

## 2.12. Farmacocinética clínica

---

M. V. CALVO

M. J. GARCÍA

J. MARTÍNEZ

M. M. FERNÁNDEZ

### 1 INTRODUCCIÓN

---

La Farmacocinética Clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinar y de un gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

Los fármacos habitualmente se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia de “acierto-error”. Este empirismo basado en la respuesta clínica o bioquímica en relación con la presencia del fármaco (como puede ser la mejoría de una infección o el control de la glucemia con insulina en un paciente diabético), no es posible en todos los casos, siendo necesarios métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente. Uno de estos métodos es la farmacocinética clínica que emergió como una nueva disciplina a finales de la década de los 60, ofreciendo una importante proyección clínica para el farmacéutico de hospital con una sólida base científica. Según G

Levy, considerado su fundador, es: “una disciplina de las ciencias de la salud que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al control terapéutico individualizado”.

Con el objetivo general de mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos, las funciones de la Farmacocinética Clínica son diversas. La primera de ellas es el diseño inicial de la posología en pacientes concretos y en función de diversos parámetros como: información sobre el perfil cinético del fármaco, objetivo terapéutico perseguido, proceso patológico tratado y variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas del paciente. El conocimiento de la farmacocinética en distintos tipos de pacientes es, pues, un requisito importante y, por ello, en esta función de la Farmacocinética Clínica adquiere cada vez mayor importancia la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos y la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiopatológicas o clínicas en poblaciones definidas de pacientes.

La segunda función de la Farmacocinética Clí-

nica corresponde al control o reajuste de la posología, cuando sea necesario, con el objetivo de individualizar la terapia, es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente. Para ello puede recurrirse al control de las concentraciones séricas del fármaco en el propio paciente (monitorización de concentraciones de fármacos) o bien a otras medidas directas o indirectas de la respuesta, como se refleja en la Figura 1. La importancia relativa de estas dos posibilidades depende del propio fármaco, de cómo pueden ser cuantificados sus efectos y de que exista o no una relación evidente entre concentraciones y efectos.

Otras funciones no tan conocidas, aunque no menos importantes, que se encuadran dentro de la Farmacocinética Clínica son:

- Detección diagnóstica, con criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas: incumplimiento, problemas de biodisponibilidad, errores de medicación, interacciones, cinética inusual o efectos farmacogenéticos.
- Consulta y asesoramiento en situaciones especiales, por ejemplo: intoxicaciones medicamentosas o empleo de técnicas de eliminación forzada.
- Análisis retrospectivo de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados.

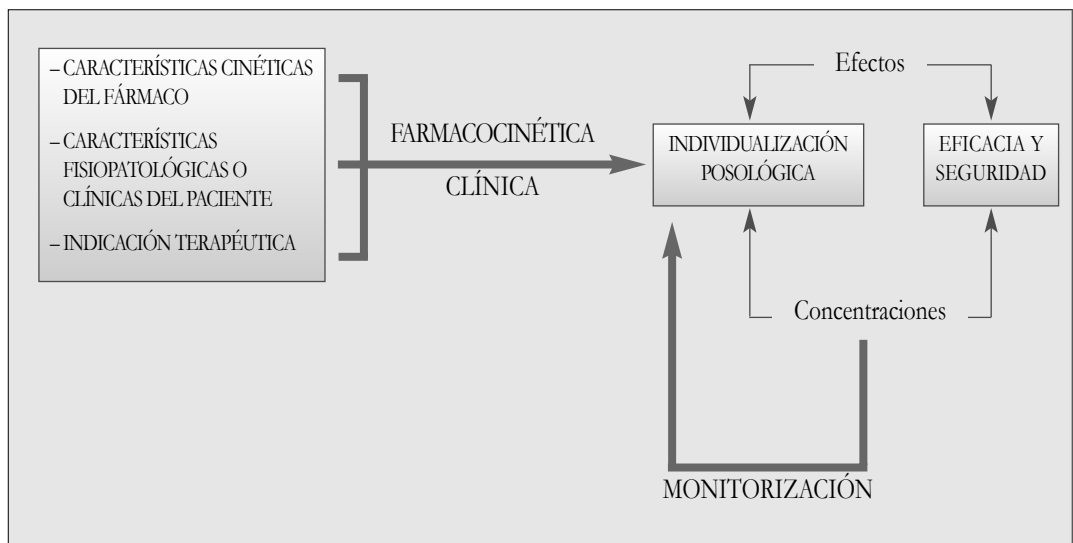
Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de la individualización posológica en función de las características fisiopatológicas del paciente, provocaremos intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios. El farmacéutico clínico, como profesional sanitario que promueve el uso efectivo y seguro de los medicamentos, consciente de los posibles problemas terapéuticos, ha incorporado la Farmacocinética Clínica en sus actividades asistenciales como una práctica rutinaria.

## 2 MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos fue propuesta por vez primera en el año 1950, aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina. Se estableció entonces, para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre concentraciones y respuesta que la existente entre dosis y respuesta y, por tanto, la posible utilización de dichas concentraciones para la optimización de los tratamientos farmacológicos.

La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios

Figura 1. Papel de la Farmacocinética Clínica en el diseño y control de la posología.



farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto, intentar conseguirla lo más rápidamente posible estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular. El objetivo final de la monitorización es, pues, encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente.

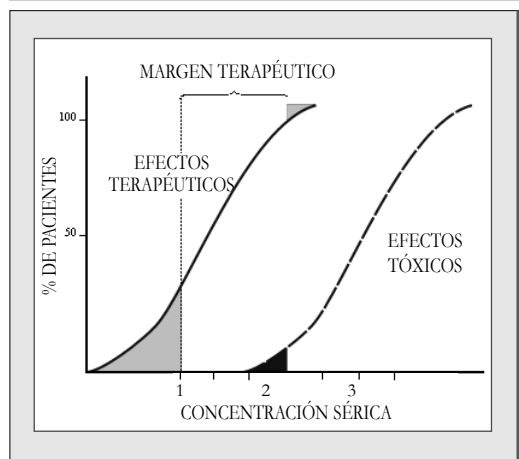
### 2.1. Margen terapéutico

Para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica es siempre necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida. Dicha relación puede presentarse de diferentes formas, aunque generalmente adopta la forma de una curva sigmoidea, de manera que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos observados hasta alcanzar un límite, por encima del cual no se consigue una mayor eficacia aunque se incrementa la concentración. La incidencia de efectos adversos también se incrementa al aumentar las concentraciones, y el perfil puede ser distinto para diferentes efectos adversos. En algunos fármacos la relación adopta la forma de campana o U invertida, de modo que al aumentar las concentraciones por encima de un cierto valor la eficacia puede disminuir e incluso desaparecer. Finalmente, es posible que las concentraciones que determinan la eficacia máxima supongan un riesgo mínimo o ausente de toxicidad.

Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes, como refleja la Figura 2. Conceptualmente, el término margen terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes, de modo que no define el perfil de la curva concentración-efectos para un paciente concreto sino para una población determinada. Por ello, alcanzar con-

centraciones dentro del margen no garantiza que la totalidad de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad, sólo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán determinados pacientes con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones aparentemente adecuadas. Además, la concentración dentro del margen que determina el efecto deseado puede variar de un paciente a otro.

Figura 2. Representación del margen terapéutico.



La relación concentración-efectos para un fármaco dado puede ser diferente dependiendo de la respuesta buscada o tipo de enfermedad y, en consecuencia, un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes para diferentes indicaciones. Además, otros factores metodológicos como técnica analítica usada o fluido biológico muestreado, o clínicos como número y características de los pacientes o tipo de terapia recibida, pueden afectar a la magnitud y reproducibilidad del margen terapéutico, como ocurre para ciclosporina. Por ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En definitiva, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular.

Es necesario recordar que el margen terapéutico no es más que un intervalo de confianza. De hecho, en los últimos años, el margen terapéutico establecido

para algunos fármacos, como aminoglucósidos, vancomicina o digoxina, ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente. Asimismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico, incorpora la denominada concentración diana, a un tiempo específico ( $C_{max}$  o  $C_{min}$ ), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco<sup>(1,2)</sup>.

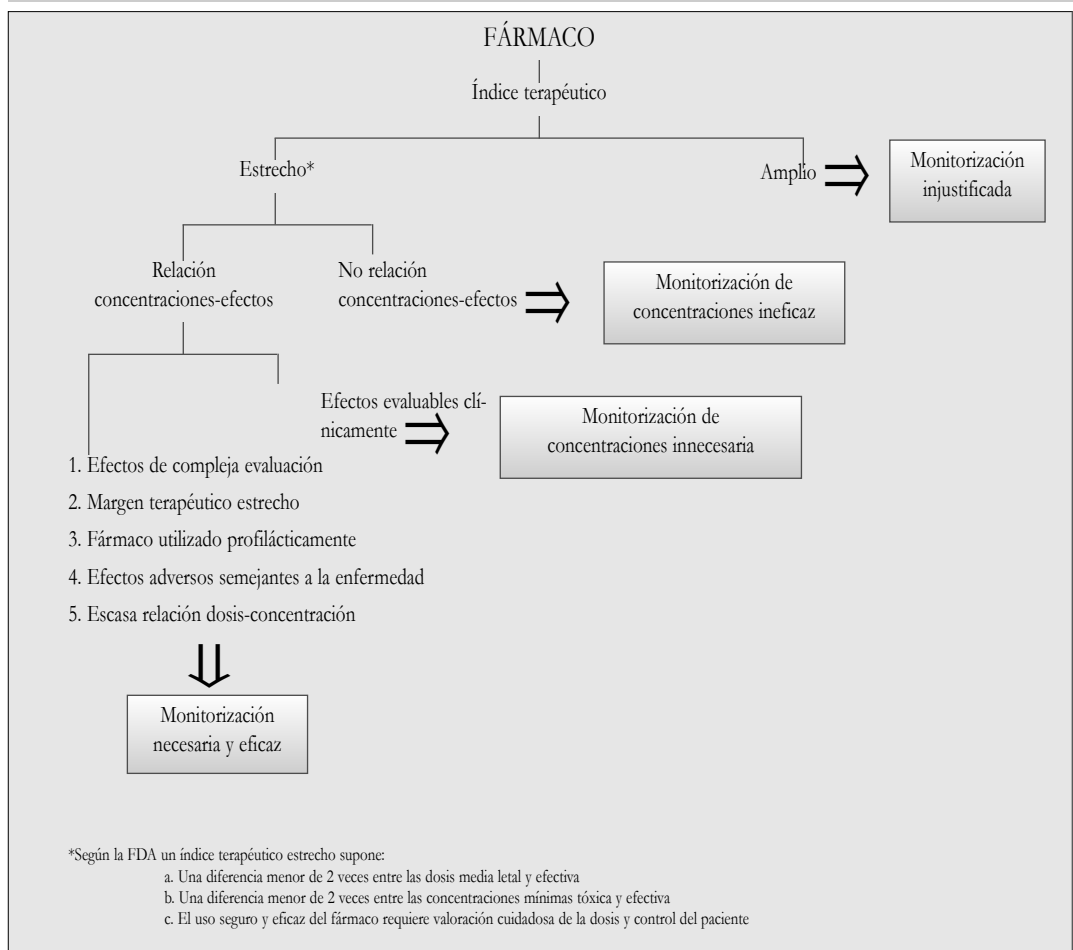
## 2.2. Justificación de la monitorización

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa de que hay una relación

entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a nivel de receptores y, por lo tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice subrogado y fiable de la respuesta al tratamiento. Es evidente, pues, que la monitorización no está justificada para todos los fármacos, como se refleja en la Figura 3.

La monitorización carece de sentido para fármacos con amplio margen de seguridad, en los que no es necesaria la individualización de la posología. Incluso existiendo la necesidad de individualizar la dosis, no parece necesario recurrir a la determinación de las concentraciones para aquellos fármacos cuyos efectos farmacológicos o eficacia terapéutica sean fáciles de medir o identificar en la práctica clínica. En este caso la utilización de criterios clínicos

Figura 3. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización.



definidos (desaparición del dolor o fiebre, etc.) o determinados parámetros o pruebas alternativas (presión arterial, diuresis, glucosa, etc.) pueden ser intrínsecamente mejores que el dato de concentración para optimizar la terapia. La monitorización, obviamente, tampoco es aplicable cuando las concentraciones del fármaco no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de efectos farmacológicos, lo que, por ejemplo, ocurre para fármacos con efectos irreversibles (citotóxicos) o que se manifiestan con retraso (por ejemplo, inhibidores enzimáticos).

La necesidad de monitorizar está claramente justificada en los siguientes casos:

- *Fármacos con un índice terapéutico pequeño.* Cuando las dosis necesarias para lograr la eficacia terapéutica de un fármaco son muy próximas a las que determinan efectos tóxicos serios, la individualización de la dosis en función de la respuesta observada en los pacientes es difícil, ya que el incremento paulatino en la dosis hasta lograr el efecto deseado compromete la seguridad e incluso la eficacia de la terapia. Así, no parece lógico usar la aparición de efectos adversos como guía de dosificación, sino que dichos efectos deben prevenirse, especialmente cuanto mayor sea su gravedad (por ejemplo: arritmias con procainamida o convulsiones con teofilina. Por otro lado, si existe la necesidad de asegurar la eficacia por la gravedad de la patología (infección grave, arritmias) no parece justificado el uso de dosis bajas para evitar la toxicidad. En todos estos casos, el dato o datos de concentraciones, especialmente si son concordantes con la sintomatología observada, aumentan la seguridad del clínico en la toma de decisiones tales como aumentar o disminuir la dosis, suspender o retirar la medicación o modificar el tratamiento.
- *Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad.* Para fármacos que se usan con fines profilácticos (por ejemplo: prevención de crisis asmáticas con teofilina, prevención de convulsiones febriles con fenobarbital o profilaxis de los trastornos bipolares con litio), o bien, cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de un síntoma (por ejemplo, desaparición de crisis epilépticas, desaparición de síntomas de rechazo en un trasplante) no existe, en ambas situaciones, una medida adecuada de la eficacia del tratamiento hasta que ha transcurrido un tiempo considerable. En

otros casos, la dificultad reside en que la valoración clínica es compleja y/o muy lenta (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o depresión), o bien, los efectos tóxicos son muy inespecíficos (por ejemplo, náuseas y vómitos pueden ser debidos a una gastritis o a una intoxicación por teofilina o digoxina) o, por el contrario, muy similares a los síntomas de la propia enfermedad (por ejemplo, arritmias con digoxina, convulsiones con fenitoína).

- *Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.* Para estos fármacos las características de absorción, distribución y eliminación son muy diferentes de un individuo a otro y, en consecuencia, las concentraciones alcanzadas tras la administración de una determinada dosis son difíciles de predecir. Estas diferencias interindividuales son debidas a los numerosos factores que influyen en la farmacocinética. Para este tipo de fármacos, la determinación de las concentraciones en cada individuo y la aplicación de principios farmacocinéticos permite detectar y controlar la mayor parte de esta variabilidad, tanto interindividual como intraindividual.
- *Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta.* La determinación de las concentraciones de un fármaco sólo tiene razón de ser si existe una relación cuantitativa y previsible entre dichas concentraciones y los efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como tóxicos, ya que sólo entonces el dato o datos de concentraciones sirven de referencia para individualizar la posología, para valorar si determinados síntomas son indicativos o no de toxicidad o ineficacia, y como guía en la optimización del tratamiento. Cuanto peor sea la relación existente entre dosis administrada y concentraciones alcanzadas, y mejor la relación concentración-respuesta, tanto más útil y justificada está la monitorización de fármacos.

### 2.3. Programación del régimen posológico

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil, tanto farmacocinético como farmacodinámico, del medicamento. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever siendo posible obtener

efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes. Los posibles factores que condicionan esta variabilidad en la respuesta, que presenta un doble componente farmacocinético y farmacodinámico, y que justifican la necesidad de individualizar los tratamientos farmacológicos adaptándolos a las características de cada paciente, se resumen en la Tabla 1.

Distintas situaciones fisiopatológicas (por ejemplo, la edad o la insuficiencia renal) determinan modificaciones farmacocinéticas y, en ocasiones farmacodiná-

micas, tan significativas que justifican desde hace décadas los distintos esquemas posológicos utilizados en este tipo de pacientes. De igual modo, las variaciones genéticas o las interacciones por administración concurrente de varios fármacos explican muchas de las diferencias observadas en la respuesta. A veces el paciente muestra una respuesta anómala debida a otros factores como la no adherencia al tratamiento, determinados hábitos como el tabaco o las drogas, la ingestión de ciertos alimentos o bebidas, e incluso a problemas relacionados con la formulación o vía de administración utilizadas.

La selección del régimen posológico inicial para un paciente concreto puede efectuarse de forma empírica de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio del médico, o bien, de acuerdo a diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos, como se refleja en la Tabla 2.

Los métodos de dosificación a priori utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de las patologías que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos, y son los más habituales para la individualización inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pediátricos u oncológicos. La farmacocinética poblacional ha supuesto, en este sentido, un notable avance al permitir identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes que explican la variabilidad farmacocinética interindividual, lo que aumenta significativamente su capacidad de predicción y permite el desarrollo de criterios de dosificación iniciales específicos para diversas poblaciones y fármacos concretos, por ejemplo, vancomicina en neonatos.

**Tabla 1. Posibles causas de variabilidad en la respuesta a los medicamentos.**

#### **Dependientes del paciente**

- Adherencia al tratamiento
- Edad
- Herencia genética
- Fisiopatología: insuficiencia renal, hepática, cardíaca, embarazo, obesidad...
- Sexo
- Estado nutricional/dieta
- Otros: ritmos circadianos, hábitos de vida (ej., tabaco, alcohol...)

#### **Dependientes del medicamento**

- Formulación
- Vía de administración
- Interacciones
- Variaciones farmacocinéticas (ej.: metabolismo)
- Variaciones farmacodinámicas (ej.: tolerancia)

**Tabla 2. Diseño farmacocinético de regímenes posológicos.**

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
"A priori"	Valores medios de parámetros cinéticos y característicos somatométricos de los pacientes. (ej.: peso, superficie, creatinina...)	– Cálculo de Dosis/Intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas – Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población y fármaco concretos	– Nomogramas específicos – Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente en cada paciente a partir de concentraciones séricas.	– Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales	– Programas informáticos

Un segundo grupo de métodos, denominados de control adaptado, se basan en utilizar en el ajuste de la dosis los valores de concentraciones séricas o de parámetros farmacocinéticos obtenidos, en condiciones prefijadas, en el paciente individual. Entre ellos se encuentran los métodos bayesianos cuya particularidad reside en una adecuada combinación de información farmacocinética, individual y poblacional, para el cálculo de la posología correcta.

### 3 FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS QUE MODIFICAN LA FARMACOCINÉTICA

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas. Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de individualización posológica en función de estas características, provocaremos intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios, por otra parte evitables.

#### 3.1. Factores fisiológicos

##### 3.1.1. Edad

###### Pediatría

La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que implican importantes alteraciones en la farmacocinética y en la posología. Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, ésta se subdivide habitualmente en los siguientes subgrupos: prematuros (edad gestacional < 36 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional > 36 semanas), neonatos (edad postnatal, 0-1 mes), lactantes (1-2 meses), niños (1-12 años), adolescentes (12-18 años).

Durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad. En este periodo se produce un incremento del pH gástrico, lo que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se encuentra aumentado en los niños recién nacidos y en los neonatos. Los niños tienen, así mismo, reducida la secreción biliar lo que dificulta

la absorción de sustancias liposolubles como la vitamina E. La absorción percutánea suele estar incrementada por una mayor permeabilidad, unida a un menor espesor de la piel<sup>(3)</sup>.

Las alteraciones en los procesos de distribución afectan al conjunto de la población pediátrica, pero muy especialmente a los niños recién nacidos y prematuros. Estos cambios suelen relacionarse con los cambios en la composición corporal. Los niños recién nacidos presentan un incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular acompañado de una disminución en el agua intracelular. Esto supone un incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente los fármacos hidrosolubles y en niños prematuros. Así por ejemplo, los antibióticos aminoglucósidos presentan coeficientes de distribución en adultos entre 0,2 y 0,3 l/kg, que se incrementan a valores de 0,3-0,4 l/kg en niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, de 0,4-0,6 l/kg en recién nacidos a término y >0,6 l/kg en niños prematuros de muy baja edad gestacional. Por otra parte, los niños recién nacidos se caracterizan por una reducción del porcentaje de albúmina que, unido a una mayor presencia de sustancias desplazantes como la bilirrubina o los ácidos grasos libres, justifica una reducción en el porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con el consiguiente incremento en el volumen aparente de distribución<sup>(4)</sup>. El incremento en la permeabilidad de las membranas en la población pediátrica contribuye también al incremento en el volumen aparente de distribución.

En relación con el metabolismo, los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto pero reducidos, incrementándose con la edad. La capacidad del sistema citocromo P-450, responsable de las reacciones metabólicas oxidativas, se encuentra entre el 20 y el 70% de los valores de adultos, incrementándose con la edad fetal y postnatal. Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico suelen ser las más afectadas en el recién nacido, sin embargo la demetilación así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares al adulto. La excreción renal se encuentra también disminuida en los niños recién nacidos debido a la inmadurez en la filtración glomerular y en la secreción tubular. La filtración glomerular se encuentra notablemente reducida en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas, incrementándose proporcionalmente con la edad postconcepcional y

alcanzando valores cercanos a los adultos a los 6 meses de edad. La secreción tubular también se encuentra disminuida al nacer, incrementándose durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce aproximadamente a los 3 años de edad<sup>(5,6,7)</sup>.

Fármacos que se eliminan preferentemente a través del riñón como los antibióticos aminoglucósidos o la digoxina, experimentan una disminución de su aclaramiento renal en niños recién nacidos y en neonatos en relación con los adultos<sup>(8,9)</sup>.

### Geriatría

La disminución de la natalidad y el incremento en la esperanza de vida han aumentado significativamente la población geriátrica, que en los países desarrollados representa ya más del 15% de la población. La población geriátrica se caracteriza por un deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que adquieren un especial interés considerando la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes.

Variables como la capacidad vital, capacidad respiratoria, flujo renal o filtración glomerular, experimentan un progresivo descenso desde los 30-40 años de edad, y se hace particularmente significativo a partir de los 60-65 años, edad considerada como punto de corte para la población geriátrica.

Estos individuos suelen presentar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas portadores, reducción de la superficie absorbente y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a una disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de numerosos fármacos, aunque no suele tener una gran trascendencia clínica.

Por otra parte, los ancianos presentan cambios fisiológicos que pueden afectar a los procesos de distribución tisular de los fármacos. Como consecuencia de la edad se produce una disminución de la masa muscular y ósea, del agua intracelular y de la permeabilidad de las membranas, y un incremento en el porcentaje de tejido adiposo. Paralelamente, presentan una reducción del gasto cardíaco con hipoperfusión sanguínea de los tejidos. Estos cambios inducen alteraciones en el volumen aparente de distribución, que depende del grado de liposolubilidad del fármaco<sup>(10)</sup>.

En pacientes geriátricos las proteínas totales no se modifican con respecto a los adultos pero sí la pro-

porción de las diferentes proteínas, disminuyendo la albúmina y manteniéndose los niveles de la  $\alpha$ 1-gluco-proteína ácida. Estos cambios afectan especialmente a fármacos con elevada unión a proteínas y bajo volumen aparente de distribución, como salicilatos y warfarin. Todas estas modificaciones pueden afectar al volumen aparente de distribución de forma diferente. Así, fármacos como diazepam o vancomicina incrementan su volumen aparente de distribución, mientras que en otros como paracetamol, antipirina o morfina se produce una reducción en el volumen aparente de distribución. Teofilina o ceftriaxona, sin embargo, no experimentan modificaciones en el volumen aparente de distribución en pacientes geriátricos.

Los ancianos tienen también disminuida su función hepática y renal. Se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta una reducción del 40%. La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone un aumento en la variabilidad interindividual del aclaramiento hepático. Las reacciones metabólicas presistémicas, o de Fase I, se encuentran más afectadas que las reacciones de conjugación o de Fase II. Los individuos de edad avanzada presentan, asimismo, una disminución de la masa renal, del flujo renal y de la filtración glomerular lo que contribuye a una reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Esta disminución de la funcionalidad renal se refleja en una disminución del aclaramiento de creatinina. Sin embargo, la creatinina sérica apenas se encuentra incrementada, puesto que la reducción en la excreción renal de creatinina se ve compensada por una disminución en su producción, debido a la pérdida de masa muscular que presentan los ancianos<sup>(11)</sup>.

En pacientes geriátricos también se producen alteraciones farmacocinéticas como consecuencia de patologías concomitantes o de interacciones inducidas por la politerapia, frecuente en este tipo de pacientes. También se han descrito en el anciano alteraciones farmacodinámicas con cambios de respuesta<sup>(12)</sup>.

Aunque se han propuesto algunas fórmulas generales que permiten la corrección posológica dependiendo de la edad del paciente, no existen criterios específicos de dosificación en pacientes geriátricos. Cuando se utilizan fármacos con escaso margen terapéutico, la monitorización de los niveles séricos y la individualización farmacocinética y posológica suele ser una buena práctica en este tipo de pacientes<sup>(13)</sup>.



### 3.1.2. *Peso*

La obesidad constituye un serio problema de salud en los países desarrollados, en los que se ha observado una alta prevalencia de esta patología en edades comprendidas entre 30 y 65 años.

Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresiones, etc. Por otra parte estos pacientes experimentan importantes alteraciones fisiológicas que producen alteraciones farmacocinéticas, especialmente a nivel de distribución, que obligan a realizar reajustes posológicos para muchos fármacos.

La obesidad supone un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua. Paralelamente estos individuos presentan un aumento en el tamaño de los órganos, en el gasto cardíaco y en el volumen total de sangre, en la filtración glomerular y en la actividad enzimática de los hepatocitos.

La distribución de los fármacos en pacientes obesos está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución de fármacos cuestiona la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. En fármacos con elevado volumen aparente de distribución, como la digoxina, apenas se incrementa el volumen de distribución total en obesos y la predicción del volumen se realiza en base al peso corporal ideal<sup>(14)</sup>. Fármacos polares como antibióticos aminoglucósidos, cuya distribución está limitada al fluido extracelular, experimentan un moderado incremento en su volumen aparente de distribución, que no es proporcional al aumento en el peso total, como consecuencia del aumento en el fluido extracelular de la grasa que también se produce en los obesos. En estos fármacos se recurre a la utilización de un peso alternativo en la predicción del volumen aparente de distribución denominado "Peso de dosificación". En otros fármacos más apolares como la vancomicina, el incremento en el volumen aparente de distribución es proporcional al peso corporal total, y en fármacos altamente liposolubles como el diazepam, verapamilo o lidocaína el incremento en el volumen aparente de distribución es notablemente superior al incremento de peso. La unión a proteínas en obesos no se modifica en fármacos que se unen preferentemente a la albúmina, sin embargo se incrementa en fármacos que se unen a la  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida, debido a la mayor concentración de esta proteína en

individuos obesos.

Como se ha comentado, en algunos fármacos polares como antibióticos aminoglucósidos o teofilina se recurre a la utilización del llamado "Peso de dosificación" (PD) que toma como base el peso corporal ideal del individuo (PCI) y utiliza un factor de corrección denominado "Factor Adiposo" (FA). El Peso de dosificación se calcula en base a la siguiente expresión:

$$PD = PCI + (FA/100) * (PCT - PCI)$$

Siendo PCT el peso corporal total de individuo. El factor adiposo es específico para cada fármaco y suele utilizarse un valor estandar, siendo, por ejemplo, del 40% para aminoglucósidos y del 50% para teofilina.

La eliminación de fármacos en los obesos es variable<sup>(15,16)</sup>. Como consecuencia de la obesidad, se produce un incremento en el peso del hígado y riñón y un aumento en el flujo sanguíneo hepático y renal. Asimismo se produce un incremento de la actividad de algunos sistemas enzimáticos, como glucuronación y sulfonación. Todo ello se traduce en un incremento en los aclaramientos renal y hepático de diversos fármacos<sup>(17)</sup>. El aclaramiento renal de aminoglucósidos y cimetidina incrementa significativamente. El aclaramiento metabólico de fármacos que experimentan reacciones de biotransformación de fase I como antipirina, fenitoína o cafeína no se modifica en obesos, sin embargo se incrementa para fármacos como ibuprofeno o prednisolona. En fármacos como lorazepam, que experimentan reacciones de Fase II como la glucuronación, no incrementa su aclaramiento metabólico en obesos, sin embargo el oxazepam, que también experimenta reacciones de glucuronación, incrementa su aclaramiento hepático. En fármacos como el propranolol el aclaramiento de eliminación se reduce en pacientes obesos.

La dosificación de fármacos en pacientes obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen aparente de distribución, utilizando el peso corporal ideal, total o de dosificación, según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco<sup>(18)</sup>.

### 3.1.3. *Embarazo*

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética. Estos cambios pueden condicionar la dosificación, no sólo en la madre sino también a nivel fetal<sup>(19,20)</sup>. La in-

formación farmacocinética disponible durante el embarazo es limitada, debido a la dificultad de realizar estudios en esta población. Por otra parte, la farmacocinética puede variar significativamente entre el primer y el noveno mes de gestación<sup>(21,22,23)</sup>.

Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y en el porcentaje de tejido adiposo. También se produce un incremento del volumen plasmático y del agua corporal total. Paralelamente, se produce una reducción en el contenido de albúmina y un incremento en los ácidos grasos libres. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. Por otra parte, se produce un incremento en el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a un aumento en el aclaramiento renal.

### 3.1.4. Factores genéticos

El polimorfismo en las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, regulado genéticamente, constituye uno de los factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la farmacocinética. Se han descrito enzimas polimórficas para diferentes reacciones metabólicas del tipo de la hidroxilación, N-acetilación, etc.

Los fenómenos de polimorfismo genético condicionan la existencia de individuos "metabolizadores rápidos" y "metabolizadores lentos", cuya proporción varía para los distintos grupos étnicos<sup>(24)</sup>. Estas diferencias implican en la práctica diferencias en la capacidad de biotransformación de los individuos, que pueden tener importantes consecuencias terapéuticas cuando la enzima polimórfica afecta a las principales rutas de biotransformación de los fármacos<sup>(25,26)</sup>. El polimorfismo genético tiene importantes implicaciones posológicas, ya que la dosificación de los fármacos que presentan esta problemática debe de ajustarse dependiendo del tipo de metabolizador<sup>(27,28)</sup>. Fármacos como imipramina, nortriptilina, codeína, warfarina, fenitoína o isoniazida, entre otros, presentan polimorfismo genético en su metabolismo, con posibles implicaciones terapéuticas<sup>(29)</sup>.

## 3.2. Factores patológicos

### 3.2.1. Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática se produce por causas diversas como hepatitis, intoxicaciones o alcoholismo,

produciéndose daño celular, respuesta inflamatoria y desorganización de la estructura hepática, que pueden afectar a las numerosas funciones del hígado y muy especialmente a su capacidad de biotransformación.

La pérdida de la funcionalidad del hígado se puede evaluar a través del uso de marcadores hepáticos. Así, marcadores de alta extracción hepática como la galactosa, reflejan cambios en el flujo sanguíneo, marcadores de baja extracción hepática como la antipirina, reflejan cambios en la actividad enzimática de los hepatocitos y marcadores específicos como el paracetamol reflejan cambios en los mecanismos de conjugación.

La cirrosis produce una reducción en el vaciamiento gástrico y colestasis biliar con disminución en la secreción biliar, afectando negativamente a la absorción de fármacos liposolubles. La insuficiencia hepática puede producir un aumento en la biodisponibilidad oral de algunos fármacos, por disminución del efecto de primer paso debido al déficit en la actividad enzimática o a la reducción del flujo portal<sup>(30)</sup>.

La distribución de fármacos suele estar incrementada en pacientes con insuficiencia hepática, especialmente en fármacos que se unen apreciablemente a las proteínas plasmáticas, dada la reducción de la albúmina y de la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida que aparece en este tipo de pacientes. Los pacientes que desarrollan ascitis presentan, así mismo, un incremento en el volumen aparente de distribución de numerosos fármacos, por aumento del fluido extracelular<sup>(31)</sup>.

La insuficiencia hepática altera el flujo sanguíneo hepático, la actividad enzimática y la unión a proteínas, que son los tres factores que inciden en el aclaramiento hepático de los fármacos, si bien la influencia de cada uno de estos factores en el aclaramiento está condicionada por el grado de extracción hepática del fármaco.

Considerando que en pacientes con insuficiencia hepática existe una tendencia al incremento en el volumen de distribución y a una reducción en su aclaramiento de eliminación, la vida media de muchos fármacos incrementa<sup>(32,33)</sup>.

Resulta difícil dosificar con carácter general los fármacos en estos pacientes, debido a la variabilidad interindividual, aunque existen algunas normas de corrección de la posología<sup>(34)</sup>. Así, por ejemplo, en fármacos con alta extracción hepática hay que reducir las dosis entre el 10 y el 50%, dependiendo de la vía de administración. El aclaramiento de teofilina se reduce

en un 50% en pacientes con cirrosis hepática en comparación con adultos con función hepática normal. En consecuencia, en este tipo de pacientes las dosis iniciales de teofilina se reducen en un 50%.

### 3.2.2. *Insuficiencia cardíaca*

La insuficiencia cardíaca constituye un síndrome caracterizado por síntomas de gasto cardíaco reducido y elevada congestión del corazón, como consecuencia, la circulación no es suficiente para liberar oxígeno y nutrientes a una velocidad compatible con los requerimientos de los tejidos. Entre las causas que la provocan merecen destacarse el infarto y cardiopatías diversas, constituyendo un síndrome relativamente frecuente en pacientes geriátricos.

La reducción del gasto cardíaco que se produce en estos pacientes implica una disminución en la perfusión sanguínea de diferentes órganos y tejidos, con importantes implicaciones farmacocinéticas<sup>(35,36)</sup>.

La insuficiencia cardíaca provoca una disminución del vaciado gástrico, congestión y edema intestinal, que reducen la absorción oral de algunos fármacos. La absorción intramuscular también se encuentra afectada en estos pacientes, por reducción del flujo sanguíneo local. Por otra parte, la hipoperfusión hepática que se produce incrementa la biodisponibilidad de fármacos con alta extracción hepática, por reducción en el efecto de primer paso hepático.

Debido a la vasoconstricción periférica se produce una reducción en el volumen de distribución del compartimento vascular, incrementando el volumen aparente de distribución del compartimento periférico debido a un incremento del fluido intersticial. Así, por ejemplo, el volumen aparente de distribución del compartimento central de lidocaína se reduce en un 40 a 50% en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El aclaramiento hepático y renal de fármacos se reduce en estos pacientes debido a la hipoperfusión del hígado y del riñón.

La reducción en los aclaramientos hepático y renal, así como la reducción en el aclaramiento de eliminación, obliga a reducir la dosis de algunos fármacos en este tipo de pacientes. Así, por ejemplo, para alcanzar concentraciones terapéuticas, la velocidad de infusión de lidocaína debe reducirse significativamente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

### 3.2.3. *Insuficiencia renal*

El riñón constituye un órgano fundamental, entre cuyas funciones está la de regular los fluidos corporales y el balance electrolítico, así como la eliminación de sustancias endógenas y exógenas como los fármacos.

La pérdida de la funcionalidad renal, o insuficiencia renal, se debe a causas diversas, entre las que se pueden citar patologías como la hipertensión, pielonefritis o diabetes mellitus, sustancias nefrotóxicas como algunos fármacos, hipovolemia o ciertas reacciones de hipersensibilidad con base inmunológica.

La insuficiencia renal constituye una de las patologías que mejor pueden cuantificarse evaluando la tasa de filtración glomerular a través del aclaramiento de creatinina, que constituye una forma habitual de evaluar el grado de funcionamiento renal. El inconveniente de este método radica en que en muchas enfermedades renales, la pérdida de la capacidad de filtración glomerular y de la excreción renal no son proporcionales.

Aunque el aclaramiento de creatinina puede medirse experimentalmente, en la práctica suele estimarse a partir del valor de creatinina sérica y determinadas variables demográficas como la edad, peso o superficie corporal, utilizando fórmulas diversas, siendo la más difundida la de Cockcroft y Gault. Dependiendo del valor que adopta el aclaramiento de creatinina se establecen diferentes grados de función renal: normal ( $>80$  ml/min), ligeramente reducida (50-80 ml/min), intermedia (30-50 ml/min), moderada (10-30 ml/min), severa o terminal ( $<10$  ml/min).

La insuficiencia renal produce un incremento en el pH y una disminución el tiempo de vaciamiento gástrico, que pueden afectar a la absorción de electrolitos débiles. También se ha descrito reducción de los sistemas portadores. Fármacos como el propranolol aumentan su biodisponibilidad en este tipo de pacientes, por disminución en el efecto de primer paso.

Los cambios en la distribución de fármacos producidos por la insuficiencia renal se deben a la formación de edemas y a los fenómenos de desplazamiento en la unión a las proteínas plasmáticas. Estos pacientes experimentan una reducción en la cantidad de albúmina que, unido al incremento en la concentración de sustancias desplazantes como los ácidos grasos, contribuye a un incremento en la concentración libre de algunos fármacos, con cambios en el volumen aparente de distribución. En la

práctica, el volumen de distribución cambia para muchos fármacos. Sin embargo, muchos métodos de corrección de la posología en este tipo de pacientes no consideran estas alteraciones en el volumen de distribución.

Los procesos de biotransformación hepática también pueden alterarse en estos pacientes, ya que algunos metabolitos endógenos como la urea pueden producir inhibición de diversos sistemas metabólicos. Por otra parte, los metabolitos polares producidos se acumulan durante la insuficiencia renal, lo que en algunos casos puede justificar una potencial toxicidad.

La insuficiencia renal afecta directamente a la funcionalidad de la nefrona, modificando tanto la filtración glomerular como la secreción tubular. La disminución en la excreción renal de los fármacos es proporcional al descenso en la función renal, expresada como aclaramiento de creatinina. Para muchos fármacos con excreción total o parcial a través del riñón, como antibióticos aminoglucósidos, digoxina, etc., se han establecido correlaciones, habitualmente lineales, entre su aclaramiento plasmático y la funcionalidad renal expresada mediante el aclaramiento de creatinina. Este tipo de correlaciones permite predecir el cambio en la eliminación del fármaco en base a la funcionalidad renal del paciente, y son muy útiles para programar y corregir la posología en este tipo de pacientes<sup>(37,38,39,40)</sup>.

### 3.2.4. Otras patologías

Existen diversas patologías que, en mayor o menor medida, pueden afectar a la farmacocinética de diversos fármacos modificando procesos de absorción, distribución o eliminación, entre las que pueden destacarse los procesos neoplásicos y la fibrosis quística.

Los pacientes neoplásicos incluyen tanto los afectados de tumores sólidos en fases avanzadas, como los que sufren neoplasias hematológicas. En ambos tipos de pacientes se han descrito modificaciones en la farmacocinética que afectan fundamentalmente al volumen aparente de distribución, aunque también se han descrito cambios en el aclaramiento de eliminación. Muchos de estos pacientes experimentan hipoalbuminemia que justifica la formación de edemas, así como cambios en la unión a proteínas que provocan un incremento en el volumen aparente de distribución. Así, por ejemplo, en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con amicacina se han descrito incrementos en el volumen aparente de distribución, especialmente en pacientes con hipoalbuminemia, e

incremento en el aclaramiento de eliminación en pacientes con leucemia mielooblástica aguda<sup>(41)</sup>.

La fibrosis quística constituye una enfermedad de origen genético que supone la causa principal de enfermedades respiratorias en niños. Estos pacientes se caracterizan por un estado hipermetabólico que produce alteraciones en la distribución y eliminación de los fármacos. Así, fármacos como los antibióticos aminoglucósidos o la teofilina, entre otros, experimentan cambios en su farmacocinética en este tipo de pacientes.

Los pacientes críticos, como los ingresados en cuidados intensivos o en unidades de quemados, experimentan cambios fisiológicos muy rápidos en el tiempo que inducen modificaciones muy significativas en la farmacocinética de numerosos fármacos. Estas alteraciones farmacocinéticas están sometidas, a su vez, a una gran variabilidad inter e intraindividual<sup>(42,43,44)</sup>.

### 3.3. Factores clínicos

Las técnicas depurativas extra e intracorpóreas como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la hemodiafiltración o la hemoperfusión, utilizadas tanto para el tratamiento de la insuficiencia renal como en situaciones de intoxicación, incrementan la eliminación de los fármacos. Estas situaciones complican los esquemas posológicos, al coexistir de forma intermitente periodos interdialíticos, donde el comportamiento cinético se corresponde con la situación fisiopatológica del paciente (ej.: insuficiencia renal) y periodos de diálisis, donde la eliminación forzada contribuye a alteraciones en los niveles de fármaco en el organismo<sup>(45)</sup>.

Otras situaciones clínicas como la cirugía mayor, la ventilación mecánica o la politerapia, entre otras, son causas frecuentes de variabilidad farmacocinética<sup>(46)</sup>.

Las interacciones de fármacos constituyen uno de los factores clínicos con mayor implicación en la farmacocinética por la frecuencia con la que se recurre a la politerapia, especialmente en ciertas poblaciones de pacientes como geriátricos o pacientes hospitalizados. Las interacciones con base farmacocinética son muy numerosas y afectan a los diferentes procesos de A.D.M.E., teniendo en muchas ocasiones una importante trascendencia clínica. Hay algunos fármacos que se caracterizan por presentar numerosas interacciones. Por su trascendencia clínica pueden destacarse, entre otras, la interacción entre digoxina y antiarrítmicos.

cos como quinidina que se traduce en incrementos de hasta 2 y 3 veces de los niveles séricos de digoxina, la disminución del aclaramiento metabólico de teofilina en presencia de cimetidina, o el incremento en las concentraciones plasmáticas de fenobarbital en presencia de otros antiepilépticos como valproato o fenitoína debido a un mecanismo de inhibición enzimática.

Determinados hábitos de vida como el alcohol, el ejercicio, el tabaco, o el alcoholismo crónico pueden afectar a la farmacocinética. Así por ejemplo, los individuos fumadores se caracterizan por un significativo incremento en el aclaramiento de teofilina que supone aumentar la dosis de teofilina para alcanzar niveles séricos del fármaco dentro del margen terapéutico.

#### 4 METODOLOGÍA DE LA MONITORIZACIÓN

La monitorización de concentraciones séricas de fármacos, tal y como debe ser entendida, consta de dos etapas: determinación de las concentraciones séricas e interpretación de las mismas. La fiabilidad de esta estrategia depende, en primer lugar de la calidad y fiabilidad de la información obtenida y, en segundo lugar, pero no menos importante, de la adecuada utilización de criterios farmacocinéticos.

La interpretación de los resultados analíticos constituye la parte más importante de la monitorización y requiere el conocimiento de datos clínicos, tiempos precisos de recogida de las muestras, tratamientos concomitantes, y disponer de un margen terapéutico o concentración diana previamente definidos, adaptados a la población a la cual pertenece el paciente. La aplicación sobre esta información de los conceptos de Farmacocinética Clínica constituye el paso posterior que permite la predicción de una dosis eficiente y la programación de unas pautas de dosificación adecuadas, utilizando un número de muestras de sangre limitado y generalmente un algoritmo de estimación bayesiana, asequible y disponible a través de software comercial para algunos fármacos en diferentes poblaciones de referencia<sup>(47)</sup>.

Actualmente la monitorización se considera una intervención individualizada que tiene como objetivo conseguir la mejor relación beneficio/riesgo en el contexto clínico del paciente y las circunstancias que lo rodean. Las aportaciones más recientes apli-

cables a esta estrategia han sido la caracterización de la farmacocinética de poblaciones, la definición de concentraciones diana para algunos fármacos y los ensayos clínicos randomizados y controlados por las concentraciones de fármaco<sup>(48)</sup>.

#### 4.1. Tiempos de muestreo

La selección apropiada de los tiempos de extracción de muestras resulta de gran importancia, ya que tiempos inapropiados no sólo constituyen un inconveniente para el paciente y ocasionan un gasto innecesario, sino que pueden condicionar las pautas de dosificación dando lugar a resultados de tratamiento indeseables, como la ausencia de eficacia o la presencia de toxicidad.

El limitado número de muestras que, por razones obvias, pueden obtenerse en la práctica de la monitorización, supone la necesidad de seleccionar previamente aquellos tiempos de muestreo que permitan obtener la máxima información farmacocinética y clínica.

Ensayos clínicos realizados con el fármaco monitorizado deben sugerir o demostrar que existe una correlación entre los efectos clínicos y sus concentraciones séricas. Para que las concentraciones séricas de un fármaco puedan ser correlacionadas con la respuesta clínica y resulten útiles desde un punto de vista farmacocinético, deben ser obtenidas de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) Una vez alcanzado el equilibrio de distribución del fármaco entre la sangre y el resto de los fluidos, órganos y tejidos a los cuales tiene capacidad de acceso. Es decir, la obtención de muestras debe realizarse una vez finalizados los procesos de incorporación y distribución. Las concentraciones séricas obtenidas en fase predistributiva, además de ser más difíciles de interpretar farmacocinéticamente, no guardan relación con la respuesta clínica, ya que sólo cuando el equilibrio de distribución ha sido alcanzado las concentraciones séricas pueden constituir un índice válido de las concentraciones en el lugar de acción.
- b) En situación de estado de equilibrio estacionario, es decir cuando la administración repetida del fármaco determina que la velocidad de eliminación se iguale a la de administración, y las concentraciones se mantengan constantes o fluctúen de manera constante entre un valor máximo y

mínimo. Este tipo de concentraciones simplifican los cálculos farmacocinéticos y pueden correlacionarse mejor con la respuesta clínica observada. El tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio tras la administración del fármaco por vía endovenosa tipo bolus, perfusión o formulaciones de liberación rápida, por vía oral u otras vías, depende casi exclusivamente de la constante de velocidad de eliminación ( $K_e$ ) o vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del fármaco. A efectos prácticos se considera alcanzado cuando han transcurrido entre 3 y 5  $t_{1/2}$  (90, 95% de equilibrio, respectivamente). Sin embargo, cuando se recurre a formulaciones de liberación controlada, además de  $K_e$  influyen también la constante de velocidad de liberación del fármaco ( $K_l$ ) y la fracción biodisponible en la forma de dosificación ( $F$ ), de manera que el tiempo para alcanzar el equilibrio se incrementa cuando  $K_e$  y  $K_l$  disminuyen y  $F$  incrementa<sup>(49)</sup>.

c) El tiempo de muestreo dentro del intervalo posológico, debe corresponder con las concentraciones para las que existe una mayor correlación con la respuesta, y para las que se definió el margen terapéutico o concentración diana correspondiente. Dependiendo del fármaco ello supone la obtención de una o dos muestras, correspondientes generalmente a las concentraciones mínimas, medias o máximas dentro del intervalo posológico. Este tiempo también viene condicionado por la vía de administración del fármaco. Para fármacos administrados por vía oral, las concentraciones mínimas suelen proporcionar la información más útil, ya que a ese tiempo los procesos de absorción y distribución suelen tener una mínima influencia y además informan sobre si concentraciones eficaces han persistido a lo largo del intervalo. Para fármacos administrados por perfusión endovenosa continua, las muestras pueden ser obtenidas a cualquier tiempo dentro del intervalo, dada su constancia y estabilidad. Para fármacos administrados por vía endovenosa tipo bolus o perfusiones intermitentes, habitualmente interesan las concentraciones máximas y/o mínimas, dependiendo del fármaco monitorizado<sup>(50)</sup>.

d) El tiempo de muestreo puede depender de las razones clínicas que determinan la necesidad del análisis. Así, en el caso de sospecha de toxicidad, la muestra idealmente debe ser obtenida en el momento en que se manifiesten los síntomas tóxicos,

con independencia de otros criterios. De igual modo, la obtención de concentraciones tras la administración de la primera dosis, puede ser necesaria para asegurar la eficacia terapéutica o evitar toxicidad en un paciente de riesgo.

De acuerdo a los criterios previamente comentados, se toma la decisión de monitorizar concentraciones cerca del máximo, del mínimo o de algún tiempo intermedio dentro del intervalo de dosificación. En general las concentraciones máximas son las más difíciles de caracterizar, ya que dependen de la forma de dosificación y pueden ser alcanzadas antes de la fase postdistributiva. Las concentraciones mínimas, sin embargo, son más reproducibles y casi siempre se asume que se encuentran en la fase postdistributiva. En cualquier caso, la utilización de una u otra concentración está determinada por las evidencias, perfectamente documentadas, de que la concentración de fármaco obtenida a ese tiempo se correlaciona bien con la respuesta farmacológica y clínica. Así, por ejemplo, para los aminoglucósidos y vancomicina se han utilizado habitualmente las concentraciones máximas y mínimas, para los antiarrítmicos, litio, antidepresivos tricíclicos, carbamazepina y ácido valproico las concentraciones mínimas al final del intervalo, y para digoxina, fenitoina y fenobarbital un tiempo de muestreo próximo a la mitad del intervalo de dosificación<sup>(51)</sup>.

Para otros fármacos como inmunosupresores, antineoplásicos o algunos antibióticos, una o dos muestras no reflejan adecuadamente el grado de exposición del paciente al fármaco, prefiriéndose la estimación del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas tiempo (ABC). Para ello se utilizan diferentes estrategias de optimización de tiempos de muestreo. Una de ellas, con el fin de seleccionar el mínimo número de tiempos de muestreo y el tiempo al que han de ser obtenidos para conseguir una estimación aceptable del ABC, es el análisis de regresión múltiple paso a paso. Mediante este procedimiento estadístico se discrimina la mejor combinación de tiempos de muestreo, número de muestras y ABC (estimada a partir de un muestreo convencional)<sup>(51,52)</sup>. El inconveniente de esta estrategia, ampliamente utilizada, es que limita los tiempos de muestreo a los seleccionados inicialmente de forma empírica, que pueden no ser los más adecuados. La aplicación previa de técnicas de optimización de muestreo podría resolver este aspecto.

Las técnicas de optimización de los tiempos de muestreo, utilizadas habitualmente en los estudios de farmacocinética experimental y clínica, también pueden ser utilizados en monitorización con objeto de incrementar la exactitud y precisión de los parámetros estimados a partir de un número reducido de muestras. En este sentido una estrategia válida es la basada en el criterio de la D-optimización, que consiste en maximizar el determinante de la matriz de información de Fisher. Este criterio se encuentra disponible en algunos programas informáticos de farmacocinética (USC-PACK, NONLIN, OSPOP 1.0).

De manera general, es necesaria la selección previa de los tiempos de muestreo que garanticen y simplifiquen la interpretación farmacocinética y farmacodinámica de las concentraciones séricas de un fármaco. Dicha selección debe considerar, además de los criterios previamente comentados, las característica cinéticas del fármaco, la vía de administración y forma de dosificación utilizadas, e incluso el tipo de paciente o motivo que persigue la monitorización. No obstante, y puesto que las concentraciones de un fármaco en sangre varían en el tiempo, el factor crítico y esencial para la correcta interpretación de los resultados, es el conocimiento exacto y preciso del tiempo de obtención de las muestras en relación con la administración del fármaco.

#### 4.2. Fluidos muestreados

La utilización de las concentraciones de fármacos para optimizar los tratamientos farmacológicos, presupone obtener muestras del fluido biológico que se encuentre en equilibrio con el lugar de acción. Por ello, el fluido biológico generalmente utilizado en monitorización es plasma o suero obtenidos a partir de sangre venosa. Ya que los fármacos no se unen de forma significativa a las proteínas implicadas en la coagulación sanguínea, los términos concentración sérica y plasmática se consideran equivalentes.

Generalmente las técnicas analíticas utilizadas en monitorización cuantifican la concentración total de fármaco en suero o plasma, siendo dicha concentración la suma de las fracciones de fármaco libre y unido a proteínas. Los efectos farmacológicos se asumen condicionados sólo por la fracción libre, que es la que se encuentra en equilibrio con la fracción en tejidos y, por tanto, en el lugar de acción. En la mayor parte de los casos la fracción libre en suero es un porcentaje más o menos constante del total, de modo que la concen-

tración total es indicativa de los efectos farmacológicos esperados. Sin embargo, cuando la unión a proteínas plasmáticas se modifica por diversas causas (procesos patológicos, interacciones, saturación, etc.), la interpretación de las concentraciones totales y su utilización para la toma de decisiones terapéuticas es más problemática, especialmente para fármacos que se unen en un gran porcentaje a las proteínas. En estas situaciones, la determinación de las concentraciones de fármaco libre o el uso de otros fluidos biológicos alternativos, como la saliva, puede ser conveniente.

El desarrollo de metodologías analíticas para determinar la concentración libre permite mejorar la interpretación de las concentraciones en monitorización. Estas técnicas analíticas, aunque con mayor sensibilidad, suelen ser más complejas, están sujetas a mayor posibilidad de error y presentan un mayor coste de las determinaciones y un sustancial retraso en la emisión de resultados, por lo que no está justificado su uso sistemático. Aunque diversos fluidos biológicos (saliva, líquido cefalorraquídeo, glóbulos rojos, etc.) han sido analizados con respecto a su capacidad de estimación de concentraciones de fármaco libre, su utilidad está limitada a fármacos muy concretos y no parece ser superior a la determinación de fármaco libre en suero. La Tabla 3 recoge los fármacos habitualmente monitorizados para los cuales la determinación de las concentraciones de fármaco libre pueden tener mayor interés, así como los criterios que apoyan su utilidad. Incluso para los fármacos incluidos en esta Tabla, la determinación de las concentraciones libres estaría limitada a cierto tipo de pacientes como los que padecen una patología que modifique la fracción libre, los sometidos a terapia simultánea con fármacos capaces de desplazar el fármaco de interés de su unión a proteínas y aquellos que muestran una respuesta inesperada o anómala para una determinada concentración total.

Si no se dispone del dato de concentraciones de fármaco libre, es posible utilizar e interpretar adecuadamente las concentraciones totales en función de determinados criterios. El efecto de la alteración en el grado de unión sobre las concentraciones totales y libres puede ser anticipado considerando el tipo de aclaramiento (restrictivo o no restrictivo) que posee el fármaco, ello permite prever la necesidad o no de modificaciones en la posología. Así, para un fármaco con aclaramiento restrictivo, las concentraciones de fármaco libre en un paciente con hipoa-

Tabla 3. Fármacos para los que es importante la monitorización de concentraciones libres.

Fármaco	Variabilidad en $F_{\text{libre}}$	¿Correlación respuesta-fármaco libre mejor que para fármaco total?	Margen terapéutico de concentraciones libres
Carbamazepina	Interindividual	Escasa evidencia (toxicidad)	Si ( $< 1,7$ mg/l)
Fenitoína	Interindividual	Si (toxicidad)	Si ( $< 2,1$ mg/l)
Ac. Valproico	Intra e inter.	No	No
Disopiramida	Intra e inter.	Si (eficacia)	Si ( $> 0,6$ mg/l)
Lidocaína	Interindividual (Intra. a D. altas)	Escasa evidencia (toxicidad)	No
Quinidina	Interindividual	Escasa evidencia (eficacia)	No

Tomado de MacKichan, JJ. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Vancouver. Applied Therapeutics Inc. 1992, 5-38.

buminemia son previsiblemente normales, a pesar de que las concentraciones totales se vean disminuidas y, por tanto, no cabe esperar alteraciones en la respuesta ni en las necesidades de dosificación. Alternativamente, la capacidad de interpretación de las concentraciones totales puede ser mejorada estimando a priori, y a partir de datos bibliográficos de fracción libre, las correspondientes concentraciones de fármaco libre. Éstas posteriormente pueden ser comparadas con el margen terapéutico para concentraciones libres, el cual es determinado a partir del margen habitual de concentraciones totales multiplicado por la fracción “normal” de fármaco libre. (Ej.: si la concentración total de fenitoína en un recién nacido es 6,5 mg/l, la concentración libre puede ser estimada como  $6,5 \times 0,2 = 1,3$  mg/l, siendo 0,2 la fracción libre característica de este tipo de pacientes). Por tanto, concentraciones totales aparentemente subterapéuticas deben ser correctamente interpretadas en el contexto clínico del paciente.

La saliva es el único fluido utilizado con éxito como alternativa a la sangre en monitorización. Aunque puede presentar una buena capacidad de estimación de concentraciones de fármaco libre, su utilidad se limita a fármacos muy concretos y no parece ser superior a la determinación de fármaco libre en suero. No obstante, puede constituir una estrategia adecuada en la monitorización de pacientes pediátricos. Ejemplos de fármacos en los que la monitorización en saliva ha demostrado ser útil en clínica incluyen algunos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, primidona, etosuximida y la-

motrigina, teofilina, cafeína, digoxina, quinidina, nitracepan y algunas drogas de abuso<sup>(53)</sup>. En ocasiones su utilidad se limita a conocer el cumplimiento del régimen prescrito, como es el caso de la monitorización de indinavir en saliva<sup>(54)</sup>.

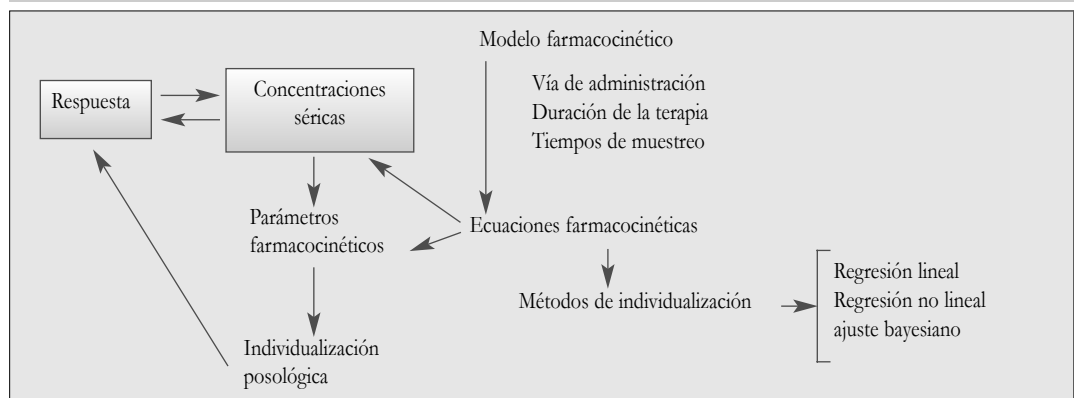
La determinación de concentración de fármacos y metabolitos en otros fluidos biológicos diferentes a la sangre y saliva, sólo excepcionalmente se utiliza en monitorización ya que resulta cara y difícil de realizar; no obstante debería considerarse en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de nuevos fármacos<sup>(55)</sup>. La sangre fetal, fluido amniótico y leche materna son útiles para determinar el grado de exposición fetal y perinatal a ciertos fármacos. Por último cabe mencionar la monitorización de fármacos en fluidos como el mucus cervical y fluido seminal, cuyas concentraciones pueden estar asociadas con modificaciones morfo-fisiológicas y efectos genotóxicos.

#### 4.3. Interpretación farmacocinética

Para la interpretación de las concentraciones determinadas es necesario utilizar un modelo farmacocinético, que simplifique el complejo sistema biológico del organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Dicho modelo permite caracterizar el comportamiento cinético básico del fármaco a nivel de distribución y eliminación, mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo en función del tiempo. Estas ecuaciones farmacocinéticas, dependientes del modelo y de las características del tratamiento recibido, permiten a su vez el cálculo de los



Figura 4. Esquema general de interpretación farmacocinética y utilización de concentraciones séricas en monitorización.



parámetros cinéticos en el individuo y, en función de los mismos y de las características farmacodinámicas, la programación o individualización de la posología, como se esquematiza en la Figura 4.

#### 4.3.1. Modelo farmacocinético

La selección del modelo farmacocinético más adecuado debe basarse en las características cinéticas inherentes al fármaco, así como en la información experimental y clínica disponible. Puesto que en monitorización el número de muestras obtenidas por paciente es limitado, es necesario recurrir a modelos cinéticos sencillos, habitualmente mono y bicompartimental.

El modelo monocompartimental considera el organismo como un sistema homogéneo, por ello la evolución temporal de las concentraciones séricas representa adecuadamente la evolución en cualquier punto del mismo. Cuando este modelo es asumido, los cálculos que permiten determinar los parámetros que describen el perfil cinético del fármaco son relativamente simples, y pueden realizarse a partir de un reducido número de datos experimentales. Además dichos parámetros permiten realizar predicciones adecuadas, tanto de las concentraciones del fármaco como de las necesidades de dosificación para un gran número de fármacos. Estos factores han determinado que el modelo monocompartimental sea el más utilizado en monitorización. Para algunos fármacos que se distribuyen ampliamente en el organismo y acceden con una menor velocidad a algunos tejidos, es preferible utilizar el modelo bicompartimental. Este modelo presenta una mayor realidad fisiológica y una

mejor capacidad predictiva para fármacos con una marcada fase de distribución, como es el caso de vancomicina. Sin embargo, su correcta utilización supone no sólo la disponibilidad de mayor información experimental, sino también la adecuada selección de tiempos de muestreo que permitan caracterizar las fases de rápida y lenta disposición. Si no se dispone de suficientes datos y se opta por asumir el modelo más sencillo, es necesario considerar “a priori” los posibles errores, tanto en los parámetros como en las recomendaciones posológicas subsecuentes que se deriven de ello (infraestimación de concentraciones máximas o sobreestimación del aclaramiento). Debe señalarse, no obstante, que el uso de los métodos bayesianos en monitorización ha flexibilizado considerablemente la selección del modelo cinético, al disminuir las necesidades de información experimental y de criterios estrictos en tiempos de muestreo.

En la actualidad los datos de concentración sérica, conjuntamente con toda la información clínica y de tratamiento del paciente, son generalmente interpretados con ayuda de programas informáticos de Farmacocinética Clínica, en los cuales se incluyen diferentes modelos farmacocinéticos (mono, bi y tri-compartimental con cinética lineal y modelo monocompartimental con cinética no lineal). Cuando el parámetro monitorizado es el ABC, la estimación puede ser realizada por técnicas modelo independientes (regla trapezoidal o log-trapezoidal), incluidas en algunos de estos programas.

Las ecuaciones más utilizadas en monitorización, correspondientes al modelo monocompartimental, que reflejan la evolución de las concentra-

ciones plasmáticas de fármaco, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y de las dosis recomendadas, se recogen en las Tablas del Anexo I<sup>(56)</sup>. No obstante, información similar aparece recogida en la mayor parte de los libros dedicados específicamente a Farmacocinética clínica<sup>(57,58,59)</sup>.

#### 4.3.2. Métodos de ajuste de datos

En la práctica clínica la caracterización de los parámetros cinéticos individuales se realiza ajustando los datos experimentales de concentración-tiempo, disponibles por paciente, a las ecuaciones matemáticas dependientes del modelo cinético utilizado mediante diversas técnicas de ajuste de datos.

##### Regresión lineal

El análisis de regresión consiste en ajustar una serie de datos experimentales a una ecuación regida por unos parámetros, con el fin de predecir los valores que tomará la variable dependiente en función de la independiente. Cuando las variables se relacionan mediante la ecuación de una línea recta, se habla de análisis de regresión lineal. Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión lineal ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad para linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas. Esta técnica pretende ajustar una serie de datos experimentales (concentración-tiempo) a una ecuación farmacocinética, regida por unos parámetros, con el fin de encontrar los parámetros que hacen mínimo el valor del sumatorio (SS), denominado habitualmente suma de cuadrados:

$$SS = \sum_{i=1}^n [\ln C_i - f(t, P_m)]^2$$

Siendo  $n$  el número de concentraciones disponibles,  $C_i$  el valor de concentración observado a tiempo  $t$ ,  $P_m$  los parámetros a estimar y  $f(t, P_m)$  la ecuación linearizada del modelo a la que se pretenden ajustar los datos.

Las ventajas fundamentales de la regresión lineal residen en su sencillez, rapidez y simplicidad de cálculo. Sin embargo, puede producir errores en la estimación de los parámetros ya que precisa la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por otra parte, los parámetros presentan una capacidad predictiva limitada a un

periodo concreto y corto de tiempo, ya que sólo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, descartando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles. No obstante, esta metodología resulta de gran utilidad en la mayoría de los casos que se presentan en monitorización, así como en aquellas situaciones en que no se dispone de recursos informáticos.

##### Regresión no lineal

En la actualidad se emplean con más frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requieren la linearización de la ecuación o transformación de las variables originales. En este caso se utiliza la ecuación correspondiente al modelo sin transformar, y el ajuste de los datos se realiza, al igual que en la regresión lineal, por mínimos cuadrados de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$SS = \sum_{i=1}^n W_i [C_i - f(t, P_m)]^2$$

El término  $W_i$  es un factor de ponderación estadística que considera el distinto grado de incertidumbre o error que poseen los datos experimentales, y determina su mayor o menor influencia en el ajuste. Para el ajuste de las funciones se utilizan algoritmos de tipo iterativo, que partiendo de un valor inicial de los parámetros (estimadas iniciales), los van modificando hasta encontrar aquellos valores que hagan mínimo el valor de la suma de cuadrados. Pueden utilizarse algoritmos de búsqueda directa que consiguen una buena estimación aunque las estimadas iniciales estén muy alejadas de las reales, o bien algoritmos de gradiente, más precisos pero más sensibles a errores en los valores de las estimadas iniciales. Estos últimos, además, proporcionan información sobre la fiabilidad de los parámetros estimados, al incorporar errores de estimación.

Las técnicas de regresión no lineal permiten usar ecuaciones más complejas, utilizar toda la información disponible de concentraciones a lo largo del tiempo, e introducir en las mismas determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (ej., peso, aclaramiento de creatinina), con lo que su capacidad predictiva es mayor. La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente, su principal inconveniente es que requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros a estimar. En la práctica clínica el número de datos de con-

centración disponibles suele ser insuficiente para caracterizar correctamente los parámetros farmacocinéticos mediante este método de regresión.

#### Estimación bayesiana

Una técnica alternativa y de utilización creciente en monitorización es la estimación bayesiana. Su particularidad es la incorporación en el ajuste de los datos al modelo propuesto, no sólo de la información experimental (concentración-tiempo) obtenida en el individuo, sino también de la información conocida "a priori" sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente tratado (información poblacional). La Figura 5 recoge el proceso de optimización de parámetros farmacocinéticos aplicando esta metodología.

La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio, como pueden ser neonatos prematuros, niños, ancianos, insuficientes renales o pacientes críticos. Los parámetros poblacionales necesarios para su implementación en un algoritmo bayesiano son de tres tipos:

Parámetros de efectos fijos, que cuantifican el comportamiento cinético medio de la población y las relaciones entre diferentes variables fisiopatológicas (edad, aclaramiento de creatinina, sexo...) y los parámetros farmacocinéticos (P)

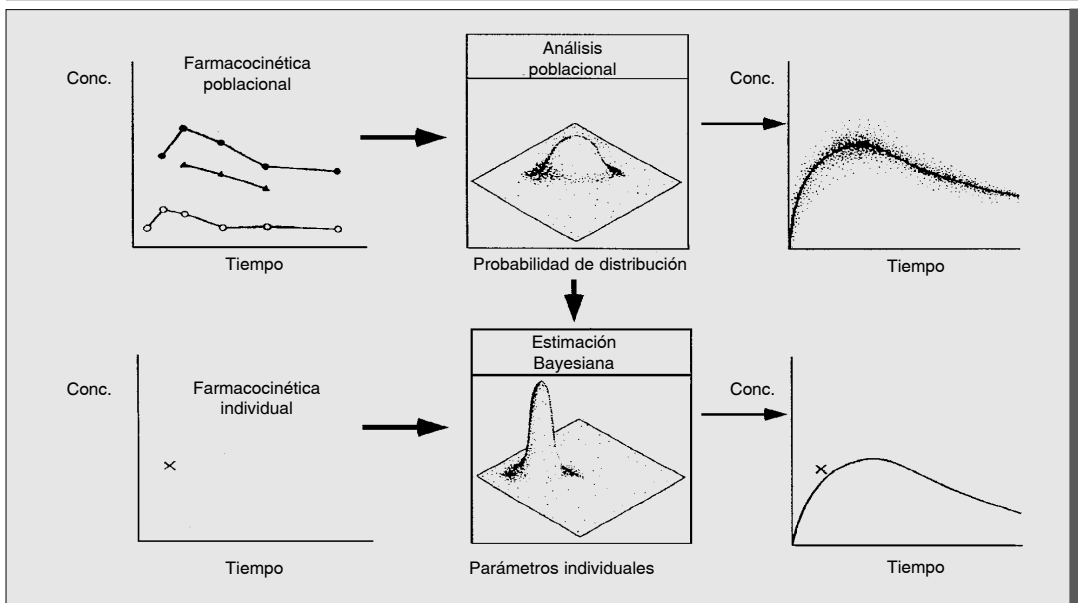
Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad interindividual de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo al que se ajusta el fármaco ( $\omega^2 P$ )

Parámetros de efectos aleatorios residuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, la cual incluye fundamentalmente la variabilidad intraindividual y el error analítico de las determinaciones ( $\sigma^2 C$ ).

La estimación individualizada de los parámetros mediante esta técnica es similar a la empleada en regresión no lineal por mínimos cuadrados. En este caso la suma de cuadrados incluye un término adicional que evalúa las diferencias entre los parámetros estimados en el paciente, a partir de sus concentraciones séricas, y los parámetros predichos considerando la población a la que pertenece dicho paciente, adoptando entonces la siguiente ecuación:

$$SS = \sum_{i=1}^m \frac{(P_i - \bar{P})^2}{\sigma_{P_i}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_{it} - f(P_m, t))^2}{\sigma_{C_i}^2}$$

Figura 5. Aplicación de la farmacocinética poblacional en la estimación individualizada de parámetros farmacocinéticos con algoritmos bayesianos. Tomada de Steimer JL, Vozeh S, Racine-Poon A et al. En: Welling PG, Balant LI. Pharmacokinetic of drugs. Springer-Verlag, Berlín. 1994:405-451.



siendo  $P$  el número de parámetros a estimar,  $P_i$  valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos,  $P_j$  los parámetros farmacocinéticos estimados en el individuo,  $s^2_{pi}$  la varianza interindividual de los parámetros en la población,  $n$  el número de concentraciones conocidas en el individuo,  $C_i$  los valores observados de dichas concentraciones,  $f(P_i)$  los valores de concentración predichos de acuerdo al modelo cinético propuesto y  $s^2_G$  la varianza residual de las concentraciones observadas.

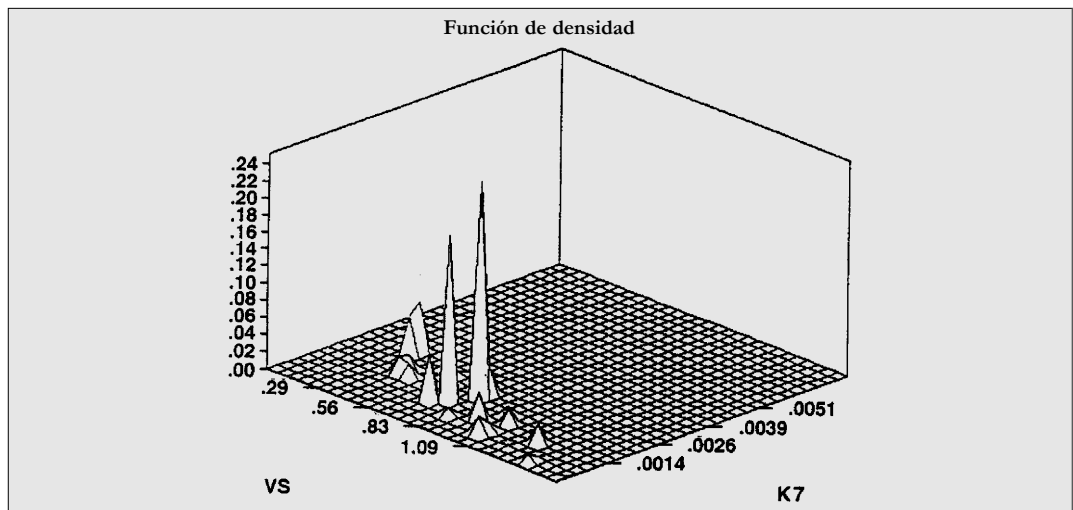
A la vista de dicha ecuación se deduce que cuando la información individual de concentraciones es alta, el primer término del sumatorio pierde influencia en la estimación de los parámetros y el método se asemeja a una regresión no lineal. Cuando se dispone de una información experimental limitada, la influencia de los parámetros de población en el ajuste es grande, evitando así obtener valores de parámetros individuales muy diferentes a los predichos de acuerdo a sus características fisiopatológicas (ej., 500 ml/min de aclaramiento frente a un valor poblacional de  $100 \pm 20$  ml/min).

El valor de la varianza de los parámetros limita el rango de valores que pueden presentar los parámetros estimados, de forma que a menor varianza menor será la amplitud del rango alrededor del valor medio que puedan tomar los parámetros individuales. El valor de la

varianza de las concentraciones determina la contribución de las mismas en la estimación de los parámetros. Así, cuanto menor sea dicha varianza mayor será la contribución de las concentraciones en la estimación de los parámetros, y viceversa.

Los algoritmos bayesianos más ampliamente utilizados están basados en parámetros de población obtenidos a partir de métodos paramétricos (ej., NONMEM), que asumen una distribución conocida para los parámetros cinéticos del modelo, habitualmente normal o logaritmo normal, de forma que los parámetros poblacionales están caracterizados por valores únicos (media, varianza). Asumir este tipo de distribución puede suponer la inclusión de errores en la estimación de parámetros, especialmente si la elevada variabilidad que presentan pueden ser atribuida a subpoblaciones diferentes (ej., deficientes y eficientes metabolizadores). Alternativamente, se ha propuesto el uso de parámetros de población estimados con métodos no paramétricos, que no asumen una distribución conocida (ej., NPEM2 en USC\*PACK). En este caso se obtienen, en lugar de valores únicos, múltiples conjuntos de estimadas de los parámetros en la población, asociados cada uno con su probabilidad. La representación de un modelo de este tipo, conocido como modelo múltiple (MM), por sus múltiples soluciones, aplicado a vancomicina se recoge en la Figura 6. Una de las principales

Figura 6. Representación tridimensional de las funciones de densidad de la pendiente del volumen con respecto al peso (VS) y la pendiente de la constante de eliminación con respecto al aclaramiento de creatinina (K7) de Vancomicina en una población. Tomado de Jelliffe R, Bayard D Milman M et al. *Ther Drug Monit* 2000; 22:346-53.



limitaciones de los parámetros poblacionales no paramétricos, es su dificultad de incorporación en los programas de Farmacocinética Clínica habituales, donde se incorporan valores medios y variabilidades de los parámetros farmacocinéticos.

La utilización de los métodos bayesianos en monitorización presenta una serie de ventajas que han contribuido a su amplia utilización en clínica<sup>(60,61,62)</sup>, y que podemos resumir en las siguientes:

- Información experimental mínima. Teóricamente el número de muestras preciso será menor que el necesario para estimar los parámetros farmacocinéticos individuales mediante regresión no lineal ( $n > 1$ ). Esto puede contribuir a mejorar la relación coste-efectividad de la monitorización. No obstante, se requiere su confirmación mediante estudios clínicos que lo demuestren para cada fármaco y subpoblación en particular.
- Flexibilidad en los tiempos de muestreo. La selección de los tiempos de muestreo es menos crítica cuando se utilizan métodos bayesianos, debido a la mayor contribución de los parámetros de población en la estimación, especialmente cuando el número de concentraciones obtenidos en el paciente es mínimo (1 ó 2 datos). Esta ventaja adquiere especial importancia en el contexto clínico, ya que para muchos fármacos el tiempo óptimo de muestreo puede no corresponder con el más adecuado para el tratamiento del paciente<sup>(63)</sup>.
- Versatilidad de modelos farmacocinéticos. Aunque los fármacos monitorizados habitualmente intentan ajustarse a modelos sencillos, como el mono o bi-compartimental, las técnicas bayesianas han mostrado su utilidad para modelos más complejos como el tricompartmental. La utilización de modelos no lineales y de concentraciones en situación de no equilibrio pueden ser contemplados por esta técnica.
- Consistencia en los resultados. La estimación bayesiana evita obtener parámetros muy alejados del margen de variación de los parámetros poblacionales, minimizando, entre otros, los riesgos inherentes a la técnica analítica y errores de medicación. Proporcionan, además, recomendaciones de dosificación consistentes, ventaja importante cuando los programas de monitorización implican la participación de personal diferente.

Es preciso señalar también algunas de las limitaciones que presenta la utilización de métodos baye-

sianos:

- Complejidad de cálculo. La aproximación bayesiana, desde el punto de vista metodológico, es compleja y requiere un software específico. No obstante se han desarrollado numerosos programas de fácil utilización que realizan este tipo de estimación.
- Fiabilidad de los parámetros de población. Una inadecuada selección de la información poblacional o una incorrecta caracterización de la misma, influyen notablemente en la fiabilidad y capacidad predictiva de los métodos bayesianos, especialmente si la información individual es limitada. Aunque idealmente el paciente debe ser representativo del grupo de población, en muchas ocasiones se utilizan parámetros poblacionales, obtenidos de fuentes bibliográficas, que pueden no corresponder con el paciente monitorizado. La ausencia de información poblacional limita la utilización de esta estrategia para nuevos fármacos o para poblaciones específicas como pediatría, geriatría, pacientes críticos, etc.

## 5 ORGANIZACIÓN DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La monitorización farmacocinética es considerada en la actualidad como una estrategia clínica que nos permite mejorar la precisión en las decisiones, constituyendo, por ello, un aspecto importante de la terapéutica farmacológica.

### 5.1. Descripción del Servicio

El principal objetivo de la monitorización es la optimización de los tratamientos, lo que implica alcanzar la máxima eficacia lo más rápidamente posible y con el mínimo riesgo de toxicidad. Diversos factores pueden comprometer seriamente el éxito de un tratamiento farmacológico, con importantes repercusiones tanto asistenciales como económicas. Para algunos fármacos, especialmente aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico y la respuesta clínica es difícil de evaluar, la monitorización aporta datos objetivos que, combinados con el juicio clínico, pueden prevenir o resolver dichos problemas. El servicio de monitorización debe implicarse activamente en las tres vertientes de la Farmacocinética Clínica: asistencial, docente e investigadora.

Como actividad asistencial, la Farmacocinética Clínica trata de utilizar la información para mejorar

la capacidad del clínico de predicción de la respuesta individualizada a un medicamento determinado. La primera fase del proceso incluye la valoración del paciente y las recomendaciones oportunas de dosificación inicial, así como la programación para la obtención de las muestras. La siguiente fase es la determinación analítica e interpretación farmacocinética de los datos, seguida de la recomendación posológica necesaria. En la tercera fase, el paciente es monitorizado para valorar la respuesta clínica (eficacia y toxicidad), los posibles factores que puedan modificar la cinética del fármaco y la necesidad o no de nuevas determinaciones de la concentración sérica del fármaco.

Dado el papel que el farmacéutico de hospital desempeña en el control de la terapéutica, no deberíamos permanecer ajenos a la demanda de la monitorización originada en la asistencia sanitaria como herramienta para la racionalización de la terapéutica, tanto intra como extrahospitalaria. La Farmacocinética Clínica, además de la individualización posológica, nos permite identificar y resolver problemas terapéuticos tales como la infra o sobredosificación, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones medicamentosas o errores de medicación. La Farmacocinética Clínica constituye un componente integral de la atención farmacéutica a pacientes seleccionados, en función de su farmacoterapia específica, condición patológica y objetivos del tratamiento<sup>(64)</sup>. La monitorización farmacocinética representa un componente esencial en la consecución de los objetivos de la atención farmacéutica, alcanzar el mejor resultado para el paciente: descenso de la morbi-mortalidad, reducción de la estancia hospitalaria y prevención de efectos adversos<sup>(65)</sup>.

La docencia encaminada a asegurar un uso seguro y efectivo de los medicamentos constituye otra de las actividades del servicio de farmacocinética clínica. En el intento de mejorar el uso de la monitorización, una estrategia a seguir es la realización de actividades de formación dirigidas a todo el personal implicado en esta actividad. Los errores en el uso de la monitorización, infra o sobreutilización, pueden ser corregidos mediante programas eficientes de docencia y comunicación<sup>(66,67)</sup>. Los médicos residentes, que se renuevan anualmente, constituyen la población diana más receptiva a la docencia. Toda la información que transmitamos debe ser clara, concisa y, por supuesto, proceder de datos basados en la evidencia científica. A medida que nos implicamos en las actividades docen-

tes comprobamos que, aunque con esfuerzo constante, el grado de receptividad aumenta gradualmente y los pequeños logros van influyendo en los hábitos de prescripción, a la vez que mejoran el nivel de relación interprofesional necesario para una colaboración adecuada.

Todos los datos generados en el Servicio de Farmacocinética clínica constituyen una base excelente para la investigación, considerada como otra de las funciones de este servicio. Esta actividad debería orientarse hacia la resolución de aspectos clínicos concretos, como puede ser la detección de interacciones o problemas de biodisponibilidad, la obtención de información cinética relevante en subpoblaciones específicas (quemados, fibrosis quística, pacientes críticos, oncológicos, etc.) y sus requerimientos de dosificación, o la evaluación de diferentes modelos y métodos de ajuste de los datos experimentales. La comunicación adecuada de estos resultados nos proporciona prestigio y autoridad profesional.

Disponemos de pocos estudios que documenten la efectividad de la Farmacocinética Clínica en términos de resultados para el paciente y coste-efectividad, a pesar de ser los análisis más demandados en los últimos años<sup>(68,69)</sup>. La mayoría de los estudios económicos se han centrado en el proceso pero no en el resultado. Necesitamos definir aquellos pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarán de la monitorización farmacocinética para medicamentos específicos, e incorporar esta información dentro de la sistemática de nuestras actuaciones.

## 5.2. Recursos materiales

Los recursos materiales necesarios para la organización del servicio, en principio, no suponen un coste elevado. El analizador para las determinaciones analíticas, centrífuga, frigorífico, archivador y un programa de software farmacocinético son los elementos imprescindibles. En algunos centros hospitalarios la determinación analítica se realiza en el laboratorio general del hospital, u otro tipo de laboratorio. Teóricamente, esta sistemática de trabajo permite optimizar los recursos y, por otra parte, no constituye ningún impedimento para la participación del farmacéutico clínico en esta actividad. En monitorización un dato aislado de nivel sérico, sin ninguna información adicional, puede servir únicamente para engrosar las historias clínicas, consumir recursos innecesariamente y, en el peor de los casos, conducir a decisiones terapéuticas equivocadas.

El éxito de la monitorización solamente está garantizado si, además del análisis, se realiza la interpretación farmacocinética correcta de los resultados y emite el informe de recomendaciones posológicas oportunas. La monitorización constituye un proceso de colaboración multidisciplinaria, no deberíamos permitir que el entusiasmo que esta disciplina ha suscitado en otros profesionales les lleve a asumir esta actividad en solitario.

La metodología analítica empleada puede tener un gran impacto en la calidad y alcance del Servicio<sup>(70)</sup>. Para el desarrollo exitoso del análisis es necesario seguir cinco pasos básicos, como se recoge a continuación.

- 1) Definir el problema analítico. Las características analíticas de precisión, exactitud, especificidad y límite de detección, así como otros aspectos relacionados con el número de muestras necesarias y el tiempo requerido para el análisis, están relacionados con el medicamento que vayamos a analizar.
- 2) Seleccionar la muestra. Incluye la matriz analítica (suero, sangre), estabilidad de las muestras, tiempo de muestreo y condiciones de extracción de la muestra (por ejemplo: las muestras de ciclosporina nunca deben extraerse por la vía de administración ni otra vía central puesto que los resultados pueden estar falsamente elevados).
- 3) Seleccionar la técnica analítica. Los resultados analíticos obtenidos determinan los parámetros que

constituyen la base de la monitorización: el margen terapéutico, las concentraciones máximas y mínimas y los parámetros cinéticos determinados en el paciente. Sin embargo raramente conocemos el método analítico, ni la concentración (mínima, media, etc), con que se ha determinado el margen terapéutico. En el laboratorio, éstos son aspectos básicos que, en muchas ocasiones, hemos de determinar. Es preciso, asimismo, conocer las interferencias analíticas y el error analítico máximo clínicamente aceptable<sup>(71)</sup>.

- 4) Estandarizar el ensayo. La validación del método es universalmente aceptada como el aspecto más importante de la estandarización, e incluye los siguientes parámetros: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, rango de linealidad y reproducibilidad.
- 5) Procesar la muestra y analizar convenientemente.

En el Servicio es recomendable disponer de un programa informático de gestión de laboratorio, como puede ser el programa Openlab (Nexus IT) con un módulo diseñado específicamente para Farmacocinética Clínica.

Para la interpretación de los datos y recomendaciones posológicas es imprescindible un programa de farmacocinética clínica. Existen distintos programas disponibles en el mercado, como se recoge en la Tabla 4. Estos programas, aunque con

Tabla 4. Software disponible en Farmacocinética Clínica.

Nombre	Compañía	Nº Fármacos
Abbotbase PKSystem (PKS)	Abbott Laboratories Diagnostic Division	6
Data Med	Data Med	17
Data Kinetics	American Society of Hospital Pharmacist	5
Drugcalc	Medifore	14
Kinetics Consultant PC (Mediconkin)	Professional Drug Systems	9
Kinetidex	Micromedex	> 40
Kiyo Pharmacokinetics (KiyoPK)	Kiyo Systems	6
MW/Pharm	Mediware	> 180
Simkin Pharmacokinetic System, CAPCIL	Simkin	13
Specialized Clinician	Specialized Clinical Services	> 40
Therapeutic Drug Monitoring	Therapeutic Softwares	30
Therapeutic Drug Monitoring System (TDMS)	Healthware	9
USCPack-PC Collection	USC Laboratory of Applied Pharmacokinetics	10

similar filosofía, presentan diferentes prestaciones con respecto a consideraciones farmacocinéticas subyacentes, fármacos disponibles, complejidad de manejo, requerimiento de hardware o características de software<sup>(72,73)</sup>. El objetivo general de estos programas informáticos es asistir al clínico en el diseño de regímenes de dosificación individualizados, así como facilitar la automatización de funciones en un servicio de monitorización de fármacos.

### 5.3. Recursos humanos

Las necesidades de personal, como en cualquier otra actividad, siempre están condicionadas por la carga de trabajo. La aceptación del servicio y nuestra implicación en el proceso de toma de decisiones terapéuticas, objetivo final de la monitorización, exigen la formación, actitud y nivel de calidad acordes con los objetivos. La práctica de la monitorización requiere una sólida formación en farmacocinética, terapéutica y seguimiento clínico del paciente. No debemos olvidar que el éxito del programa de monitorización y la credibilidad que se nos conceda están condicionadas a nuestro nivel de competencia y las ventajas que para el clínico pueda ofrecer nuestro servicio. La actitud debe corresponder con la del profesional dispuesto a resolver problemas, comunicar, educar y, por supuesto, a aprender. Con el objetivo de resolver problemas terapéuticos, es evidente que el laboratorio debe funcionar las 24 horas del día, durante todos los días de la semana. No podremos dar un servicio de calidad si solamente lo ofrecemos cuando otras actividades nos lo permitan; los recursos humanos deben programarse concediendo

a esta actividad la misma importancia que a la dispensación. En cualquier caso, al inicio del programa siempre es aconsejable anotar la hora y número de consultas diarias, datos que servirán para conocer las necesidades de personal y programación del horario.

### 5.4. Sistema de funcionamiento

#### 5.4.1. Fármacos monitorizados

Los criterios necesarios, a priori, para que la monitorización de un determinado fármaco esté justificada se recogen en la Tabla 5. Otros factores clínicos, no recogidos en la Tabla, aunque claves para la aplicación racional de la monitorización, son los relacionados con los criterios de utilización del fármaco. Nunca estará justificada la monitorización de un medicamento utilizado con una indicación inadecuada, o en aquellos tratamientos cuya duración no sea lo suficientemente larga como para que el paciente pueda beneficiarse de nuestra intervención. Los fármacos que satisfacen la mayoría de los criterios señalados constituyen los fármacos habitualmente monitorizados, y se enumeran en la Tabla 6, junto con el correspondiente margen terapéutico. Debe señalarse, no obstante, que determinadas circunstancias pueden justificar la monitorización de fármacos no habitualmente monitorizados (paracetamol en intoxicaciones, salicilatos utilizados en dosis altas o cafeína en el tratamiento de la apnea neonatal). Asimismo, aunque hoy por hoy no se incluyen dentro del grupo de fármacos habitualmente monitorizados, los antiretrovirales inhibidores de la proteasa, ciertos antifúngicos sistémicos, citostáticos y tuberculostáticos, son atracti-

Tabla 5. Criterios que justifican la monitorización.

#### Analíticos

- Disponibilidad de una técnica adecuada.

#### Farmacocinéticos

- Acusada variabilidad farmacocinética interindividual.
- Disponibilidad de suficientes datos farmacocinéticos.
- Conocimiento de los factores que alteran el comportamiento cinético.

#### Farmacológicos

- Efectos farmacológicos relacionados con concentraciones séricas y difíciles de cuantificar.

#### Clínicos

- Margen terapéutico definido.
- Conocimiento de los factores que alteran la interpretación de las concentraciones.
- Estudios que demuestren la utilidad clínica de la monitorización.



Tabla 6. Fármacos monitorizados.

Grupo terapéutico	Fármaco	Margen terapéutico
<b>Agentes cardíacos</b>		
<b>Antiarrítmicos</b>	Lidocaína	1-6 µg/ml
	Procainamida	4-8 µg/ml
	Quinidina	1-4 µg/ml
	Disopiramida	2-5 µg/ml
	Flecainida	0,2-1 µg/ml
	Amiodarona	1-2,5 µg/ml
<b>Cardiotónicos</b>	Digoxina	0,8-2,2 µg/ml
<b>Antibióticos</b>		
<b>Aminoglucósidos</b>	Amicacina	3-5 µg/ml*
	Gentamicina	1-2 µg/ml*
	Netilmicina	1-2 µg/ml*
	Tobramicina	1-2 µg/ml*
	Vancomicina	5-10 µg/ml*
<b>Otros</b>	Cloranfenicol	10-25 µg/ml
<b>Antiepilépticos</b>		
	Acido Valproico	50-100 µg/ml
	Carbamazepina	4-10 µg/ml
	Etoxisimida	40-100 µg/ml
	Fenobarbital	15-40 µg/ml
	Fenitoína	10-20 µg/ml
<b>Broncodilatadores</b>	Teofilina	8-20 µg/ml
<b>Psicofármacos</b>		
<b>Antidepresivos</b>	Amitriptilina	120-250 ng/ml
	Imipramina	150-250 ng/ml
	Nortriptilina	50-150 ng/ml
<b>Neurolépticos</b>	Clorpromazina	50-300 ng/ml
	Haloperidol	3-15 ng/ml
<b>Otros</b>	Lítio	0,4-1,4 meq/l
<b>Citotóxicos</b>	Metotrexato	□ 8 µmol/l**
<b>Inmunosupresores</b>	Ciclosporina	100-150 ng/l***
	Tacrolimus	10-20 ng/ml****

\*Concentraciones mínimas. \*\*Tras 24 horas post-dosis. \*\*\*Terapia de mantenimiento. \*\*\*\*El primer mes post-trasplante.

vos candidatos a monitorizar. Necesitamos, no obstante, una definición precisa de la relación concentración-efectos y una metodología analítica más asequible, que enfaticen la utilidad clínica de las concentraciones séricas para mejorar la terapéutica con estos fármacos. En la actualidad se reconoce la importancia de la monitorización de ciertos fármacos sin margen terapéutico establecido o técnica analítica fácilmente disponible. Tal es el caso de la mayoría de los antineoplásicos, para los que la dosificación en función del ABC puede re-

ducir significativamente la incidencia de toxicidad e incrementar la supervivencia, en comparación con los métodos de dosificación convencionales. Un excelente ejemplo de la utilidad de la monitorización de concentraciones en estas circunstancias lo constituye la terfenadina, medicamento para el que la monitorización de sus concentraciones y metabolitos permitió explicar los efectos adversos en presencia de otros fármacos que bloquean su metabolismo.

### 5.4.2. Indicaciones de la monitorización

El objetivo final de la monitorización es optimizar la terapia en pacientes concretos, y alcanzarlo no depende solo del fármaco utilizado, sino también del paciente y su situación clínica. En determinadas poblaciones de pacientes, recogidas en la Tabla 7, la monitorización tiene una especial utilidad clínica, ya sea para predecir o prevenir la toxicidad o bien para mejorar los resultados terapéuticos<sup>(74)</sup>.

**Tabla 7. Pacientes en los que se recomienda la monitorización.**

1. Pacientes pediátricos y geriátricos.
2. Pacientes sometidos a politerapia.
3. Riesgo alto de incumplimiento con graves consecuencias clínicas (ej.: tuberculosis, sida, asma, trasplantes).
4. Respuestas anómalas o inusuales con dosis convencionales.
5. Pacientes con anormal funcionalismo (ej.: insuficiencia renal, hepática, cardíaca).
6. Riesgo de infradosificación con graves consecuencias (ej.: pacientes críticos, oncológicos, neonatos).

Las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas dependientes de la edad son especialmente importantes en los extremos de la vida, es decir, en neonatos y ancianos, y la capacidad de estos pacientes para tolerar o comunicar efectos adversos está disminuida; por ello, la monitorización es de un gran valor para controlar la variabilidad farmacocinética y valorar la efectividad clínica de la terapia. Los pacientes tratados simultáneamente con muchos fármacos presentan un elevado riesgo de interacciones, que pueden ser detectadas y controladas mediante la monitorización.

La falta de adherencia al tratamiento es un hecho frecuente en determinados pacientes (niños, adolescentes, ancianos), sin embargo, es difícil de detectar en ausencia de monitorización. Se ha sugerido que la monitorización estaría justificada, con el fin de detectar el posible incumplimiento, para cualquier fármaco en el que las consecuencias del mismo revistan especial gravedad por sus repercusiones sanitarias, por ejemplo: pacientes con sida o tuberculosis, sometidos a trasplante, etc.

La información obtenida en monitorización es especialmente útil en pacientes con respuestas anómalas

o inusuales, y no sólo cuando los resultados obtenidos son consistentes con la observación clínica (ausencia de respuesta asociada a una baja concentración o bien síntomas de toxicidad y concentraciones elevadas). La investigación posterior para detectar las posibles causas puede aportar información sobre errores de medicación, problemas de biodisponibilidad, incumplimiento, patologías o medicación asociadas, disfunción de algún órgano, etc. Así, por ejemplo, las diferencias genéticas en la capacidad de metabolización de los fármacos, aunque sospechadas desde hace tiempo, fueron identificadas de forma definitiva mediante la determinación de las concentraciones de fármaco y metabolito en pacientes con una respuesta exagerada a una dosis convencional del antihipertensivo debrisoquina. La identificación de errores de medicación, procedentes de cualquier eslabón, y corrección posterior puede tener un gran impacto en la seguridad y resultados para el paciente.

La decisión de monitorizar las concentraciones de un fármaco puede basarse en las propiedades del mismo (ejemplo: margen terapéutico estrecho), en el estado clínico y características del paciente (ejemplo: intoxicación aguda) o en ambas circunstancias (ejemplo: neonato prematuro tratado con gentamicina). De forma general, las indicaciones de la monitorización de concentraciones de fármacos son las siguientes<sup>(67)</sup>:

- Individualización de la posología de aquellos fármacos en los que la monitorización parece justificada, especialmente cuando se usan en pacientes que por sus características presentan un mayor riesgo de infra o sobredosificación.
- Cuando existe sospecha de toxicidad o de intoxicación aguda debida al fármaco para confirmar o descartar la implicación del mismo y decidir las medidas a adoptar (disminuir dosis, interrumpir la terapia, emplear hemodiálisis o hemoperfusión, etc.).
- En presencia de fracaso terapéutico o modificaciones en la respuesta observada para descartar si dicha situación obedece a infradosificación, interacciones, resistencia al tratamiento, incumplimiento, alteraciones farmacocinéticas o problemas en la biodisponibilidad.
- Establecer la concentración de equilibrio tras inicio del tratamiento o cambio en el régimen de dosificación.

Estas indicaciones generales deben ser adaptadas a cada fármaco incluido en el programa de moni-

zación, así como a las características particulares de cada Institución. No obstante, estos criterios no deben ser utilizados en términos absolutos, como en otras áreas de la medicina la situación clínica dicta la norma, y no viceversa.

#### **5.4.3. Interpretación de los resultados e informe farmacocinético**

En monitorización de fármacos, la determinación analítica, aunque importante, representa solamente una pequeña parte de todo el proceso. Elementos claves son los conocimientos y competencia profesional de la persona que decide qué medicamentos, cuándo y cómo monitorizarlos. Los requisitos mínimos para que la monitorización pueda contribuir de una manera efectiva a la optimización terapéutica son: indicación apropiada, condiciones de muestreo válidas, análisis correcto de las muestras, interpretación farmacocinética-farmacodinámica del

resultado e intervención apropiada en respuesta al resultado. Nunca podremos realizar un ensayo de calidad en una muestra obtenida sin una indicación apropiada o a un tiempo de muestreo incorrecto. La interpretación final de los resultados, en función de las características fisiopatológicas y clínicas del paciente, es un requisito fundamental para realizar los ajustes de dosis oportunos, obteniéndose así el máximo beneficio de la monitorización.

Existen una serie de factores que, imprescindiblemente, deben ser considerados a la hora de interpretar el dato o datos de concentraciones séricas de un fármaco en un paciente determinado, debido a que pueden influir y modificar considerablemente su significado clínico. Estos factores son: las características del paciente, de su enfermedad y del tratamiento recibido, así como la previsible utilización clínica de dichos datos. La Tabla 8 recoge, de modo general, la información necesaria para garantizar una adecuada interpretación y utilización de los da-

**Tabla 8. Requisitos de información necesarios en monitorización.**

##### **Características del paciente**

- Datos demográficos: edad, sexo, peso, talla.
- Datos clínicos y/o analíticos: patologías subyacentes, funcionalismo renal, etc.
- Otras características: procedencia, servicio, hábitos, nutrición, embarazo, etc.

##### **Características de su enfermedad**

- Enfermedad de base.
- Motivo concreto por el que se administra el fármaco.
- Estado clínico del paciente.
- Respuesta al tratamiento.

##### **Características del tratamiento**

- Fármaco a monitorizar, preparado comercial, vía de administración.
- Historia de dosificación actual y previa: fechas, dosis, intervalos.
- Medicación concomitante.

##### **Condiciones de muestreo**

- Tipo de muestra: sangre, suero, plasma, orina, etc.
- Tiempos de muestreo: fecha(s) y hora(s).
- Lugar y modo de obtención.

##### **Objetivo de la monitorización**

- Individualización posológica.
- Sospecha de toxicidad.
- Fracaso terapéutico.
- Sospecha de incumplimiento.
- Control periódico.

##### **Factores que pueden alterar la interpretación**

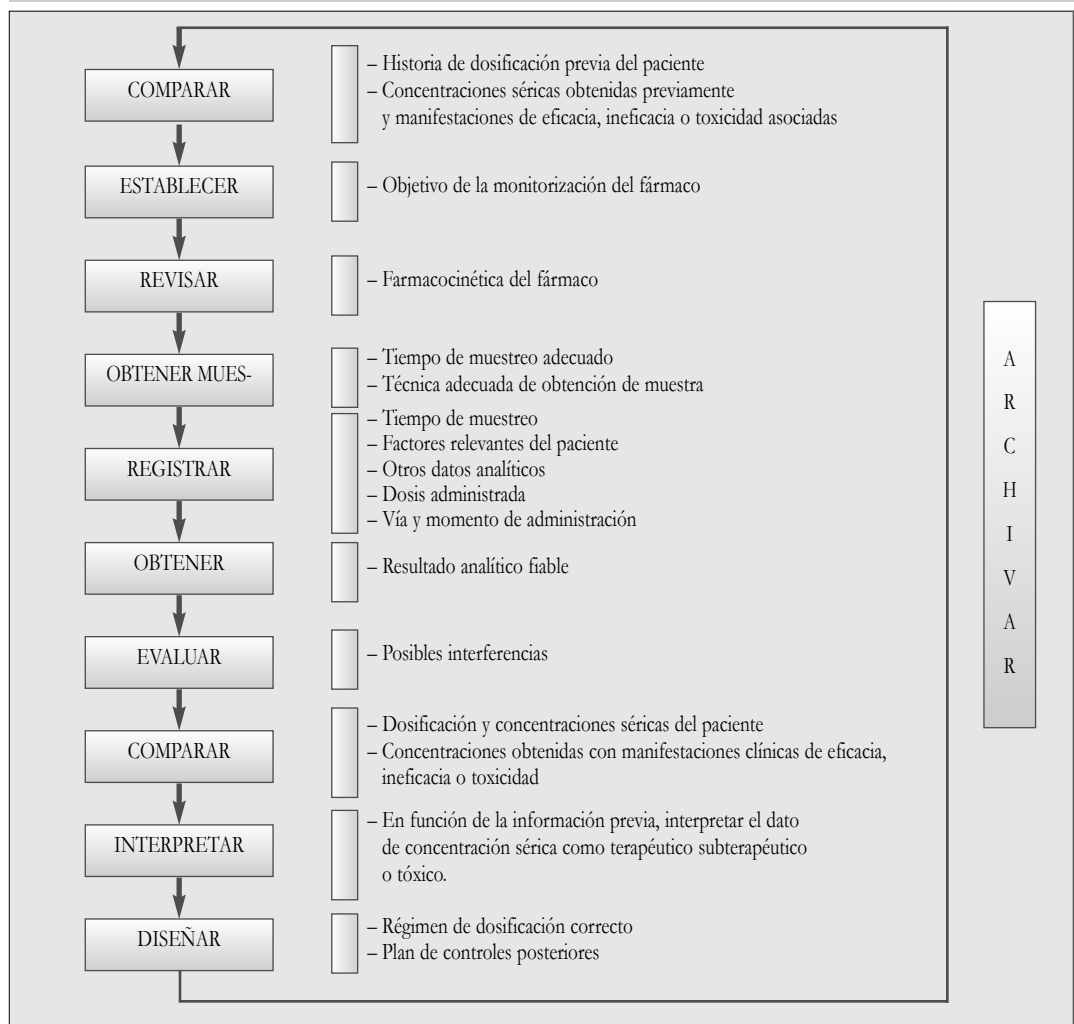
- Fármacos y/o patologías asociadas.
- Otros: presencia de metabolitos, interacciones, interferencias.

tos de concentraciones séricas. No obstante, las necesidades específicas de información varían en función del fármaco y paciente monitorizado. El tipo de paciente (ambulatorio, neonato, intoxicado, con insuficiencia renal, dializado, etc.) condiciona, así mismo, el tipo de información que a priori se necesita para interpretar correctamente los datos de concentraciones séricas. La Figura 7 recoge los pasos a realizar para conseguir una correcta utilización de la monitorización.

La estimación individual de parámetros cinéticos y la corrección posológica en función de los mismos puede ser relativamente fácil o compleja, dependiendo

de la cantidad de información experimental obtenida, de las asunciones farmacocinéticas realizadas (modelo, tiempos de muestreo, etc.), del régimen terapéutico y situación clínica del paciente. Para algunos fármacos, en tratamientos prolongados, puede ser suficiente una modificación de la dosis de forma proporcional a las concentraciones determinadas. Sin embargo, en la práctica clínica disponemos de escasa información experimental que puede estar sometida a errores de muestreo, analíticos, o de dosificación y, obviamente, cualquier error podría conducir a decisiones terapéuticas incorrectas. Por esta razón los métodos que utilizan un algoritmo bayesiano para el cálculo de los pa-

Figura 7. Esquema de la utilización correcta de la monitorización.



rámetros farmacocinéticos son los más utilizados en monitorización que, como ya se comentó, presentan ventajas sobre el método de la proporcionalidad. Los programas de farmacocinética clínica facilitan la interpretación de las concentraciones séricas de fármacos, permitiendo hacer simulaciones de distintos regímenes de dosificación para un paciente concreto, así como analizar la historia de dosificación real del paciente con respecto a las concentraciones séricas en él obtenidas. Estos programas son especialmente útiles en aquellas situaciones clínicas donde las concentraciones séricas no corresponde al estado de equilibrio, los tiempos de muestreo no son óptimos o los parámetros farmacocinéticos no se mantienen estables en el tiempo.

Los métodos de ajuste de los datos, implementados en programas informáticos, nunca podrán obviar la necesidad del juicio clínico en el proceso de utilización de la Farmacocinética Clínica en la individualización posológica. El correcto análisis de las concentraciones de medicamentos y el establecimiento farmacocinético de los regímenes de dosificación son tareas que pueden quedar obsoletas si no se orientan como una parte integrante de la atención farmacéutica. El rango terapéutico no es más que un intervalo de confianza, lo importante es tratar al paciente y no al nivel, por ello, necesitamos considerar la indicación terapéutica, las características fisiopatológicas del paciente, la experiencia con el mismo y la respuesta farmacológica real. Habitualmente deseamos administrar la dosis máxima tolerada con objeto de obtener el máximo beneficio posible. Ello solamente es posible si consideramos al paciente individual y ajustamos las dosis en función de la sensibilidad del propio paciente, la respuesta clínica (eficacia/toxicidad) al fármaco, las concentraciones séricas obtenidas y el perfil farmacocinético individualizado. En la actualidad, esta estrategia es preferida a los métodos convencionales de mantener las concentraciones dentro del margen terapéutico, sin considerar la respuesta individual del paciente<sup>(2)</sup>.

La interpretación no concluye hasta la elaboración de un informe dirigido al peticionario, en el que deben figurar las recomendaciones posológicas que se estimen oportunas, los principios y asunciones en los que se basan dichas recomendaciones y las posibles incertidumbres (parámetros farmacocinéticos, clasificación de las concentraciones, concentraciones pre-

dichas, etc.). La obtención de la información necesaria para la interpretación suele realizarse a través de impresos u hojas de petición específicamente diseñadas para este fin, como se recoge en la Figura 8. Normalmente este impreso sirve también para la emisión de resultados. El impreso, habitualmente, no es rellenado correctamente por el peticionario y el servicio de monitorización se ve obligado a recabar la información necesaria, puesto que una información errónea o equivocada puede inutilizar el modelo matemático más sofisticado. La emisión del informe debe hacerse verbalmente y por escrito, quedando copia archivada en el servicio. La información verbal nos permite establecer una línea clara de comunicación con el médico peticionario y, en consecuencia, aumentar el grado de aceptación de nuestras recomendaciones. La información escrita debe quedar archivada en la historia clínica, ésta es la forma en que se establece la necesidad de nuestro servicio y nosotros aceptamos nuestra responsabilidad en el proceso de toma de decisiones terapéuticas.

## 5.5. Gestión de calidad


La calidad en un servicio de Farmacocinética Clínica se centra en los siguientes aspectos: indicaciones de la monitorización, tiempos de muestreo, técnicas analíticas y, finalmente, en los criterios de utilización de los resultados. Asegurar la calidad constituye un pilar básico, ello nos profesionaliza puesto que ofrecemos un servicio de expertos.

Consistencia, uniformidad, resultados positivos y una rápida y eficiente comunicación son requisitos imprescindibles para mantener la calidad y conseguir un elevado grado de aceptación de nuestras recomendaciones. El manual de procedimientos, bien diseñado, sirve como herramienta para el logro de estos objetivos de calidad, además de constituir el documento mediante el cual el personal implicado en la monitorización conocerá perfectamente y asumirá sus responsabilidades.

El personal del servicio de Farmacocinética Clínica, cumpliendo normas y procedimientos, asegurará la consistencia y calidad del servicio. El personal del laboratorio conocerá la importancia de los tiempos de muestreo y los objetivos de calidad del ensayo. El médico se informará de los beneficios y limitaciones de la monitorización. Finalmente, el personal de enfermería conocerá las implicaciones de la administración correcta de los fármacos, la im-

Figura 8. Ejemplo de impreso de solicitud de monitorización.

**SERVICIO DE FARMACIA-FARMACOCINETICA CLINICA**

  
 INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD  
 HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA  
 Paseo de San Vicente, 58-182  
 37007 SALAMANCA

N.º REGISTRO: \_\_\_\_\_

<b>PACIENTE</b>	(Apellidos y nombre) POLICLINICAS <input type="checkbox"/> HOSPITALIZADO <input type="checkbox"/> Cama _____ N.º Historia _____ Sexo: H/M	Edad <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Peso (Kg) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Talla (cm) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Dpto./Servicio: _____ Médico: _____ Fecha: _____ Firma: _____ Ordinario <input type="checkbox"/> Urgente <input type="checkbox"/> ¿Desea corrección posológica? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>DATOS CLINICOS</b></td> <td style="width: 95%;">           DIAGNOSTICO _____ Otras Patologías: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> I. Renal <input type="checkbox"/>            Motivo del tratamiento: _____ I. Hepática <input type="checkbox"/>            Respuesta al tratamiento: Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> I. Cardíaca <input type="checkbox"/>            Efectos secundarios: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____ Diarrea y/o vómitos <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>			<b>DATOS CLINICOS</b>
<b>DATOS CLINICOS</b>	DIAGNOSTICO _____ Otras Patologías: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> I. Renal <input type="checkbox"/> Motivo del tratamiento: _____ I. Hepática <input type="checkbox"/> Respuesta al tratamiento: Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> I. Cardíaca <input type="checkbox"/> Efectos secundarios: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____ Diarrea y/o vómitos <input type="checkbox"/>			
<b>MOTIVO DE LA PETICION</b>	Sospecha intoxicación o control niveles tóxicos <input type="checkbox"/> Sospecha de interacciones <input type="checkbox"/> Inicio tratamiento o control tras cambio dosis <input type="checkbox"/> Sospecha infradosificación <input type="checkbox"/> Sospecha incumplimiento <input type="checkbox"/> Control periódico <input type="checkbox"/>	<b>DATOS ANALITICOS</b>	Creatinina sérica (mg %) _____ Aclaramiento Cr (ml/min) _____ Urea (g /dl) _____ K (meq / l) _____ Balance de líquidos _____ Albúmina (g/dl) _____ Nutrición enteral: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	
	¿Es cambio de dosis? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dosis anterior: _____ Desde: _____ Hasta: _____ Observaciones: _____	<b>TIEMPO DE MUESTREO</b>	Fecha y hora de la última dosis: _____ Fecha y hora de extracción: _____ Nombre enfermera responsable: _____ ¿Es perfusión? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Continua? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Hora inicio perfusión: _____ Hora fin perfusión: _____	

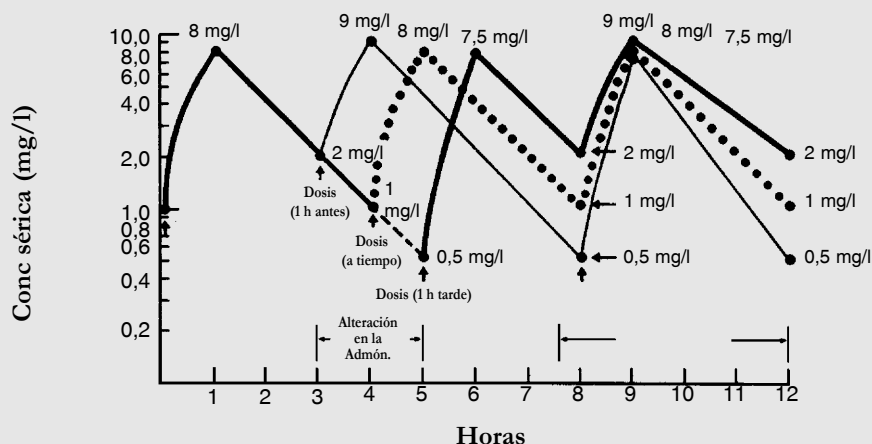
DATOS FARMACOTERAPEUTICOS	MEDICAMENTO	NOMBRE COMERCIAL	VIA	DOSIS (mg)	HORARIO DE ADMINISTRACION	¿DESDE EL DIA?	MARGEN TERAPEUTICO	CONCENTRACIONES DETERMINADAS
	Amicacina						Cmax: 20-25 µg/ml Cmin.: 1-4 µg/ml	C <sub>3h</sub> Cmax
	Carbamacepina						4-12 µg/ml	
	Ciclosporina						100-300 ng/ml (Sangre)	
	Digoxina						0,8-2,0 ng/ml	
	Fenitoina						10-20 µg/ml	
	Fenobarbital						15-40 µg/ml	
	Gentamicina						Cmax: 6-10 µg/ml Cmin.: 0,5-2 µg/ml	C <sub>3h</sub> Cmax
	Metotrexato						C <sub>24h</sub> < 10 - 5M C <sub>48h</sub> < 10 - 4M C <sub>72h</sub> < 10 - 7M	
	Salicilatos						150-300 µg/ml	
	Tacrolimus						8-15 ng/ml (Sangre)	
	Teofilina						10-20 µg/ml	
	Valproico						50-120 µg/ml	
	Vancomicina						Cmax: 30-40 µg/ml Cmin.: 5-10 µg/ml	C <sub>3h</sub> Cmax
	A. TRICICLICOS						< 300 ng/ml	
	PARACETAMOL						C <sub>4h</sub> < 150 µg/ml C <sub>8h</sub> < 75 µg/ml C <sub>12h</sub> < 40 µg/ml	
	DROGAS ABUSO	BENZODIACEPINAS					< 200 ng/ml	
	ORINA	COCAINA					< 300 ng/ml	
		OPIACEOS					< 300 ng/ml	

**OTRA MEDICACION ADMINISTRADA**

<b>INFORME FARMACOCINETICO</b>	Parámetros farmacocinéticos estimados: C <sub>l</sub> _____ V <sub>d</sub> _____ t <sub>1/2</sub> _____  Nombre Farmacéutico _____ Firma: _____ Fecha: _____
--------------------------------	--

Mod. 19.482

Figura 9. Influencia del horario de administración en las concentraciones séricas de un aminoglucósido. Simulación para  $t_{1/2} = 1$  hora, intervalo de dosificación 4 horas, velocidad de infusión 1 hora, dosis= dosis que producirá una diferencia de 7 mg/l entre la concentración máxima y mínima. Tomado de Rodvold KA, Zokufa H, Rotschafer JC. Clin Pharm. 1988;7:608-613.



portancia de las concentraciones máximas y mínimas, así como la necesidad de especificar la hora exacta de obtención de la muestra, como se recoge en la Figura 9. Mientras que la evaluación farmacocinética solo será tan buena como lo sea el dato del laboratorio, la concentración determinada depende, a su vez, de la velocidad y cantidad de fármaco administrado. La enfermera constituye uno de los primeros eslabones de la cadena de trabajo, pues el proceso de monitorización se inicia con la administración correcta del medicamento. En consecuencia, su información puede determinar la calidad y eficiencia de las decisiones terapéuticas que se tomen en función de los resultados. Por ello, el personal de enfermería debe conocer perfectamente los tiempos de muestreo más adecuados para cada uno de los fármacos monitorizados. En el Anexo II se recoge la información disponible en nuestro hospital con relación a la extracción de las muestras.

Finalmente otro aspecto de la calidad, no menos importante, es la efectividad y eficiencia de todas nuestras actuaciones. Como servicio de colaboración aumentamos la productividad del clínico, simplificamos y añadimos efectividad al proceso de decisiones terapéuticas, asegurando la utilización eficiente del medicamento. La disminución de la toxicidad e ingresos derivados de la ineficacia o toxicidad, constituyen claros ejemplos de la

eficiencia del servicio de farmacocinética clínica. La Farmacocinética Clínica, enfocada como un servicio profesional, se centra en el derecho del paciente a un tratamiento seguro y eficaz. Si aseguramos y mantenemos estos niveles de calidad, el paciente percibirá el incremento de la calidad asistencial al estar controlada su enfermedad en ausencia de efectos adversos y reingresos por recurrencia de la enfermedad.

## 6 PERSPECTIVAS FUTURAS EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Diversos factores, con influencia tanto positiva como negativa, pueden afectar a las perspectivas futuras de la monitorización. Entre ellos, los de tipo económico adquieren gran importancia y puede decirse que el futuro de la monitorización está ligado, en gran medida, a la posibilidad de demostrar sus beneficios económicos. Entre los factores demográficos cabe citar que el previsible incremento de la población geriátrica, de los recién nacidos prematuros, de los pacientes con cáncer, sida, trastornos inmunológicos o trasplantados auguran, en principio, un futuro favorable a la monitorización. En todas estas poblaciones, de alto riesgo y amplia variabilidad farmacocinética, la monitorización adquiere una especial relevancia.

El papel de la industria farmacéutica en este campo es decisivo, aunque ambivalente. Por un lado, la realización de ensayos clínicos en las fases iniciales del desarrollo de un nuevo fármaco puede permitir establecer el riesgo/beneficio asociado a determinados valores de concentración, proporcionando, de este modo, una base mucho más rigurosa de la monitorización que la tradicional metodología de analizar retrospectivamente la relación concentraciones-resultados de tratamiento. Este tipo de ensayos supondrá, además, la temprana utilización de la monitorización en el uso clínico de los nuevos medicamentos y con ello una mayor eficacia y seguridad. En la otra cara de la moneda encontramos que a la industria farmacéutica no le interesa la necesidad de monitorización para los nuevos fármacos, ya que ello incrementará el coste de los tratamientos y, supuestamente, repercutirá negativamente en la prescripción<sup>(75)</sup>.

Desde el punto de vista metodológico, los avances necesarios incluyen las medidas de la respuesta farmacológica y su toxicidad, lo que requiere estudios de población que analicen también información farmacodinámica relevante. Así, existe un creciente interés en los modelos poblacionales farmacocinético/farmacodinámicos (PK/PD), que pueden proporcionar una base teórica más sólida en la interpretación clínica de los resultados de la monitorización<sup>(76)</sup>. En este sentido es necesario el desarrollo de metodologías tanto para cuantificar las concentraciones de nuevos fármacos de gran potencia y origen biotecnológico como para evaluar los efectos farmacológicos de los mismos.

Los modelos PK/PD pueden ser muy sofisticados; sin embargo, carecen de la flexibilidad necesaria para justificar las amplias diferencias fisiopatológicas que presentan los pacientes monitorizados. Los sistemas de inteligencia artificial o redes neuronales, que pretenden simular la capacidad del cerebro humano para procesar datos, han empezado a utilizarse en el establecimiento de las pautas de dosificación de fármacos con comportamientos complejos. El uso de las redes neuronales para individualizar la posología ha sido investigada con éxito para fármacos tales como tacrolimus, gentamicina, tobramicina, e insulina, en poblaciones heterogéneas de pacientes<sup>(77)</sup>. Se espera que en un futuro se incremente su utilización, y su aplicación en estudios poblacionales PK/PD parecen prometedores.

Finalmente cabe citar la farmacogenética y la farmacogenómica, que buscan identificar los determinantes genéticos de la respuesta a los medicamentos a nivel de un gen y del genoma completo, respectivamente.

Estas técnicas son hoy en día, y sobre todo serán en un futuro inmediato, una parte integral del proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como de su uso en clínica<sup>(78,79)</sup>. La identificación de la variabilidad genética mediante métodos farmacogenéticos es, previsiblemente y a corto plazo, una incorporación metodológica a tener en cuenta en monitorización. Así, al menos con respecto a los genes que codifican algunas enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, es factible la determinación del genotipo o fenotipo individual. Los fármacos para los que este tipo de información ya se está usando en clínica son azatioprina, mercaptopurina, tacrina y trastuzumab, pero existen otros posibles candidatos, entre los que se encuentran la mayoría de los fármacos habitualmente monitorizados.

La aplicación fundamental de la farmacogenética en la clínica es la de permitir identificar y definir poblaciones específicas de pacientes en los que el beneficio terapéutico puede ser máximo, lo que, inicialmente, supone una terapia mas efectiva e individualizada. Los métodos farmacogenéticos aportan sobre todo información mecanicista acerca de por qué un paciente concreto puede requerir una dosis mayor o inferior a la habitual, o incluso un fármaco diferente. Debe señalarse que hoy por hoy, aunque este tipo de información sí permite la detección de pacientes de riesgo, no permite la selección de dosis o la identificación de otros problemas terapéuticos que sólo se pueden resolver mediante monitorización. Por ello se piensa que esta metodología es un complemento y no un sustituto de la monitorización. La utilización combinada de ambas metodologías puede aumentar la eficiencia del proceso de racionalización terapéutica, y es posible que la Farmacogenética llegue a constituir un aspecto más del control habitual de la terapéutica futura. Las nuevas perspectivas comentadas permiten anticipar que la monitorización aún tiene mucho que ofrecer a los futuros avances de la terapéutica farmacológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holford NHG. Concentration controlled therapy. International Congress Series 2001; 1220:135-144.
2. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. Ther Drug Monit 2000; 22:325-329.
3. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications.



- Clin Pharmacokinet 1980; 5:485-527.
4. Notarianni LJ. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 1990; 18:20-36.
  5. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. Clin Pharmacokinet 1989; 17 Suppl 1:29-67.
  6. Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. Clin Pharmacokinet 1989; 17 Suppl 1:13-28.
  7. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). Clin Pharmacokinet 1988; 14: 189-216.
  8. Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. Clin Pharmacokinet 1990; 19:1-10.
  9. Tange SM, Grey VL, Senecal PE. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. J Clin Pharmacol 1994; 34:200-14.
  10. Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. Clin Pharmacokinet 1997; 33:302-12.
  11. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. Clin Pharmacokinet 2000; 38:271-90.
  12. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998; 35:49-64.
  13. Fowler JB. Medication monitoring in the elderly. Clin Lab Sci 1995; 8:34-8.
  14. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 1994; 26:292-307.
  15. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet 1993; 25:103-14.
  16. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. Clin Pharmacokinet 1982; 7: 108-24.
  17. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000; 39:215-31.
  18. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 415-26.
  19. Ward RM. Pharmacological treatment of the fetus. Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1995; 28:343-50.
  20. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995; 28:235-69.
  21. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 1997; 33:328-43.
  22. Knott C, Reynolds F. Therapeutic drug monitoring in pregnancy: rationale and current status. Clin Pharmacokinet 1990; 19:425-33.
  23. Dawes M, Chowienzyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:819-26.
  24. Wood AJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. Clin Pharmacokinet 1991; 20:350-73.
  25. González FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential. Clin Pharmacokinet 1994; 26:59-70.
  26. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1990; 18:220-39.
  27. Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. Clin Chim Acta 2002; 315: 137-55.
  28. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001; 250:186-200.
  29. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, et al. Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms. Implications for drug interactions in psychopharmacology. Clin Pharmacokinet 1995; 29 Suppl 1:33-43.
  30. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet 1999; 37:399-431.
  31. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. Clin Pharmacokinet 1995; 29:370-91.
  32. Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1994; 27:216-48.
  33. McLean AJ, Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics in patients with liver disease. Clin Pharmacokinet 1995; 29:370-91.

- kinet 1991; 21:42-69.
34. Bass NM, Williams RL. Guide to drug dosage in hepatic disease. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:396-420.
  35. Vrhovac B, Sarapa N, Bakran I, et al. Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:405-18.
  36. Benowitz NL, Meister W. Pharmacokinetics in patients with cardiac failure. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1:389-405.
  37. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, et al. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:30-57.
  38. Cantu TG, Ellerbeck EF, Yun SW, et al. Drug prescribing for patients with changing renal function. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:2944-8.
  39. Turnheim K. Pitfalls of pharmacokinetic dosage guidelines in renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:87-93.
  40. Czock D, Giehl M, Keller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment: the case of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:367-75.
  41. Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo MV, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:235-242.
  42. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, et al. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:25-56.
  43. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:347-73.
  44. Park GR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient. *Xenobiotica* 1993; 23:1195-230.
  45. Mac-Kay MV, Sánchez Bursón J, Martínez-Lanao J, et al. Drug dosage in end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing haemodialysis. A predictive study based on a microcomputer program. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:243-57.
  46. Perkins MW, Dasta JF, DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP* 1989; 23:316-23.
  47. Marquet P. Le suivi thérapeutique: aspects analytiques, pharmacocinetiques et cliniques. *Acta Clin Belg* 1999; Suppl 12-12.
  48. Billaud EM. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) definitions, vocabulaire et concepts. *Thérapie* 2001; 56: 239-243.
  49. Chow MSS, Sun H. The time to reach steady state after the administration of intravenous bolus, constant infusion, and oral immediate-release and sustained-release preparations. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 400-405.
  50. Brown GR, Miyata M, McCormack JP. Drug concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 187-194.
  51. Sallas WM. Development of limited sampling strategies for characteristics of a pharmacokinetic profile. *J Pharmacokin Biopharm* 1995; 23:515-529.
  52. Dumont RJ, Ensom MH. Methods for clinical monitoring of cyclosporin in transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 38:427-447.
  53. Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:453-470.
  54. Hugen PW, Burger DM, de Graaff M, et al. Saliva as a specimen for monitoring compliance but not for predicting plasma concentrations in patients with HIV treated with indinavir. *Ther Drug Monit* 2000; 22:437-45.
  55. Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, et al. Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 30: 211-228.
  56. Bauer L A. Applied clinical pharmacokinetics. New York. McGraw-Hill. 2001.
  57. Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. East Norwalk, CT: Appleton and Lange. 1999.
  58. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Vancouver. Applied Therapeutics, Inc. 1992.
  59. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. Vancouver. Applied Therapeutics, Inc. 1996.
  60. Thomson AH, Whitting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 447-467.
  61. Wrishko RE, Levine M, Khoo D, et al. Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients. *Ther Drug Monit* 2000; 22:522-31.
  62. Kaufmann GR, Vozeh S, Wenk M, et al. Safety and efficacy of a two-compartment Bayesian feedback program for therapeutic tobramycin mo-

- monitoring in the daily clinical use and comparison with a non-Bayesian one-compartment model. *Ther Drug Monit* 1998; 20:172-80.
63. Tanigawara Y, Yano I, Kawakatsu K et al. Predictive performance of the bayesian analysis: effects of blood sampling time, population, parameters and pharmacoeistical model. *J Pharmacokin Biopharm* 1994; 22:59-71.
64. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Clinical Pharmacokinetic Monitoring. *Am J Health-Syst Pharm*. 1998; 18:302-326.
65. Fernández de Gatta MM, Calvo MV, Hernández JM, et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60:332-340.
66. Bates DW. Improving the use of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1998;20:550-555.
67. Warner A. Setting standards of practice in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology: a North American view. *Ther Drug Monit* 2000; 22:93-97.
68. Ensom MHH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinet*. 1998; 34:265-279.
69. Schumacher GE, Barr JT. Therapeutic drug monitoring. Do the improved outcomes justify the costs? *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40:405-409.
70. Bowers LD. Analytical goals in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem*. 1998; 44:375-380.
71. Radomski KM, Bus BA, Ensom MNH. Collaboration between pharmacy and laboratory: Defining total allowable error limits for therapeutically monitored drugs. *Ann Pharmacother* 1998; 32:170-175.
72. Buffington DE, Lampasona V, Chandler MHH. Computers in pharmacokinetics. Choosing software for clinical decision making. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:205-216.
73. Walton R, Dovere S, Harrey E, Freemantle N. Computer support for determining drug dose:systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 1999; 318:984-990.
74. Walson PD. Therapeutic drug monitoring in special populations. *Clin Chem* 1998; 44:415-419.
75. Eadie MJ. Therapeutic Drug Monitoring- antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52 Suppl 1:11-20.
76. Yatscoff RW, Aspeslet LJ, Gallant HL. Pharmacodynamic monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Chem* 1998; 44:428-432.
77. Chen HY, Chen TCh, Min DI, et al. Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients. *Ther Drug Monit* 1999;21:50-56.
78. Ensom MHH, Chang TKH, Patel P. Pharmacogenetics. The therapeutic drug monitoring of the future. *Clin. Pharmacokinet*. 2001; 40:783-802.
79. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 266:487-91.

## ANEXO I

Tabla 1. Ecuaciones que reflejan la evolución de las concentraciones séricas de acuerdo a un modelo monocompartimental, tras la administración de una dosis única, un régimen de dosis múltiple y en situación de equilibrio.

Vía de administración	Dosis única	Dosis múltiple	Estado de equilibrio
Bolus (i.v.)	$C = \frac{D}{V} \cdot e^{-K_{el}t}$	$C = \frac{D}{V} \cdot \frac{(1 - e^{-n \cdot K_{el} \tau})}{(1 - e^{-n \cdot \tau})} \cdot e^{-K_{el}t}$	$C = \frac{D}{V} \cdot \frac{e^{-K_{el}t}}{(1 - e^{-n \cdot \tau})}$
Perfusión continua (i.v.)	$C = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V} \cdot (1 - e^{-K_{el}t'})$	N/D	$C_{ss} = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V} = \frac{K_0}{Cl}$
Perfusión intermitente (i.v.)	$C = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V} \cdot (1 - e^{-K_{el}t'})$	$C = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V} \cdot \frac{(1 - e^{-n \cdot K_{el} \tau})}{(1 - e^{-n \cdot \tau})} \cdot (1 - e^{-K_{el}t})$	$C = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V} \cdot \frac{(1 - e^{-K_{el}t'})}{(1 - e^{-n \cdot \tau})}$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot e^{-K_{el}t}$	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{(1 - e^{-n \cdot K_{el} \tau})}{(1 - e^{-n \cdot \tau})} \cdot e^{-K_{el}t}$	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{e^{-K_{el}t}}{(1 - e^{-n \cdot \tau})}$
Concentración media en el equilibrio (cualquier vía admón.)	N/D	N/D	$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$

C = Concentración sérica del fármaco a tiempo = t; Cl = aclaramiento; D = dosis;  $K_{el}$  = constante de velocidad de eliminación;

$K_0$  = velocidad de perfusión; n = número de dosis administradas; N/D = No disponible;  $\tau$  = intervalo de dosificación;

V = volumen de distribución; F = fracción biodisponible;  $t'$  = duración de la perfusión.

Tabla 2. Ecuaciones para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a un modelo monocompartimental, a partir de datos obtenidos tras la administración del fármaco en dosis única, dosis múltiples o situación de equilibrio.

Vía de administración	Dosis única	Dosis múltiple	Equilibrio
Bolus (i.v.)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{C_0}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $Cl = K_e \cdot V$
Perfusión continua (i.v.)	N/D	N/D	$Cl = \frac{K_0}{C_{ss}}$
Perfusión intermitente (i.v.)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{C_0}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$
Concentración media en el equilibrio	N/D	N/D	$\frac{Cl}{F} = \frac{D}{C_{ss} \cdot \tau}$

$C_0$  = concentración a tiempo = 0;  $C_1$  = concentración sérica de fármaco a tiempo =  $t_1$ ;  $C_2$  = concentración sérica de fármaco a tiempo =  $t_2$ ;  $Cl$  = aclaramiento;  $C_{predosis}$  = concentración predosis;  $C_{ss}$  = concentración de equilibrio;  $D$  = dosis;  $F$  = fracción biodisponible;  $K_e$  = constante de velocidad de eliminación;  $K_0$  = velocidad de perfusión;  $N/D$  = no disponible;  $T'$  = tiempo de perfusión;  $t_{1/2}$  = vida media;  $V$  = volumen de distribución;  $t'$  = duración de la perfusión.

Tabla 3. Ecuaciones para el cálculo de regímenes de dosificación individualizados para diferentes vías de administración.

Vía de administración	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN ( $\tau$ ) DOSIS DE MANTENIMIENTO (D) DOSIS DE CHOQUE (D*)
Bolus (i.v.)	$\tau = \frac{\ln C_{\max,ss} - \ln C_{\min,ss}}{K_e}$ $D = C_{\max,ss} \cdot V \cdot (1 - e^{-K_e \cdot \tau})$ $D^* = C_{\max,ss} \cdot V$
Perfusión continua (i.v.)	$K_0 = C_{ss} \cdot Cl = C_{ss} \cdot K_e \cdot V$ $D^* = C_{ss} \cdot V$
Perfusión intermitente (i.v.)	$\tau = \frac{\ln C_{\max,ss} - \ln C_{\min,ss}}{K_e} + T$ $D = C_{\max,ss} \cdot V \cdot K_e \cdot \frac{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{(1 - e^{-K_e \cdot T})}$ $D^* = \frac{K_0}{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})}$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$\tau = \frac{\ln C_{\max,ss} - \ln C_{\min,ss}}{K_e} + t_{\max}$ $D = \frac{C_{\max,ss} \cdot V}{F} \cdot \frac{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})}{(1 - e^{-K_e \cdot t_{\max}})}$ $D^* = \frac{D}{(1 - e^{-K_e \cdot \tau})}$
Concentración media en el equilibrio (cualquier vía admón.)	$D = \frac{C_{ss} \cdot \tau \cdot Cl}{F} = \frac{C_{ss} \cdot K_e \cdot V \cdot \tau}{F}$ $D^* = C_{ss} \cdot V$

$C_{ss}$  = concentración de equilibrio;  $C_{\max,ss}$  y  $C_{\min,ss}$  = concentraciones máxima y mínimas de equilibrio; F = fracción biodisponible;  $K_e$  = constante de velocidad de eliminación;  $K_0$  = Velocidad de perfusión continua; T = Tiempo de perfusión;  $t_{\max}$  = tiempo al que  $C_{\max,ss}$  ocurre; V = volumen de distribución.

ANEXO II

MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA. CONDICIONES DE MUESTREO Y MÁRGENES TERAPÉUTICOS				
Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico
<b>ANTIBIÓTICOS</b>				
1. Aminoglucósidos: dosificación convencional				
Amikacina	a) Monitorizar en la 4ª dosis.	2	– Previa a la administración de la dosis y 3 h después del fin de la perfusión de esa misma dosis	C <sub>max</sub> = 20-35, C <sub>min</sub> = 1-4 µg/ml
Gentamicina	En situaciones de insuficiencia renal, monitorización en la 2ª dosis			C <sub>max</sub> = 6-10, C <sub>min</sub> = 0,5-2,0 µg/ml
Netilmicina				C <sub>max</sub> = 6-10, C <sub>min</sub> = 0,5-2,0 µg/ml
Tobramicina	b) Hemodíalisis			C <sub>max</sub> = 6-10, C <sub>min</sub> = 0,5-2,0 µg/ml
2. Aminoglucósidos con ampliación del intervalo				
Amikacina	Monitorizar en la 2ª dosis.	1	– 8 h después de la infusión C <sub>min</sub> : No detectable	C <sub>ss</sub> =10-15 µg/ml, C <sub>max</sub> >60 µg/ml
Gentamicina				C <sub>ss</sub> =3-5 µg/ml, C <sub>max</sub> >18 µg/ml
Netilmicina				C <sub>max</sub> = 18 µg/ml
Tobramicina				C <sub>max</sub> = 18 µg/ml
3. Vancomicina				
	Monitorizar en la 3ª-4ª dosis.	1	– Previa a la administración de una dosis. Si fueran necesarias 2 muestras, extraer la 2ª muestra 3 h después del fin de la perfusión de esa misma dosis	C <sub>min</sub> = 5-10 µg/ml
<b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS</b>				
Amitriptilina	7 días	1	– Administración cada 8 y 12 h. Previa a una dosis – Administración cada 24 h. 10-14 h post-dosis	<300 µg/ml (medicamento + metabolitos)
Imipramina				

## MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA. CONDICIONES DE MUESTREO Y MÁRGENES TERAPÉUTICOS

Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>				
Ácido valproico	a) Perfusión IV b) Oral: 2-3 días	1	- 24-48 h post-infusión	50-120 µg/ml
Carbamazepina	2-4 semanas (1-2 semanas si es cambio de dosis)	1	- Previa a la administración de una dosis - Previa a la administración de una dosis	4-12 µg/ml (monoterapia) 4-8 µg/ml (politerapia)
Fenitoína	a) Terapia IV con dosis de choque inicial: 2-3 días b) Oral: 7-15 días	1	- Previa a la administración de una dosis - Previa a la administración de una dosis	10-20 µg/ml (menor en hipoalbuminemia)
Fenobarbital	Oral: 3-4 semanas		- > 8 h post-dosis	15-40 µg/ml
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>				
Metotrexato		3	- 6, 12 y 24 h post-dosis (pacientes alto riesgo) - 24, 48 y 72 h post-dosis (pacientes normales)	$G_{24h} < 10^{-5} M$ $G_{48h} < 10^{-6} M$ $G_{72h} < 10^{-7} M$
<b>DIGOXINA</b>				
	a) Terapia con dosis de choque inicial Tras la 1ª dosis de mantenimiento b) Terapia sin dosis de choque Función renal normal: 8 días Insuficiencia renal: 22 días	1	- > 8 h post-dosis	0,8-2,0 µg/ml



MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA. CONDICIONES DE MUESTREO Y MÁRGENES TERAPÉUTICOS

Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico
<b>INMUNOSUPRESORES</b>				
Ciclosporina	2 días	1	– Previa a la dosis de la mañana	TRASPLANTE RENAL < 2 meses post-trasplante: 150-300 µg/ml > 2 meses post-trasplante: 100-200 µg/ml TRASPLANTE MÉDULA ÓSEA 200-350 µg/ml TRASPLANTE RENAL < 1 mes post-trasplante: 8-20 µg/ml > 1 mes post-trasplante: 8-15 µg/ml
Tacrolimus	2 días	1	– Previa a la dosis de la mañana	
<b>PARACETAMOL</b>				
Intoxicaciones		1	– Como mínimo 4 h post-ingestión	C <sub>4h</sub> < 150 µg/ml C <sub>8h</sub> < 75 µg/ml C <sub>12h</sub> < 40 µg/ml
<b>SALICILATOS</b>				
	4 días	1	– 2 h post-dosis	150-300 µg/ml
<b>TEOFILINA</b>				
a) Perfusión IV continua		1	– A partir de 16-24 h desde inicio	10-20 µg/ml
b) Vía oral 3 días		1	– Previa a la administración de una dosis	10-20 µg/ml
c) Vía oral liberación retardada 3 días		1	– 4-24 h post-administración	10-20 µg/ml

\* Tiempo medio para alcanzar estado de equilibrio, desde el inicio del tratamiento o cambio en la dosificación .  
\*\* Tiempo mínimo para alcanzar equilibrio de distribución. Las concentraciones se correlacionan con la respuesta clínica.  
C<sub>max</sub> = Concentración máxima; C<sub>min</sub> = Concentración mínima