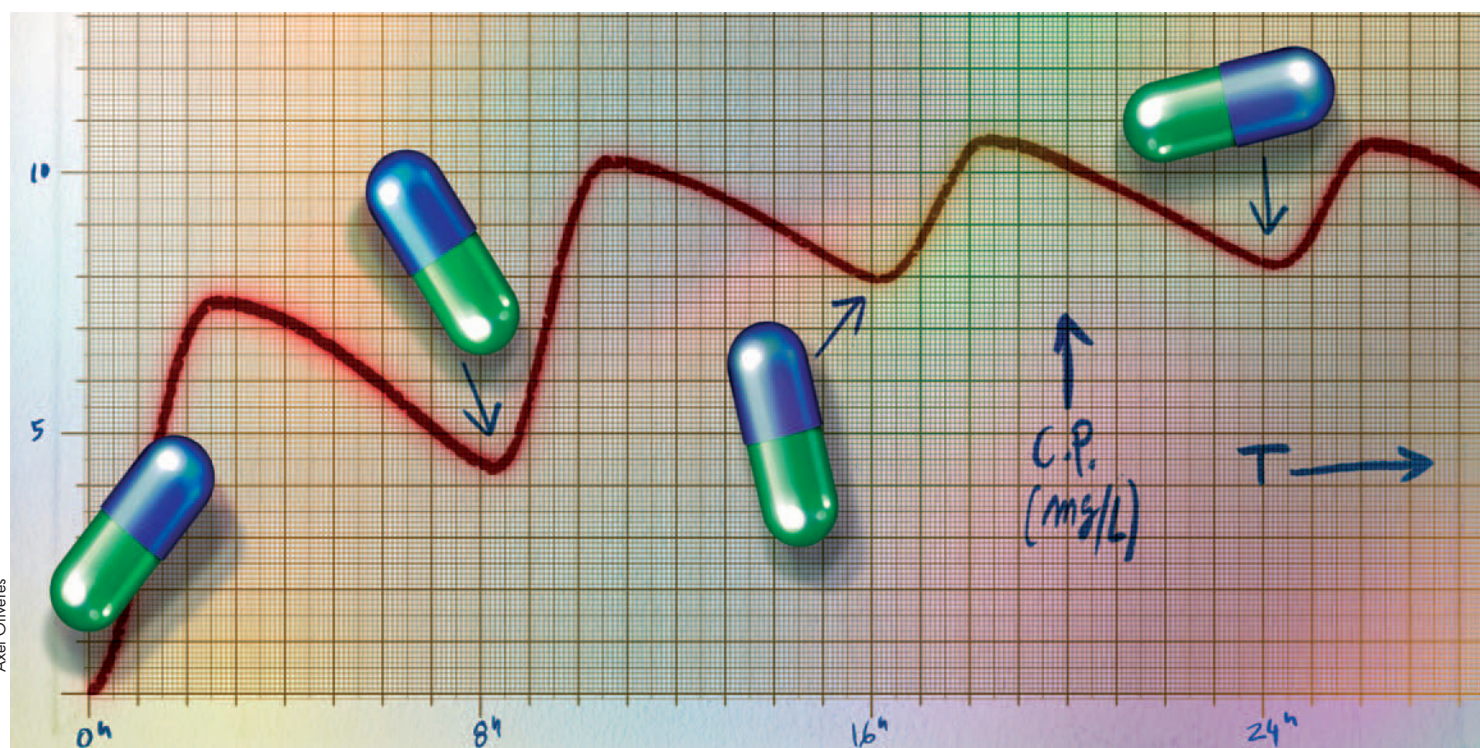


¿Para qué sirven las determinaciones farmacocinéticas en la práctica clínica?

AZUCENA ALDAZ-PASTOR

Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

- La determinación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos es una herramienta terapéutica de probada utilidad.
- El margen terapéutico es un concepto estadístico de probabilidad, por lo que el hecho de que una concentración de un fármaco se sitúe dentro de su correspondiente margen no garantiza que se obtenga la respuesta eficaz en el paciente, ni que se eviten con seguridad los efectos tóxicos.
- Para interpretar adecuadamente un dato de concentración de un medicamento, debe conocerse con precisión los tiempos de administración del fármaco, de extracción de la muestra, de su procesamiento y otros factores como el peso, el sexo, la edad o la medicación concomitante.
- La farmacocinética clínica es especialmente útil en el diseño de regímenes posológicos de poblaciones especiales, como niños, ancianos, pacientes renales y/o hepáticos.
- El empleo de medicamentos con estrecho margen terapéutico requiere un control de las concentraciones séricas o plasmáticas de estos.
- El empleo de medicamentos con margen terapéutico medio requiere control de concentraciones séricas o plasmáticas de los fármacos cuando se emplean en pacientes con características farmacocinéticas diferenciales, como ancianos o niños.

En los últimos treinta años, se ha consolidado la idea de que la intensidad del efecto farmacológico de la mayoría de los fármacos se relaciona directa o indirectamente con la concentración del fármaco y/o de sus metabolitos en el plasma. Asimismo, se ha desarrollado métodos analíticos sensibles y específicos para la determinación de fármacos y sus metabolitos en fluidos biológicos, y se ha profundizado en la descripción matemática de los cambios que experimentan estas concentraciones en el tiempo, tras la administración de un medicamento. Esta última frase engloba las 2 palabras clave en el proceso de control farmacocinético: tiempo y matemática.

La farmacocinética clínica se define como la disciplina de las ciencias sanitarias que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al cuidado terapéutico, seguro y eficaz, del paciente o individuo enfermo. Analiza los procesos cinéticos de disposición en el paciente, los factores fisiopatológicos y clínicos que los modifican, así como sus implicaciones posológicas y terapéuticas. El objetivo que se pretende conseguir con esta actividad es optimizar la farmacoterapia, asegurar la acción terapéutica y anular o minimizar los efectos adversos. En definitiva, se busca el uso racional del medicamento y su empleo coste-efectivo.

La individualización del tratamiento por control farmacocinético, efectivamente, debería contribuir a hacer que el tratamiento del paciente sea coste-efectivo al detectar situaciones de incumplimiento, identificar y eliminar efectos adversos, detectar alteraciones del metabolismo y realizar el ajuste posológico en función de los efectos de la enfermedad.

Generalmente, los medicamentos presentan un margen terapéutico lo suficientemente amplio para permitir el ajuste de dosis, en función de la respuesta observada. Sin embargo, hay un número limitado de fármacos (tabla 1) que presenta un índice terapéutico estrecho, es decir, para los que el cociente entre la dosis tóxica y la dosis mínima eficaz es pequeño. En este caso, no es correcto modificar la dosis para intentar alcanzar una respuesta determinada, ya que pequeños cambios en ella pueden transformar respuestas ineficaces en tóxicas. En ocasiones, un fármaco puede usarse para más de una indicación y cabe esperar que muestre un perfil concentración-respuesta diferente, dependiendo de la patología que se trate. Por ejemplo, cuando la digoxina se emplea para el tratamiento de la fibrilación auricular, se requiere concentraciones superiores respecto a las se usan en la insuficiencia cardíaca congestiva. Por ello, es posible la existencia de varios rangos terapéuticos para un mismo fármaco.

Además, hay que tener en cuenta que el rango o margen terapéutico es un concepto estadístico, generalmente derivado de estudios con una muestra limitada de pacientes en la que hay escasa representación de subpoblaciones específicas (niños, ancianos, nefrópatas, etc.). El margen terapéutico es el intervalo de concentraciones de un medicamento en el que hay una alta probabilidad de observar la respuesta eficaz deseada y en el que es poco probable que se

observen efectos tóxicos. Pero, como se ha comentado, es un concepto de probabilidad sujeto al error de la población de la que deriva y, por ello, el hecho de que un paciente presente una concentración sérica de un fármaco dentro del correspondiente rango terapéutico no garantiza que se alcance el objetivo terapéutico, ni que se evite con seguridad la aparición de efectos tóxicos. Por ello, es un instrumento válido para indicar el régimen posológico inicial de un paciente, pero luego éste debe ajustarse a la medida individual del paciente. La acumulación de información procedente de los pacientes controlados rutinariamente sirve para modificar los márgenes terapéuticos, y de esa manera responder al tipo de población atendida en un centro

Tabla 1. Fármacos susceptibles de control farmacocinético

Clasificación farmacológica	Fármaco
Antiarrítmicos	Lidocaína Procainamida Quinidina Disopiramida Flecainida Amiodarona
Cardiotónicos	Digoxina
Aminoglucósidos	Amicacina Gentamicina Tobramicina
Glucopéptidos	Vancomicina Teicoplanina
Antiepilépticos	Carbamazepina Etosuximida Fenobarbital Fenitoína Gabapentina Lamotrigina Oxcarbamazepina Topiramato Vigabatrina Ácido valproico
Broncodilatadores	Teofilina
Antidepresivos	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Fluoxetina Fluvoxamina Nortriptilina
Otros psicofármacos	Litio
Inmunodepresores	Ciclosporina Everolimus Micofenolato Tacrolimus Sirolimus
Analgésicos	Salicilatos Paracetamol
Antineoplásicos	Metotrexato Irinotecan

concreto con una serie de características determinadas, incluidas las étnicas o las de edad (hospitales geriátricos). Las características de los fármacos que pueden estar sujetos a un control farmacocinético son las siguientes:

1. Índice terapéutico estrecho.
2. Dificultad para valorar clínicamente su eficacia o su toxicidad (por ejemplo, si el objetivo terapéutico es la ausencia de síntomas, o bien si el fármaco se usa con fines profilácticos).
3. Amplia variabilidad farmacocinética interindividual. Es decir, la administración de la misma dosis a diferentes individuos conlleva distintas concentraciones en el lugar de acción y, por tanto, distintas respuestas.
4. Existencia de un *kit* comercial para la cuantificación analítica. Esto es algo deseable, aunque no excluyente. Inicialmente los inmunodepresores se midieron por cromatografía líquida de alta resolución.
5. Buena correlación entre la concentración plasmática o sérica y la respuesta. No siempre es posible establecer un rango de concentraciones que refleje la eficacia del medicamento, como por ejemplo ocurre con los antineoplásicos, pero sí que es más sencillo disponer de un rango de concentraciones tóxicas.

Cuando a un paciente se le administra un medicamento, hay diferentes causas que pueden afectar a la respuesta y que se reflejan en las concentraciones séricas que se alcanzan (tabla 2). Por ello, para realizar un control farmacocinético efectivo, no sólo es necesario medir la concentración del fármaco en la sangre, sino además se debe valorar todos esos factores. Algunos, como el sexo o la edad no pueden alterarse, aunque sí deben ser tenidos en cuenta, pero otros como la adherencia al tratamiento o la comedición sí pueden controlarse y conducir a una modificación de la respuesta, sin necesidad de modificar la dosis. Es frecuente que en tratamientos crónicos el paciente abandone de un modo total o parcial el tratamiento, y la cuantificación de una concentración, a

Tabla 2. Factores que influyen en la variabilidad de la respuesta farmacoterapéutica

Dependientes del paciente	Dependientes del fármaco
Adherencia al tratamiento	Formulación
Edad	Vía de administración
Sexo	Interacciones
Peso	Propiedades físico-químicas
Genotipo/fenotipo	
Gravedad de la enfermedad	
Funcionalidad orgánica	
Hábitos de vida	

un tiempo determinado, puede revelar que esto ocurre. En esos casos, no es necesario modificar la dosis o la frecuencia, sino que para alcanzar el objetivo terapéutico basta con tomar las medidas necesarias que aseguren la adherencia a la pauta prescrita.

Para algún medicamento, no siempre es necesario el control farmacocinético. Los aminoglucósidos en ocasiones se emplean en pautas profilácticas como una única dosis o en administración de 2-3 días, y en esos casos no se requeriría ajuste de la dosis. Otro tipo de medicamentos, sin embargo, puede tener un comportamiento más predecible, cuando se emplea en una población normal de pacientes, pero también puede requerir ajuste posológico en otras situaciones, como son:

- Alteración renal y/o hepática.
- Niños y ancianos.
- Politerapia con fármacos con potencialidad de interacción.
- Situación patológica crítica.

La población normal de pacientes es la que presenta una enfermedad aguda o crónica sin alteraciones orgánicas (riñón y/o hígado) y que no pertenece a grupos extremos de edad.

Pero, ¿cuándo está indicado, en general, proceder al control farmacocinético de un medicamento?:

- Cuando el fármaco posee estrecho margen terapéutico y amplia variabilidad interindividual (metotrexato, inmunodepresores, aminoglucósidos, etc.).
- En poblaciones especiales de pacientes (geriatría, alteración hepática, hematológicos, etc.) en las que cabe esperar un movimiento distinto del medicamento.
- Ante respuestas anormales al tratamiento (por ejemplo, excesiva toxicidad).
- Cuando se producen cambios fisiopatológicos importantes (fallo renal agudo, etc.).
- En situaciones especiales (pacientes críticos, etc.).
- Ante situaciones de interacción farmacológica potenciales e inevitables, tan frecuentes en pacientes psiquiátricos, epilépticos, oncológicos o trasplantados.

Otro aspecto crítico para valorar una concentración de un medicamento es el tiempo. Sin el conocimiento de los distintos tiempos que intervienen en el control farmacocinético, resulta imposible la valoración de un dato analítico. Decir que una concentración sérica de amikacina es de 12 mg/l no tiene ningún valor, a no ser que se acompañe de información horaria. La predicción futura de la evolución de las concentraciones plasmáticas o séricas en el tiempo se basa en el cálculo realizado, basado en ecuaciones matemáticas (independientemente de que se apliquen métodos farmacocinéticos o bayesianos) en las que intervienen distintos tiempos, tales como el tiempo de administración del fármaco, el tiempo de infusión, el tiempo de extracción de la muestra y el intervalo o tiempo entre dosis. Debe conocerse el tiempo real de administración de todas las

dosis. No es que se exija que, en un horario, cada 8 h (por ejemplo, 8.00, 16.00 y 24.00 h) la administración de las dosis deba realizarse exactamente a dichos tiempos, ya que en un hospital sería técnicamente imposible porque implicaría un número muy elevado de personal supervisor, sino lo que se pretende es conocer los tiempos (luego se ajustarán las ecuaciones).

En ocasiones, se ha debatido si un dato de concentración de un fármaco en un fluido biológico (suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, etc.) debe ir acompañado o no de una interpretación. En la actualidad, hay una clara tendencia a demandar un comentario de interpretación del resultado analítico. De hecho, la interpretación de los resultados analíticos es la parte más importante del control y requiere el conocimiento de datos clínicos, tiempos precisos de recogida de las muestras y de la administración del medicamento, tratamientos concomitantes y disponer de datos de concentración-respuesta en una población a la que pertenezca el paciente.

En el tratamiento con inmunodepresores, tradicionalmente se ha considerado válido realizar los ajustes posológicos y valorar conjuntamente el dato analítico del inmunodepresor de que se trate, junto con las guías de consenso de concentraciones recomendadas por el tipo de trasplante y el tiempo desde éste. Morris y Lam (2000) realizaron una revisión sobre el seguimiento de la ciclosporina en Australia y hallaron que en la mayoría de los hospitales (78%) únicamente se ofertaba el valor de la concentración sanguínea de este inmunodepresor, y se derivaba la responsabilidad de su interpretación a los clínicos del departamento médico responsable del paciente. Sin embargo, estos autores reconocen que, si bien la responsabilidad final sobre el

tratamiento recae en el clínico, resulta recomendable realizar un informe farmacocinético que ayude a la toma de decisiones terapéuticas.

La determinación de las concentraciones de fármacos es una herramienta terapéutica de suma utilidad, que se pone al servicio del médico para ayudarle a optimizar el cuidado del paciente. La atención farmacoterapéutica irá mejorando en la medida en la que este tipo de utilidades se empleen con racionalidad y se demanden.

Bibliografía



- Calvo MV, García MJ, Martínez J, et al. Farmacocinética clínica. En: Farmacia hospitalaria. Tomo I. 3.ª ed. FEFE. Barcelona: SCM, SL; 2002. cap. 2.12. p. 625-65.
- Campbell M. Community-based therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:271-4.
- Eadie MJ. The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29:29-35.
- Laskow DA, Vicenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation.* 1996;92:900-5.
- Morris RG, Lam AK. Cyclosporin monitoring in Australasia: survey of laboratory practices in 2000. *Ther Drug Monit.* 2000;24:471-8.
- Pou L, Brunet M, Cantarell C, et al. Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Ther Drug Monit.* 2001;23:35-8.
- Rotchafer JC, Zabinski RA, Walker KJ. Pharmacodynamic factors of antibiotic efficacy. *Pharmacotherapy.* 1992;12 6 Pt 2:64S-70S.
- Schumacher GE, Barr JT. Total testing process applied to therapeutic drug monitoring: impact on patients' outcomes and economics. *Clinical Chemistry.* 1998;44:370-4.
- Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Prospective investigations of concentration-clinical response for immunosuppressive drugs provide the scientific basis for therapeutic drug monitoring. *Clin Chem.* 1998;44:381-7.
- Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27:169-74