

Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

PK.gen

PK.gen

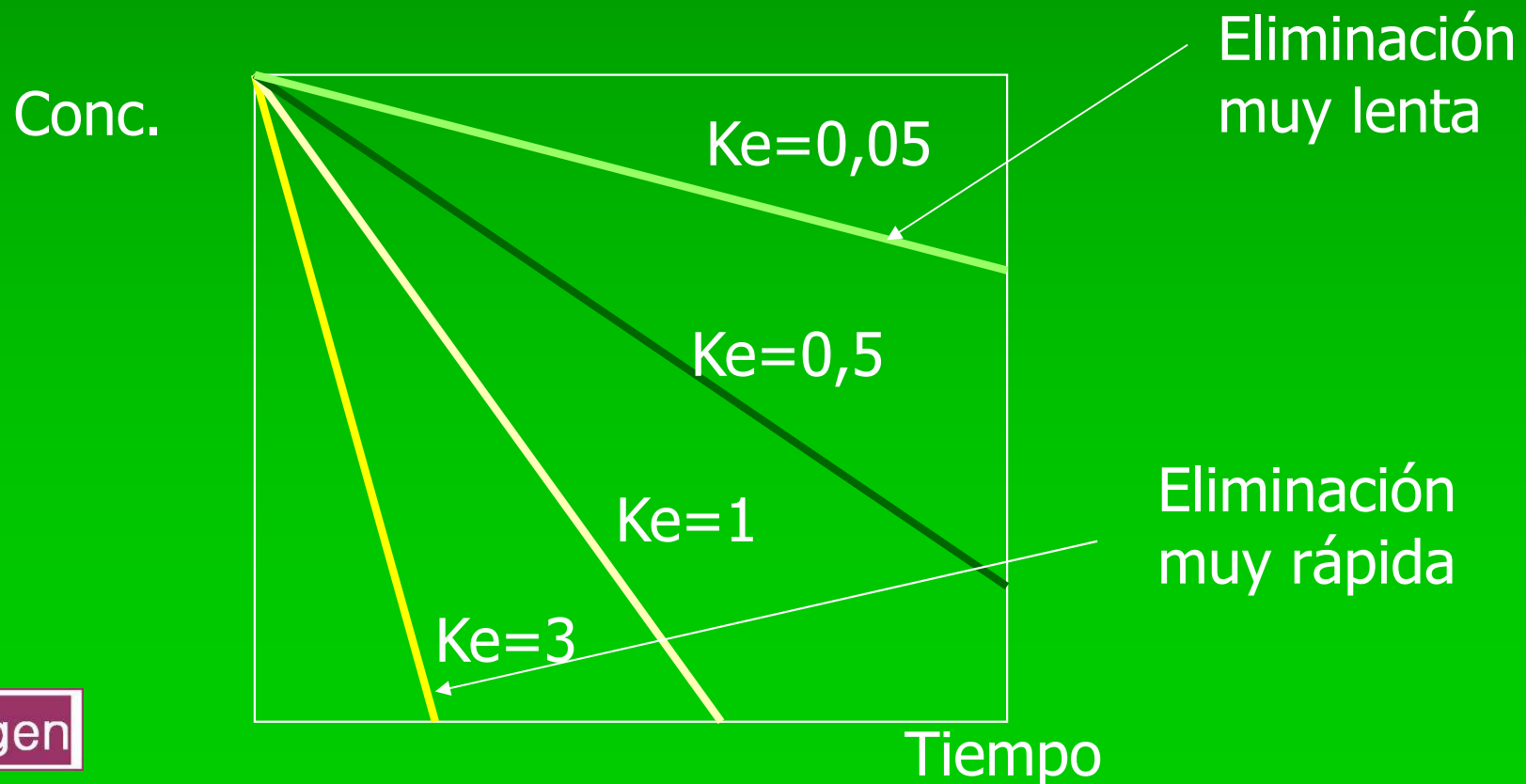
Constante y semivida de eliminación

Definición de K_e

- Fracción o porcentaje de la cantidad total de fármaco en el organismo, eliminado por unidad de tiempo
- Unidades: tiempo ⁻¹

Significado de K_e

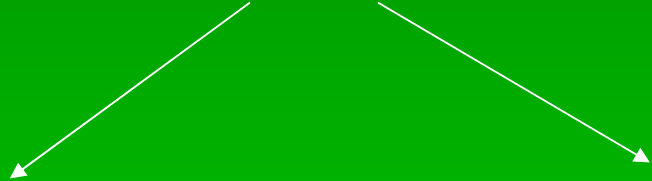
- A mayor K_e mayor velocidad de eliminación



Velocidad de eliminación

K_e	e^{-K_e}	Velocidad del proceso
0,01	0,99	Prácticamente nula
0,05	0,95	Muy lenta
0,25	0,77	Lenta
0,5	0,60	Moderadamente rápida
1	0,36	Rápida
2	0,13	Muy rápida
3	0,05	Prácticamente instantánea

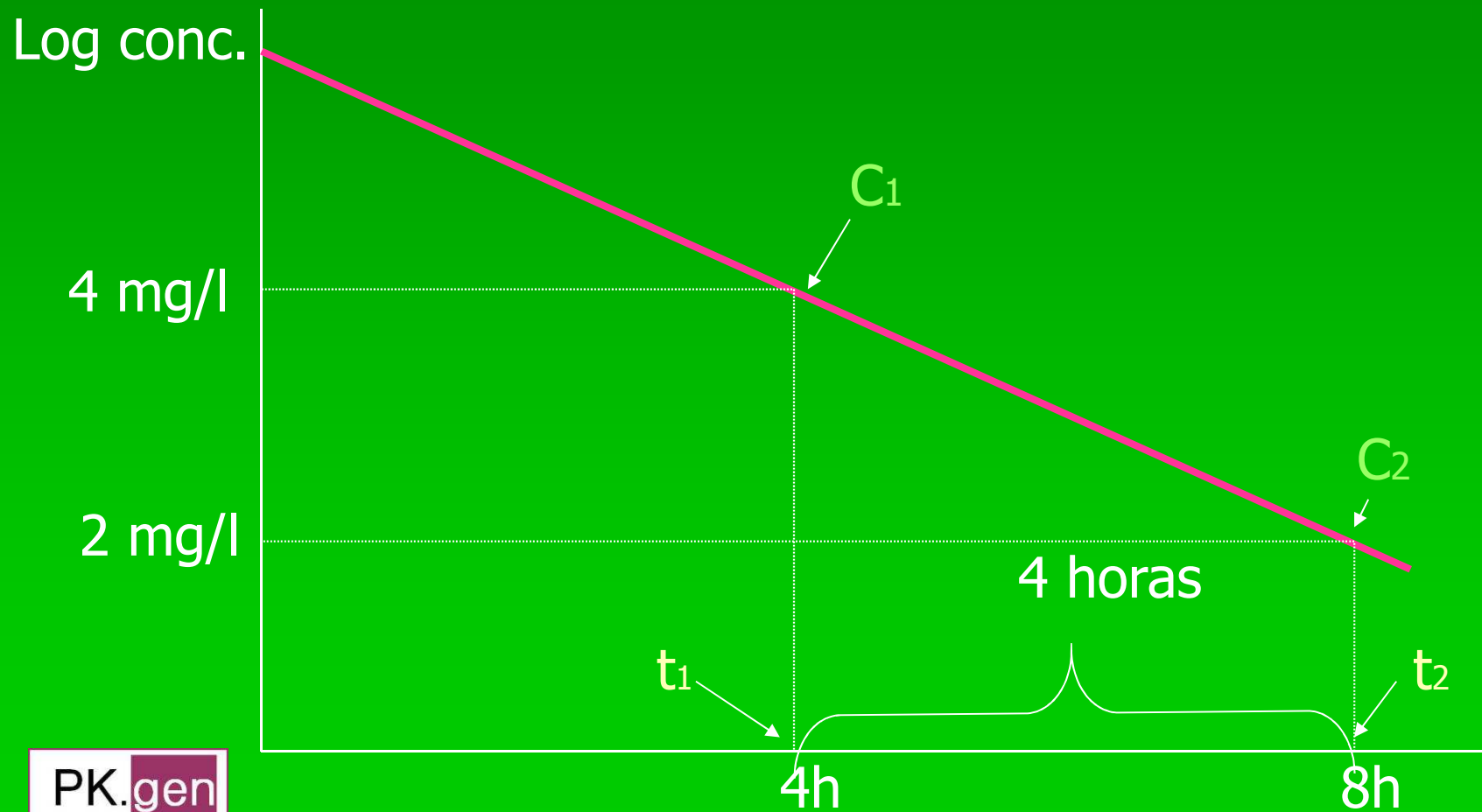
Interpretación de K_e

$$K_e = 0,17 \text{ h}^{-1}$$


Cada hora se elimina un 17% de la cantidad de fármaco

Cada hora queda un 83 % de la cantidad que existía 1 h antes

Representación concentración vs tiempo



Dos formas de determinar K_e

Cálculo directo mediante logaritmos

$$\begin{aligned} K_e &= \frac{\ln \text{concentracion 1} - \ln \text{concentracion 2}}{\text{tiempo 2} - \text{tiempo 1}} = \\ &= \frac{\ln 4 - \ln 2}{8 - 4} = \frac{1,39 - 0,693}{4} = 0,174h^{-1} \end{aligned}$$

Utilizando la pendiente de la recta Log conc vs tiempo

$$\begin{aligned} \text{Pendiente} &= \frac{\log \text{concentracion 1} - \log \text{concentracion 2}}{\text{tiempo 1} - \text{tiempo 2}} = \\ &= \frac{\log 4 - \log 2}{4 - 8} = \frac{0,602 - 0,301}{-4} = -0,074h^{-1} \end{aligned}$$

$$K_e = -\text{pendiente} \times 2,303 = -(-0,075) \times 2,303 = 0,173h^{-1}$$

Aplicaciones de K_e y $t_{1/2}$

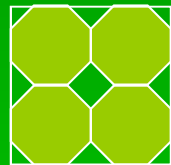
- Estimación del tiempo necesario para que se alcancen las C_{ss} tras iniciar o cambiar la dosis de mantenimiento
- Estimación del tiempo necesario para eliminar todo o parte del fármaco, una vez que se deja de administrar
- Predicción de los niveles plasmáticos en estado no estacionario, tras iniciar una infusión

Acumulación de primer orden

Inicio dosis mantenimiento

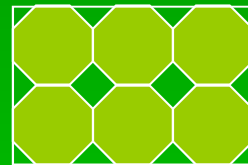


$T=0$



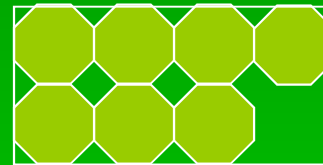
$1T_{1/2}$

50



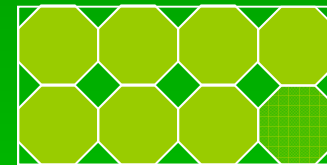
$2T_{1/2}$

75



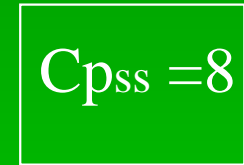
$3T_{1/2}$

87.5



$4T_{1/2}$

93.75



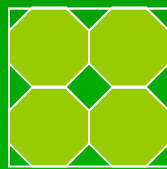
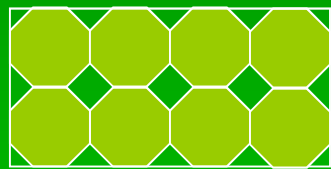
∞

100

% acumulación o % de estado estacionario alcanzado

Eliminación de primer orden

Cantidad de fármaco que permanece en el organismo



$T=0$

$1T_{1/2}$

$2T_{1/2}$

$3T_{1/2}$

$4T_{1/2}$

$5T_{1/2}$

% eliminado 0

50

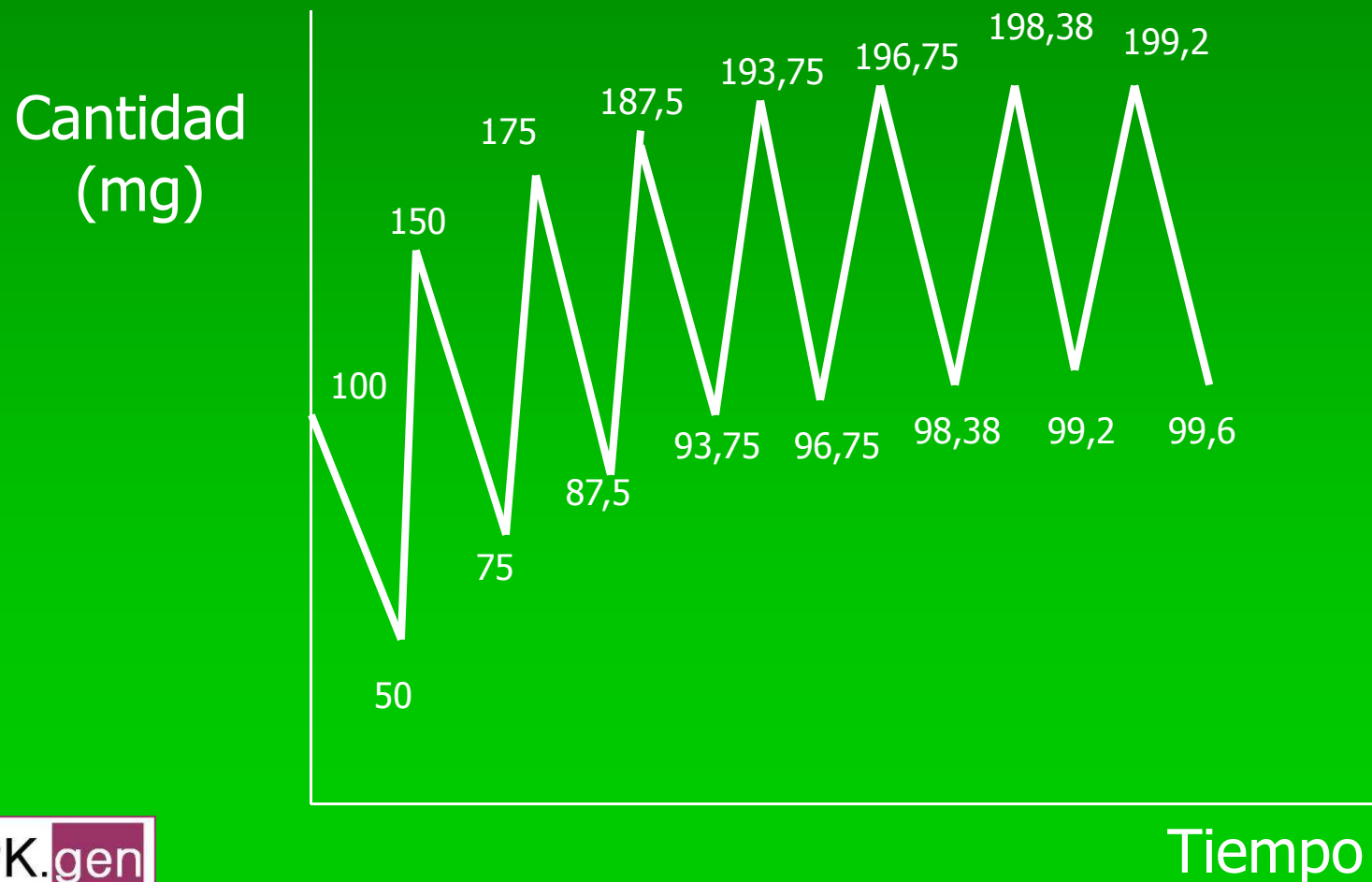
75

87.5

93.75

96.9

Niveles plasmáticos de un fármaco tras Dm 100 mg / τ siendo $\tau=t_{1/2}$



Consecución del estado estacionario para la digoxina



Índice de acumulación

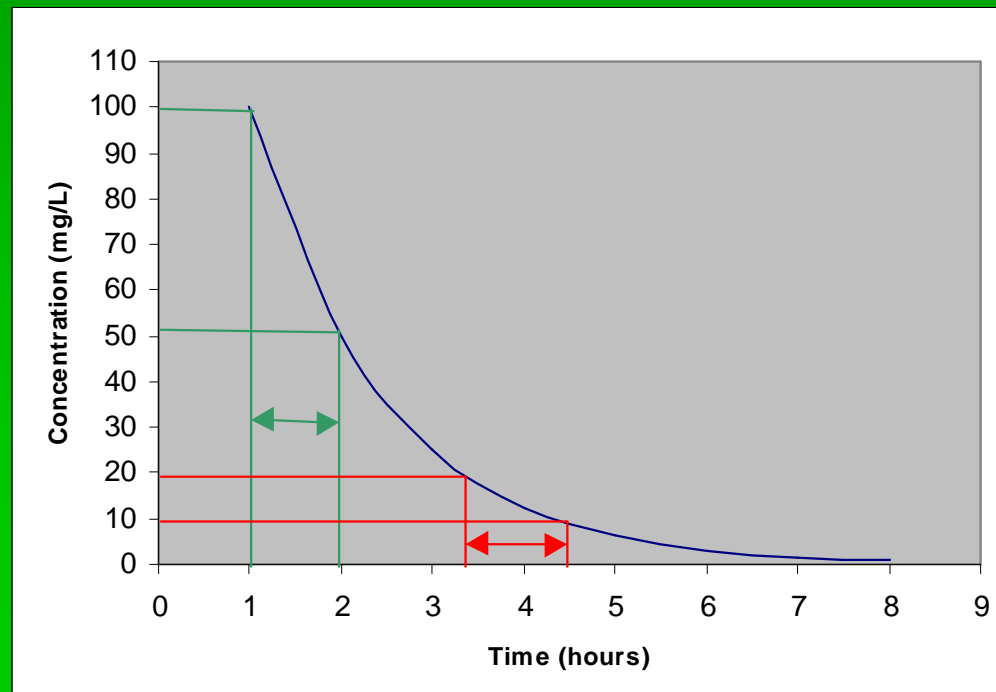
$$R = \frac{1}{1 - e^{-Ke^* \tau}}$$

Fracción de estado de equilibrio alcanzada

$$f_{ee} = 1 - e^{-nK_e\tau} = \frac{Q_{\max n}}{Q_{\max ee}} = \frac{Q_{\min n}}{Q_{\min ee}}$$

Semivida

- Es el tiempo requerido para reducir la concentración plasmática a la mitad de su valor original.



Significado

- Un paciente está tomando un fármaco y tiene una concentración tóxica de 16 mg/L
- La concentración deseada es 2 mg/L
- La semivida de eliminación es 8 horas

¿Cuanto tiempo tarda en bajar el nivel tóxico al nivel deseado?

Significado

Semivida = tiempo para que la concentración disminuya un 50%

Por lo tanto:

16 mg/ml a 8 mg/ml = 8 horas

8 mg/ml a 4 mg/ml = 8 horas

4 mg/ml a 2 mg/ml = 8 horas

Total: 24 horas

Tiempo para alcanzar el estado estacionario

- El tiempo para alcanzar el estado estacionario depende de la semivida de eliminación

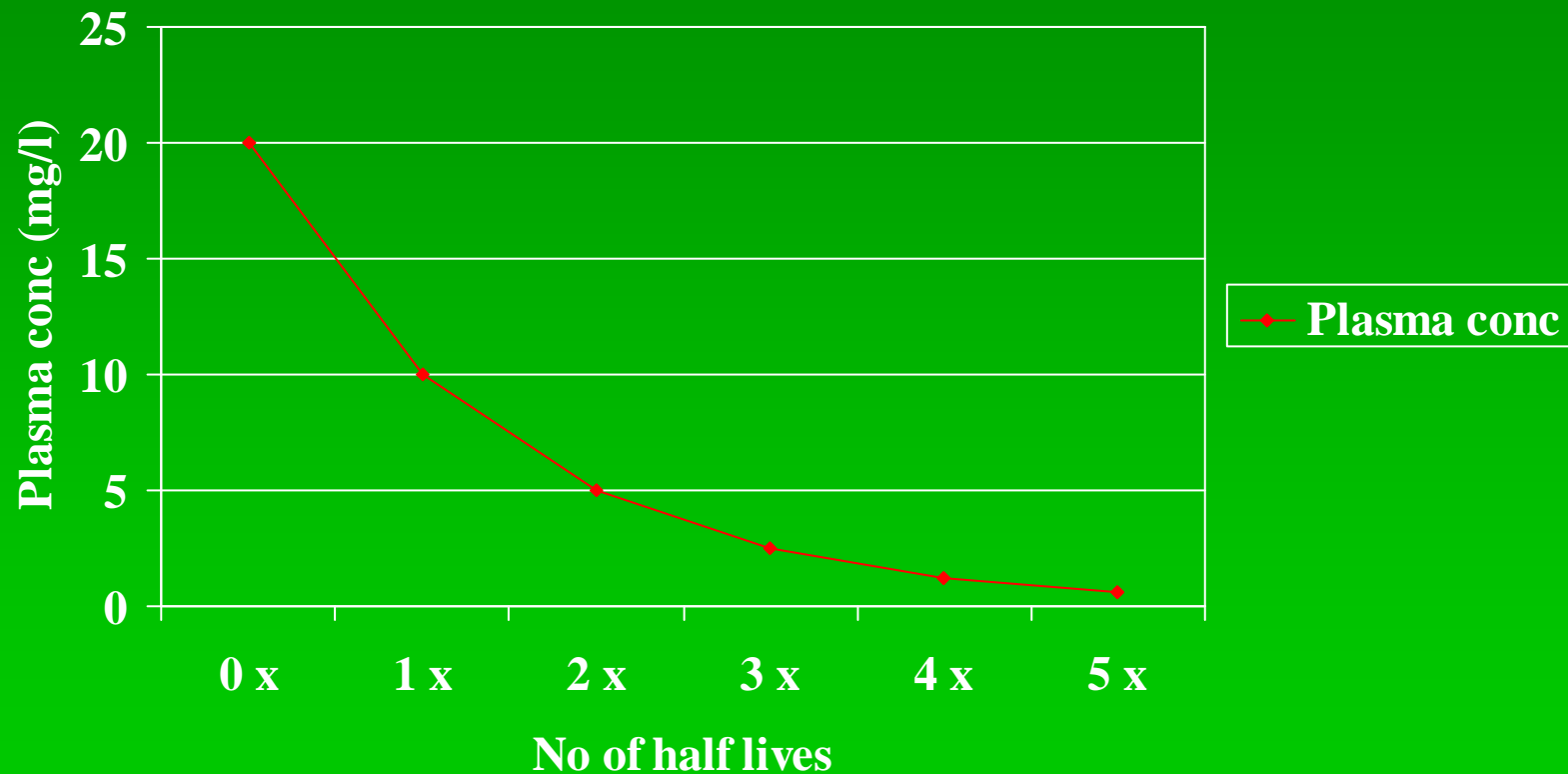
$$T_{ss} = 4-5 \times t^{1/2}$$

- La semivida no depende de la:
 - Dosis
 - Intervalo

Efecto de la semivida sobre la concentracion plasmatica al iniciar el fármaco

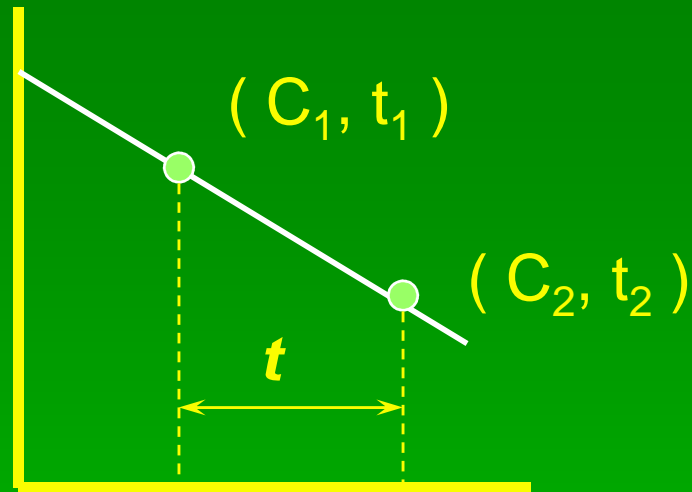


Efecto de la semivida sobre la concentración plasmática al retirar el fármaco



Cálculo

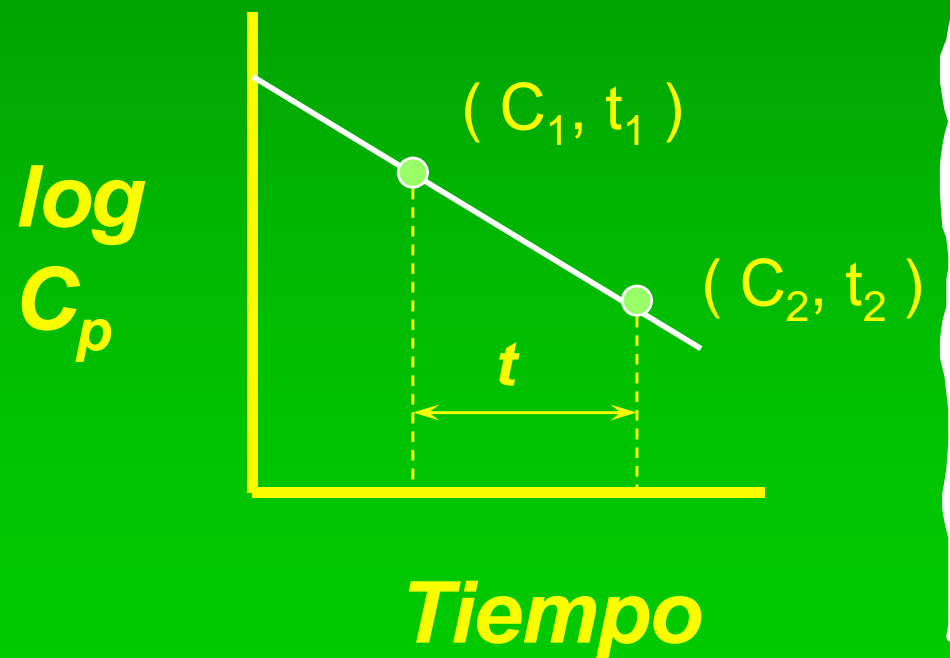
$\log C_p$



$$C_2 = C_1 e^{-kt}$$

$$C_1 = C_2 e^{kt}$$

La concentración plasmática de paracetamol de un paciente a las 14:00 es 86,2 $\mu\text{g/mL}$ y a las 18:00 del mismo día es 27,8 $\mu\text{g/mL}$. Si sabemos que la K_e del paracetamol en este paciente es 0.283 h^{-1} . ¿Cuál fue la concentración a las 10:00?



$$C_1 = C_2 e^{kt}$$

$$C_1 = 86,2 e^{(0.283)(4)}$$

$$C_1 = 267,3 \mu\text{g/mL}$$

¿Como podemos saber que la k_e del paracetamol en este paciente es 0.283 h^{-1} ?

Utilizamos la siguiente ecuación

$$k_e = \frac{\ln \frac{C_1}{C_2}}{t_2 - t_1}$$

Si la concentración de paracetamol a las 14:00 era 86.2 ug/mL y a las 18:00 h del mismo día era 27.8 ug/mL, entonces

$$k_e = \frac{\ln \frac{C_1}{C_2}}{t_2 - t_1}$$

$$k_e = \frac{\ln \frac{86.2 \text{ ug/mL}}{27.8 \text{ ug/mL}}}{(18:00 - 14:00) \text{ h}}$$

$$k_e = 0.283 \text{ h}^{-1}$$

¿Cuál es la semivida del paracetamol en este paciente?

Como sabemos:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

Por lo que:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.283 \text{ h}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 2.45 \text{ h}$$