



1 DICIEMBRE 2020 - 30 JUNIO 2021
**CURSO ON-LINE
ACTUALIZACIÓN
EN PROCESOS
TRANSVERSALES**
DE LA FARMACIA HOSPITALARIA



FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA

Loles Bellés Medall





1. Introducción
2. Unidad funcional de Farmacocinética Clínica
 - 2.1. Recursos humanos
 - 2.2. Recursos estructurales
 - 2.3. Funciones
 - 2.4. Cartera de servicios
 - 2.5. Solicitud monitorización farmacocinética
 - 2.6. Extracción, registro y procesamiento de muestras
 - 2.7. Elaboración informe farmacocinético
 - 2.8. Programas de seguimiento farmacocinético
 - 2.9. Plan de evaluación y mejora continua de calidad
 - 2.9.1. Indicadores
 - 2.9.2. Sistema de calidad
 - 2.9.3. Principios básicos de seguridad
3. Farmacocinética en situaciones fisiológicas especiales:
 - 3.1. Embarazo
 - 3.2. Recién nacido, niño
 - 3.3. Anciano
4. Farmacocinética en situaciones patológicas especiales:
 - 4.1. Insuficiencia hepática
 - 4.2. Insuficiencia cardíaca
 - 4.3. Insuficiencia renal
5. Farmacocinética y atención farmacéutica
6. Farmacocinética poblacional





7. Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales
8. Conclusiones
9. Bibliografía
10. Material docente





1. INTRODUCCIÓN

La farmacocinética es el estudio matemático de la evolución temporal de los medicamentos y sus metabolitos en el organismo. Los estudios en animales permiten la utilización de técnicas de administración y procedimientos de muestreo invasivo capaces de proporcionar una información muy robusta sobre el destino de los fármacos en el organismo. Las limitaciones en el hombre son obvias y han conducido a la utilización de modelos matemáticos que, aunque no siempre guardan una perfecta correlación anatómica y fisiológica, proporcionan una valiosa información sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano. Las posibilidades de optimización de los esquemas posológicos, sobre la base del conocimiento científico de la cinética de los fármacos ha conducido al desarrollo de la farmacocinética clínica como proyección asistencial de la farmacocinética.

Por farmacocinética clínica se entiende el conjunto de actividades dirigidas a diseñar pautas posológicas individualizadas mediante la aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos con el objetivo de alcanzar beneficios terapéuticos específicos en pacientes concretos. La contribución de la farmacocinética clínica a la mejora de la calidad asistencial de aquellos pacientes que por su situación clínica requieren un ajuste individualizado del tratamiento farmacológico, basado en las concentraciones plasmáticas del fármaco, ha impulsado la creación de las denominadas Unidades Funcionales de Farmacocinética Clínica (UFFC).



Estas unidades integran todas las prestaciones necesarias para el correcto seguimiento individualizado de los pacientes, subsidiarios de determinación de fármacos en fluidos biológicos.

Así, puede definirse como una unidad funcional estructurada, bajo la dirección de un profesional cualificado, destinada a optimizar el tratamiento farmacológico mediante la aplicación de los principios y de los métodos de estudio farmacocinético.

El objetivo principal de la UFFC es garantizar, mediante la individualización del tratamiento, una farmacoterapia segura y efectiva. En la consecución de este objetivo representa pieza fundamental la adecuada interpretación del conjunto de información derivada de los datos analíticos, el tratamiento farmacológico y las circunstancias clínicas de cada paciente. Por tanto, el responsable de la UFFC debe estar capacitado para reconocer las causas por las cuales se obtiene, o se prevé, una respuesta inadecuada en un paciente determinado y para diseñar y corregir, si es necesario, pautas de dosificación de medicamentos.

Numerosos estudios han demostrado la existencia de marcadas variaciones en el perfil cinético de los fármacos y en su respuesta farmacológica debido a diferencias interindividuales, modificaciones en la absorción de medicamentos, incumplimiento de la medicación prescrita, así como diversos factores fisiopatológicos que lo modifican. Paralelamente, la respuesta farmacológica de un gran número de fármacos se relaciona mejor con los niveles séricos alcanzados que con las dosis administradas. Por todo ello, en muchas ocasiones es necesaria una individualización posológica que asegure unas concentraciones séricas con las que exista una elevada probabilidad de obtener la





máxima efectividad y el mínimo riesgo. Idealmente, esta individualización debería realizarse evaluando la respuesta, pero esto no siempre es posible debido a la dificultad de su cuantificación.

Hasta finales de los años 60, la farmacocinética era una disciplina académica aplicada solamente por los investigadores. Actualmente, la farmacocinética clínica ocupa un lugar destacado dentro de la terapéutica farmacológica.

Los factores que más han contribuido a su incorporación clínica han sido tanto el enriquecimiento de su base teórica y práctica como la amplia disponibilidad de métodos analíticos y el fácil acceso a potentes herramientas informáticas.





2. ESTRUCTURA, ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LA UFFC

El farmacéutico de hospital, con amplios conocimientos y formación en farmacocinética clínica, tiene una posición privilegiada para ayudar al clínico en la interpretación y utilización de los datos de concentración sérica en un paciente determinado. Esta situación es reconocida por las autoridades sanitarias, al encomendarle explícitamente entre sus funciones la de “desarrollar programas de farmacocinética clínica”, tal y como queda recogido en la Ley de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana.

Básicamente, la UFFC debe llevar a cabo dos procesos:

1. Determinación analítica de las concentraciones en matrices biológicas de los fármacos, y
2. Interpretación de los datos de concentración en fluidos biológicos en el contexto del tratamiento y las condiciones particulares de cada paciente.

El equipamiento básico de una UFFC debe constar de:

1. Gestor *on line* para la solicitud de monitorización de fármacos y registro de informes farmacocinéticos (por ejemplo, GestLab®)
2. Técnicas y métodos analíticos validados, para la determinación en muestras biológicas de los fármacos y/o metabolitos
3. Programas informáticos validados para ajuste bayesiano (PKS® Abbott)
4. Fuentes bibliográficas específicas y actualizadas
5. Vías de comunicación rápidas y eficaces con el facultativo responsable de la solicitud, el personal sanitario que realiza la toma de muestra y/o el paciente.



En la figura 1 se recoge la secuencia de actuaciones a partir del momento en que se toma la decisión de realizar una monitorización farmacocinética a un tratamiento farmacológico con el objeto de optimizar la farmacoterapia.

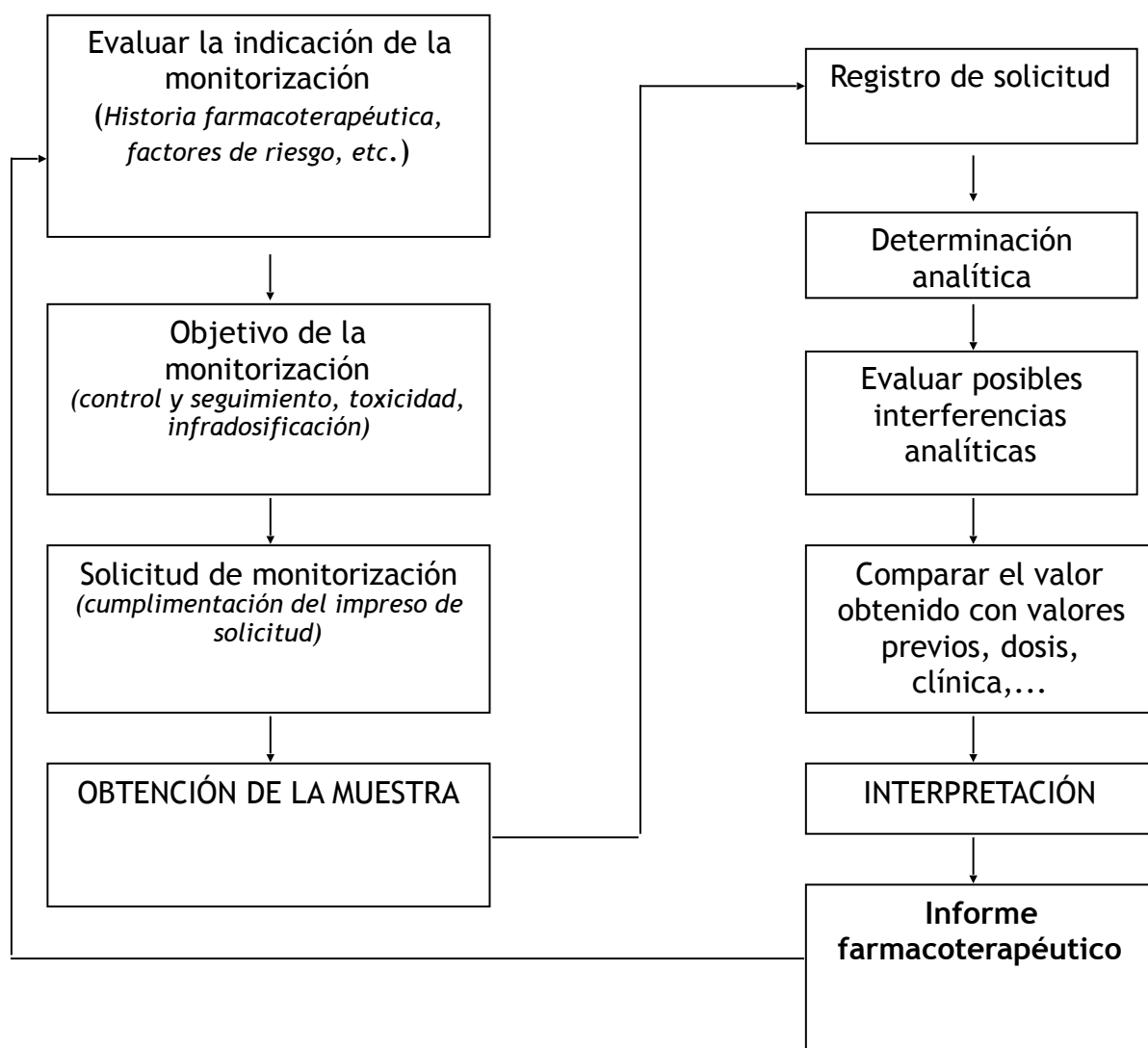


Figura 1. Diagrama de flujo de actividades de la UFCC

2.1. RECURSOS HUMANOS

La UFFC funciona bajo la responsabilidad de un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria.

Se dispondrá de un técnico de laboratorio encargado de la fase analítica del procedimiento.

El farmacéutico responsable de la UFFC, debe de ser un profesional con experiencia, capacidad y habilidad, para desarrollar un plan de trabajo que permita llevar a cabo las funciones de la Unidad.

Los conocimientos básicos que debe adquirir el farmacéutico responsable de la unidad son:

- Influencia de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos
- Relación entre la concentración plasmática y la respuesta farmacológica y/o toxicidad
- Modelos y métodos de estudio en farmacocinética
- Influencia de los factores fisiopatológicos en la farmacocinética y la farmacodinamia
- Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con relevancia clínica
- Aplicaciones de los principios de la farmacocinética a las intoxicaciones
- Análisis instrumental y su aplicación a la determinación de fármacos en fluidos biológicos
- Programas de control de calidad en farmacocinética clínica



- Manejo de aplicaciones informáticas en farmacocinética
- Diseño de programas de seguimiento individualizado de pacientes.

Por otra parte, el farmacéutico responsable de esta unidad deberá llevar a cabo las siguientes actividades:

- Seleccionar los medicamentos y los pacientes en los que esté indicada la monitorización.
- Establecer los tiempos óptimos de muestreo para cada esquema terapéutico.
- Seleccionar las técnicas analíticas en la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de fármacos: métodos de inmunoensayo e inmunoquímicos y cromatografía líquida de alta resolución.
- Elaborar informes farmacoterapéuticos dirigidos al médico que efectúe la solicitud de monitorización aplicando los métodos farmacocinéticos al diseño de los esquemas de dosificación a partir de la interpretación de los niveles plasmáticos, con el objetivo de optimizar el tratamiento farmacológico del paciente.
- Establecer un sistema de garantía de calidad de la Unidad
- Evaluación de nuevos requerimientos
- Formación y asesoramiento al personal adscrito a la Unidad
- Docencia

El técnico de laboratorio realizará las siguientes funciones:

- Recepción, validación y registro de reactivos, calibradores y controles
- Recepción, validación y registro de muestras biológicas





- Adecuación de las muestras para el análisis y conservación, si procede.
- Determinación analítica de fármacos.
- Mantenimiento del instrumental.
- Revisión del inventario de productos.
- Aplicar las normas de Buena Práctica de Laboratorio.



2.2. RECURSOS ESTRUCTURALES

La UFFC debe situarse como una sección dentro del Servicio de Farmacia, con un espacio físico diferenciado cuya magnitud y situación se corresponden con el volumen de trabajo, la cartera de servicios y el personal adscrito.

Se deben diferenciar las siguientes áreas:

- a) Área atención farmacéutica: zona destinada a la realización de los informes farmacocinéticos, atención de consultas y validación de los controles de calidad internos y/o externos
- b) Área de obtención y recepción de muestras. Es el espacio físico destinado a recepcionar y/o identificar las muestras analíticas, asegurando su idoneidad.
- c) Área de análisis y procesado de muestras.
- d) Área de limpieza de material y eliminación de residuos.
- e) Área de apoyo. Es el espacio funcional necesario para el adecuado funcionamiento de la UFFC y no incluidos en los puntos anteriores (vestuarios, aseos, almacenes,...).

2.3. FUNCIONES

a) **Monitorización Farmacoterapéutica.** Actividad asistencial, integrada en el concepto de Gestión Farmacoterapéutica y dirigida a obtener la máxima efectividad, seguridad y eficiencia de los fármacos de estrecho índice terapéutico utilizados en la práctica clínica. Esta actividad presenta tres modalidades de presentación en la práctica:

- **Control rutinario.** Actividad que se dirige a optimizar el esquema farmacoterapéutico de pacientes hospitalizados o ambulatorios, que cumplen criterios de monitorización, en ausencia de riesgo para su vida o su seguridad.
- **Urgencias.** Actividad desarrollada en pacientes cuya vida o seguridad está comprometida, dirigida a la confirmación del diagnóstico, a su mejor concreción y al establecimiento de medidas que corrijan las causas y/o sus consecuencias.
- **Monitorización intensiva.** Es la actividad desarrollada en pacientes cuyas condiciones fisiopatológicas experimentan, en periodos cortos de tiempo, grandes variaciones que conllevan alteraciones en la cinética de los medicamentos con trascendencia clínica y terapéutica. La respuesta a estas situaciones debe ser, consecuentemente, permanente, rápida y orientada a minimizar las consecuencias del proceso mediante la modificación del esquema terapéutico o la adopción de medidas complementarias.



b) **Toxicinética.** Actividad asistencial, integrada en la Toxicología Clínica, que se dirige a la identificación y eventual determinación de medicamentos frecuentemente implicados en intoxicaciones voluntarias o accidentales. Esta actividad presenta dos modalidades de presentación:

- **Intoxicación voluntaria o accidental por medicamentos.** Actividad desarrollada sobre pacientes ambulatorios, muy frecuentemente niños, que acuden por esta causa a los Servicios de Urgencias de los centros sanitarios del distrito. La identificación y determinación en su caso se dirige a colaborar en la confirmación del diagnóstico, a la precisión del pronóstico y a recomendar las pautas que minimicen o corrijan las consecuencias de la intoxicación (p.e. Intoxicación por paracetamol)
- **Psicotropos y “drogas de abuso”.** Actividad desarrollada sobre pacientes ambulatorios que presentan antecedentes y/o signos y/o síntomas de intoxicación por este tipo de fármacos, cuando la identificación y eventual determinación de estos fármacos tenga implicaciones en el tipo de cuidados médicos que debe recibir el paciente o en la confirmación del diagnóstico.

c) **Docencia e investigación.** La unidad de farmacocinética debe rentabilizar sus recursos e instalaciones tanto en las actividades dirigidas a la proyección científica del Servicio y del área sanitaria en que se integra, como en la profundización del personal sanitario en sus conocimientos sobre farmacoterapia.





2.4. CARTERA DE SERVICIOS

Es recomendable iniciar los programas de monitorización con aquellos fármacos que se consideren prioritarios para el hospital, ampliando los servicios de forma progresiva. En general, los fármacos que se monitorizan presentan un perfil específico: estrecho intervalo terapéutico, excelente correlación entre concentración plasmática y respuesta farmacodinámica, en muchas ocasiones cinética no lineal y, prácticamente siempre, una amplia variabilidad interindividual.

Entre los fármacos habitualmente monitorizados se encuentran:

1. Analgésicos: ácido acetilsalicílico, paracetamol.
2. Antimicrobianos: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina), vancomicina, voriconazol, linezolid, beta-lactámicos
3. Antiepilépticos: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina
4. Analépticos respiratorios: teofilina.
5. Agentes cardioactivos: digoxina
6. Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ácido micofenólico, everolimus.
7. Psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, litio, antipsicóticos atípicos
8. Antineoplásicos: metotrexate, imatinib, trastuzumab, rituximab
9. Anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab



10. Otros fármacos biológicos: vedolizumab, ustekinumab

11. Drogas de abuso en orina: opiáceos, cocaína, anfetaminas, benzodiacepinas, metadona, cannabis, MDMA (éxtasis).

2.5. SOLICITUD DE MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

El informe de monitorización, como parte de la historia clínica del paciente, debe incorporar toda la información pertinente a esta actividad asistencial. Debe ser un impreso normalizado autorizado por la Comisión de Documentación e Historias Clínicas y que incluye desde los datos que justifican la solicitud de monitorización, hasta las recomendaciones.

Como mínimo, el contenido del informe de monitorización alcanzará los siguientes aspectos:

1. Datos de identificación del paciente.
2. Datos de identificación del facultativo que solicita el informe.
3. Datos clínicos y analíticos relevantes: diagnóstico, presencia de insuficiencia renal, hepática o cardíaca, creatinina sérica, albúmina, ...
4. Motivo de la petición.
5. Datos referentes a la extracción de las muestras biológicas y última dosis administrada.
6. Fármacos cuya monitorización se solicita.
7. Tratamiento actual.
8. Informe farmacoterapéutico que incluirá, al menos la concentración del fármaco, su intervalo terapéutico usual y las recomendaciones terapéuticas que resulten pertinentes. El informe debe ser lo más claro y conciso posible, sin que existan dudas en su interpretación.



2.6. EXTRACCIÓN, REGISTRO Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

La obtención de muestras séricas de forma errónea es uno de los motivos más habituales de interpretación incorrecta de los niveles plasmáticos de un fármaco. Extraer las muestras séricas en el momento adecuado es fundamental para poder optimizar la información derivada de la concentración determinada.

En cualquier caso, para una interpretación correcta, es necesario conocer el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y la última dosis administrada, así como, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento, para garantizar, especialmente en tratamientos crónicos, que se ha alcanzado el estado estacionario. El estado estacionario puede definirse como el momento en que se alcanza el equilibrio durante una dosificación crónica, es decir cuando la cantidad de fármaco administrado se iguala a la de fármaco que se elimina. Si el tratamiento se mantiene con una pauta de dosificación constante (sin dosis de carga), el estado estacionario se alcanza en un tiempo equivalente entre 5-7 semividas de eliminación.

En general, es recomendable optimizar la toma de muestras según los siguientes criterios:

- Para la monitorización rutinaria de fármacos las muestras suelen obtenerse siempre en el "valle", es decir, inmediatamente antes de la próxima dosis. Esta práctica persigue, fundamentalmente, reducir la incertidumbre que se asocia a un muestreo post-administración, especialmente tras la administración oral del medicamento.

- Los pacientes deben haber alcanzado el "estado estacionario". Después de ajustar la dosis, deben transcurrir, al menos, el tiempo equivalente a 5 semividas de eliminación para que el paciente alcance el estado estacionario. Esta precaución es esencial cuando se monitoriza un tratamiento crónico, ya que, en el estado estacionario, las concentraciones séricas son estables y nos permiten enjuiciar la concentración con relación al intervalo terapéutico usual y, si es necesario, efectuar los oportunos ajustes en el esquema terapéutico.
- Si se elige un tiempo de muestreo diferente del valle, deben tenerse en cuenta las propiedades farmacocinéticas de la forma farmacéutica utilizada y la posible influencia de otras circunstancias que, como el vaciado gástrico, modifica el proceso de absorción.
- Las muestras obtenidas durante la perfusión intravenosa deben obtenerse del miembro opuesto al de la administración. Si las muestras se obtienen de una vía intravenosa, previamente ésta debe ser cuidadosamente lavada.
- Cuando esté indicado obtener C_{max} (aminoglucósidos u otros antimicrobianos para el cálculo del AUC, como vancomicina) deben muestrearse de 15 a 30 minutos tras finalizar la administración. Para los fármacos con fase de distribución lenta, se debe dejar un tiempo mayor desde el final de la administración para garantizar que la distribución se ha completado. Así, por ejemplo, el valproato existe en el mercado en diferentes formas farmacéuticas que dan lugar a picos de absorción entre 1 hora en el caso de las suspensiones, hasta 6 horas en las formas de liberación sostenida.
- Los niveles pico obtenidos tras una administración oral únicamente tienen valor en estudios farmacocinéticos.



La tabla 1 recoge los tiempos óptimos de muestreo y tubos de recogida de la muestra para los fármacos más habitualmente monitorizados. No obstante, el momento adecuado de la extracción puede ser distinto en función del medicamento y situación clínica del paciente.

	FÁRMACO	¿DESDE CUÁNDO?	MOMENTO EXTRACCIÓN	TUBO RECOGIDA
ANTIEPILÉPTICOS	CARBAMACEPINA FENITOINA FENOBARBITAL/PRIMIDONA LAMOTRIGINA LEVETIRACETAM OXCARBACEPINA(*) TOPIRAMATO (**) VALPROICO	21-28 días 7-10 días 10-20 días 5-7 días 2-3 días 2-3 días 7 días 2-3 días	VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO SECO (Tapón rojo 5 mL)
ANTIMICROBIANOS	AMIKACINA GENTAMICINA TOBRAMICINA c/24-48h	Tras 1º dosis	1ª: PICO (30 minutos tras finalizar la perfusión I.V.) 2ª : 8 h postinfusión	TUBO SECO (Tapón rojo 5 mL)
	LINEZOLID	2-3 días	1ª: VALLE (15 minutos antes administración) 2ª: PICO (30 minutos tras finalizar la perfusión I.V.)	
	VANCOMICINA	3ª dosis (Antes de 4º dosis)	VALLE (15 minutos antes de la administración)	
	VORICONAZOL	6 días Si dosis choque: 48h	VALLE (15 minutos antes de la administración) (proteger tubo de la luz)	
BIOLÓGICOS	ADALIMUMAB/Ac antiADA CERTOLIZUMAB /Ac antiCERT ETANERCEPT INFLIXIMAB /Ac antiIFX USTEKINUMAB/Ac antiUSTE VEDOLIZUMAB/Ac antiVEDO		VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO SECO (Tapón rojo 7 mL)
DRUGAS DE ABUSO	Anfetamina Benzodiacepinas Cannabis Cocaína Éxtasis Metadona Opioides			TUBO VACUTAINER SECO PARA ORINA
INMUNOSUPRESORES	CICLOSPORINA MICOFENOLATO SIROLIMUS TACROLIMUS	3-4 días 5-6 días 5-6 días 12-13 días	VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO CON EDTA (Tapón morado)
OTROS	CLOZAPINA	3-4 días	VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO SECO (Tapón rojo 5 mL)
	DIGOXINA	5-7 días Impregnación antes de 2ª dosis	VALLE ó 10-12 h. post-dosis	
	IMATINIB	7 días	VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO CON EDTA (Tapón morado)
	LITIO	5-7 días	VALLE (15 minutos antes de la administración)	TUBO SECO (Tapón rojo 5 mL)
	METOTREXATE		1ª: 12h. post-inicio dosis 2ª: 23h. post-inico dosis 3ª: 36h. post-inicio dosis 4ª: 42h. post-inicio dosis	
	PARACETAMOL		Entre 4h- 24h post-administración	
	TEOFILINA	36-48 h	VALLE (15 minutos antes de la administración)	

Tabla 1. UFFC: OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Para la obtención de suero se recomienda tubo de recogida seco, sin gel separador para evitar procesos de adsorción de los fármacos.

Para la cuantificación de inmunosupresores se recomienda obtención de sangre completa con tubos con EDTA.

El volumen de muestra:

- Adultos y niños no lactantes: son suficientes 2 mL de sangre por determinación.
- Neonatos y lactantes: 1 mL por determinación (microtainer).

El lugar de la extracción de la muestra recomendado es:

- Si la muestra es obtenida durante la perfusión IV continua, deben tomarse del miembro opuesto.
- No debe obtenerse la muestra de la misma vía IV por la que se administró previamente el medicamento. En estos casos es necesario lavarla cuidadosamente con fisiológico (5-10 mL).

La toma de muestras debe realizarse en función de la ubicación de los pacientes.

- Pacientes ingresados en el Hospital. La extracción se realizará por la ATS/DUE en la propia Unidad de Hospitalización.
- Pacientes externos dependientes del Hospital, la toma de muestras se realizará en la sala de extracciones del Hospital.

- Pacientes externos cuya petición se realiza desde un Centro de Salud. La toma de muestras se realizará desde la sala de extracciones del Centro de Salud.
- Otros hospitales. La toma de muestra la realizará el personal del centro y se remitirá, en las condiciones de transporte adecuadas, junto al impreso volante de petición interhospitalario con los datos identificativos del paciente y del fármaco a determinar.

Las muestras externas se remitirán a la UFFC refrigeradas y protegidas convenientemente para evitar la rotura del contenedor de recogida de muestras.

Cuando se recepcione el impreso de Monitorización de Farmacocinética Clínica, éste debe de acompañarse de una única muestra biológica, debidamente identificada.

Se acepta la recepción cuando todos los epígrafes del impreso, ya descritos, están cumplimentados y tras validación farmacéutica para su procesamiento.

Tras la recepción de la muestra de sangre y, una vez validada y registrada, el procedimiento a seguir es:

- 1º. Centrifugar si se desea la obtención de suero o plasma
- 2º. Procesamiento en el autoanalizador.

Para la cuantificación de fármaco libre para Valproico y Fenitoina es necesario un pretratamiento de la muestra, mediante ultrafiltrado.



Si no se va a proceder a su determinación, en las próximas 4–6 h, se conserva el suero o plasma congelado.

El tiempo medio de respuesta recomendado para una solicitud de niveles plasmáticos URGENTE es inferior a 4 horas e inferior a 24 horas si la solicitud es ORDINARIA para técnicas analíticas diarias.

Para optimizar determinadas técnicas (por ejemplo, fármacos biológicos), se puede asignar sesiones de trabajo un determinado día de la semana para las solicitudes no urgentes en pacientes ambulatorios.

2.7. ELABORACIÓN DEL INFORME FARMACOCINÉTICO

Es el procedimiento tras el cual se recogen los datos necesarios para la evaluación de las concentraciones plasmáticas y a partir del cual se emite un informe con recomendaciones posológicas.

La realización del informe farmacocinético requiere la adecuada interpretación del resultado analítico. Para ello, es necesario disponer de información relativa, entre otras, a las características biométricas del paciente, el diagnóstico y la situación clínica, el tratamiento completo y la forma y momento de obtención de las muestras biológicas.

Características del paciente:

- ✓ Edad
- ✓ Peso
- ✓ Talla
- ✓ Edad gestacional (neonatos)

Características de su enfermedad:

- ✓ Diagnóstico principal y secundario
- ✓ Indicación del fármaco
- ✓ Estado clínico del paciente

Respuesta al tratamiento Características del tratamiento:

- ✓ Preparado comercial
- ✓ Dosis e intervalo de administración

- ✓ Vía de administración
- ✓ Duración del tratamiento
- ✓ Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
- ✓ Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el estado estacionario)

Factores que pueden alterar la concentración plasmática:

- ✓ Embarazo
- ✓ Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
- ✓ Albúmina

Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente Características de obtención de la muestra:

- ✓ Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
- ✓ Fecha y hora de obtención de las muestras

A partir de toda la información clínica necesaria el aplicativo informático Abbottbase Pharmacokinetics Systems (Pks®) permite realizar el análisis farmacocinético individual ajustando los datos experimentales por estimación bayesiana, obteniendo las constantes farmacocinéticas del paciente (V_d y Cl para modelo monocompartimental). Con el cálculo de las constantes farmacocinéticas individuales se realizarán las recomendaciones posológicas para ese paciente.

2.8. PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO

El objetivo de esta práctica es evaluar la adecuación de pautas posológicas mediante un seguimiento farmacocinético periódico. Son programas proactivos que pueden llevarse a cabo en pacientes ingresados, identificando pacientes candidatos a optimización farmacoterapéutica, según su función renal, hepática, peso, edad y tratamiento concomitante.

A nivel ambulatorio se recomienda realizar seguimiento farmacocinético de antiepilépticos, según la siguiente periodicidad:

- Anual: adultos cumplidores sin modificaciones en el tratamiento y buen control de la enfermedad.
- Semestral: pacientes pediátricos cumplidores sin modificación tratamiento y adecuado control terapéutico.
- Trimestral o menor:
 - modificaciones de tratamiento (dosis o intervalo)
 - incorporación de medicamentos con potencial interacción farmacocinética
 - pacientes no cumplidores
 - embarazo
 - alteraciones función hepática, renal.

2.9. PLAN DE EVALUACIÓN Y MEJORA CONTINUA DE LA CALIDAD

2.9.1. Indicadores de actividad asistencial

Se entiende por indicador cualquier unidad de medida que, formando parte de la actividad cotidiana, permite identificar situaciones de praxis inadecuada.

Entre los indicadores que pueden seleccionarse en una UFFC, se incluyen:

- Número de peticiones de cada fármaco
- Peticiones anuladas
- Peticiones realizadas de manera ordinaria y de urgencia
- Nº pacientes monitorizados/fármaco
- Peticiones externas de otros hospitales

2.9.2. Sistema de Calidad

Fase preanalítica

Información: Se facilitará a los profesionales que utilizan los servicios de la UFFC información sobre el modelo de solicitud, catálogo de pruebas, horarios, preparación del enfermo, valores de referencia y tiempos de respuesta.

Eficacia: El laboratorio deberá proporcionar información acerca de la eficacia de las diferentes pruebas y promoverá el dialogo con los clínicos acerca de su utilización.

Obtención de matrices biológicas: Se describirán los procedimientos para la obtención de sangre y otros datos, incluyendo la identificación, técnica de obtención, identificación del formulario y muestra. También contemplará todos los aspectos concernientes a la seguridad biológica como son precauciones en la obtención de las muestras, uso de material desechable y eliminación de residuos.

Transporte y manipulación, que incluirá procedimientos que aseguren la adecuada conservación de las matrices biológicas.

Seguridad: se tendrá presente la normativa que garantiza la seguridad biológica de enfermos, flebotomistas y técnicos. Se documentará todo accidente que se produzca tanto en la obtención como en la manipulación de las muestras.

Fase analítica

Elección de sistemas analíticos cuyas características y metodologías hayan sido aceptadas y validadas previamente a su uso. Cuando se modifiquen estas características se documentarán debidamente antes de su utilización.

La implantación de este programa, lleva consigo el desarrollo de un plan de evaluación que puede llevarse a cabo, por el propio personal de la Unidad (evaluación Interna) o bien, por personal especializado, perteneciente a otros organismos independientes o incluso al propio Hospital, pero de áreas diferentes a la Unidad (evaluación Externa).



1. Control de calidad interno (CCI).

Es una herramienta reconocida universalmente y es necesario para la acreditación de los laboratorios. Debe ser considerada como un proceso de validación continuo y proporcionar evidencia de la maestría en la fase analítica.

El mecanismo básico consiste en el análisis de muestras de control, a los que se realiza un tratamiento estadístico bajo un conjunto de reglas que se usan para aceptar o rechazar series analíticas (reglas Westgard).

Objetivos:

- Verificar que los resultados obtenidos cumplen con los requisitos de calidad preestablecidos.
- Detectar la presencia de errores aleatorios y/o sistemáticos.

2. Control de calidad externo.

El CCI es necesario pero no suficiente y debe completarse con programas de aseguramiento externo de la calidad

Bio-Rad dispone de una plataforma *on line*, UNITY®, como programa de evaluación internacional a coste cero. En esta web se registran diariamente los controles de los analitos y el primer día de cada mes se realiza el envío telemático de todos los controles del mes anterior. Entre el 15-20º día del mes siguiente se receptiona un informe con el posicionamiento de la Unidad y se evalúa para detectar posibles errores sistemáticos y/o aleatorios de cada técnica.





Ningún resultado será comunicado al solicitante sin que haya sido validado desde el punto de vista técnico (en el terreno analítico de control de calidad.) y biológico (congruencia fisiopatológica, alarma por resultados improbables, interferencias técnicas, interferencias medicamentosas).

Cada analizador dispondrá de los procedimientos analíticos de cada constituyente, incluyendo campo de aplicación clínica, principio del método, tipo de muestra, reactivos, equipos, calibración, controles, cálculos, unidades, intervalos de referencia, y otras observaciones de interés. Del mismo modo, se dispondrá de un libro de registro de los mantenimientos efectuados por el servicio técnico y registro de incidencias.

Fase postanalítica

Como en cualquier otro informe clínico, el farmacéutico de hospital debe garantizar que el informe de monitorización incorpora toda la información relevante para la toma de decisiones clínicas. El informe deberá contener, al menos, la siguiente información:

- Número de registro del informe.
- Identificación del enfermo, del médico solicitante o del servicio o unidad de destino.
- Identificación del responsable de la validación del resultado y del informe farmacoterapéutico emitido.
- Identificación del tipo de muestra.



- Fecha de obtención de la muestra y de emisión del resultado.
- Resultado de la determinación analítica.
- Unidades de expresión de los resultados.
- Intervalo terapéutico usual.
- Recomendaciones terapéuticas explícitas.

Las muestras se conservarán, al menos 24h, hasta la recepción del informe por parte del facultativo que lo solicitó.

2.9.3. Principios básicos de seguridad

Precauciones Básicas:

- Utilizar guantes en todo momento durante el trabajo en el laboratorio.
- Llevar uniforme de laboratorio apropiado así como un calzado adecuado evitando calzados abiertos tipo sandalia.
- En el momento de manipular los productos de desecho se recomienda el uso de gafas de seguridad y mascarilla.
- Evitar comer, beber, fumar, aplicar cosméticos o manipular lentes de contacto en el área de trabajo. Así mismo evitar almacenamiento de comidas o bebidas en neveras y armarios destinados a reactivos, muestras o materiales fungibles.
- No guardar el uniforme de trabajo en el mismo compartimento que la ropa de calle.



- Evitar siempre el pipeteo directo con la boca utilizando sistemas alternativos.
- Informar siempre de cualquier vertido, accidente o exposición potencialmente infecciosa a su supervisor. Se recomienda elaborar un protocolo de limpieza de vertidos y de descontaminación de desechos dirigidos al desagüe.

Precauciones con los Sistemas Analíticos:

- Prestar una especial atención a los sistemas de pipeteo de los equipos, normalmente sondas metálicas, evitando cualquier tipo de contacto o aproximación a las mismas durante el procesamiento.
- Mantener todas las puertas cerradas y las cubiertas en posición, excepto si se indica lo contrario en algún procedimiento de mantenimiento o solución de problemas. En caso de apertura de cubiertas, asegurarlas con los sistemas de bloqueo.
- No desconectar ninguna conexión eléctrica mientras el sistema esté encendido.
- No mirar directamente al láser de los lectores de códigos de barras de los equipos.
- Extremar las precauciones al manipular dispositivos señalizados como ¡Superficie caliente!
- Apagar el equipo si se interrumpe la fuente principal de energía. El Sistema de Alimentación Ininterrumpida (SAI) garantiza 10 minutos de corriente eléctrica para poder apagar adecuadamente.





- Responder a las indicaciones del sistema relativas a los niveles de desechos durante el procesamiento. Eliminar los desechos líquidos según la normativa actual vigente.
- Desechar todas las cubetas de las gradillas y retirar las muestras que se encuentren en el equipo cuando se realice el apagado de emergencia. Las muestras y las áreas cercanas pueden estar contaminadas debido a posibles salpicaduras resultantes de la pérdida de la fuente de energía.

Precauciones con los Materiales fungibles:

- No sustituirlos.
- Manipular esos materiales con cuidado para evitar la contaminación o posibles riesgos para el usuario.
- Utilizar dentro del periodo de validez especificado.
- Considerar todas las cubetas de reacción, celdillas con matriz, copas de muestras, tubos y cartuchos de reactivos como potencialmente infecciosos. Seguir los procedimientos correspondientes acerca de su correcta manipulación.

Precauciones con reactivos, calibradores, controles, soluciones genéricas y soluciones utilizadas por el sistema:

- No sustituirlos.
- Leer detenidamente el insert o prospecto adjunto con cada reactivo, control o calibrador antes de utilizarlos. En éstos vendrá reflejada tanto la composición



como los pasos a seguir en caso de posible contaminación o intoxicación. Una vez leído el insert, tenerlo localizado para una posible consulta de emergencia.

- Adicionalmente, esta información incluida en el prospecto, se podrá ampliar accediendo a las fichas de seguridad de cada reactivo a través de su página web o dirigiéndose a servicios técnicos.
- Utilizar guantes limpios y manipular con cuidado los reactivos calibradores, controles, soluciones genéricas y soluciones utilizadas por el sistema para evitar la contaminación y posibles riesgos para el usuario.



3. FARMACOCINÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS FISIOLÓGICAS ESPECIALES.

Con frecuencia, deben utilizarse medicamentos en circunstancias muy particulares desde un punto de vista biológico, como el embarazo, la lactancia, la tercera edad o en enfermos hepáticos y renales. Los importantes cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que tienen lugar en estos períodos de la vida exigen un enfoque terapéutico diferenciado.

3.1. FARMACOCINÉTICA EN LA MUJER EMBARAZADA Y EL FETO

El embarazo se acompaña de acusados cambios fisiológicos que pueden modificar la farmacocinética de los medicamentos. Durante la última parte del embarazo tiene lugar una disminución de la motilidad gastrointestinal, que condiciona un incremento en la absorción de fármacos poco solubles y una disminución de la absorción de sustancias que sufren metabolismo en la pared intestinal.

El incremento del volumen de distribución durante el segundo y tercer trimestre del embarazo disminuye la concentración de fármacos.

A consecuencia de una reducción de la albúmina plasmática (aproximadamente de un 20 %) y un incremento de las glicoproteínas (aproximadamente de un 40 %) en los tres últimos meses del embarazo, la fracción libre de fármacos de carácter ácido como el diazepam, fenitoína o ácido valproico, puede estar significativamente elevada en el último trimestre y, paralelamente, disminuida la de las sustancias básicas.



Al final del embarazo se duplica el flujo renal, con un incremento en la eliminación de fármacos polares como los aminoglucósidos. Asimismo, también disminuyen las concentraciones de litio y digoxina y levetiracetam debido al incremento de la filtración glomerular al final del periodo gravídico.

Los altos niveles de progesterona suelen provocar una inducción en el sistema microsomal hepático. Se incrementa el aclaramiento de fármacos como la carbamacepina, el fenobarbital, fenitoina y ácido valproico, haciendo necesario monitorizar sus niveles plasmáticos para garantizar un control adecuado de la posología. La lamotrigina sufre un aumento muy significativo del aclaramiento plasmático durante el embarazo. La monitorización farmacocinética de este antiepiléptico se recomienda realizarla mensualmente durante el embarazo.

Paso de fármacos a través de la placenta

La velocidad y magnitud de paso de medicamentos a través de la barrera placentaria están determinados por principios similares a los que rigen el paso de barreras celulares en otras partes del organismo. Los factores que, con relación al fármaco, determinan este paso son:

- El gradiente de concentración en ambos lados de la barrera placentaria. La mayoría de los fármacos cruzan por simple difusión desde la zona de alta concentración a la de baja. No es, sin embargo, el único mecanismo, ya que existen para ciertas sustancias mecanismos de transporte facilitado (glucosa) e incluso de transporte activo (iones y aminoácidos).



- El peso molecular. Cuando está por debajo 500 dalton, como ocurre con la mayoría de los fármacos, su transferencia es fácil. Por encima de 1000 dalton el paso de sustancias se retarda hasta resultar imposible.
- La afinidad del medicamento por las proteínas plasmáticas. En general, sólo es susceptible de atravesar la barrera placentaria la fracción no unida a las proteínas plasmáticas.
- El grado de disociación. Sólo la atraviesan las moléculas que están en estado no ionizado, dependiendo éste del pH del medio y del pKa del fármaco.
- La liposolubilidad. Cuanto más liposoluble sea la molécula más fácilmente atravesará la barrera placentaria.

En lo referente a la placenta, la transferencia de medicamentos está influenciada por las siguientes circunstancias:

- El espesor de la barrera, que varía según la etapa de gestación.
- La superficie placentaria.
- El flujo sanguíneo placentario.
- Las soluciones de continuidad de la membrana placentaria.
- En otro orden, la placenta, que posee sistemas enzimáticos oxidativos, puede, por sí misma, metabolizar algunos fármacos.



Procesos farmacocinéticos en el feto

Una vez que el fármaco ha atravesado la placenta, el fármaco se distribuye a la circulación general del feto a través de los vasos del cordón umbilical, con lo que parcialmente se elude su paso por el hígado. La fijación a proteínas plasmáticas y tisulares es reducida y sustancias como las sulfamidas, barbitúricos, o fenitoína, tienen fracciones libres plasmáticas más elevadas en el feto que en la madre. Dado que la barrera hematoencefálica está poco desarrollada, las sustancias pasan fácilmente al SNC.

Los sistemas metabólicos del feto se van desarrollando a lo largo del embarazo.

El hígado fetal posee el sistema del citocromo P-450 a partir ya del segundo mes, incrementándose su actividad en el segundo trimestre del embarazo. Pero, por regla general, la capacidad de metabolizar sustancias del feto es inferior a la de los estadios postnatales.

La eliminación de fármacos y xenobióticos es fundamentalmente placentaria, aunque también existe una eliminación renal por la orina fetal hacia el líquido amniótico, dando lugar, en este caso, un fenómeno de recirculación por la continua deglución de este líquido amniótico por parte del feto.





3.2. FARMACOCINÉTICA DEL RECIÉN NACIDO Y EL NIÑO

Los conocimientos de la farmacocinética en población pediátrica son muy escasos, debido a las dificultades técnicas y éticas de su estudio en estas edades. Adicionalmente, la farmacología pediátrica ofrece dificultades adicionales al trabajar sobre individuos, particularmente los recién nacidos a término o prematuros, que sufren rápidos y continuos cambios de peso, composición y madurez corporal.

La anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal varían continuamente desde el nacimiento hasta la edad adulta. Los cambios más bruscos se producen las 2-4 primeras semanas de la vida. El pH y el peristaltismo gástrico influyen en la estabilidad y absorción de muchos fármacos. El peristaltismo suele afectar sobre todo al tiempo de aparición del pico plasmático, que se retrasa por ejemplo en el caso del paracetamol y la fenitoína. El tracto intestinal del feto es rápidamente colonizado después del nacimiento. Los microorganismos de la flora intestinal, distintos según tome lactancia natural o artificial el recién nacido, probablemente intervienen en la hidrólisis de las sustancias conjugadas, excretadas por la bilis. Esta excreción biliar, también inmadura, condiciona un déficit de la circulación enterohepática para algunos fármacos.

La absorción cutánea puede incrementarse hasta valores peligrosos, debido al delgado estrato córneo y al alto grado de hidratación de la piel de los recién nacidos y niños.

El recién nacido tiene mucho mayor contenido de agua que el adulto y menor cantidad de grasa. En el recién nacido el contenido en agua es de un 75% del peso corporal, alcanzando un 85% en el prematuro. La proporción de agua



extracelular es también elevada en el momento del nacimiento (un 45 % aproximadamente).

En los niños habrá diferencias en los volúmenes aparentes de distribución en relación con el adulto y, en consecuencia, también en las concentraciones plasmáticas.

La fracción libre de fármacos se encuentra, en general, incrementada en el recién nacido. Hay una disminución de la unión a proteínas plasmáticas por parte de los fármacos, por varias razones:

- a. Disminución de la concentración de proteínas séricas.
- b. Baja capacidad de unión a las proteínas plasmáticas.
- c. La bilirrubina, los ácidos grasos y los esteroides libres desplazan de su lugar de unión a los medicamentos.
- d. El pH de la sangre del recién nacido es mas bajo que el del adulto.

La digoxina, por ejemplo, muestra en los primeros meses de vida niveles plasmáticos más reducidos de lo esperado, pero con una mayor proporción de fármaco libre y farmacológicamente activo, dato crucial en la valoración de su eficacia terapéutica y los posibles efectos tóxicos. Con otros fármacos como el ácido acetilsalicílico, se produce un desplazamiento de la bilirrubina de sus lugares de unión, con riesgo de aparición de quernicterus y alteraciones neurológicas.

La permeabilidad de la barrera hematoencefálica no adquiere importancia hasta por lo menos el primer mes de vida.

La mayoría de los estudios sugieren que el metabolismo de los fármacos es más lento en el recién nacido, alcanzando las tasas del adulto entre los primeros meses y el año. Tienen una reducida actividad hepática de los sistemas enzimáticos implicados en las reacciones de oxidación, hidroxidación y glucuronidación, mientras que la sulfoconjunción y la desmetilación son relativamente similares a las del adulto. Fármacos como el fenobarbital, la teofilina o la fenitoína, muestran en el recién nacido normal y prematuro un alargamiento de su semivida. Los niños mayores, paradójicamente, metabolizan algunos fármacos más rápido que el adulto, probablemente debido a que presentan una relación peso corporal/peso hepático un 50 % mayor que el adulto.

La función renal en el recién nacido está reducida. Su tasa de filtración glomerular, ajustada a la superficie corporal, es un 30-40 % de la del adulto, igualándose hacia el 4º - 6º mes de vida. Este hecho, se ejemplifica muy bien en la eliminación de la gentamicina, con una semivida de aproximadamente 18 horas en el recién nacido prematuro de menos de 2 días, 6 horas en el prematuro de 5-22 días, 3 horas en niños de 1-4 semanas y 2 horas en el adulto. La secreción y reabsorción tubular alcanza las tasas del adulto alrededor del séptimo mes de vida.

El pH urinario es más ácido en el recién nacido que en niños mayores, potenciándose la excreción de bases débiles y retrasando la secreción de ácidos débiles.



Excreción de medicamentos por la leche materna.

El paso de sustancias a la leche materna, influido sobre todo por la capacidad de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y por el grado de ionización de la sustancia a pH fisiológico, se realiza por uno de los mecanismos siguientes:

- a. Difusión simple transcelular, en el caso de pequeñas moléculas no ionizadas como el alcohol, o intercelular, a través de la unión intraalveolar, que explica el paso de sustancias como el interferón y las inmunoglobulinas.
- b. Para las sustancias ionizadas, la difusión está gobernada por el pH del plasma (7,4) y el de la leche (6,9), pasando las bases más fácilmente a la leche que las sustancias ácidas.
- c. Transporte activo.

3.3. MEDICACIÓN EN EL ANCIANO

Las especiales características fisiológicas y fisiopatológicas del anciano, motivan la necesidad de considerarlo una población especial desde el punto de vista de la terapéutica medicamentosa.

Existen, para ello, una suma de factores objetivos. Con el incremento de la edad aparecen cambios en la farmacocinética de los medicamentos. Los mecanismos homeostáticos son menos eficaces en el anciano, lo que puede modificar la acción de los medicamentos. Algunos órganos, especialmente el sistema nervioso central, son más sensibles a la acción de las drogas. En las edades avanzadas de la vida aparecen cambios en la respuesta inmunitaria que aumenta la incidencia de reacciones alérgicas.

La pluripatología que suele acompañar esta edad de la vida da origen a una politerapia no exenta de riesgos. Por último, existe una evidente variabilidad interindividual en la susceptibilidad a los medicamentos.

De forma global, aunque en el anciano existen cambios en la función gastrointestinal, puede considerarse que la absorción de fármacos por esta vía se encuentra relativamente dentro de los límites de la normalidad. Al llegar a la vejez suele haber un aumento de contenido de grasa y una disminución del agua intracelular. Algunas sustancias liposolubles, como los barbitúricos muestran un volumen de distribución aumentado y, contrariamente, los medicamentos hidrosolubles como el paracetamol tienen un volumen de distribución menor y alcanzan niveles plasmáticos más altos que en el adulto. También presenta el anciano modificaciones en las proteínas plasmáticas, con un descenso en la cantidad de albúmina sérica que disminuye la fracción unida a proteínas de



algunos fármacos como la fenitoína, La disminución fisiológica de la función renal en el anciano es la causa más importante de acumulación de fármacos en el anciano. En pacientes por encima de 80 años, la tasa de filtración glomerular es de 40-70 ml/min, sin signos de insuficiencia renal, e incluso con niveles de creatinina plasmática casi normales. La tasa de filtración glomerular disminuye aproximadamente en 1 ml/minuto/1,73m² cada año a partir de los 20. Adicionalmente, es habitual que el anciano tenga disminuido el flujo sanguíneo renal y la secreción activa tubular.

4. FARMACOCINÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS PATOLÓGICAS ESPECIALES

4.1. ENFERMEDAD HEPÁTICA

La insuficiencia hepática, que puede afectar muy especialmente a su capacidad de biotransformación, se produce por causas diversas como hepatitis, intoxicaciones o alcoholismo.

La cirrosis produce una disminución en la secreción biliar que reduce la absorción de fármacos liposolubles. En la insuficiencia hepática puede producirse 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 sanguíneo en la porta.

La fracción libre de fármaco 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 alfa-*1*-glucoproteína ácida. Los pacientes que desarrollan ascitis presentan, así mismo, un incremento en el volumen aparente de distribución de numerosos fármacos, por aumento del fluido extracelular.

La alteración del flujo sanguíneo hepático, de la actividad enzimática y de la unión a proteínas, son los tres factores que modifican el aclaramiento hepático de los fármacos. En términos generales, en pacientes con insuficiencia hepática se incrementa el volumen de distribución y se reduce el aclaramiento, dando lugar a un incremento en la semivida aparente de eliminación de muchos fármacos. Así, por ejemplo, el aclaramiento de la teofilina se reduce a la mitad en pacientes con



cirrosis hepática en comparación con adultos con función hepática normal, haciendo imprescindible el ajuste posológico en base a la monitorización de sus niveles plasmáticos. El linezolid también ve disminuido su aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe de realizarse monitorización farmacocinética para su optimización de la posología.

4.2. INSUFICIENCIA CARDIACA

Este síndrome, relativamente frecuente en pacientes geriátricos, conduce a una reducción del gasto cardiaco, con disminución en la perfusión sanguínea de diferentes órganos y tejidos e importantes implicaciones farmacocinéticas.

El retardo en el vaciado gástrico y el edema de la pared intestinal, reducen la absorción oral de algunos fármacos. La disminución en la perfusión sanguínea hepática incrementa la biodisponibilidad, por reducción en el efecto de primer paso.

La hipoperfusión del riñón también reduce el aclaramiento renal, obligando a reducir la dosis de algunos fármacos en este tipo de pacientes. Así, por ejemplo, debe reducirse significativamente la

velocidad de infusión de lidocaína, para alcanzar concentraciones terapéuticas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.



4.3. INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal, una circunstancia fisiopatología de origen diverso, cursa con pérdida de la regulación hidroelectrolítica y de la función excretora de metabolitos, fármacos y xenobióticos.

Aunque con ciertas limitaciones, puede cuantificarse a través del aclaramiento de creatinina, medido experimentalmente o estimado mediante fórmulas a partir del valor de creatinina sérica y determinadas variables biométricas como la edad y el peso. Un aclaramiento de creatinina normal se cifraría en valores por encima de 80 ml/min y ligeramente reducido entre 50 y 80 ml/min. Un aclaramiento entre 30 y 50 ml/min indica una insuficiencia renal intermedia, moderada entre 10 y 30ml/min y severa o terminal por debajo de 10 ml/min.

Los edemas y la aparición en plasma de altas concentraciones de metabolitos que compiten con los fármacos por la unión a las proteínas plasmáticas, alteran el proceso de distribución de los medicamentos, modificando en la práctica el volumen de distribución de algunos fármacos.

Las mayores alteraciones, como es lógico, se centran en la funcionalidad de la nefrona, tanto de la filtración glomerular como de la secreción tubular. Para muchos fármacos con importante excreción a través del riñón, como los aminoglucósidos o la digoxina, se han establecido correlaciones 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 sobre la base de la funcionalidad renal del paciente, y son muy útiles para individualizar su posología.

En los pacientes con enfermedad renal terminal, las técnicas depurativas como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la hemodiafiltración o la hemoperfusión, compensan 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 basal del paciente, su insuficiencia renal, con periodos de diálisis, donde la eliminación forzada puede modificar enormemente los niveles de fármaco en el organismo.

5. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Tradicionalmente, la utilidad de la monitorización de fármacos se ha justificado a partir de indicadores de intermedios de resultado. Entre ellos pueden citarse el aumento del porcentaje de pacientes con concentraciones séricas en el intervalo terapéutico habitual, la disminución del porcentaje de muestras biológicas inadecuadamente obtenidas o de resultados erróneamente interpretados, incluso se ha intentado medir la eficiencia del proceso a través de la reducción de dosis y, por tanto, de costes hospitalarios.

Desde otra dimensión, la atención farmacéutica, definida como “la provisión responsable de la terapia farmacológica con el objetivo de alcanzar resultados definitivos que mejoren la calidad de vida del paciente”, hace necesario evaluar el verdadero impacto de las UFFC mediante indicadores finales con una repercusión directa sobre el paciente.

La disminución de la morbilidad y/o de la mortalidad, la reducción de la estancia hospitalaria, el acortamiento del tiempo de tratamiento o la moderación en la frecuencia de presentación de efectos adversos, constituyen verdaderas medidas de los resultados asistenciales de la farmacocinética clínica.

Debemos admitir, sin embargo, que en la actualidad son escasos los estudios con objetivos de este tipo y, además, sus resultados son contradictorios.

Así pues, desde una óptica netamente asistencial, la monitorización de fármacos debe ser considerada como una herramienta útil para alcanzar los objetivos terapéuticos deseados, en determinados pacientes y condiciones clínicas. Su aplicación de forma rutinaria debe ser descartada y sustituida por una



aplicación selectiva a aquellos fármacos y grupos poblacionales donde pueda aportar beneficios. Las condiciones necesarias para garantizar una monitorización más selectiva y racional serían las siguientes:

- Que el paciente reciba el fármaco más adecuado. No tiene ninguna utilidad monitorizar las concentraciones séricas de un aminoglucósidos cuando puede estar más indicado otro tratamiento antibiótico.
- Que no sea más sencillo medir directamente la respuesta farmacológica.
- Para un hipoglucemiante oral, medir la glucemia es un indicador más efectivo del efecto terapéutico que determinar su concentración sérica.
- Que la relación concentración-respuesta farmacológica haya mostrado su utilidad en el grupo poblacional e indicación evaluada. Los resultados del tratamiento con aminoglucósidos de una infección del tracto urinario dependen más de la concentración en orina que de la concentración sérica.
- Que exista una relación concentración-toxicidad. Niveles plasmáticos de digoxina > 1.2 ng/m se han relacionado con mayor mortalidad en pacientes con fibrilación auricular.
- Que exista un intervalo terapéutico estrecho del fármaco para este subgrupo poblacional e indicación.
- La monitorización de teofilina en la apnea neonatal, donde el intervalo terapéutico es mas estrecho, resulta de mayor utilidad que en otras indicaciones y pacientes.

- Que los parámetros farmacocinéticos sean impredecibles. Los pacientes con traumatismo craneoencefálico en tratamiento con antiepilépticos suelen tener alterada la unión de estos a las proteínas plasmáticas. En consecuencia, los procesos metabólicos de eliminación de los antiepilépticos se ven profundamente alterados e, incluso, varían con el tiempo, haciendo inexcusable la monitorización de estos tratamientos.
- Que la duración del tratamiento será suficiente para obtener un beneficio derivado de la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco. La monitorización de tratamientos antibióticos en tratamientos de duración inferior a 72h, por ejemplo en la profilaxis quirúrgica, no pueden aportar beneficios clínicos al paciente.
- Que los resultados de la monitorización afecten al proceso de decisión clínica y aporten más información que la derivada exclusivamente del juicio clínico. La determinación temprana de las concentraciones séricas de metotrexato constituye el mejor factor pronóstico de intoxicación y permiten anticipar la administración de antídotos metabólicos y de otras medidas capaces de corregir e incluso evitar la toxicidad de este antimetabolito.
- Como herramienta para objetivar la adherencia al tratamiento.

Desde las UFFC se deben de llevar a cabo programas de atención farmacéutica proactivos de monitorización farmacocinética, tanto en pacientes ingresados o ambulatorios. Como por ejemplo, para fármacos biológicos, antiepilépticos, antipsicóticos, etc. definiendo claramente los criterios de monitorización para conseguir los mejores resultados en salud para los pacientes.

6. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

Puntos clave

El principal objetivo de la Farmacocinética Poblacional (FCpop) es el estudio de la variabilidad interindividual e intraindividual para un determinado fármaco y grupo de población.

El análisis FCpop permite estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de un determinado fármaco tras la administración de una dosis estándar a un grupo de pacientes con características clínicas y patológicas concretas.

La FCpop permite además cuantificar el efecto que ejercen distintos factores: demográficos, bioquímicos, fisiopatológicos, polimorfismos genéticos, etc., sobre los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) con el fin de explicar la variabilidad en el comportamiento cinético del fármaco.

A partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales podremos estimar los parámetros farmacocinéticos individuales, mediante métodos de estimación bayesiana, a partir de las concentraciones sanguíneas del fármaco, y determinar el nuevo régimen terapéutico óptimo para conseguir la máxima eficacia con el mínimo de toxicidad.

Definición y objetivos

En una determinada población de pacientes, cada parámetro farmacocinético presenta una cierta variabilidad, puesto que los individuos de la población son similares, pero no iguales. La descripción y la cuantificación de



dicha variabilidad dan lugar al estudio farmacocinético del comportamiento de los fármacos desde un punto de vista poblacional.

La FCpop supone el estudio de la farmacocinética en determinados grupos de individuos y el establecimiento de las relaciones entre las características de los pacientes y los parámetros farmacocinéticos. Asimismo, permite la cuantificación del efecto que ejercen distintos factores: demográficos, bioquímicos, fisiopatológicos, polimorfismos genéticos, etc., con el fin de explicar la variabilidad sobre los procesos de disposición y eliminación del fármaco.

Los objetivos del análisis poblacional son:

- La estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.
- La relación entre parámetros farmacocinéticos y distintas covariables que pueden influir y explicar dicha variabilidad. Estas covariables pueden ser demográficas (edad, sexo, peso...), bioquímicas (transaminasas, aclaramiento de creatinina...), clínicas (patología, gravedad...), genéticas (polimorfismos, mutaciones...), etc.
- La estimación del grado de variabilidad interindividual asociada a cada parámetro farmacocinético.
- La estimación del error residual (error analítico, error del modelo farmacocinético, etc.).

El resultado final es la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales (incluyendo la variabilidad interindividual y la variabilidad intraindividual) de un determinado fármaco tras la administración de una dosis estándar a un grupo de pacientes con características clínicas y patológicas

concretas. Tras un análisis farmacocinético poblacional, el valor de cada parámetro farmacocinético caracteriza el grupo de individuos que identifica: son los parámetros farmacocinéticos "tipicos" o poblacionales.

La determinación de la variación de dichos parámetros farmacocinéticos en un determinado individuo con respecto a los valores de la población permite cuantificar la variabilidad interindividual.

Aplicación y utilidad en la práctica clínica

La Farmacocinética Aplicada o Farmacocinética Clínica es el proceso por el cual a partir de las concentraciones de fármaco, los principios de la Farmacocinética y los criterios farmacodinámicos es posible optimizar la terapéutica individual de los pacientes.

Su principal objetivo es reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia o aumentar la eficacia sin producir toxicidad.

En determinados grupos de pacientes, como ancianos, neonatos, enfermos críticos, grandes quemados, neutropénicos, pacientes con alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca, etc., el comportamiento farmacocinético de ciertos fármacos puede verse alterado debido a su estado clínico. En estos casos, la estimación de los parámetros farmacocinéticos de manera individual es de gran utilidad, puesto que permite el establecimiento de un régimen terapéutico óptimo para conseguir la máxima eficacia con el mínimo de toxicidad. El cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales, técnicamente, es posible mediante la realización de un estudio farmacocinético completo individualizado.





Pero en la práctica clínica diaria es complejo, ya que supone un riesgo innecesario para el paciente (aumento del riesgo de infección por una mayor manipulación) y un incremento del coste económico por determinación analítica.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales nos permiten estimar los parámetros farmacocinéticos individuales a partir de poca información sobre las concentraciones sanguíneas del fármaco, y determinar el nuevo régimen terapéutico óptimo. Esto se consigue por métodos de estimación bayesiana en los que para el cálculo de la función objetivo es necesario conocer las concentraciones sanguíneas de fármaco del paciente, las dosis administradas y el conocimiento previo de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

Asimismo, en un intento de simplificar el procedimiento de individualización de dosis es muy conveniente buscar indicadores clínicos capaces de predecir el comportamiento farmacocinético del fármaco en un determinado paciente mediante su inclusión en el modelo farmacocinético poblacional.

Métodos para la determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

Para estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales pueden emplearse diferentes metodologías:

A) Método de los datos acumulados (Naïve pooled)

Se analizan de manera conjunta todos los datos de concentración-tiempo independientemente de si proceden de un mismo individuo o de muchos. Se



supone que todos los datos provienen de un individuo "único" característico de la población estudiada.

Este método permite obtener los parámetros farmacocinéticos medios de dicho individuo "único", pero no la variabilidad interindividual e intraindividual.

B) Métodos en dos etapas

Es el método tradicional de análisis farmacocinético poblacional. Pueden diferenciarse tres tipos de métodos en dos etapas:

B.1. Estándar

Consiste en realizar el análisis en dos etapas:

- Etapa I: se estiman los parámetros farmacocinéticos para cada individuo mediante el ajuste de un modelo farmacocinético a los datos experimentales, por regresión log-lineal o regresión no lineal por mínimos cuadrados ordinarios o ponderados. Esto implica el disponer de un número considerable de pares de datos concentración-tiempo para cada individuo.
- Etapa II: se calculan los parámetros farmacocinéticos poblacionales tomando como base los parámetros farmacocinéticos individuales estimados en la fase previa. Si estos se distribuyen según una distribución normal, se calcula la media y la desviación estándar. En esta segunda etapa, pueden estimarse las relaciones existentes entre covariables o características de los pacientes y los parámetros farmacocinéticos poblacionales calculados, ya sea por técnicas de regresión o por clases.



B.2. Iterativo

Es también un método en dos etapas que consisten en:

- Etapa I: los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados con el método en dos etapas estándar se utilizan como estimaciones iniciales (información a priori) del análisis bayesiano que permite obtener nuevos parámetros farmacocinéticos individuales (posthoc).
- Etapa II: se calculan los parámetros farmacocinéticos poblacionales calculando la media y la desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos individuales (posthoc) estimados en la fase previa, los cuales pueden ser asimismo estimaciones iniciales para empezar de nuevo la Etapa I (sistema iterativo).

El sistema puede realizar tantas iteraciones o ciclos como sea necesario hasta alcanzar un criterio de convergencia previamente definido.

B.3. Global

Es un método más refinado que permite estimar las covarianzas y correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos.

Las ventajas e inconvenientes de los métodos en dos etapas son las siguientes:

Ventajas:

- Cálculo relativamente fácil de los parámetros farmacocinéticos: técnicas de regresión y estadística descriptiva.

- Estimación con exactitud aceptable si se estudia un número elevado de pacientes y de concentraciones séricas para cada individuo.

Inconvenientes:

- Es necesario obtener datos de un número elevado de individuos y de muestras. Se considera que el número óptimo de muestras para la estimación precisa de los parámetros farmacocinéticos individuales debería ser al menos de una concentración sérica por cada parámetro farmacocinético que se desea estimar.

C) Métodos de modelos de efectos mixtos

Tres son los modelos de efectos mixtos:

- NONMEM (*Non Linear Mixed Effect Model*)
- NPML (*Non Parametric Maximum Likelihood*)
- NPEM (*Non Parametric Expectation Maximization*)

Los métodos de modelos de efectos mixtos están basados en modelos farmacoestadísticos de alta complejidad y permiten la estimación directa en una sola etapa de los parámetros farmacocinéticos poblacionales empleando todos los datos disponibles de un grupo de individuos o población determinada, sin necesidad de estimar primero los parámetros individuales. A diferencia de lo que sucede en los métodos de dos etapas, mediante los modelos de efectos mixtos es posible estimar de manera simultánea la variabilidad entre individuos y la

derivada del error asociado a las observaciones, lo que permite obtener estimaciones más exactas y precisas de los parámetros poblacionales "reales".

Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos suelen emplearse técnicas de regresión modificadas: regresión no lineal por mínimos cuadrados expandidos, *extended least squares regression*, o de máxima probabilidad, *maximum likelihood*.

Su objetivo es estimar:

- Los parámetros de efectos fijos, que incluyen los valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos, y los coeficientes de las relaciones entre las características individuales clínicas, demográficas, etc., y dichos parámetros.
- Los efectos aleatorios (desviaciones estándar) que cuantifican la variabilidad interindividual y la variabilidad residual que incluye factores aleatorios tales como: el error del método analítico, las posibles imprecisiones en el tiempo de administración del fármaco o de extracción de las muestras, errores en la preparación o administración del fármaco, el empleo de un modelo farmacocinético inadecuado, etc. Dichos parámetros de efectos aleatorios indican la desviación de un individuo con respecto al "típico" de la población a la que pertenece.

A continuación se exponen las ventajas e inconvenientes de los modelos de efectos mixtos.

Ventajas:

- Permiten la caracterización poblacional a partir de datos retrospectivos generados en la práctica clínica diaria con poblaciones de pacientes que reciben el fármaco con fines terapéuticos.
- Permiten combinar datos de distintos estudios (ensayos clínicos fase II, fase III, etc.) y datos no balanceados.
- Cuantifican la influencia de factores fisiopatológicos, demográficos, etc., en el modelo farmacocinético final, lo que permite una tipificación más exacta del comportamiento farmacocinético de un fármaco en una determinada población de pacientes.
- Aumenta la consistencia y precisión de los valores estimados de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

Inconvenientes:

- El tipo de datos que emplea habitualmente este tipo de análisis son datos observacionales dispersos, que no se obtienen en condiciones óptimas de diseño, control o rigurosidad, por lo que su calidad es inferior a los datos experimentales obtenidos en un ensayo clínico controlado.
- El número de observaciones por individuo suele ser escaso y se obtienen habitualmente a tiempos poco informativos para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales.
- Estos datos observacionales suelen estar asociados a un error residual superior debido a imprecisiones en el tiempo de administración y/o de extracción de la muestra.

- Complejidad teórica y práctica por requerir conocimientos más amplios de farmacocinética, matemáticas y estadística.

Cabe destacar que el diseño del estudio es la base para la obtención de resultados consistentes. El empleo de modelos de efectos mixtos no supone la obtención de resultados adecuados si el diseño del estudio es deficiente o totalmente inadecuado. Algunos factores necesarios para poder obtener información precisa del análisis poblacional son:

- Los tiempos de muestreo deben ser totalmente aleatorios en todo el intervalo de dosificación con el fin de que aporten información de todos los procesos LADME.
- Más de dos datos de concentración-tiempo por individuo, y si es posible obtener perfiles completos en algunos pacientes.
- Incluir en el estudio un número elevado de pacientes ($N > 50-60$) representativos de la población de estudio.

En la metodología del proceso de análisis de datos poblacionales existen distintos métodos que permiten el estudio de la farmacocinética de poblaciones. A continuación se citan los más empleados.

NONMEM (Non Linear Mixed Effect Model)

Uno de los sistemas más contrastados para el estudio de las correlaciones entre las variables y los parámetros farmacocinéticos es NONMEM. Esta metodología permite analizar de manera global un elevado número de individuos con un número reducido de concentraciones séricas por paciente (incluso un solo

dato de concentración por individuo), obteniéndose los valores estimados de sus parámetros farmacocinéticos en relación con las covariables estudiadas.

En este caso el proceso de análisis de datos básico es el siguiente:

1. Exploración preliminar.

- Se realizará una exhaustiva exploración preliminar de las observaciones:
- Regímenes de dosificación.
- Dosis diaria.
- Valores demográficos, fisiopatológicos, bioquímicos, etc. (covariables continuas o categóricas).
 - Esta exploración se realiza con el fin de detectar errores en los valores de concentración sérica (valores extraordinariamente altos, bajos, etc.), errores en las características demográficas (edad a la cual no corresponde estar en el estudio), etc.
 - Este es un apartado relativamente sencillo, pero a la vez fundamental, dadas las características del estudio con ficheros de datos muy extensos, la intervención de más de un investigador con la responsabilidad de manipular los ficheros de datos, datos provenientes de la práctica clínica con una información escasa, etc.
 - De esta exploración de los resultados se obtendrán los ficheros de resultados, listos para el comienzo de los análisis.

2. Desarrollo del modelo básico.

A continuación se procederá al desarrollo del modelo farmacocinético poblacional básico; es decir, a la construcción de un modelo determinístico que incluya parámetros farmacocinéticos "típicos", la variabilidad interindividual asociada a dichos parámetros y el error residual; pero ninguna covariable. Se probarán distintos modelos: monocompartimental, bicompartimental, etc., así como diferentes modelos para la variabilidad interindividual y el error residual (modelo aditivo, proporcional, combinado).

La razón para el desarrollo de este modelo básico es la posibilidad de obtener parámetros farmacocinéticos individuales, sin estar "corregidos" por las características individuales, de tal manera que en un siguiente paso se puedan realizar exploraciones (correlaciones) entre esos parámetros individuales y las covariables, con el fin de seleccionar las más influyentes.

3. Selección de las covariables.

Un análisis con NONMEM (incluso un análisis sencillo) puede durar varias horas (o incluso días). Este hecho es realmente una limitación a la hora de seleccionar las covariables significativas. Por ejemplo: si queremos estudiar el efecto del peso sobre la disposición del medicamento, deberíamos realizar un análisis incluyendo primero el peso sobre el volumen de distribución y después sobre el aclaramiento, y así sucesivamente para cada una de las covariables.

Por ello, se ha propuesto el empleo de un método estadístico fiable y mucho más rápido para la selección de las covariables significativas, denominado



análisis GAM (*Generalized Additive Models*). Con los valores estimados de los parámetros individuales obtenidos del modelo farmacocinético básico, y fuera de NONMEM, en un entorno o programa estadístico, se realizan todo tipo de correlaciones (lineales y no lineales) con las variables valorando la significancia de una en particular en presencia de las restantes, y viceversa.

4. Desarrollo del modelo final.

Posteriormente, las variables (características de los pacientes) que han mostrado significación estadística mediante este método son incluidas en el modelo farmacocinético básico valorando de nuevo su significación estadística (en NONMEM) para su incorporación al modelo. Dicha incorporación debe permitir explicar (disminuir) la variabilidad interindividual asociada a los parámetros farmacocinéticos y mejorar la predicción de estos y de la respuesta farmacocinética en nuevos pacientes de la misma población.

NPML (Non Parametric Maximum Likelihood) y NPEM (Non Parametric Expectation Maximization)

Otros sistemas empleados en los estudios farmacocinéticos poblacionales son NPML y NPEM, incorporados en el software USC-PACK de USC-Los Ángeles. A diferencia de NONMEM, este sistema no supone ningún tipo predeterminado de distribución de los parámetros farmacocinéticos. NPML proporciona las distribuciones discretas de la función de máxima verosimilitud y las distribuciones de los parámetros farmacocinéticos. Con ello se obtienen una serie de “espículas o puntos” que corresponden cada una a un individuo de la población. La posición



de dichas espículas refleja los valores de los parámetros farmacocinéticos individuales estimados. La altura de estas espículas representa la probabilidad con la que se han estimado dichos parámetros. Estos métodos no describen la población a partir de valores medios ni de dispersión. La forma de la distribución discreta de dichas espículas proporciona una función de densidad de probabilidades, cuyo formato puede ser multimodal, asimétrico, etc. NPEM utiliza directamente funciones de densidad de probabilidad continuas.

Un diseño adecuado y la exploración previa de los datos son también procesos indispensables y clave al emplear esta metodología.

Validación de los modelos farmacocinéticos poblacionales

Previamente a la aplicación de los modelos farmacocinéticos poblacionales en la práctica diaria es necesaria su validación interna y externa. La validación interna de un modelo supone el estudio de su capacidad para predecir los datos con los que ha sido estimado. En general, para ello se emplean técnicas estadísticas complejas (*bootstrapping*, *posterior predictive check*, etc.) que permiten obtener gráficos que muestran valores medios de predicción e intervalos de confianza (*visual predictive check*, etc.).

La mejor manera de validar externamente el modelo es valorar la capacidad predictiva del modelo propuesto en nuevos individuos de la misma población, en los que se disponga de información sobre las concentraciones sanguíneas del fármaco. Empleando los parámetros farmacocinéticos poblacionales como información a priori en el análisis bayesiano, es posible estimar las concentraciones sanguíneas para un determinado individuo.

A partir de dichas concentraciones predichas se calcula la exactitud y la precisión con que son estimadas por el modelo, mediante el error medio de predicción: media de las diferencias entre concentraciones observadas y predichas por el modelo FCpop.

Conclusiones

La variabilidad es la clave u objetivo final de la Farmacocinética Poblacional, y permite al investigador conocer el grado de heterogeneidad de los datos con respecto a un determinado fármaco y población.

La Farmacocinética de poblaciones permite la cuantificación de la influencia de las covariables sobre los parámetros farmacocinéticos, lo que ayuda a la toma de decisiones para etapas posteriores del diseño de fármacos, o en la práctica clínica diaria.

Es posible emplear datos dispersos y desbalanceados, con pocos datos por individuo (en ocasiones solo un punto).

La información que proporcionan los estudios de Farmacocinética Poblacional permiten el establecimiento de regímenes óptimos de dosificación "a priori" para poblaciones específicas de pacientes.

La posibilidad de simular un número elevado de individuos de una determinada población mediante un modelo fármaco-estadístico bien definido y validado permite sugerir regímenes iniciales de dosificación (y de mantenimiento) óptimos. Esto es de especial interés en determinadas situaciones, tales como:



- Poblaciones como neonatos, en los que la obtención de muestras está comprometida.
- Pacientes críticos con infecciones graves, en los que la rapidez de instauración de un tratamiento antibiótico óptimo disminuye la mortalidad.
- En oncología supone la disminución drástica de la aparición de efectos adversos, etc.

7. METODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES

Una correcta monitorización clínica requiere el cálculo o estimación de los parámetros farmacocinéticos del paciente. Para ello, es fundamental, disponer no sólo de sus datos biométricos y farmacoterapéuticos, sino también de un modelo cinético previamente validado.

En términos generales, los modelos farmacocinéticos compartimentales son estructuras matemáticas que establecen relaciones de diferente complejidad entre la concentración plasmática y el tiempo. El análisis de regresión permitirá establecer la dependencia entre estas variables y, el análisis de correlación permitirá fijar el grado de dicha dependencia. De este modo es posible obtener los parámetros farmacocinéticos que estructuran desde el punto de vista matemático la mencionada relación entre la concentración y el tiempo.

La regresión lineal por mínimos cuadrados relaciona mediante la ecuación de una línea recta los pares de valores concentración plasmática tiempo. No obstante, para llegar a la linealidad es necesario, en algunos casos, realizar transformaciones en una o ambas variables.

El análisis de regresión no lineal utiliza algoritmos iterativos, que partiendo de un valor inicial de los parámetros (estimadas iniciales), permiten estimar el conjunto de parámetros farmacocinéticos que minimizan la función objetivo o suma de desviaciones cuadráticas ponderadas. Uno de los más utilizados es el algoritmo de búsqueda directa o simplex, método que busca el mínimo de la función objetivo por un procedimiento geométrico.



Los algoritmos de gradiente (método de Gauss-Newton y método de Mardquart-Levenberg) evalúan las derivadas de la función objetivo con respecto a los parámetros farmacocinéticos inicialmente propuestos (estimadas iniciales). La información obtenida se emplea para determinar la proporción de cambio de cada parámetro y conseguir minimizar las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas con los parámetros del modelo. El mínimo se considera alcanzado cuando las diferencias entre cada uno de los parámetros estimados en una iteración previa y la actual son inferiores al criterio de convergencia definido. Estos algoritmos al utilizar derivadas proporcionan medidas de precisión en la estimación de los parámetros y además tienen la ventaja de ser rápidos y eficaces, pero al ser numéricamente complejos (cálculo matricial) van lentamente hacia la solución y son propensos a "rebotar" en los alrededores de la respuesta verdadera, a veces, sin reconocerla. Además su efectividad depende mucho de los valores de las estimadas iniciales incorporadas, ya que si éstos están muy alejados de los verdaderos parámetros pueden encontrar un falso mínimo. El limitado número de datos concentración-tiempo de los que suele disponerse en estudios de farmacocinética clínica implica una pérdida de precisión de los parámetros estimados de forma individualizada. Esta pérdida de precisión puede dar lugar a la estimación de parámetros individuales muy alejados del intervalo de variación de los parámetros de una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente monitorizado.

Con objeto de paliar este problema se introdujo en farmacocinética clínica el método de estimación bayesiana.



Los métodos bayesianos utilizan información de las concentraciones que alcanza el fármaco en el paciente (información actual) y del comportamiento cinético (parámetros farmacocinéticos) del fármaco en una población de características fisiopatológicas similares a las del paciente (información previa).

Así pues, la aplicación del teorema de Bayes o de máxima probabilidad a posteriori, permite describir la relación cuantitativa entre las probabilidades previas y posteriores de que un paciente presente unos determinados parámetros farmacocinéticos.

Esta situación será tanto más exacta y precisa cuanto mejor y más específica sea la información disponible en el método bayesiano para realizar sus predicciones. Inicialmente, se considera al paciente como un sujeto que forma parte de una población caracterizada por unos valores de los parámetros farmacocinéticos.

Conforme se dispone de información de las concentraciones séricas, el paciente se considera como un individuo único cuyos parámetros son diferentes, aunque semejantes, al resto de la población.

Cuando la distribución de los parámetros es normal, la estimación es similar a la empleada en la regresión no lineal por mínimos cuadrados, pero incluyendo en la función objetivo que se pretende minimizar un término que evalúa las diferencias entre los parámetros estimados en el paciente a partir de los datos del nivel sérico introducidos y de los parámetros medios de la población.

Es posible realizar el proceso de ajuste bayesiano con una sola concentración sérica, aún cuando el número de parámetros a estimar sea mas de



uno. Si no existiesen concentraciones séricas, los términos del primer sumando de la expresión se anularían, por lo que se obtendrían en el paciente valores a priori de los parámetros farmacocinéticos similares a los poblacionales. A medida que aumenta la información individual del paciente, el peso de los datos del paciente aumenta y la contribución de los valores poblacionales en el resultado final del ajustado es cada vez menor, aproximándose el análisis al de una regresión no lineal convencional.

Por tanto, las principales ventajas de la estimación bayesiana se pueden resumir en su flexibilidad en la utilización de datos y en que precisa una información experimental mínima. Las principales limitaciones residen en la necesidad de disponer de una información poblacional correcta y de un soporte informático adecuado.

8. CONCLUSIÓN

La farmacocinética clínica ha demostrado su utilidad en el ajuste posológico e individualización de los tratamientos farmacológicos. La monitorización de fármacos en la práctica asistencial persigue alcanzar la mejor respuesta al tratamiento, una disminución de la frecuencia y severidad de los efectos adversos y una utilización óptima de los recursos sanitarios, a través de la identificación de pacientes resistentes al tratamiento y de la reducción de la estancia hospitalaria y de los costes de tratamiento.

Por conformar una de las actividades de mayor proyección clínica, el desarrollo de las UFFC debe ser potenciado con especial interés en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, marcando objetivos ambiciosos que permitan alcanzar por una parte el necesario desarrollo en su faceta asistencial, imprescindible para garantizar una atención al paciente de la más alta calidad, en las situaciones clínicas o bajo los tratamientos que requieren este tipo de intervención; pero también en los aspectos docentes y de investigación que proporcionan a la actividad, y por extensión al Servicio, una proyección y prestigio que pueden facilitar la implantación de otras estrategias complementarias en farmacoterapia.

La incorporación de modelos farmacoestadísticos y técnicas bayesianas han ayudado a mejorar la capacidad predictiva de los diferentes modelos farmacocinéticos. No obstante, hay que tener siempre presente que las concentraciones del fármaco son sólo objetivos terapéuticos intermedios y no deben sustituir nunca a la evaluación clínica del paciente como indicador del resultado de la terapia. El valor de la concentración del fármaco no aporta "per se" información clínicamente útil, si no va acompañado de una adecuada





interpretación de todos los factores terapéuticos y fisiopatológicos asociados. En consecuencia, el intervalo terapéutico no debe ser considerado nunca como un intervalo de valores rígido, ya que lleva implícito el concepto de probabilidad.

Es fundamental establecer un sistema que permita la correcta aplicación de los principios de la farmacocinética clínica para que de él puedan derivarse beneficios. La aplicación de los principios farmacocinéticos debe seguir un proceso racional: se inicia con un problema terapéutico que nos puede llevar a tomar una decisión que afecte a la dosificación del fármaco, o a otro tipo de actuación, que debe ser posteriormente evaluada para determinar si está contribuyendo a mejorar el cuidado del paciente y a conseguir los objetivos terapéuticos planteados por el equipo sanitario.

Las UFFC deberán incrementar su bagaje humano, tecnológico y científico para potenciar su desarrollo en aspectos clave de su actividad:

1. Incrementando su "cartera de servicios". Adaptando a la práctica asistencial la monitorización de nuevos fármacos, nuevas técnicas de administración, etc.
2. Sustituyendo los marcadores intermedios, como la concentración plasmática o cualquier otro parámetro farmacocinético, por objetivos asistenciales expresados en medidas de efectividad, seguridad y coste.
3. Estableciendo sistemas eficientes de archivo y recuperación de la información.
4. Introduciendo el análisis económico en la sistemática de trabajo de la Unidad.
5. Consolidando en la organización sanitaria su papel como centro logístico de diagnóstico y tratamiento.
6. Participando activamente en la investigación clínica.
7. Extendiendo su actividad docente a otros especialistas en formación.



9. INTERVALOS TERAPÉUTICOS

ANTIÉPILEPTICOS		
CARBAMACEPINA (CAR)	4-12 mcg/mL	Neuralgia de Trigémico: 6-10 mcg/mL
FENITOÍNA (DPH)	7-20 mcg/mL	Fracción libre: 1-2 mcg/mL
FENOBARBITAL (PHB)	10-40 mcg/mL	
VALPROICO (VAL)	Nuevo 50-125 mcg/mL (Incluido T. Bipolar)	Fracción libre: 5-10 mcg/mL
LAMOTRIGINA (LMT)	2.5-15 mcg/mL	
LEVETIRACETAM (LVT)	12-46 mcg/mL	
METILHIDROXI OXCARBAZEPINA	12-35 mcg/mL	

ANALÉPTICOS		
TEOFILINA (TEO)	8-20 mcg/mL	
	6-11 mcg/mL	Apnea neonatal

CARDIOTÓNICOS		
DIGOXINA (DGX)	0.8-1.2 ng/mL	Fibrilación auricular
	0.5-0.9 ng/mL	ICC con FEV=<45%

ANTIDEPRESIVO		
LITIO	0.5-1.5 mmol/L	

ANALGÉSICOS		
PARACETAMOL	Interpretación de Cp según nomograma británico	
Probable toxicidad hepática	4 horas postingesta: > 100 mcg/mL	
	12 horas postingesta: > 25 mcg/mL	

ANTIBIÓTICOS			
AMIKACINA (AMK)			
NEONATOS	DU (15 mg/Kg/día)	Cmin 2-5 mcg/mL	Cmax 20-30 mcg/mL
NIÑOS	Igual que adultos		
ADULTOS	DU	Cmin<1mcg/mL	Cmax 45-60 mcg/mL

PK/PD	Cmáx/CMI = 8-12 mcg/mL		
GENTAMICINA (GEN)/TOBRAMICINA (TOB)			
NEONATOS/PREMATUROS	DU	Cmin<0.5mcg/mL	Cmax≥ 7mcg/mL
NIÑOS	Igual que adultos		
ADULTOS	DU	Cmin<0.5mcg/mL	Cmax> 9mcg/mL
En endocarditis (c/24h)	DU 3mg/Kg/día	Cmin<1mcg/mL	Cmax 3-4mcg/mL Sinergismo con beta-lactámicos
PK/PD	Cmáx/CMI = 8-12 mcg/mL		
VANCOMICINA			
NEONATOS/PREMATUROS	DM Ver protocolo de dosificación inicial (2014)	Cmin>10mcg/mL Inf. Grave (neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis): 15-20mcg/mL	
NIÑOS	Dosis=15mg/Kg/6h	Protocolo perf continua La Fé Dch=15mg/Kg Dm=45mg/Kg c/24h	
ADULTOS	DM	Inf. Grave (neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis): 15-20mcg/mL (en meningitis hasta 25-30mcg/L) Bacteriemia: 10-15mcg/mL En perfusión continua: 20-25mcg/mL	
Endocarditis estafilocócica	Dosis=30mg/Kg/día 2-3 dosis	Cmin≥20mcg/mL	
PK/PD (indicador recomendado)	AUC/CMI = 400-700 mg/L		
LINEZOLID		Cmin= 2.00 - 10.00 mg/L	
Extracción Cmáx para cálculo AUC		IV: a las 2:30 h de la administración VO: 2 h tras la administración	
PK/PD		AUC/CMI = 80-120 mg/L AUC/CMI > 400 mg/L TOXICIDAD	
Si existe aislado con CMI solicitar Cmáx y Cmin para poder realizar PK/PD			

DU= dosis única/día

ANTINFÚNGICOS	
VORICONAZOL	Cmin= 1.50 - 5.00 mg/L
PK/PD	AUC/CMI > 32 mg/L

CITOSTÁTICOS

METOTREXATO

Objetivo < 0.2 micromoles/L

Monitorizar a partir de las 12h post-inicio de admon para estimar las dosis de rescate de folinato cálcico

ANTIPSICÓTICOS

CLOZAPINA	250-600 ng/mL	>600 ng/mL → RAM
OLANZAPINA	20-80 ng/mL	>100 ng/mL
PALIPERIDONA	20-60 ng/mL	>120 ng/mL
RISPERIDONA	20-60 ng/mL	>120 ng/mL

ANTIDEPRESIVOS

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	Rango terapéutico: 100-300 ng/mL
	Posible toxicidad: > 500 ng/mL
	Toxicidad frecuente: > 1000 ng/mL

INMUNOSUPRESOR

CICLOSPORINA

Transplante renal	< 6 meses: 200-300 ng/mL	
	>6 meses: 75-200ng/mL	
Transplante hepático	< 1 mes: 280-300 ng/mL	
	2-6 meses: 200-280 ng/mL	
	> 12 meses: 115-200ng/mL	
Transplante cardíaco Transplante pulmonar	< 6 meses: 240-335 ng/mL	
	2-6 meses: 140-240 ng/mL	
	> 12 meses: 90-200ng/mL	
Transplante córnea	100-300 ng/mL	
Transplante médula ósea	75-240 ng/mL	
Miastenia gravis	75-240 ng/mL	
Nefropatía membranosa idiopática ¿Glomerulonefritis? Síndrome nefrótico (Ref Micromedex 07_12; Indian Pediatric, Vol 46, Jan 17, 2009)	120-200 ng/mL	4-12 mg/Kg/d en 2D
	50-180 ng/mL	3-5 mg/Kg/d en 2D (Max. 6mg/Kg/día)
Colitis ulcerosa	150-400 ng/mL	2-4 mg/Kg/d En perfusión continua o intermitente (4-6h)
Sdhemofagocítico	200 ng/mL	3-6 mg/Kg/d

Uveitis	50-200 ng/mL	
Anemia aplásica Algunos autores fijan un rango terapéutico en Aplasia medular de: Adultos 150-300 ng/ml y Niños 125-200 ng/ml Fuente: Protocolo asistencial AM-Pethema/GETH'2010. Grupo de trabajo de insuficiencias medulares de GETH-PETHEMA Coordinador: Dr. Carlos Vallejo	150-300 ng/mL adultos 150-200 ng/mL niños	9-12 mg/Kg en 2 dosis
TACROLIMUS		
Transplante cardíaco	0-2 meses: 15-20 ng/mL	
	3-6 meses: 10-15ng/mL	
	> 6 meses: 8-10ng/mL	
Transplante renal	1-3 meses: 7-20ng/mL	
	4-12 meses: 5-15ng/mL	
Transplante hepático	1-12 meses: 5-20ng/mL	
Transplante pulmón	0-2s: 10-25 ng/mL	
	6-10s: 10-20 ng/mL	
	> 2 meses: 10-15ng/mL	
Nefropatía diabética	3-7ng/mL	Max 6-8 ng/mL
Glomerulonefritis membranosa	3-8ng/mL	
Lupus, Polimiositis	5-15 ng/mL	
Miastenia gravis	5-20 ng/mL	

BIOLÓGICOS			
ADALIMUMAB	Digestivo	Remisión clínica	5 - 10 mg/L
		Curación mucosa (s14)	8 - 12 mg/L
	Reumatología-Dermatología		3 - 7 mg/L
CERTOLIZUMAB	≥ 20mg/L		
ETANERCEPT	1.5 - 5mg/L		
INFLIXIMAB	Digestivo	Remisión clínica	3 - 6 mg/L
		Curación mucosa	(Inducción s2) ≥ 20-25mg/L
			(Inducción s6) ≥ 10-15mg/L
	(s14) 7- 10 mg/L		
Curación fistular (s14)	≥ 10-20mg/L		
Reumatología-Dermatología		3 - 7 mg/L	



1 DICIEMBRE 2020 - 30 JUNIO 2021
**CURSO ON-LINE
ACTUALIZACIÓN
EN PROCESOS
TRANSVERSALES**
DE LA FARMACIA HOSPITALARIA



USTEKIMUMAB	Reumatología-Dermatología		0,1 - 0,8 mcg/mL
	Digestivo		0,8 - 1,4 mcg/mL
VEDOLIZUMAB	Digestivo	Inducción (semana 6)	≥ 20mg/L
		Semana 14 y posteriores	≥ 15mg/L



10. BIBLIOGRAFÍA

1. -Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª edición 2011. Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH. Coordinador: Benito García
2. Unidad de Farmacocinética Clínica. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Manuel Alós Almiñana, Rafael Ferriols Lisart.
3. https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion2/LIB.2_CAP.1.pdf
4. Manual de procedimientos de la Unidad Funcional de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón. 2019.



11.MATERIAL DOCENTE COMPLEMENTARIO

Farmacogenética: se recomienda lectura del curso de farmacogenética online desarrollado por el grupo PK.GEN :

<http://gruposedetrabajo.sefh.es/pkgen/index.php/actividad-docente-lista/2016-07-20-11-29-45>

Antiepilépticos:

A. Aldaz, R. Ferriols, D. Aumente, M.V. Calvo, M.R. Farree, B. García, R. Marqués, P. Mas, B. Porta, M. Outeda y D. Soy, Grupo PK-gen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2011;35(6):326-339.

Antibióticos:

Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, zxaa036, <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Mohd H. Abdul-Aziz, Jan-Willem C. Alffenaar, Matteo Bassetti, Hendrik Bracht, George Dimopoulos. et al. On behalf of the Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>.





Biológicos:

Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug?. Papamichael K, Cheifetz AS. Curr Opin Gastroenterol 2019.

[Curr Opin Gastroenterol. : 10.1097/MOG.0000000000000536.](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000536)

