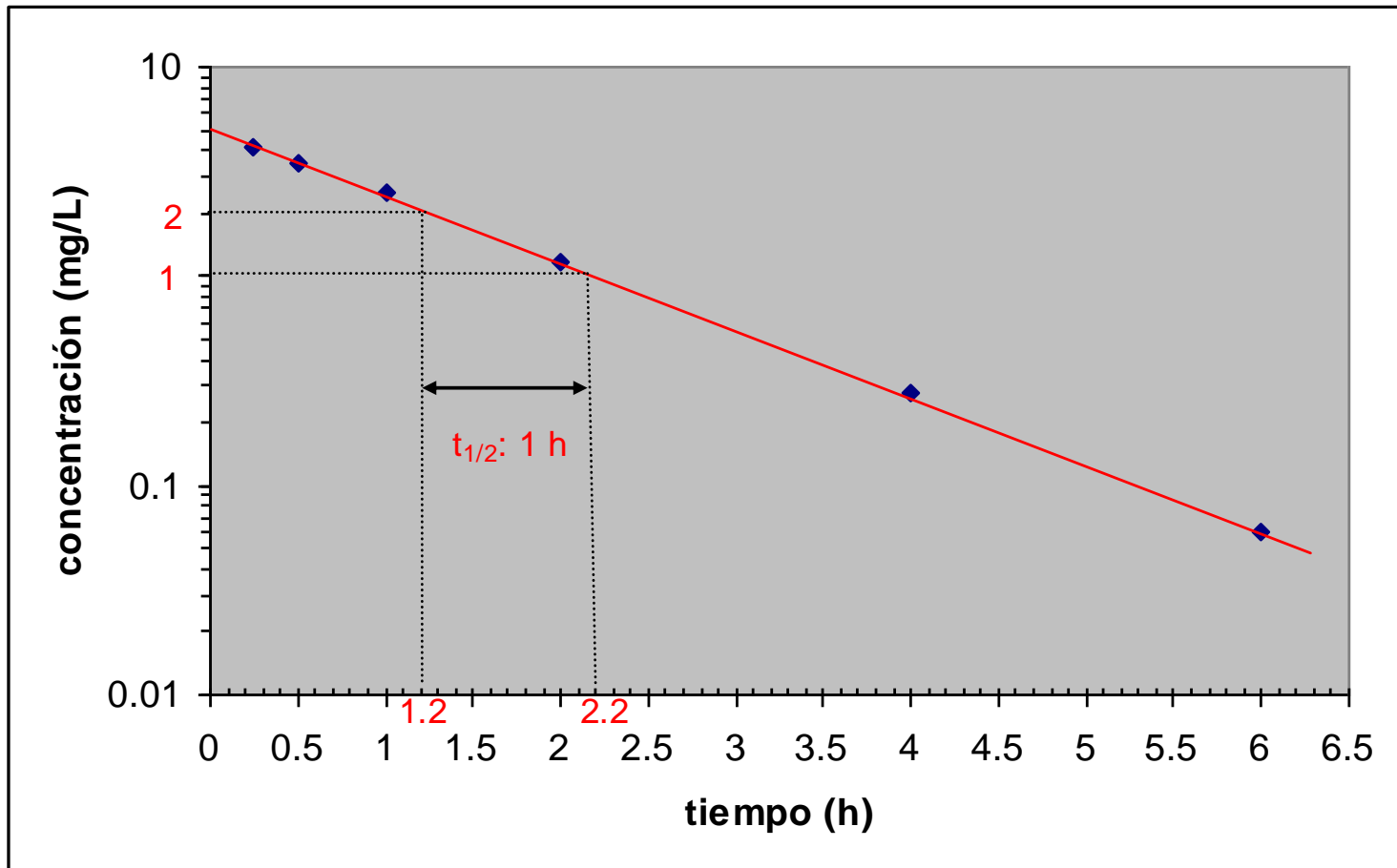
Semivida de eliminación ($t_{1/2}$)

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

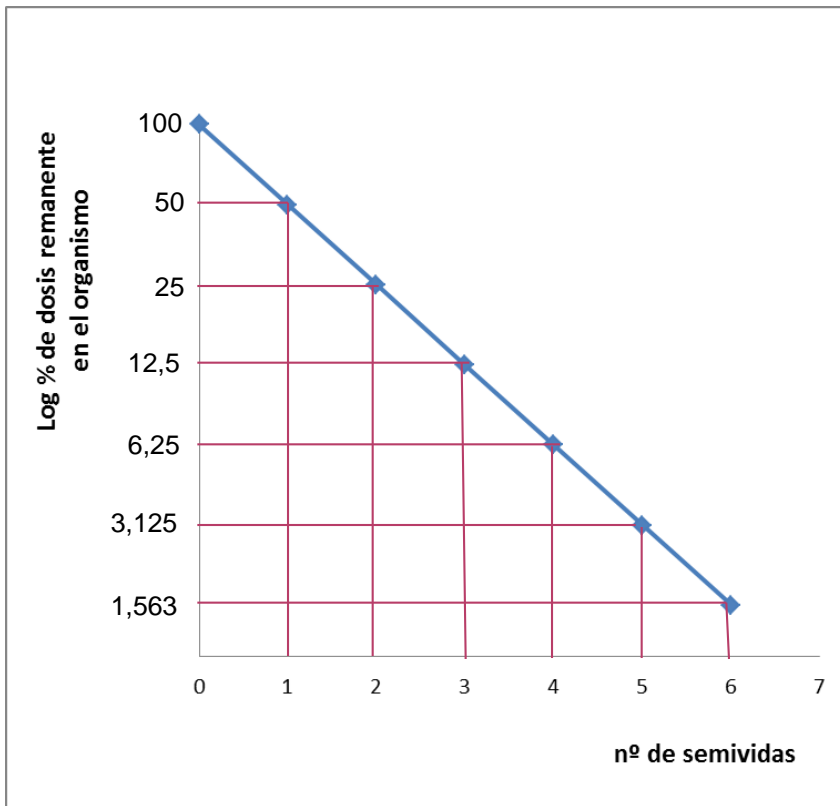
$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$

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

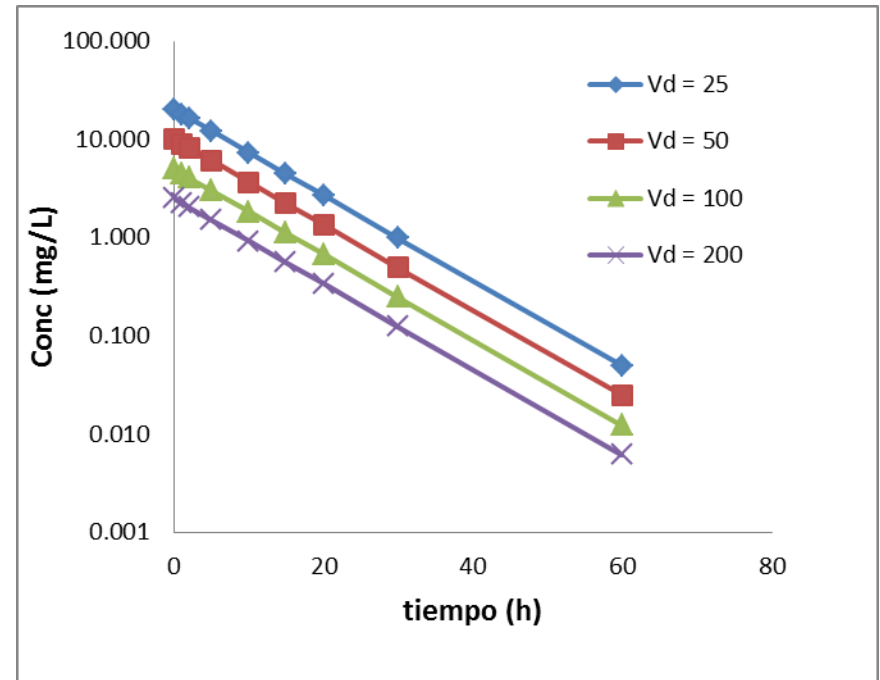
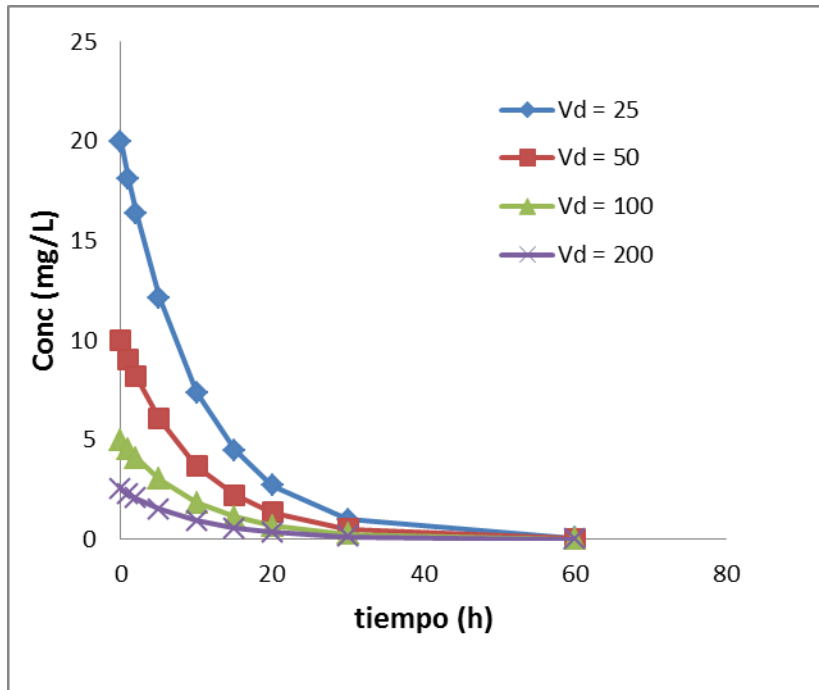
$$V_d = \frac{Q}{C}$$

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

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

D: Dosis
C₀: concentración plasmática extrapolada a tiempo 0

Volumen aparente de distribución



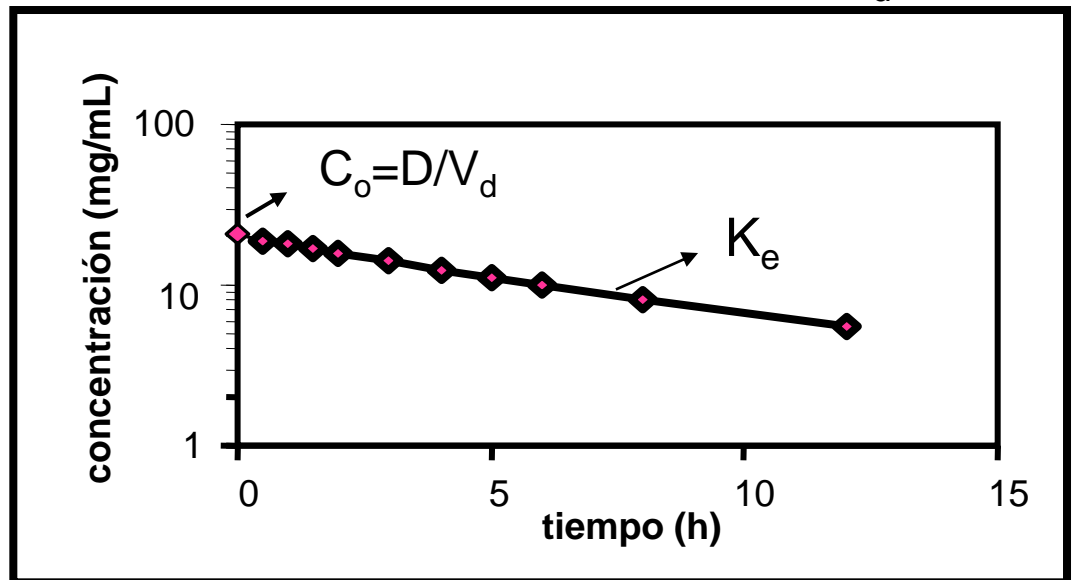
Volumen aparente de distribución

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

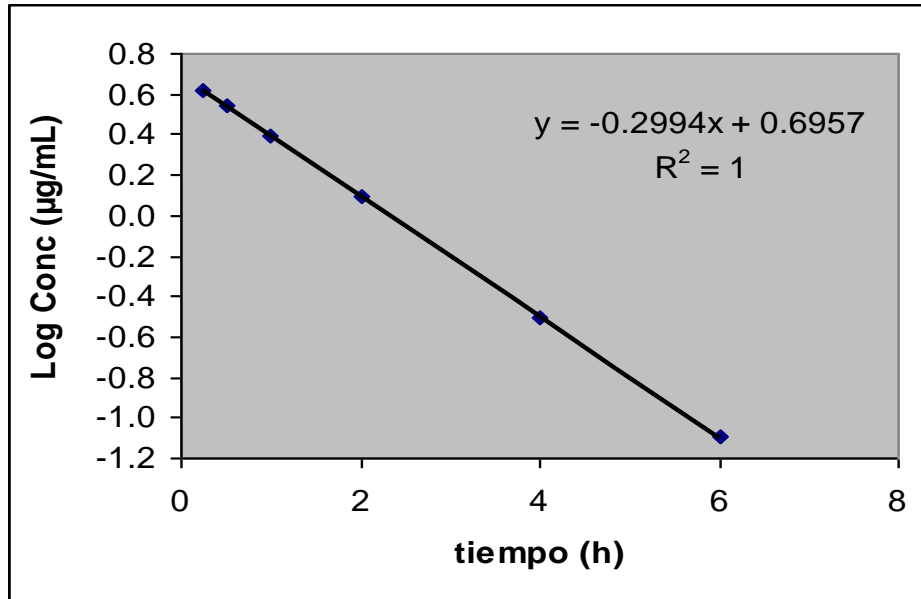
Ejemplo

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

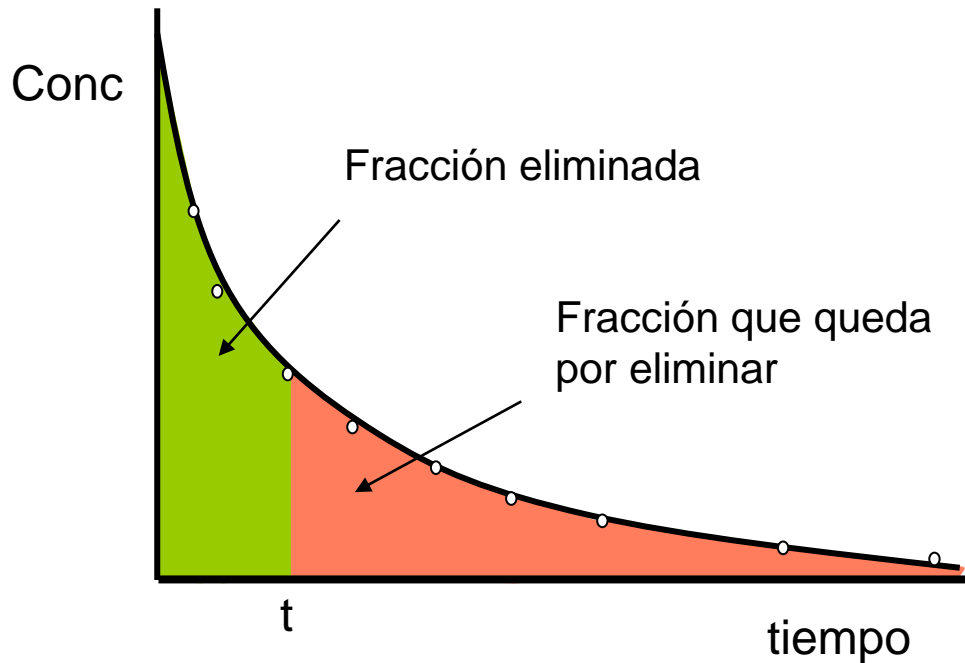
Pendiente: -0,2994 \longrightarrow K_e : 0,2994 x 2,303: 0,69 h⁻¹ \longrightarrow $t_{1/2}$: 0,99 h

Ordenada en el origen: 0,6957 = Log C₀ \longrightarrow C₀ = 4,96 µg/mL

$V_d = D/C_0 = 201$ L

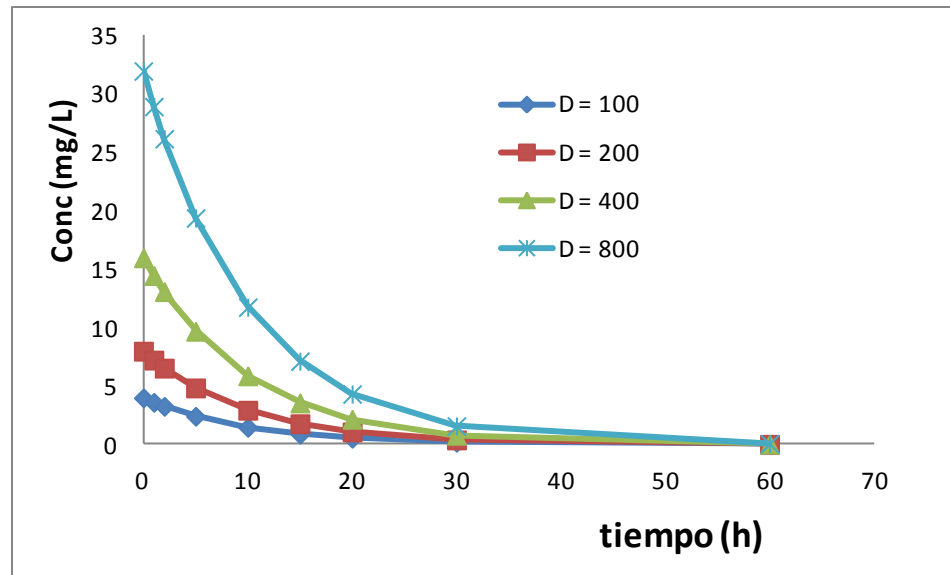
Área bajo la curva

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



Área bajo la curva

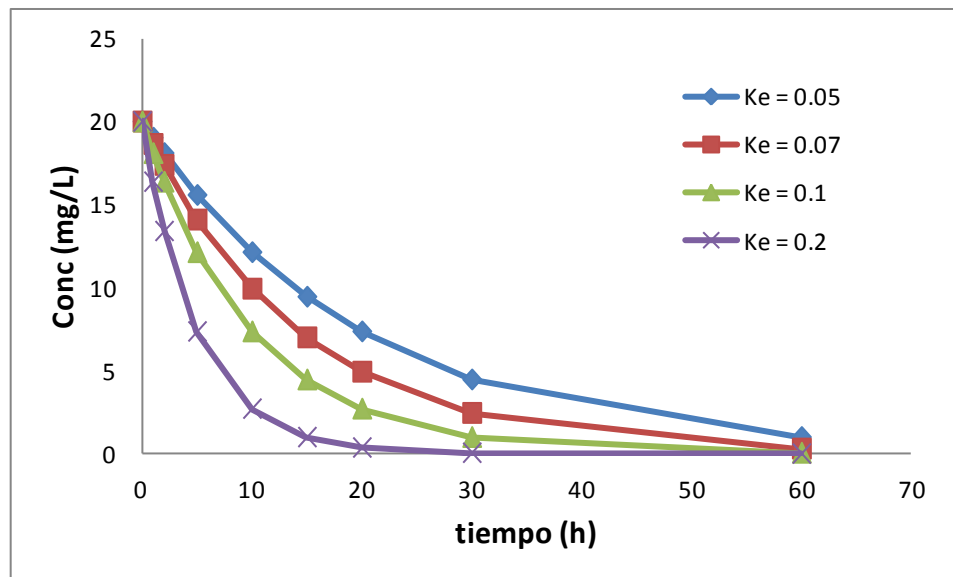
$$AUC = \int_0^{\infty} C \cdot dt = \frac{C_0}{K_e} = \frac{D}{V_d \cdot K_e}$$



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

Área bajo la curva

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

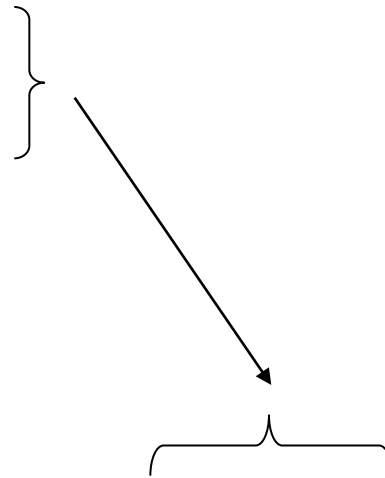


El area bajo la curva es inversamente proporcional a la **constante de eliminación**

Área bajo la curva

Cálculo

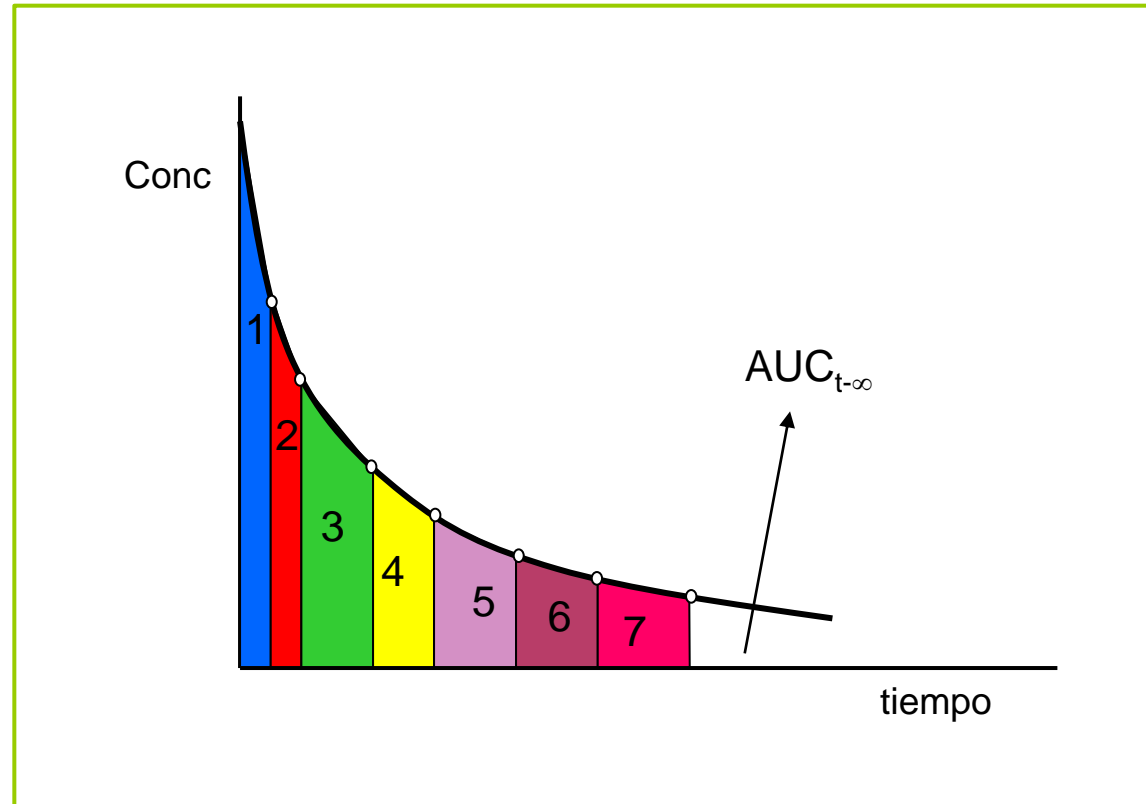
- Regla trapezoidal
- Regla Log trapezoidal



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

Área bajo la curva

Regla trapezoidal



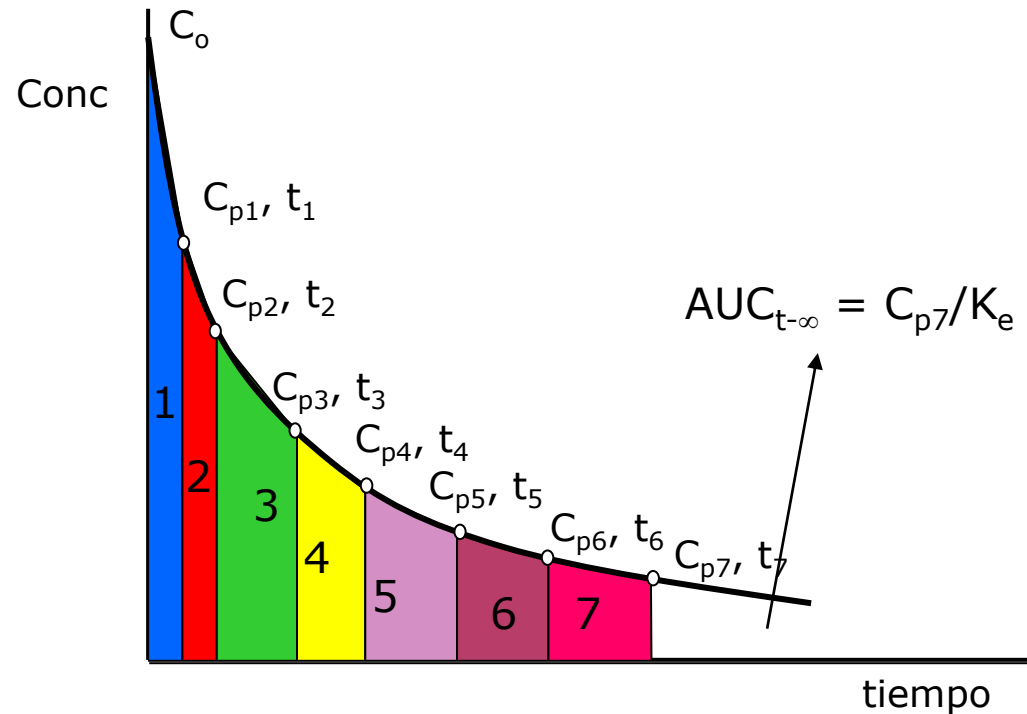
$$AUC_0^t = \text{area_trapecio_1} + \text{area_trapecio_2} + \text{etc}$$

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

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

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 _{0-t} (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

AUC_{0-t}	1,15+0,96+...+0,39	7,44	µg h/mL
AUC _{t-∞} =C _t /k _e	0,08/0,69	0,12	µg h/mL
AUC _{0-∞}	AUC _{0-t} +AUC _{t-∞}	7,56	µg h/mL
%AUC _{ext}	0,12/7,2*100	1,54	%
AUC _{0,∞}	C ₀ /k _e	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

