

6 CAPÍTULO

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE MEDICAMENTOS: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

A. Sánchez Alcaraz
M. Merino Sanjuán
V.G. Casabó Alós
N.V. Jiménez Torres

"De poco sirve elaborar mezclas intravenosas técnicamente perfectas, compatibles, estables y sin contaminantes, si el método utilizado para su administración no proporciona concentraciones plasmáticas eficaces, durante el tiempo deseado"

Las preparaciones formuladas para administración intravenosa (IV), ya sea de forma directa o bien en perfusión IV, de corta o larga duración, requieren validación técnica, físico-química y biológica. A estos criterios, hay que incorporar, cada día con mayores argumentos, la validación farmacocinética de los métodos de administración IV elegidos a fin de conseguir, durante el tiempo deseado, su máximo rendimiento te-

rapéutico con el mínimo de efectos adversos. Por tanto, cuando se prepara una mezcla IV, la selección del vehículo IV para su dilución debe, además de asegurar la compatibilidad y estabilidad del fármaco, proporcionar unas condiciones finales de concentración y volumen a perfundir, en consonancia con el método de administración IV disponible y/o elegido, las características farmacocinéticas y mecanismo de acción del fármaco. Sólo así será más probable controlar el tipo de respuesta terapéutica deseada y el tiempo de la misma.

Dentro del contexto que supone el uso racional del medicamento, una visión real de las tendencias de la farmacoterapia intravenosa actual, muestra un farmacéutico que asume las nuevas responsabilidades que surgen de la aplicación de las metodologías que relacionan la farmacocinética clínica con la administración IV de fármacos; estas actuaciones farmacoterapéuticas, en el marco de la filosofía que sustenta el concepto de cuidado farmacéutico, se centran en la mejora de resultados en el paciente individual.^{1,2} Así, el farmacéutico debe actuar normalizando los métodos de administración IV, valorando vías de administración y tratamientos alternativos, individualizando la dosis del medicamento, mediante la monitorización de la concentración plasmática, cuando esté científicamente demostrada o bien, informando de la corrección de dosis cuando esté suficientemente documentado el problema detectado.

El objetivo principal de la terapia IV consiste en *alcanzar la respuesta deseada en el menor tiempo posible y mantener las concentraciones plasmáticas (terapéuticas) durante el periodo que se requiera*. Esta situación se consigue, con menor variabilidad, cuando se aplican criterios farmacocinéticos que garanticen la máxima eficacia y eficiencia terapéutica. Ello exige la valoración de los siguientes aspectos:

- Considerar la situación clínica del paciente y su entorno para justificar la necesidad de utilizar la vía IV y su mantenimiento.
- Seleccionar el método y sistema de administración IV en acuerdo al mejor modelo cinético validado.
- Monitorizar la concentración plasmática del fármaco cuando sea necesario realizar el ajuste individualizado de dosis.

I. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

La situación clínica del paciente es, con frecuencia, fuente de variabilidad farmacocinética que requiere considerarse para alcanzar, de forma satisfactoria, los objetivos terapéuticos que se planteen. En general, son situaciones que demandan la administración de medicamentos por vía IV ya que se necesita obtener un efecto terapéutico inmediato. Otras veces, se recurre a esta vía de administración porque, no existiendo gravedad, es necesario mantener una respuesta terapéutica de forma sostenida o, bien, cuando no hay posibilidad de utilizar otra vía de administración alternativa. En cualquier caso, la aplicación de criterios farmacocinéticos en la administración IV de fármacos presenta, características diferenciales de tal orden que, en algunas situaciones, se han de establecer grupos poblacionales, que se diferencian por presentar valores de parámetros farmacocinéticos distintos e incluso variables en el tiempo.³ Se trata, en definitiva, de pacientes en estado crítico, con una respuesta farmacodinámica y farmacocinética altamente variable debido a cambios rápidos tanto en la perfusión sanguínea, como en la función de órganos vitales principalmente riñón e hígado.

Los valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos que se utilizan para la dosificación de medicamentos IV han sido obtenidos, generalmente, con pacientes que presentan una enfermedad aislada y bien diagnosticada; por tanto, cabe esperar variaciones importantes cuando este mismo medicamento se administra a pacientes que presentan una situación clínica más compleja.⁴ En efecto, el proceso de distribución de los fármacos en el organismo está afectado por numerosos factores, como son el estado hídrico del paciente, volumen de fluidos IV aportados, presencia de terceros espacios (edemas, peritonitis, ascitis), grandes quemaduras así como cantidad y naturaleza de las proteínas plasmáticas y tisulares. En definitiva, el volumen de distribución aparente del medicamento puede modificarse y, como consecuencia, producir una alteración en las concentraciones plasmáticas y en el acceso a la biofase que, en definitiva, determinan el comienzo, la magnitud y la duración del efecto farmacológico.

En cuanto a la eliminación del fármaco los dos mecanismos más importantes utilizados son el metabolismo, fundamentalmente hepático, y la excreción renal. Cuando los fármacos presentan un aclaramiento por metabolismo hepático elevado, los factores que aumentan el flujo sanguíneo del hígado, como la posición supina del paciente, aceleran su eliminación, disminuyendo las concentraciones plasmáticas. Mayor signi-

ficación clínica tienen los factores que reducen la perfusión hepática por cuanto disminuye la eliminación del medicamento, aumentando las concentraciones plasmáticas y apareciendo, en ocasiones, efectos tóxicos. Entre estos factores pueden incluirse: reanimación cardiopulmonar, shock, hipotensión, pérdida de grandes cantidades de sangre, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y cirrosis.⁵ En aquellos medicamentos de eliminación preferente por excreción urinaria la velocidad de eliminación depende, entre otros factores, de la filtración glomerular, pH urinario y diuresis. Estos procesos pueden modificarse en situaciones fisiológicas y patológicas concretas. La filtración glomerular y la diuresis disminuye con la insuficiencia renal, deshidratación, shock, e insuficiencia cardíaca congestiva. El aclaramiento de los medicamentos que se excretan preferentemente de forma inalterada por la orina, puede estimarse mediante la velocidad de filtración glomerular del paciente, y en consecuencia la dosis se ajustará según el aclaramiento de creatinina.⁶

Por otra parte, y desde un punto de vista clínico, es importante resaltar que el régimen de dosificación óptimo de un medicamento dependerá no sólo del modelo farmacocinético sino también del modelo farmacodinámico, siempre y cuando se conozca la relación entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática. Sin ninguna duda, la relación entre la respuesta y la concentración puede modificarse a causa del proceso patológico así como por la variabilidad interindividual entre pacientes.

II. MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE MEDICAMENTOS

La administración de medicamentos por vía intravenosa garantiza que toda la dosis acceda inalterada a la circulación sistémica, ya que se evita el proceso de absorción que necesariamente tiene lugar cuando se utilizan otras vías. Los métodos de administración IV disponibles están pensados o deberían estarlo para permitir obtener el perfil de la curva de concentración plasmática/tiempo, que más rápidamente resuelva la situación a tratar y mejor se adapte a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco que se administra. En definitiva, la selección del tiempo de perfusión (minutos) y la velocidad de entrada (mL/min) debe basarse en el objetivo terapéutico a alcanzar y estado del paciente.

Tradicionalmente, los métodos de administración IV se han definido atendiendo al volumen a inyectar y/o perfundir y al tiempo de administración.⁷ La diferencia entre la perfusión IV continua o *larga* e intermitente o *corta*, se ha simplificado a si es neces-

rio o no alcanzar la situación de equilibrio estacionario durante su administración. Por otra parte, la diferencia entre inyección IV rápida y perfusión IV corta, la marca el tiempo durante el que se prolonga la administración. La incorporación de nuevos sistemas de administración IV, ha modificado los criterios de dilución, volumen y tiempo. En efecto, la utilización de sistemas infusores y bombas inteligentes, permiten la administración en perfusión continua de medicamentos sin diluir, o en volúmenes pequeños (25-50 mL) durante periodos de tiempo de 7 días o más. En algunos casos, los métodos de administración alternativos pueden resultar igual o incluso más eficaces que los utilizados tradicionalmente, evitando en ocasiones la aparición de eventos no deseados.

El tratamiento matemático y cinético de los pares de valores de concentración plasmática y tiempo se realiza habitualmente mediante el análisis compartimental del organismo: modelo monocompartmental y bicompartimental. El modelo monocompartmental considera que todo el organismo constituye un único compartimento acuoso, en el que se distribuye el fármaco de forma instantánea y homogénea. Sin embargo, el distinto aporte sanguíneo de los órganos y tejidos y el hecho de que el fármaco se puede unir a depósitos no acuosos en el organismo, conllevan a que exista un retraso en la consecución del equilibrio en la distribución y retorno de los fármacos. Por ello, se hace necesario el uso de un modelo bicompartimental, en el que se considera al organismo dividido en dos compartimentos cinéticamente distintos. El uso de un modelo u otro, es decir, de una función matemática concreta para el análisis de los pares de valores de concentración plasmática y tiempo, dependerá de las propiedades farmacocinéticas del fármaco, de la información fisiológica disponible, del objetivo propuesto y de la exactitud deseada en su aplicación. No obstante, como regla general se utiliza el modelo más sencillo, compatible con la realidad cinética del proceso a tratar.

De acuerdo con el planteamiento realizado, se revisan los métodos habitualmente manejados en clínica para la administración IV de medicamentos y sus combinaciones y/o alternativas, describiendo el fundamento matemático-cinético de los mismos a fin de garantizar los perfiles concentración plasmática-tiempo requeridos en el paciente, tanto en situación de dosis única (bolus) como dosis múltiples.

II.1. Inyección intravenosa rápida

La administración de una inyección IV rápida (en 5 minutos máximo) no es el método de elección para medicamentos con estrecho margen terapéutico o con características cinéticas de multicompartmentalidad. Su utilización debe limitarse a situaciones clínicas en las que se requiere un efecto terapéutico inmediato (analgesia) o como dosis de choque (estado epiléptico), no siendo recomendable para regímenes de dosis múltiples, puesto que los efectos no deseados reaparecen con cada nueva dosis. Los principales inconvenientes de este método de administración estriban en que proporciona la máxima fluctuación entre las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas (C_{min}^{∞} y C_{max}^{∞}), por lo que existe riesgo de efectos adversos como sucede con aminoglucósidos, teofilina, lidocaína, metamizol, fenitoína, clindamicina y diazepam entre otros. También pueden aparecer efectos venosos locales como inflamación y flebitis debido a la alta osmolaridad, por concentración elevada del medicamento, que se alcanza en el punto de abordaje de la vena. Este problema es evidente con cotrimoxazol, tetraciclinas, citostáticos, anfotericina B, eritromicina y claritromicina que por sus características de formulación (pH alcalino, alta osmolaridad, carácter vesicante) requieren diluirse previamente a su administración.⁸

Tras la administración de una **dosis única** por vía intravenosa rápida de un medicamento, que se distribuye en el organismo de forma instantánea y homogénea y se elimina siguiendo una cinética de primer orden, los parámetros farmacocinéticos que condicionan los valores de las concentraciones plasmáticas son el **aclaramiento**, Cl_p , y el **volumen de distribución**, V_d . En consecuencia, las concentraciones plasmáticas, con el transcurso del tiempo (Figura 6.1), disminuyen de forma exponencial de acuerdo con la Ecuación 6.1. Cuando se administran **dosis múltiples**, se produce una acumulación de fármaco en el organismo. Esta acumulación se cuantifica mediante el **índice de acumulación**, R_a , que se define como el cociente entre la concentración plasmática en estado estacionario y la concentración plasmática correspondiente a la primera dosis, ambas medidas cuando ha transcurrido el mismo tiempo desde la administración de la dosis correspondiente. Este parámetro depende de la constante de velocidad de eliminación, k_{el} , y del intervalo posológico, τ , pero es independiente de la dosis utilizada (Ecuación 6.2).

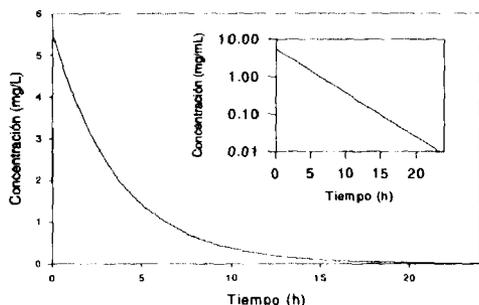


Figura 6.1. Curva simulada de concentración plasmática de una dosis única (120 mg) en inyección IV rápida (bolus), correspondiente al modelo monocompartimental, de un fármaco con $V_d=22$ L, $C_o=55$ mg/L y $k_{el}=0,27$ h⁻¹.

Cuando se alcanza el **estado de equilibrio** o **estado estacionario**, la cantidad de fármaco eliminada durante un intervalo de dosificación es igual a la dosis administrada; es decir, la velocidad de entrada de fármaco al organismo se iguala a la velocidad de salida y se obtienen valores de concentraciones plasmáticas asintóticas y constantes de C_{max}^{∞} y C_{min}^{∞} (ecuaciones 6.3 y 6.4) (Figura 6.2). El tiempo en alcanzarse el estado de equilibrio estacionario depende del valor de la semivida biológica del medicamento, $t_{1/2}$, y es independiente de la dosis y de la forma de administración utilizada. Por tanto, cuanto más se prolonga la semivida biológica de un fármaco, por razones fisiológicas o porque se trata de un fármaco que tiene mayor semivida biológica, el estado de equilibrio estacionario tarda más tiempo en alcanzarse. En consecuencia, ante situaciones de esta naturaleza puede ser necesario administrar una dosis de choque para alcanzar desde el inicio de la medicación, la concentración plasmática efectiva. Para el cálculo de la dosis de choque, D^* , se puede utilizar el producto de $C_{max}^{\infty} \cdot V_d$. La Ecuación 6.5 relaciona la dosis de choque con la dosis de mantenimiento, de modo que conocida o definida la pauta posológica (dosis de mantenimiento e intervalo de dosificación) a administrar, se puede calcular la D^* de un medicamento, en función de su k_{el} .

Cuando se realiza la administración por vía IV de un fármaco **bicompartimental**, el tratamiento farmacocinético se suele realizar, sin mucho error, de acuerdo con las expresiones correspondientes al modelo monocompartimental cuando el fármaco se administra en **dosis múltiples**. No obstante, en **dosis única** se hace necesario realizar el tratamiento farmacocinético de acuerdo con las expresiones correspondientes al modelo

bicompartimental que pueden consultarse en textos especializados.⁹ El cálculo del índice de acumulación y la dosis de choque se realiza utilizando las ecuaciones 6.2 y 6.5 sustituyendo el valor de la constante de velocidad de eliminación, k_{el} , por la constante de disposición lenta, β .

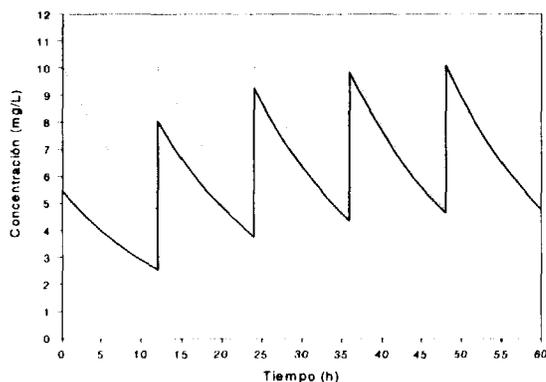


Figura 6. 2. Curva simulada de concentración plasmática correspondiente al modelo monocompartimental, dosis repetidas de 120 mg por vía intravenosa en bolus, con dosis de choque de 220 mg del fármaco descrito en la Figura 6.1.

La concentración plasmática media en estado estacionario, independientemente del modelo cinético se calcula mediante la Ecuación 6.6. Esta expresión no permite calcular la concentración máxima y mínima que se alcanza en estado de equilibrio estacionario. Por el contrario, facilita el establecimiento de la pauta posológica cuando se fija la concentración plasmática media a alcanzar, en estado estacionario, y se conoce el aclaramiento del fármaco. Su utilización es segura, solamente, cuando la relación $t_{1/2}/\tau$ es mayor que la unidad, situación que se caracteriza por presentar un índice de fluctuación pequeño.

Tabla 6.1. Inyección IV rápida. Ecuaciones representativas del modelo monocompartimental tras la administración de una dosis única y tras dosis múltiples

$C = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$ (ec. 6.1)	$R = \frac{C_{max}^{\infty}}{C_{min}^{\infty}} = \frac{C_{min}^{\infty}}{C_{min}^{\infty}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}}$ (ec. 6.2)
$C_{max}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}}$ (ec. 6.3)	$C_{min}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} = C_{max}^{\infty} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}$ (ec. 6.4)
$D^* = \frac{D}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}}$ (ec. 6.5)	$C_{\infty} = \frac{D}{V_c \cdot k_{el} \cdot \tau} = \frac{D}{Cl_p \cdot \tau} = \frac{AUC}{\tau}$ (ec. 6.6)

II.2. Perfusión intravenosa a velocidad constante

La perfusión IV de **corta duración** permite paliar los inconvenientes de la inyección IV rápida, ya que en la administración de dosis múltiples, la misma dosis proporciona menor fluctuación de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima. Asimismo, facilita la administración del fármaco en un volumen apropiado. Habitualmente, este método de administración se realiza mediante la dilución del medicamento en un volumen de 50, 100 ó 250 mL de solución IV, aunque pueden utilizarse otros sistemas como buretas dosificadoras y cámaras de liberación controlada, entre otros. Se utiliza en la administración IV de todos los antibióticos: aminoglucósidos, cotrimoxazol, clindamicina, eritromicina, vancomicina, tetraciclinas y cefalosporinas, entre otros.

La perfusión IV a velocidad constante de corta duración ofrece la posibilidad de modular la velocidad de entrada del medicamento al organismo, mediante el parámetro **tiempo de perfusión**, T_i , permitiendo ajustar los valores de C_{min}^{∞} y C_{max}^{∞} a su ámbito terapéutico. De hecho, este método de administración se puede considerar una perfusión IV a velocidad constante que se interrumpe antes de alcanzar el estado de equilibrio estacionario; es decir, el tiempo que dura la perfusión es inferior a cuatro semividas biológicas. La velocidad de incorporación del medicamento al organismo, K_0 , se define como el cociente entre la dosis administrada, D , y el tiempo de perfusión, T_i .

La administración de una **dosis única** en perfusión IV de corta duración se utiliza para la administración de una dosis de choque o cuando el medicamento es necesario diluirlo para su administración por vía intravenosa. La concentración plasmática durante el tiempo que se mantiene la perfusión IV se calcula a partir de la Ecuación 6.7 (Figura 6.3a). En el momento en el que se interrumpe la perfusión la concentración plasmática se calcula a partir de la Ecuación 6.8. Una vez terminada la perfusión IV sólo existen procesos de eliminación, y la curva de concentración plasmática a cualquier tiempo posterior al tiempo que dura la perfusión, T_i , se define por la Ecuación 6.9, en la que t es el tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión.

En la administración de **dosis múltiples** en perfusión intravenosa de corta duración si la nueva dosis se administra antes de que se elimine toda la dosis anterior, se produce una acumulación del fármaco en el organismo hasta que se alcanza el estado estacionario de modo parecido a la administración intravenosa rápida tipo bolus (Figura 6.4).

La concentración estacionaria máxima corresponde a la obtenida al fin de la última administración, estará afectada, también, por la acumulación de fármaco en organismo y su expresión es la que se indica en la Ecuación 6.10. La concentración mínima estacionaria se obtiene inmediatamente antes de una nueva administración, momento en el que ha transcurrido un tiempo τ desde la última administración realizada. Su expresión matemática es la indicada en la Ecuación 6.11.

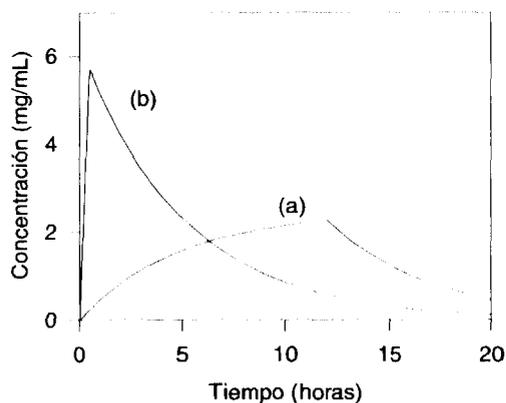


Figura 6.3. Curvas simuladas de concentración plasmática de un fármaco con $V_d=20\text{ L}$ y $k_{el}=0,2\text{ h}^{-1}$. a) Perfusión de 120 mg durante 30 minutos. b) Perfusión de 120 mg durante 12 horas.

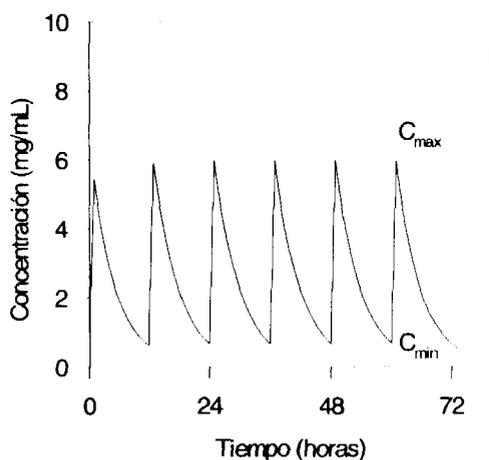


Figura 6.4. Curva simulada de concentración plasmática tras la administración en perfusión IV de dosis múltiples de 120 mg en perfusión de 30 minutos, cada 12 h, de un fármaco con $V_d=20\text{ L}$ y $k_{el}=0,2\text{ h}^{-1}$.

En el caso de fármacos **bicompartmentales** suele ser menos frecuente la administración de **dosis múltiples** en perfusión intravenosa a velocidad constante de corta duración. Las ecuaciones representativas de este método de administración pueden consultarse en libros especializados.⁹

La perfusión IV a velocidad constante de **larga duración** es el método de elección para mantener concentraciones plasmáticas constantes, sin fluctuaciones, lo que resulta necesario en algunas situaciones críticas: extrasistolias ventriculares (lidocaína), crisis hipertensivas (nitroprusiato), shock cardiogénico (amrinona, dopamina), crisis asmática (teofilina), sedación del paciente crítico, así como en el mantenimiento de la anestesia (propofol, midazolam). Puede llevarse a cabo mediante la dilución del medicamento en volúmenes de 500-1.000 mL, utilización de infusores y técnicas computarizadas.

Si se administra un medicamento en perfusión IV a velocidad constante, K_0 , de forma continua las concentraciones plasmáticas aumentan progresivamente hasta una concentración plasmática estable y sin fluctuaciones cuando se alcanza el estado de equilibrio estacionario, C_{∞} . La Ecuación 6.7 representa la concentración plasmática en cualquier instante t , desde el inicio de la perfusión IV en el modelo **mono-compartmental** (Figura 6.3b). Si se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario, la Ecuación 6.7 se transforma en la Ecuación 6.12. Así, regulando convenientemente la velocidad de perfusión, K_0 , y conociendo la constante de velocidad de eliminación, k_{el} , y el volumen de distribución, V_d , o el aclaramiento, Cl_p , del medicamento que se maneja, se puede obtener la concentración plasmática asintótica que se desee.

Una vez terminada la perfusión IV, independientemente de que se haya alcanzado o no el estado de equilibrio estacionario, sólo existen procesos de eliminación, y la curva de concentración plasmática a cualquier tiempo t posterior al tiempo que dura la perfusión, T_i , se define por las ecuaciones 6.13 y 6.9 según se haya interrumpido la perfusión cuando se ha alcanzado o no el estado de equilibrio estacionario.

La Ecuación 6.14 representa la concentración plasmática en cualquier instante mientras dura la perfusión a velocidad constante de un fármaco **bicompartmental**. De un modo similar a como ocurría para fármacos monocompartmentales, en tiempo infinito las exponenciales $e^{-\alpha t}$ y $e^{-\beta t}$ se reducen a cero y la concentración asintótica (en la meseta) equivale a la Ecuación 6.12.

Tabla 6.2. *Perfusión IV a velocidad constante. Ecuaciones representativas de fármacos monocompartimentales y bicompartimentales tras la administración por vía IV en perfusión continua en dosis única y en dosis múltiples.*

$C = \frac{D}{k_{el} \cdot V_d \cdot T_i} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot t}) \quad (\text{ec. 6.7})$	$C_{T_i} = \frac{D}{k_{el} \cdot V_d \cdot T_i} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T_i}) \quad (\text{ec. 6.8})$
$C = \frac{D}{k_{el} \cdot V_d \cdot T_i} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T_i}) \cdot e^{-k_{el} \cdot (t - T_i)} \quad (\text{ec. 6.9})$	
$C_{max}^{\infty} = \frac{D}{k_{el} \cdot V_d \cdot T_i} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T_i}) \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \quad (\text{ec. 6.10})$	
$C = \frac{k_o}{k_{el}} (1 - e^{-k_{el} \cdot T}) \cdot e^{-k_{el} \cdot t'} \quad (\text{ec. 6.11})$	$C_{\infty} = \frac{K_0}{k_{el} \cdot V_d} = \frac{K_0}{Cl_p} \quad (\text{ec. 6.12})$
$C = C_{\infty} \cdot e^{-k_{el} \cdot (t - T_i)} \quad (\text{ec. 6.13})$	$C = \frac{k_o}{k_{el}} \left(1 - \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_{el} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad (\text{ec. 6.14})$

Si un fármaco se elimina lentamente; es decir, el valor de la constante de velocidad de eliminación, k_{el} , es pequeño, la meseta terapéutica tardará mucho tiempo en alcanzarse. Esta situación puede ser un inconveniente grave en algunos casos, lo que intenta soslayarse utilizando las combinaciones de métodos de administración de fármacos por vía IV que se indican a continuación.

II.3. Métodos combinados de administración intravenosa de medicamentos

Los métodos de administración de medicamentos por vía intravenosa descritos en los epígrafes anteriores pueden combinarse con el fin de obtener las concentraciones plasmáticas deseadas en el tiempo que se estime oportuno. De forma que, conociendo los parámetros farmacocinéticos en el paciente o en su defecto, los valores poblacionales, se puede regular adecuadamente la velocidad de entrada del fármaco al organismo y el tiempo durante el que se mantiene la administración, para alcanzar la concentración plasmática de fármaco deseada en el tiempo adecuado con objeto de iniciar y mantener el efecto terapéutico. Mediante la utilización de estos procedi-

mientos es posible evitar que las concentraciones plasmáticas de fármaco sean subterapéuticas o capaces de desencadenar efectos no deseados.

A) Inyección intravenosa rápida y perfusión intravenosa a velocidad constante

La perfusión IV de medicamentos que tienen una semivida biológica prolongada, requiere la administración de una dosis de choque mediante inyección IV rápida del fármaco o mediante perfusión IV de corta duración de modo que la concentración plasmática terapéuticamente efectiva, C_{∞} , se alcance de manera inmediata.

Para fármacos **monocompartimentales**, la relación entre la dosis de choque D^*_{bolus} y la velocidad de perfusión (K_0) del fármaco está indicada en la Ecuación 6.15. La concentración plasmática en cualquier momento (Ecuación 6.16) será la suma de las concentraciones que proveen a ese mismo tiempo la inyección intravenosa, Ecuación 6.1, por una parte y la perfusión, por otra, Ecuación 6.7.

Si se sustituye en la Ecuación 6.16, D^*_{bolus} por el valor indicado en la Ecuación 6.15, haciendo operaciones y simplificando, se obtiene que la concentración plasmática, C , es igual a la concentración plasmática en estado estacionario, C_{∞} , expresión en la que no existe la variable tiempo. Luego, si se administra inmediatamente antes de la perfusión una dosis por vía intravenosa rápida igual a la indicada, se conseguirá, desde el principio y para todo el proceso, el valor C_{∞} deseado.

En realidad, la mayor parte de los fármacos utilizados tienen un comportamiento **bicompartmental**. En este caso se ha intentado establecer procedimientos que permitan, desde el inicio del tratamiento, alcanzar concentraciones plasmáticas equivalentes a la que se tiene en estado de equilibrio estacionario C_{∞} . El fundamento es el mismo que para fármacos monocompartimentales, proveer un aporte masivo de fármaco inmediatamente antes del comienzo de la perfusión, por ejemplo, administrando una dosis determinada por vía intravenosa e, inmediatamente, seguir con la perfusión a velocidad constante. El cálculo de la dosis en este modelo es un problema difícil y existen varias soluciones, aunque ninguna de ellas es la ideal. La Ecuación 6.17, que describe la concentración plasmática de un fármaco tras la administración de una **inyección IV rápida seguida de una perfusión IV a velocidad constante** es la suma de las ecuaciones representativas de cada uno de los procesos mencionados.

Tabla 6.3. Ecuaciones utilizadas en la administración de una inyección IV rápida y una perfusión simultánea a velocidad constante para fármacos monocompartmentales (ecs. 6.15 y 6.16) y para bicompartimentales (ec. 6.17).

$$D = \frac{K_0}{k_{el}} = \frac{k_0 - V_d}{k_{el}} \quad (\text{ec. 6.15})$$

$$C_{\text{total}} = C_{\text{bolus}} + C_{\text{perfusión}} = \frac{D_{\text{bolus}}^*}{V_d} \cdot e^{k_{el}t} + \frac{k_0}{V_d \cdot K_{el}} \cdot (1 - e^{k_{el}t}) \quad (\text{ec. 6.16})$$

$$C = \frac{k_0}{V_c \cdot k_{el}} + \frac{(\alpha \cdot D_{\text{bolus}}^* - k_0)(k_{el} - \beta)}{V_c \cdot k_{el}(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{(\beta \cdot D_{\text{bolus}}^* - k_0)(\alpha - k_{el})}{V_c \cdot k_{el}(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad (\text{ec. 6.17})$$

En este sentido, las alternativas propuestas para el cálculo de la dosis de choque por vía IV rápida en bolus, utilizan el producto $C_{\infty} \cdot V_c$ o bien $C_{\infty} \cdot V_d$ área. En el primer caso se generan concentraciones plasmáticas por debajo de la asíntota deseada, son los denominados coloquialmente “gaps subterapéuticos” de inmediata aparición (esquema propuesto por Boyes). En el segundo caso, se obtienen con frecuencia concentraciones plasmáticas, por encima de la asíntota deseada, compatibles con la presencia de toxicidad aguda en el paciente (esquema propuesto por Mitenko) (Figura 6.5).

El esquema de Boyes para la lidocaína,¹⁰ consiste en una perfusión continua y simultáneamente una dosis de choque en inyección IV rápida, calculada a partir del volumen de distribución del compartimento central. Tras administrar la dosis de choque de 100 mg (1,5 mg/kg) y el inicio de una perfusión IV a 2 mg/min (30 µg/kg/min), la concentración plasmática a tiempo cero, C_0 , inicialmente igual a C_{∞} , cae a los 10 minutos por debajo de la concentración asintótica, C_{∞} , formándose un valle que tiene su máxima profundidad entre los 15 y 30 minutos y se prolonga hasta los 90-120 minutos en que se alcanza el estado estacionario, pudiendo reaparecer durante este periodo de tiempo extrasistolias ventriculares. En la práctica, este inconveniente se puede prevenir administrando, a los 20 minutos, una segunda dosis por vía IV rápida de 50 mg (0,75 mg/kg).¹¹

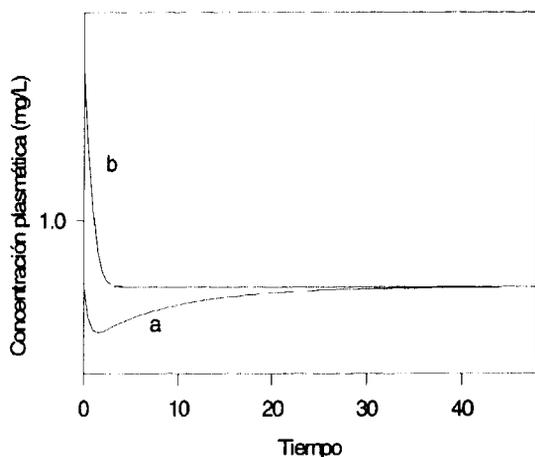


Figura 6.5. Representación gráfica de la concentración plasmática en función del tiempo: inyección IV rápida y perfusión simultánea de un fármaco con los siguientes parámetros $\alpha=2,0 \text{ h}^{-1}$, $\beta=0,1 \text{ h}^{-1}$, $K_{el}=1,0 \text{ h}^{-1}$ y $V_c=20 \text{ L}$. (a) Esquema de Boyes, (dosis=10 mg, $K_0=10 \text{ mg/h}$). (b) Esquema de Mitenko (dosis=100 mg, $K_0=10 \text{ mg/h}$).

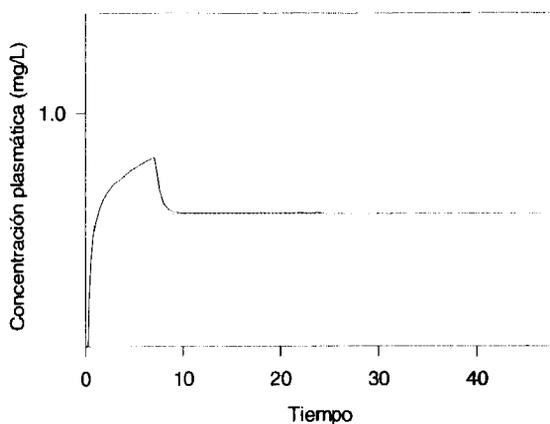


Figura 6.6. Representación gráfica de la concentración plasmática en función del tiempo obtenida tras la perfusión rápida seguida de la perfusión definitiva, esquema de Wagner ($K_{01}=20 \text{ mg/h}$, $K_{02}=10 \text{ mg/h}$ y $T_1=6 \text{ h}$), de un fármaco con los siguientes parámetros $\alpha=2,0 \text{ h}^{-1}$, $\beta=0,1 \text{ h}^{-1}$, $K_{el}=1,0 \text{ h}^{-1}$ y $V_c=20 \text{ L}$.

Este esquema aplicado a la administración IV de fentanilo indica que para alcanzar una concentración plasmática de 2 ng/mL sería necesario administrar una dosis de choque, D^*_{bolus} , por vía IV rápida de 26 μg (2 $\mu\text{g/L} \cdot 13\text{L}$) y simultáneamente iniciar una perfusión IV a velocidad constante, K_0 , de 1,5 $\mu\text{g/min}$. Sin embargo, la dosis de choque de fentanilo que se utiliza en la práctica clínica es mucho mayor (150 μg) que

la calculada en base al volumen del compartimento central, ya que esta aproximación no tiene en cuenta la distribución del fármaco que tiene lugar fuera del compartimento central, mientras que el fármaco alcanza el lugar de acción situado en el SNC. La concentración plasmática resultante tras la administración de un bolus de 150 μg es muy superior (7 ó 12 ng/mL) a la concentración plasmática deseada, y permite una menor respuesta frente a los estímulos provocados por la laringoscopia y la intubación traqueal.

En esta línea, el esquema de Mitenko y Ogilvie establece la dosis de choque de teofilina a partir del volumen de distribución extrapolado, V_{β} , soslayando la caída de concentraciones plasmáticas a costa de aumentar la concentración plasmática inicial, C_0 , por encima de la concentración plasmática deseada, C_{∞} , tantas veces como el valor del cociente V_{β}/V_c del medicamento, Figura 6.5. La Tabla 6.4 recoge los cocientes V_{β}/V_c y el valor de la concentración plasmática inicial, C_0 , que se alcanzaría tras una dosis de choque estimada a partir del volumen de distribución extrapolado.

Tabla 6.4. Concentraciones plasmáticas y dosis de choque según esquema de Mitenko.

Fármaco	Cp deseada C_{∞}	V_{β}/V_c	C_0 para $D^*=C_{\infty} \times V_{\beta}$	Cp Tóxicas
Fenitoína	10 $\mu\text{g/mL}$	1,5	15 $\mu\text{g/mL}$	>20 $\mu\text{g/mL}$
Teofilina	10 $\mu\text{g/mL}$	2	20 $\mu\text{g/mL}$	>20 $\mu\text{g/mL}$
Flecainida	0,25 $\mu\text{g/mL}$	2,5	0,6 $\mu\text{g/mL}$	>0,8 $\mu\text{g/mL}$
Lidocaína	2-3 $\mu\text{g/mL}$	3	6-9 $\mu\text{g/mL}$	>5 $\mu\text{g/mL}$
Amiodarona	1,5-2,0 ng/mL	70	105-140 ng/mL	>2,0 ng/mL

B) Perfusión intravenosa continua a dos velocidades

Existen situaciones en las que se desea evitar que las concentraciones plasmáticas permanezcan en la zona de concentración subterapéutica, que se obtiene cuando se utiliza el esquema de Boyes, pero también se desea evitar que las concentraciones plasmáticas sean tan elevadas como las obtenidas con el esquema de Mitenko y Ogilvie, ya que pueden resultar tóxicas. En otros casos, la dosis de choque, aunque pueda establecerse en función del volumen extrapolado, no debe administrarse mediante una inyección IV rápida, debido a las propiedades fisicoquímicas del fármaco. En estas

condiciones se recurre al esquema de Wagner generalizado por Vaughan y Tucker¹² que consiste en dos perfusiones IV consecutivas a velocidad constante, la primera a velocidad K_{01} , durante un tiempo T_1 ($K_{01}=D_1/T_1$) y la segunda perfusión a una velocidad K_{02} , ($K_{02}=D_2/T_2$) que se inicia cuando se interrumpe la primera y se prolonga mientras que se requiera mantener la concentración plasmática deseada, C_{∞} .

La **perfusión continua a dos velocidades, una primera rápida y otra lenta**, definitiva, permiten alcanzar el valor asintótico deseado con gran rapidez. La curva de concentración plasmática, a cualquier tiempo posterior al cambio de velocidad ($t > T_1$), mientras se mantiene la segunda perfusión, para fármacos **monocompartimentales**, se define mediante la Ecuación 6.18. Si se desea alcanzar el valor asintótico, C_{∞} , correspondiente a la segunda velocidad de perfusión realizando una perfusión a velocidad rápida, K_{01} , se debe seleccionar previamente la velocidad y el tiempo que se debe mantener hasta que se cambie a la velocidad de perfusión definitiva, K_{02} . La relación entre estas velocidades de perfusión se describe mediante la Ecuación 6.19. Si r representa el cociente entre la velocidad de perfusión rápida K_{01} y la velocidad de perfusión definitiva, K_{02} , la Ecuación 6.19 se puede simplificar a la Ecuación 6.20.¹³

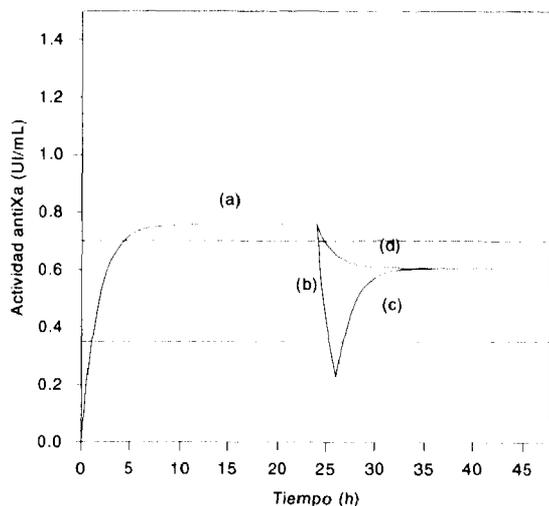


Figura 6.7. Curvas simuladas de administración de heparina no fraccionada ($V_d=3.300\text{mL}$ y $K_{el} 0,6 \text{ h}^{-1}$): (a) perfusión IV a velocidad constante $K_{01} = 1.500 \text{ UI/h}$, durante 24 h; (b) interrupción de la perfusión IV durante 2 horas; (c) reinicio de la perfusión IV, a velocidad $K_{02} = 0,8 \times K_{01}$; (d) reducción de la velocidad inicial (K_{01}) de perfusión IV a $K_{02} = 0,8 \times K_{01}$. En este caso no existe interrupción de la perfusión IV.

En cambio, para fármacos **bicompartmentales** la relación entre K_{01} y K_{02} (Ecuación 6.21) se determina en función del tiempo que debe durar la primera perfusión (T_1) y de la constante de disposición lenta, β , en lugar de la constante de velocidad de eliminación k_{el} . En cualquier caso, T_1 se fija arbitrariamente, en función de cada caso clínico, urgencia, intervalo terapéutico y situación del paciente. Un planteamiento adecuado es realizar la primera perfusión durante un tiempo igual a la semivida biológica del fármaco; así, la velocidad de la primera perfusión será el doble que la de la perfusión definitiva. Esta pauta permite alcanzar la concentración plasmática deseada muy pronto y apenas se rebasa la concentración plasmática estacionaria. Este procedimiento podría ser una solución general, cuando se pueda permitir un retraso en la consecución de la meta terapéutica C_{∞} .

Tabla 6.5. Ecuaciones correspondientes a la administración de una perfusión IV a velocidad variable.

$$C = \frac{K_{01}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} T_1}) \cdot e^{-k_{el}(t-T_1)} + \frac{K_{02}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el}(t-T_1)}) \quad (\text{ec. 6.18})$$

$$\frac{K_{02}}{k_{el} \cdot V_d} = \frac{K_{01}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} T_1}) \quad (\text{ec. 6.19})$$

$$r = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} T_1}} \quad (\text{ec. 6.20})$$

$$r = \frac{1}{1 - e^{-\beta T_1}} \quad (\text{ec. 6.21})$$

Una situación en clínica representativa de la perfusión IV continua a dos velocidades es el tratamiento de la enfermedad tromboembólica con heparina IV no fraccionada. En efecto, cuando la relación entre el tiempo parcial de protombina activada inicial o estándar y el correspondiente a un tiempo t , es mayor de 2,5, se recomienda la interrupción de la perfusión IV continua durante 2 h y posteriormente, reiniciar la perfusión IV a velocidad 80% de la inicial (Figura 6.7 tramos a, b y c). Al margen de otras consideraciones clínicas que escapan del alcance de este capítulo, resulta ilustrativa la alternativa que, a nuestro juicio, es más racional (tramos a y d). En efecto, se soslaya el "gap" que casi siempre se presenta al interrumpir la perfusión IV, fase b Figura 6.7.

C) Inyección intravenosa rápida seguida de dos perfusiones consecutivas

Para los medicamentos bicompartimentales y con estrecho margen terapéutico, se han propuesto otras combinaciones capaces de alcanzar rápidamente la concentración plasmática deseada, C_{∞} , evitando concentraciones iniciales tóxicas o subterapéuticas. La adición de una etapa más al esquema de la administración de una dosis de choque por inyección IV rápida seguida de una perfusión IV a velocidad constante, permite obtener, desde el primer momento, valores de concentración plasmática más próximos a los deseados.

Tabla 6.6. Ecuación representativa de la administración de una inyección IV rápida seguida de dos perfusiones consecutivas.

$$C = \frac{D_{bolus}^* e^{-k_{el} \cdot t}}{V_d} + \frac{K_{01}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot T_1}) \cdot e^{-k_{el} \cdot (t - T_1)} + \frac{K_{02}}{k_{el} \cdot V_d} \cdot (1 - e^{-k_{el} \cdot (t - T_1)}) \quad (\text{ec. 6.22})$$

La ecuación que describe las curvas de concentración plasmática a cualquier tiempo posterior al cambio de velocidad de perfusión ($t > T_1$) es, si se considera el modelo monocompartimental, la Ecuación 6.22. En el caso de fármacos que requieren el tratamiento farmacocinético bicompartimental la ecuación es más compleja y puede consultarse en textos especializados.¹⁴

Este esquema se puede aplicar a la lidocaína, Figura 6.8, realizando la administración de un bolus IV de 100 mg seguida de una perfusión IV de 150 mg de lidocaína durante 18 minutos (8,33 mg/min) y seguida de una perfusión IV continua a velocidad constante de 2 mg/min.¹⁵

En esta línea, Bailey, para mantener concentraciones plasmáticas, propone otro esquema que consiste en administrar una dosis en forma de bolo IV seguido de dos, tres o "n" perfusiones secuenciales con velocidad decreciente, con el fin de mantener la concentración plasmática lo más próxima posible al valor de la concentración deseada.¹⁶ El esquema se basa en aceptar que la velocidad de perfusión necesaria para alcanzar la concentración plasmática deseada, C_0 , a cualquier tiempo, t , es igual al cociente entre C_0 y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde tiempo igual a cero hasta tiempo igual a t , AUC_0^t . La dosis que se debe administrar por

vía IV rápida se determina de forma arbitraria de modo que permita alcanzar la concentración plasmática deseada o en su caso, si se trata de fármacos que necesitan mucho tiempo para alcanzar el equilibrio con la biofase (algunos anestésicos), la dosis necesaria para obtener la concentración deseada en el lugar de acción. El algoritmo propuesto por Bailey¹⁶ está diseñado para que la dosis que se administra por vía IV rápida sea la dosis habitual en clínica. Con objeto de establecer la duración de las perfusiones, se deben seleccionar los tiempos en los que se requiere garantizar la concentración plasmática deseada. En el caso concreto de la administración de anestésicos y en una intervención quirúrgica concreta se podrían establecer los siguientes: si la intervención quirúrgica se inicia 30 minutos después de la inducción anestésica, este sería el primer tiempo de interés y se requiere que en este tiempo la concentración plasmática sea la deseada; 90 minutos después de iniciada la intervención corresponde al momento del acto quirúrgico en el que persiste la máxima estimulación, por lo que la concentración plasmática de nuevo debe ser la deseada; esto es cuando han transcurrido 120 minutos desde la inducción anestésica.

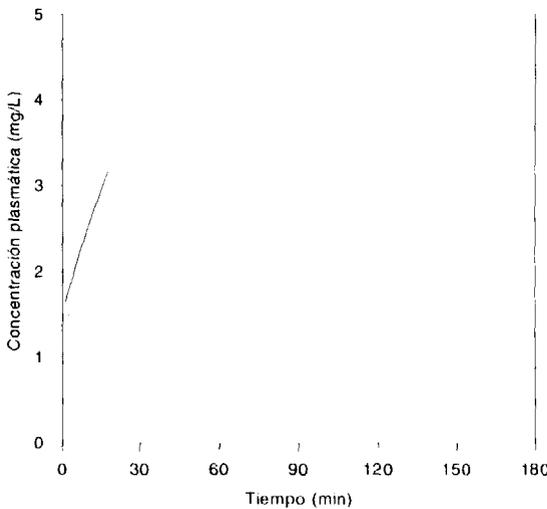


Figura 6.8. Curva simulada monocompartimental de C_p correspondiente a la administración de un bolus IV de 100 mg seguido de una perfusión de 150 mg en 18 min y de otra de 2 mg/min, (dosis=100 mg, $K_{01}=8,33$ mg/min, $K_{02}=2$ mg/min y $T_1=18$ min), de un fármaco con los siguientes parámetros $K_{el}=0,0152$ h⁻¹ y $V_d=65$ L.

De acuerdo con el anterior planteamiento, la inducción anestésica se inicia administrando una dosis por vía IV rápida, momento en el que se inicia la primera perfusión cuya velocidad se calcula de acuerdo con la Ecuación 6.23, en la que C_{11} es la concentración plasmática que se obtendría a un tiempo t_1 tras la administración única

del bolus IV y $AUC_0^{t_1}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo cero hasta tiempo t_1 , normalizada para la dosis, y obtenida tras la administración única del bolus IV.

La perfusión anterior se mantiene hasta el tiempo seleccionado t_1 ; momento en el que la velocidad de perfusión se disminuye al valor K_{02} , cuyo valor se determina mediante la Ecuación 6.24, en la que C_{t_2} es la concentración plasmática que se obtendría a un tiempo t_2 tras la administración única del bolus IV, $AUC_0^{t_2}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo cero hasta tiempo t_2 normalizada para la dosis y obtenida tras la administración del bolus IV y $AUC_0^{t_2-t_1}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo cero hasta el tiempo t_2-t_1 (en el caso anterior, $t_2 = 120$ min y $t_1 = 30$ min, $AUC_0^{120-30} = AUC_0^{90}$).

La segunda perfusión se mantiene hasta el tiempo seleccionado t_2 (120 min); momento en el que la velocidad de perfusión se modifica y disminuye a un valor K_{03} cuyo valor se calcula a partir de la Ecuación 6.25.

Tabla 6.5. Ecuaciones para el cálculo de las velocidades de perfusión en el esquema de Bailey

$$K_{01} = \frac{C_0 - C_{t_1}}{AUC_0^{t_1}} \quad (\text{ec. 6.23})$$

$$K_{02} = \frac{C_0 - C_{t_2} - K_{01}(AUC_0^{t_2} - AUC_0^{t_2-t_1})}{AUC_0^{t_2-t_1}} \quad (\text{ec. 6.24})$$

$$K_{03} = \frac{C_0}{AUC_0^\infty} \quad (\text{ec. 6.25})$$

En algunos casos es más adecuado realizar únicamente dos cambios en la velocidad de perfusión. En esta situación la velocidad de perfusión inicial se calcula a partir de la Ecuación 6.23, que se inicia inmediatamente después de administrar la dosis por vía IV rápida y se mantiene hasta el tiempo establecido, t_1 . En ese momento, se modifica la velocidad de perfusión a un valor que se calcula a partir de la Ecuación 6.25.

Este método aplicado a la administración IV de midazolam, para alcanzar una concentración plasmática de 100 ng/mL sería: bolo IV de 44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y perfusión IV desde tiempo cero hasta tiempo 30 minutos a la velocidad de perfusión $K_{01} = 1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,

entre los 30 y 120 minutos la velocidad de perfusión se mantiene en $K_{02} = 1,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y a partir de los 120 minutos la velocidad de perfusión disminuye a $K_{03} = 0,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Utilizando este procedimiento las diferencias que se obtienen entre la concentración plasmática obtenida y la concentración plasmática deseada son durante todo el proceso inferiores al 10%.

La concentración plasmática obtenida se aproxima más a la concentración plasmática deseada cuanto mayor sea el número de perfusiones secuenciales realizadas entre la administración de la inyección IV rápida y la perfusión final a la velocidad indicada en la Ecuación 6.25. Sin embargo, en la práctica se aceptan, como mucho, dos cambios en la velocidad de perfusión, ya que un número más elevado entorpece el desarrollo habitual de las intervenciones.

D) Perfusión intravenosa a velocidad variable: sistemas computerizados

Tras la administración de una dosis de choque inicial calculada a partir del V_c , simultánea con una perfusión a velocidad decreciente exponencialmente hasta alcanzar la velocidad de perfusión definitiva indicada en la Ecuación 6.12, se obtendría, desde el primer momento, la concentración plasmática asintótica deseada C_{∞} . Para llevarlo a la práctica es necesario disponer de una bomba de perfusión programable, que modifique a cada instante la velocidad de perfusión en función de la concentración plasmática deseada y del modelo farmacocinético del fármaco. Este tipo de administración requiere establecer la dosis necesaria para su administración por vía IV rápida, la velocidad inicial de perfusión y la constante de cambio de la velocidad de perfusión a lo largo del tiempo de administración.

Los nuevos avances tecnológicos en el control de la administración IV de fármacos, ofrecen diferentes métodos automáticos, que van desde sistemas automatizados volumétricos (perfusión continua de flujo restringido) hasta sistemas de perfusión que incluyen modelos farmacocinéticos programados, como las bombas de infusión controladas por ordenador.

La utilización de bombas de perfusión controlada por ordenador, permiten aplicar esquemas de administración IV complejos, con el fin de mantener en todo momento la concentración deseada, de acuerdo con el estado clínico del paciente. Su introducción en el campo de la anestesia, ofrece grandes ventajas al poder controlar la profundidad de la sedación de manera continua en lugar de utilizar múltiples inyecciones. Se han

descrito sistemas para la administración de midazolam, fentanilo, lidocaína, propofol, que incorporan el modelo farmacocinético.^{17,18,19,20}

La utilización de estos sistemas requiere la utilización de los parámetros farmacocinéticos poblacionales adecuados así como su posterior validación. Así, la aplicación de un sistema CCIP (*computer-controlled infusion pump*) a la administración IV de lidocaína en el tratamiento del dolor neuropático crónico, utilizando los parámetros farmacocinéticos de la bibliografía dio como resultado síntomas transitorios de toxicidad en todos los pacientes.²¹ Actualmente está comercializado el sistema Diprifusor para la administración de propofol, y es previsible un aumento de estas nuevas tecnologías en los próximos años.

III. MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA

Está ampliamente aceptado que el método más eficaz para individualizar la dosis de fármacos con estrecho margen terapéutico es la monitorización de sus concentraciones plasmáticas. Ahora bien, existen otros motivos que justifican igualmente la monitorización de concentraciones plasmáticas de fármacos,⁹ cada uno de ellos con diferente intensidad y frecuencia, como son: identificar interacciones medicamentosas, detectar sobredosificaciones, confirmar intoxicaciones e imputar efectos secundarios agudos, valorar la eficacia biofarmacéutica y farmacológica del medicamento o vigilar el cumplimiento de la prescripción por el paciente. En definitiva, optimizar la farmacoterapia, aumentando su eficacia y disminuyendo su toxicidad, a través del diseño individualizado de regímenes de dosificación.

Cuando se utiliza la vía IV, el incumplimiento de la prescripción y los problemas de adherencia al tratamiento se traducen en errores que impiden la valoración de la respuesta al tratamiento.⁸ Además, habrá que considerar y valorar otros factores, inherentes a la propia vía administración IV, como son la acentuación de las características bicompartimentales de algunos fármacos, el mayor riesgo de toxicidad asociado a valores de C_{max}^{∞} (picos) elevados (digoxina, aminoglucósidos, etc.). En este escenario hay que considerar la situación clínica del paciente, que puede demandar una actuación rápida y eficaz, como sucede en el tratamiento del estado epiléptico (fenitoína en perfusión IV corta), prevención de extrasistolias ventriculares (lidocaína administrada mediante métodos combinados), o la sedación de pacientes con ventilación mecánica (propofol o midazolam en perfusión IV a velocidad constante).

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los fármacos descritos u otros análogos, requiere que la toma de muestras biológicas (sangre) se realice teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y las características cinéticas de los fármacos en esas precisas condiciones fisiopatológicas. Así, la situación o no del paciente, en estado estacionario respecto del fármaco que ha de monitorizarse, horario y método de administración intravenosa que se está aplicando, son determinantes para definir el **momento óptimo de extracción** (Tabla 6.6), para cada uno de los fármacos, en función del método de administración intravenosa y situación clínica del paciente.

Una aproximación al momento óptimo de toma de muestras de sangre sería distinguir los casos generales siguientes: al realizar la extracción hay que considerar el tiempo en que se inició el tratamiento IV y si se administró o no dosis de choque (D^*). En caso de que no se administrase dosis de choque, la concentración plasmática correspondiente al estado estacionario se alcanzará al cabo de 4 a 6 semividas plasmáticas. Si se trata de perfusión IV continua a velocidad constante (propofol), transcurrido dicho periodo de tiempo, una única extracción es suficiente para conocer la concentración plasmática media en el estado estacionario C_m , y a partir de su valor y la velocidad de administración calcular el aclaramiento plasmático del medicamento. De utilizarse dosis de choque (inyección IV rápida, perfusión IV corta), una extracción finalizada ésta, en el brazo contralateral, permite calcular el Vd.

Para aminoglucósidos, administrados en perfusión IV corta de 30 ó 60 minutos, con una frecuencia de dosificación mayor que su semivida biológica, se producen amplias fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas durante cada intervalo posológico. Su toxicidad potencial puede estar relacionada tanto con la concentración plasmática máxima, como con la mínima. Por lo tanto, es conveniente realizar dos extracciones en el estado estacionario, que para simplificar los cálculos, pueden hacerse coincidir con las concentraciones plasmáticas máxima y mínima si se practican, respectivamente, a los 30 minutos tras finalizar una perfusión (C_{max}^{∞}) y en el momento previo a la administración de la siguiente (C_{min}^{∞}). La administración de aminoglucósidos cada 24 horas, en dosis única diaria, en lugar de cada 8 horas, no sólo ofrece una mayor eficacia, al conseguir concentraciones plasmáticas dentro del ámbito terapéutico y valores más elevados de C_{max}^{∞} , que favorecen la penetración tisular del antibiótico

prolongándose el efecto postantibiótico, sino que disminuye el valor de C_{min}^{∞} , reduciéndose el tiempo de exposición y la acumulación del aminoglucósido en los túbulos corticales renales.²¹ En esta situación, resulta suficiente realizar una sola extracción entre las 4 y 6 horas tras el fin de la perfusión IV.

Tabla 6.6. Condiciones idóneas para la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos administrados por vía intravenosa.

Fármaco	Nº Muestras	Momento de extracción	Tiempo para el estado estacionario
Aminoglucósidos	Dos	C_{min}^{∞} : predosis C_{max}^{∞} : 30/60 min tras fin perf IV 0,5/1h	16-20 horas
Fenitoína	Una	30-60 min tras D* en perf IV corta C_{∞} : perf IV continua	7-10 días Inmediato tras D*
Lidocaína	Una	C_{∞} : 12h de perf IV continua sin D* C_{∞} : 2h si se administra D*	5-10 horas Con D*: 30-90 min
Metotrexato	Seis	4 y 5h desde inicio perf IV 10 min, 3, 12 y 24h tras fin perf IV	No se alcanza
Teofilina	Una	30 min tras D* en perf IV corta C_{∞} : perf IV continua	36-48 horas Inmediato tras D*
Vancomicina	Una	C_{min}^{∞} : predosis Opcional C_{max}^{∞} 30 min fin perf IV	20-30 horas

En la administración de fármacos en dosis múltiples mediante perfusión IV de corta duración, los distintos sistemas de administración IV utilizados influyen, de manera notable, sobre la cantidad de medicamento que realmente se administra, y por tanto sobre el valor de las concentraciones plasmáticas alcanzadas.²² Y en este sentido, tanto el valor de C_{max}^{∞} , como el tiempo de infusión (T_i), son dos de las variables utilizadas en el cálculo paramétrico y en el ajuste farmacoterapéutico individualizado. La

administración de aminoglucósidos en envases de 50 y 100 mL, proporciona valores de V_d mayores que los sistemas con jeringa acoplada, debido a una sobreestimación de la dosis administrada.²³ Así, los valores de C_{max}^{∞} , en la monitorización de tobramicina, son sustancialmente mayores cuando la misma dosis se administra, con jeringa acoplada a la bomba de infusión (15,3 $\mu\text{g/mL}$) que cuando se administra con un sistema de gravedad (12,1 $\mu\text{g/mL}$). Esta diferencia en la concentración plasmática máxima proporciona valores estimados de V_d , de 0,26 L/kg y 0,29 L/kg, respectivamente.²⁴

Del mismo modo, en el caso de la perfusión IV continua, la exactitud en la velocidad de administración (flujo) es un factor de suma importancia, especialmente en fármacos, muy potentes o con corta semivida plasmática, tales como agentes inotrópicos (epinefrina, dopamina, dobutamina, noradrenalina) y nitroprusiato sódico.²⁵ Las variaciones en la velocidad de flujo (volumen/tiempo) durante la perfusión de nitroprusiato se han relacionado con variaciones en la presión arterial. También se han descrito variaciones tanto en las concentraciones plasmáticas de epinefrina, dopamina y nitroprusiato sódico como en la respuesta farmacológica, dependiendo del tipo de jeringa y bomba utilizados.^{25, 26}

Cuando estos parámetros no se consideran, la probabilidad de realizar un ajuste posológico óptimo disminuye y, simultáneamente, se incrementa la probabilidad de realizar una interpretación sesgada de las concentraciones plasmáticas del fármaco determinado. El registrar el **tiempo desde el inicio del tratamiento intravenoso** o cambio de pauta de dosificación garantiza conocer si la extracción ha sido realizada en situación de estado estacionario, el tipo de niveles plasmáticos (medios, mínimos o máximos) y posiblemente, su índice de fluctuación. Dada la amplia variación en los valores de concentración plasmática a lo largo de las primeras dosis de choque, es absolutamente fundamental disponer de una información fiable sobre los tiempos de administración y muestreo que tienen lugar en la unidad de hospitalización." Por otra parte, la complejidad de los esquemas de administración al inicio del tratamiento y el claro ajustado de algunos fármacos a modelos bicompartimentales, requiere de programas informáticos bayesianos para la individualización posológica mediante retroalimentación de concentraciones plasmáticas y para la simulación farmacocinética consiguiente.

No considerar estas y otras situaciones semejantes, es introducir fuentes de variabilidad para la interpretación farmacocinética del resultado experimental; es decir,

añadirles al valor intrínseco que corresponde a la variabilidad residual inherente a la determinación analítica del fármaco. En consecuencia, las predicciones de ajuste individualizado de dosis se realizan con sesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llopis Salvia P, Real Soler JV, Pérez Ruixó JJ, Jiménez Torres NV. Programa de farmacoterapia secuencial centrado en ranitidina y omeprazol. *Farm Hosp* 1997;21:309-15.
2. Grasela TH. Population approaches to pharmacokinetics and risk management. En: GE Schumacher, ed. *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk: Appleton & Lange, 1995:119-41.
3. Bodenham A, Shelly MP, Lipsky GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of Dugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:347-93.
4. Salmonson T, Rane A. Clinical Pharmacokinetics in the drug regulatory process. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:173-83.
5. St Peter WL, Redic-Kill KA, Halstenson CE. Clinical Pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:169-200.
6. Turco S.J. Intravenous admixtures. En: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Easton: Mack Publishing Co., 1995: (Vol II)1549-62.
7. Sánchez Alcaráz A. Criterios farmacocinéticos en la validación de la terapia intravenosa. Ponencias XXXVIII Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. S.E.F.H. Benicasim, 1993: 123-37.
8. Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V. *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica*. Valencia: AFAHPE, 1997
9. Wagner JG. *Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist*. Lancaster: Technomic Publishing Company, 1993:41
10. Quintana Vergara B, Sánchez Alcaraz A, Jiménez Torres NV, Arnau Silla A. Farmacocinética de la lidocaína en perfusión intravenosa. *Rev AEFH* 1983;VII:265-68.
11. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-102.
12. Wagner JG. Pharmacokinetic parameters estimated from intravenous data by uniform methods and some of their uses. *J Clin Pharmacokin Biopharm* 1976;5:161-82.
13. Riddell JG, McAllister CB, Wilkinson GR, et al. A new method for constant plasma drug concentrations: application to lidocaine. *Ann Intern Med* 1984;100:25-28.
14. Wagner JG. *Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist*. Lancaster: Technomic Publishing Company, 1993:40

15. Bailey JM, A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology* 1993; 78:116-23.
 16. Schneider TW, Gaeta R, Brose W, Minto CF, Gregg KM, Shafer SL. Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:1043-50.
 17. Schneider TW, Minto CF, Gaeta R, Brose W, Shafer SL. Derivation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1994; 81:A388.
 18. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78:821-28.
 19. Fiset P, Mathers L, Engstrom R, Fitzgerald D, Brand SC, Hsu F, Shafer SL. Pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1995;83:944-55
 20. Matthews SJ. Aminoglycosides. En: GE Schumacher, ed. *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk: Appleton & Lange, 1995:237-94.
 21. Nahata CN. Intravenous infusion conditions. Implications for pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24:221-29.
 22. Pleasants RA, Sawyer WT, Williams DM, McKenne WR, Powell JR. Effect of four intravenous infusion methods on tobramycin pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1988;7:374-9.
 23. Pleasants RA, Williams DM, Waltner WE, Knowles MR. Influence of infusion method on serum tobramycin concentrations in adults with cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1990;9:541-5.
 24. Hurlbut JC, Thompson S, Reed M, et al. Influence of infusion pumps on the pharmacologic response to nitroprusside. *Crit Care Med* 1991;19:98-101.
 25. Klem SA, Farrington JM, Leff RD. Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. *Crit Care Med* 1993;21:1213-7.
 26. Capes DF, Dunster KR, Sunderland VB, McMillan D, Colditz PB, McDonald C. Fluctuations in syringe-pump infusions: Association with blood pressure variations in infants. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:1646-53.
-