



T5.- BASES FARMACOCINÉTICAS PARA EL DISEÑO DE UNA PAUTA TERAPÉUTICA

OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer el interés conceptual y clínico de la farmacocinética en general en cuanto a su relación con el establecimiento de una pauta terapéutica.
- Conocer los parámetros farmacocinéticos de los que depende la concentración máxima y el intervalo de dosificación.
- Conocer la cinética de eliminación de fármacos. Los parámetros que la definen: vida media, aclaramiento.
- Entender los conceptos equilibrio estacionario y rango terapéutico. Conocer sus dependencias de la dosis y de la vida media.
- Conocer y saber calcular sus relaciones de equilibrio estacionario con dosis de ataque, intervalo de dosificación e intervalo de administración.

1. CONCEPTO DE PAUTA TERAPÉUTICA:

Una vez conocidos los parámetros farmacocinéticos de un fármaco (fundamentalmente volumen de distribución y vida media) estamos en condiciones de diseñar una pauta terapéutica (dosis e intervalo de administración) que nos permita alcanzar una concentración plasmática en equilibrio estacionario que quede dentro de un rango terapéutico adecuado:

$$CEE = \frac{D / \tau}{CL} = \frac{D/\tau}{K_e \times V_d}$$

D= Dosis

V= Volumen de distribución

t_{1/2}= Vida media

CEE= Concentración plasmática en equilibrio estacionario

τ= Intervalo de administración

K_e= constante de eliminación

2. RANGO TERAPÉUTICO

Es aquel intervalo de concentraciones plasmáticas comprendido entre la concentración mínima eficaz (aquella por encima de la cual se inician los efectos terapéuticos) y la concentración mínima tóxica (aquella por encima de la cual empiezan a observarse efectos tóxicos).

3. ACUMULACIÓN DE FÁRMACOS:

Los fármacos son habitualmente prescritos para tomarlos en dosis fijas y a intervalos también fijos. Por ej.: 100 mg diarios o 25 mg, 3 veces al día. En asociación con este tipo de administración intermitente, los niveles en el organismo fluctúan y se van acumulando, hasta que en un determinado momento alcanzan equilibrio estacionario (e.e.). se define como equilibrio estacionario aquella concentración en la que el organismo absorbe y elimina la misma concentración en cada intervalo entre dosis.

El equilibrio estacionario es independiente de la dosis administrada y se alcanza siempre y para todos los fármacos tras un periodo de administración de 5 veces la vida media.

Durante el equilibrio estacionario existen oscilaciones (en administración oral) que dependen de la velocidad de eliminación y del intervalo entre dosis, que se calculan

$$C_{\max ss} = \frac{D}{V_d (1 - e^{-K_e \cdot \tau})}$$

$$C_{\min ss} = C_{\max} \cdot (e^{-K_e \cdot \tau})$$

4. DOSIS DE ATAQUE Y DOSIS DE MANTENIMIENTO.

La dosis administrada de un fármaco está habitualmente calculada para que su concentración en equilibrio estacionario coincida con el rango terapéutico. Por lo tanto, durante el tiempo que tarda en llegar el fármaco hasta el equilibrio estacionario estará en rango infraterapéutico, por lo que habrá que administrar una dosis de ataque superior a la de mantenimiento con objeto de llegar desde el primer momento al rango adecuado.

La relación entre la dosis de ataque y la dosis de mantenimiento va a depender del intervalo de administración y de la vida media. Como norma general se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de ataque} = \frac{\text{Dosis de mantenimiento}}{1 - (1/2)^P}$$

Donde P es igual al intervalo de administración dividido entre la vida media (cuando ambos coinciden P = 1).

5. DEBEMOS DISTINGUIR 3 GRANDES GRUPOS DE FÁRMACOS:

- Aquéllos cuya vida media oscila entre 4 y 24 h
- Aquéllos cuya vida media es inferior a 4 h
- Aquéllos cuya vida media es superior a 24 h

En los fármacos de **vida media entre 4 y 24 horas** intentaremos hacer coincidir la vida media con el intervalo de administración ($P = 1$) y daremos una dosis de ataque si hace falta. Los intervalos pueden ser mayores que la vida media si el rango terapéutico lo permite.

En el grupo de fármacos de **vida media corta** la pauta anterior es a menudo impracticable, sobre todo si su índice terapéutico es pequeño. Cuando estas dos circunstancias concurren tenemos que recurrir a administrar el fármaco mediante una infusión continua, como ocurre por ej. con la heparina. Si el índice terapéutico es grande, hecho que sólo ocurre con algunos antibióticos, podemos recurrir a dar dosis mucho mayores que las requeridas.

En los fármacos con **vida media larga** (superior a 24 horas) la administración debe ser diaria para evitar fallos en el cumplimiento terapéutico, siendo necesario con frecuencia dar una dosis de ataque para alcanzar pronto los niveles terapéuticos.