

MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS EN SUERO

1. INTRODUCCIÓN

La monitorización de la terapéutica farmacológica constituye un capítulo muy importante en el seno de la bioquímica clínica, ya que sólo mediante un correcto seguimiento, puede mantenerse y ajustarse la administración de un determinado tipo de fármacos de amplia utilización.

Con la monitorización se adecúa la administración de un fármaco a un paciente, según las características de ambos, de manera que pueda obtenerse la máxima eficiencia del fármaco, tanto en lo que afecta a la elección de la posología, como en la posibilidad de asociación con otros fármacos, y la minimización del riesgo de toxicidad.

Cuando se administra una misma dosis de un fármaco a diversos pacientes, se obtendrá una gran variabilidad en la respuesta; así, en unos casos se presentarán efectos tóxicos, otros tendrán una mejoría en sus síntomas y, en algunos, no habrá respuesta. De igual forma, si se mide la concentración de un fármaco en suero, a igualdad de dosis en sujetos distintos, se observará también una gran variabilidad en sus resultados.

En la actualidad, disponemos de métodos analíticos que nos permiten la medición de la concentración de fármacos y de sus metabolitos en líquidos orgánicos. Con este procedimiento se pretende individualizar la dosis teniendo presente la variabilidad farmacocinética comentada con anterioridad.

2. MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS

2.1 Objetivos

La monitorización de la concentración de fármacos tiene 3 objetivos fundamentales:

1. Comprobar si la respuesta terapéutica es adecuada y tratar de conseguirla en el menor tiempo posible.
2. Minimizar los efectos no deseados de los medicamentos (reacciones adversas e interacciones).
3. Comprobar el cumplimiento terapéutico.

2.2 Indicaciones

Como se ha visto, la necesidad de que un determinado tratamiento farmacológico deba ser monitorizado, dependerá de las características propias del fármaco o bien del tipo de paciente al que se administre.

2.2.2 Características propias del fármaco

La monitorización se realizará en los fármacos que presenten:

- Intervalo terapéutico estrecho

Cuando existen pocas diferencias entre concentraciones terapéuticas y tóxicas es frecuente que con la dosis habitual se puedan producir intoxicaciones, especialmente en pacientes con eliminación reducida del fármaco. El miedo a producir toxicidad hace que se utilicen dosis insuficientes en muchos pacientes. Por tanto, la determinación de la concentración en suero puede ser de gran ayuda para individualizar el tratamiento.

- Relación dosis-concentración muy variable

La relación entre la dosis administrada y la concentración en suero alcanzada está sujeta a una gran variabilidad interindividual y puede llegar a ser impredecible. Son múltiples las circunstancias que producen variaciones farmacocinéticas: fisiológicas (edad, gestación), patológicas (enfermedad a tratar y patología asociada) y farmacológicas (tratamiento asociado).

- Buena correlación entre las concentraciones en suero y el efecto terapéutico o tóxico

A partir de esta relación entre concentración y efecto se define el intervalo terapéutico, que es el intervalo de concentraciones que incluye a la mayoría de pacientes con un efecto farmacológico adecuado (por ejemplo: mayoría de pacientes epilépticos con buen control de crisis). Por debajo de este intervalo el efecto es insuficiente y por encima se observa un aumento del riesgo de toxicidad.

Debido a la variabilidad interindividual, el intervalo terapéutico sólo puede utilizarse como una guía orientativa que hay que considerar según la indicación del fármaco, las características del paciente y las enfermedades asociadas.

- Dificultad para reconocer los efectos beneficiosos o tóxicos

Algunas situaciones en que aparece esta dificultad son:

- Dificil medición de la respuesta dentro de un tiempo conveniente: en el tratamiento con antiepilépticos o antiarrítmicos, no es aconsejable

esperar a que aparezcan convulsiones o arritmias para evaluar su eficacia.

- Medicamentos cuya acción clínica medible es lenta y de efectos tóxicos potencialmente graves: aminoglucósidos o antineoplásicos.
- Efectos adversos que imitan a la enfermedad tratada: los antiarrítmicos, los antiepilépticos y la digoxina pueden producir efectos tóxicos difíciles de diferenciar de la propia patología de base y es difícil saber si se deben a infradosificación o sobredosificación. La elevación de la concentración plasmática de urea y creatinina, bien como efecto secundario al tratamiento con ciclosporina, bien como síntoma indicativo de rechazo renal en individuos trasplantados.

- Fármacos que dan lugar a metabolitos activos

En estos casos, los productos obtenidos tras la metabolización de un cierto fármaco poseen actividad farmacológica, terapéutica o tóxica. Si estos son producidos en suficiente cantidad a partir del compuesto administrado, pueden ser los responsables de la mayoría de los efectos observados en un paciente. En estos casos, los aumentos en la metabolización provocarán un aumento en la actividad existente, en lugar de la previsible disminución del efecto. La determinación de la concentración en suero sería útil si también se pueden medir sus metabolitos activos. Por ejemplo, la primidona se metaboliza a fenobarbital; la procainamida se metaboliza a N-acetil-procainamida.

2.2.3 Relacionadas con el tipo de paciente

Existen tres indicaciones fundamentales para la monitorización de fármacos:

1. Control del cumplimiento terapéutico
2. Individualizar la dosis
3. Sospecha de toxicidad

2.3 Interpretación de resultados

Tras la obtención de la concentración de fármaco presente en un determinado líquido biológico, debe valorarse de forma adecuada el resultado obtenido. Para ello debe considerarse:

- Tiempo de extracción de la muestra

Es muy importante la estandarización de la hora de recogida de la muestra con respecto a la hora de toma de la medicación, ya que los especímenes que se obtengan antes de que la absorción del fármaco se haya completado darán resultados erróneamente bajos (si lo que se desea es conocer la concentración máxima), mientras que si la absorción del fármaco ya se ha producido, pero no su distribución en los distintos compartimentos, la concentración hallada será erróneamente alta.

El tiempo de extracción de la muestra se halla establecido para la mayoría de los fármacos, de manera que ya se haya alcanzado dicho estado estacionario en el momento de realizar la extracción, lo cual depende del tiempo entre dosis y de la semivida del fármaco.

Aunque existen distintas posibilidades, lo más simple es realizar las determinaciones de rutina antes de la administración de una dosis (valle), excepto en algunas urgencias por sospecha de toxicidad. La determinación del nivel valle además nos informa sobre si el paciente presenta concentraciones mínimas eficaces durante todo el intervalo de dosificación.

No extraer las muestras de la misma vía de administración.

Esperar a que se complete la distribución: nunca se debe extraer una muestra antes que acabe el período distributivo para permitir que se equilibre la concentración sérica con la tisular; si bien para la mayoría de los fármacos es de 1-2 h, para la digoxina se prolonga hasta 6-8 horas.

- Tipo de muestra

Suele utilizarse el suero (obtenido tras centrifugar 3-5 mL de sangre en un tubo sin anticoagulante). Se puede medir también en plasma, excepto para aminoglucósidos y litio. La ciclosporina y el tacrolimus se deben determinar en sangre anticoagulada con EDTA. Si existen dudas, se aconseja consultar el catálogo del laboratorio antes de realizar la extracción.

- Método analítico

El método analítico debe ser preciso, seguro, sensible, específico y reproducible, y se deben utilizar controles de calidad adecuados.

Para conseguir una mayor rentabilidad de la monitorización terapéutica de fármacos, los resultados deben estar disponibles lo más rápidamente posible según la prioridad de los pacientes, bien se trate de pacientes atendidos en un servicio de urgencias o pacientes de atención primaria.

- Datos que deberían registrarse en la solicitud de monitorización de fármacos

Para realizar una correcta interpretación de los resultados se deben tener en cuenta aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos. Para ello en la petición deberían figurar:

- Datos del paciente: edad, sexo, raza, peso, talla y enfermedades que padece (hepatopatías, insuficiencia renal o cardíaca). Estos datos pueden explicar tanto diferencias farmacocinéticas como farmacodinámicas.
- Datos sobre la enfermedad: diagnóstico. El rango terapéutico puede variar en función de la enfermedad o de la localización de la infección en el caso de antibióticos.

- Datos sobre el tratamiento: dosis, intervalo y vía de administración, duración del tratamiento para saber si está en estado de equilibrio y medicación concomitante por la posibilidad de interacciones.
- Datos sobre la muestra: hora de extracción de la muestra y hora de administración de la última dosis.
- Motivo de solicitud de la determinación: inicio de tratamiento o cambio de dosis, asegurar eficacia, falta de respuesta, control de cumplimiento o sospecha de toxicidad.

Nunca se debe interpretar la concentración de fármaco en suero de forma aislada, sino en el contexto de la situación clínica del paciente, teniendo en cuenta todos los factores que pueden alterar la relación entre la concentración sérica y la intensidad del efecto.

2.4 Frecuencia de monitorización

La frecuencia con que es necesario monitorizar la concentración de fármacos depende de la situación clínica del paciente, de la experiencia del médico, de si las concentraciones han alcanzado el estado de equilibrio y de la vida media del fármaco. En pacientes críticos con cambio en el aclaramiento puede ser necesario un control diario; también puede ocurrir esto cuando se inicia el tratamiento y, sobre todo, cuando se utilizan dosis de carga. En cambio, la frecuencia es menor en pacientes ambulatorios con tratamiento prolongado.

2.5 Causas de alteración de la relación entre concentraciones plasmáticas y respuesta terapéutica

Hay una serie de situaciones en las que el resultado analítico puede dar lugar a interpretaciones falsas o a respuesta inadecuada, como pueden ser:

- Errores en la recogida de la muestra

Es una de las causas más frecuentes de interpretación incorrecta de la concentración de fármaco en suero. Por este motivo, es fundamental que quede claramente recogida la hora de extracción de la muestra de sangre, la hora de la última toma y la fecha de inicio del tratamiento.

- Errores en la determinación de concentraciones en suero inducidos por enfermedades

Determinadas patologías interfieren con algunos fármacos o sus metabolitos dando lugar a mediciones falsamente bajas o elevadas.

- Alteraciones de la unión a proteínas y de la fracción de fármaco activo

Para la mayoría de los fármacos es suficiente con la determinación de la concentración total; sin embargo, hay otros como fenitoína, carbamacepina o

ácido valproico que por su alta proporción unida a la albúmina, la fracción libre puede ser variable y, a veces, recomendable su determinación. No se debe olvidar que el fármaco activo es el fármaco libre.

- Alteraciones farmacodinámicas

La respuesta al tratamiento está en función no sólo de la concentración del fármaco, sino también de la patología a tratar.

- Interacciones medicamentosas

Las interacciones farmacocinéticas entre medicamentos administrados simultáneamente pueden alterar la absorción, distribución o eliminación, siendo particularmente importante el desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas, lo que incrementa la fracción libre del fármaco.

Lecturas adicionales

- Farré M, Salvá P. Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos. *Medicine* 1995;6:145-157.
- Robinson JD, Taylor WJ. Interpretation of serum drug concentrations. En: A textbook for the clinical application of Therapeutic Drug Monitoring. Ed. William J. Taylor y Mary H. Diers Caviness. Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Texas. 1986;31-45.
- Abad Santos F, Martínez Sancho E. Monitorización de niveles séricos de fármacos. *INTERCON 97*. Ed. Antonio G. García. EDIMSA 1997; 87-92.
- Nies AS, Spielberg SP. Principios de terapéutica. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Goodman y Gilman. 9ª Edición. Mc Graw-Hill Interamericana 1996;47-67.
- Armijo JA. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: Farmacología Humana. 3ª Edición. Ed. Jesús Flórez. MASSON 1997;177-202.
- Calvo MV, Lanao JM, García MJ, Montoya C. Farmacocinética clínica: su aplicación al control de la terapéutica. En: Farmacia Hospitalaria. Ed. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé y Joaquín Bonal de Folgás.
- Fuentes X, Queraltó JM. *Bioquímica Clínica*. Ediciones Mayo. Barcelona. 1992.

Dra. Eva Guillén
Responsable Urgències HUMT
CATLAB
Tel. 93.736.50.50 - ext. 1169
eguillen@catlab.cat
www.catlab.cat