

Autores: Castillo González D<sup>\*</sup>, García Delgado R<sup>\*\*</sup>, Sánchez Romero A<sup>\*\*</sup>.

\* Diplomada Universitaria en Enfermería. Unidad de Farmacología Clínica. Complejo Hospitalario de Albacete.

\*\* Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacología Clínica. Complejo Hospitalario de Albacete.

Correspondencia:

Delia Castillo González

Unidad de Farmacología Clínica.

Complejo Hospitalario de Albacete.

C/ Hermanos Falcó, s/n.

02006 ALBACETE

RESUMEN.

*Introducción.*

La administración de la misma dosis de un fármaco en diversos pacientes da lugar a variabilidad tanto en la respuesta (efectos terapéuticos o tóxicos) como en las concentraciones séricas de dicho fármaco.

El presente trabajo tiene como objetivo hacer una breve actualización sobre la utilidad de la monitorización de niveles séricos de fármacos para individualizar las dosis.

*Determinación de niveles 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.
3. Comprobar el cumplimiento terapéutico.

Los fármacos que deben monitorizarse mediante la determinación de niveles séricos son aquellos que cumplen los siguientes requisitos:

- Tienen una relación dosis-nivel muy variable.
- Existe una buena correlación entre la concentración sérica y el efecto terapéutico o tóxico.
- Tienen rango terapéutico estrecho.
- Hay dificultad para reconocer sus efectos.
- No dan lugar a metabolitos y, si lo hacen, estos deben poder medirse.

Las indicaciones para la monitorización son 3 fundamentalmente:

1. Individualizar la dosis.
2. Cuando hay sospecha de toxicidad.
3. Control del cumplimiento.

Las normas a cumplir para una correcta monitorización son:

- Que la muestra sea extraída en el momento adecuado.
- Que el tipo de muestra sea el correcto.
- Que la determinación analítica cumpla los criterios de calidad.
- Que se interpreten los resultados en el contexto del paciente y su patología.
- Que se emita el informe oportuno.

Palabras clave: monitorización, niveles séricos de fármacos, ajuste de dosis.

ABSTRACT:

The administration of the same dose of a drug in different patients origins variability, both in the response (therapeutic or toxic effects) and in serum concentration to that drug.

This report intends to make a brief bringing up about the profits of monitoring serum concentration in order to individualize dose.

The determination of drug serum concentration has 3 main objectives:

- 1- Determine if the therapeutic response is adequate, and try to reach it as soon as possible.
- 2- Minimize non desired effects of drugs.
- 3- Proof the therapeutic accomplishment.

The drugs that must be monitored through serum concentration determination are those having the following requirements:

- 1- have a very changeable dose-level relationship.
- 2- There is a good correlation among serum concentration and therapeutic or toxic effects.
- 3- Have a narrow therapeutic range.
- 4- It is difficult to know its effects.
- 5- Don't produce any metabolite and , if they do, they are measurable.

The indications to monitor are basically three:

- 1- Individualize dose
- 2- There is suspect of toxicity.
- 3- Control of accomplishment.

The rules to make a correct monitoring are:

- The sample must be obtained in the correct moment.
- The kind of sample is correct.
- The analytic determination complies the quality standards.
- The results must be performed within the context of the patient and his pathology.
- The suitable research must be emitted.

Key words: monitoring, serum level of drugs, dose adjust.

## 1. INTRODUCCIÓN.

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 hacen determinaciones de los niveles séricos alcanzados por un fármaco, a igualdad de dosis en sujetos distintos, se observará también una gran variabilidad en sus resultados.

Los avances en técnicas analíticas conseguidos en los últimos 20 años han permitido la determinación de niveles de fármacos y sus metabolitos en fluidos orgánicos. Con este procedimiento se pretende individualizar la dosis teniendo presente la variabilidad farmacocinética comentada con anterioridad<sup>1</sup>.

El presente trabajo tiene como objetivo hacer una breve revisión sobre la utilidad de la monitorización de niveles séricos de fármacos para individualizar las dosis.

## 2. DETERMINACIÓN DE NIVELES DE FÁRMACOS.

### 2.1. Objetivos.

La monitorización de niveles de fármacos tiene 3 objetivos fundamentales<sup>2</sup>:

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

Cuando no es fácil medir la respuesta terapéutica o el efecto farmacológico, se puede recurrir a la determinación de la concentración del fármaco en líquidos biológicos (generalmente suero) para monitorizar el tratamiento. El efecto de un fármaco depende de su concentración en el sitio de acción; como no es posible medir esta concentración, se determina en suero que, en estado de equilibrio, es proporcional a la que existe en el lugar de acción y, por tanto, se debería correlacionar estrechamente con el efecto producido.

Además de la variabilidad farmacocinética entre distintos individuos, en la que para una misma dosis se alcanzan distintas concentraciones, existe una variabilidad farmacodinámica, en la que para una misma concentración de fármaco, los efectos son distintos. La determinación de la concentración sérica de un fármaco es suficiente para controlar la variabilidad farmacocinética, pero para intentar controlar la variabilidad farmacodinámica el farmacólogo clínico debe interpretar correctamente este resultado teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente. Por tanto, la monitorización terapéutica requiere la cuantificación de la concentración del fármaco y su interpretación en el contexto de la patología del paciente.

### 2.2. Fármacos que pueden monitorizarse.

Son aquellos que cumplen los siguientes requisitos<sup>3</sup>:

1. Relación dosis-nivel muy variable:

La relación entre la dosis administrada y la concentración sérica 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).

## 2. Buena correlación entre las concentraciones séricas y el efecto terapéutico o tóxico:

A partir de esta relación entre concentración y efecto se define el rango 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 rango el efecto es insuficiente y por encima se observa un aumento del riesgo de toxicidad.

Debido a la variabilidad interindividual, el rango 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.

## 3. Rango 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 sérica puede ser de gran ayuda para individualizar el tratamiento.

## 4. Dificultad para reconocer los efectos beneficiosos o tóxicos:

Algunas situaciones en que aparece esta dificultad son:

A/ 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.

B/ Medicamentos cuya acción clínica medible es lenta y de efectos tóxicos potencialmente graves: aminoglucósidos o antineoplásicos.

C/ 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<sup>4</sup>.

## 5. Fármacos que dan lugar a metabolitos activos:

En estos casos, la determinación de los niveles séricos 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.

Los fármacos disponibles en el Complejo Hospitalario de Albacete para monitorización de niveles son los recogidos en la Tabla 1.

### 2.3. Indicaciones para la monitorización de niveles de fármacos.

La monitorización no se debe realizar sistemáticamente en todos los pacientes que reciben los fármacos comentados. Existen tres indicaciones fundamentales<sup>5</sup>:

#### 1. Individualizar la dosis:

- Al inicio del tratamiento o cuando se cambia la dosis, sobre todo si hay escasa respuesta o es necesario asegurar una eficacia rápida del tratamiento en situaciones graves.
- Cuando aparezcan factores fisiopatológicos que producen amplia variabilidad farmacocinética, como insuficiencia renal, hepática o cardíaca, embarazo, enfermedades tiroideas, malnutrición, malabsorción.
- Cuando se añade un nuevo fármaco que puede producir interacciones medicamentosas.

#### 2. Sospecha de toxicidad:

Ante la sospecha de toxicidad, el hallazgo de una concentración sérica por encima del rango terapéutico reforzará el

diagnóstico. No obstante, también puede aparecer toxicidad con concentraciones dentro del rango terapéutico.

### 3. Control del cumplimiento terapéutico:

Se debe sospechar incumplimiento cuando el paciente está tomando una dosis que es poco probable que se asocie a una concentración tan baja, o cuando las determinaciones previas sugieren que la concentración sérica debe ser mayor que la encontrada.

#### 2.4. Normas para una correcta monitorización.

Se debe atender a 5 aspectos fundamentales: 1) tiempo de extracción de la muestra, 2) tipo de muestra extraída, 3) técnica analítica, 4) interpretación del resultado y 5) elaboración del informe.

##### 1. Tiempo de extracción de la muestra:

- Extracción realizada en el valle: aunque existen distintas posibilidades, lo más simple es realizar las determinaciones de rutina antes de la administración de una dosis (nivel 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.
- Para los fármacos que se administran por infusión intravenosa continua, como la aminofilina, la extracción de la muestra se puede realizar en cualquier momento siempre que esté en estado de equilibrio.
- Para aminoglucósidos y vancomicina, además del valle se debe extraer una muestra (30 minutos postinfusión para aminoglucósidos y 1-2 h para vancomicina) para poder ajustar la dosis.
- 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.
- Que se alcance el estado de equilibrio (5 vidas medias). Excepciones a esto se pueden hacer para asegurar la eficacia rápidamente o cuando hay sospecha de toxicidad, aunque la interpretación es menos fiable.

##### 2. Tipo de muestra:

Suele utilizarse el suero (obtenido tras centrifugar 3-5 ml de sangre en un tubo seco). Se puede medir también en plasma, excepto para aminoglucósidos y litio. La ciclosporina y el tacrolimus se deben determinar en sangre total anticoagulada con EDTA.

##### 3. Determinación analítica:

- La técnica empleada debe ser precisa, segura, sensible, específica 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 (con unos tiempos máximos desde 1 hora para pacientes urgentes a 1 día para pacientes de atención primaria).

##### 4. Interpretación de los resultados:

Debe estar basada en aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos. Para ello en la petición deben figurar:

- Datos del paciente: edad, sexo, raza, peso, talla y enfermedades que padece (hepatopatías, insuficiencia renal o cardiaca). Estos datos pueden explicar tanto diferencias farmacocinéticas como farmacodinámicas.
- Datos sobre la enfermedad: diagnóstico y grado de respuesta. 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 sérica 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.

### 5. Elaboración del informe:

Con los datos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos, el farmacólogo clínico debe elaborar un informe dirigido al peticionario. En el mismo, debe figurar la situación de la concentración respecto al rango, la valoración del cumplimiento si es posible, el ajuste de dosis sugerido y la recomendación del tiempo para la próxima petición analítica<sup>6</sup>.

#### 2.5. Frecuencia de monitorización.

La frecuencia con que es necesario monitorizar los niveles 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<sup>7</sup>.

#### 2.6. Causas de alteración de la relación entre niveles plasmáticos 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<sup>8</sup>:

##### 1. Errores en la recogida de la muestra:

Es una de las causas más frecuentes de interpretación incorrecta de los niveles séricos. 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.

##### 2. Errores en la determinación de niveles séricos inducidos por enfermedades:

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

##### 3. 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.

##### 4. Alteraciones farmacodinámicas:

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

##### 5. 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.

### 3. NORMAS PARA LA DETERMINACIÓN DE NIVELES SERICOS DE FÁRMACOS A REALIZAR POR

## ENFERMERÍA.

### 3.1. Hoja de petición.

Debe estar correctamente cumplimentada ya que la interpretación del nivel sérico no puede realizarse sin conocer los datos incluidos en dicha hoja.

### 3.2. Extracción.

De 3 ml de sangre sin anticoagulante, salvo para ciclosporina y tacrolimus que se hace en sangre total en tubo con EDTA. En recién nacidos, puede bastar con 6-8 capilares sin heparina por cada 100 microlitros de suero que se necesiten para la determinación.

La extracción debe hacerse de una vena sin vía; en caso de ser necesaria la extracción de sangre por la vía de administración del fármaco, se desecharán los primeros 5 ml. Por el ATS se hará constar:

- La fecha y hora de la última toma del fármaco.
- La fecha y hora de la extracción de la muestra.

### 3.3. Momento de la extracción.

Estará en función del fármaco a determinar; así:

- Antiepilépticos: por la mañana, antes de la toma del fármaco.
- Digoxina: de 8 a 24 horas tras la última toma.
- Teofilina: 1 o 2 muestras (antes de la toma de la mañana y 4 horas después de la toma, cuando interese determinar el nivel "pico").
- Antibióticos: 2 muestras (media hora antes de administrar el antibiótico y entre media y una hora tras finalizar su infusión).
- Inmunosupresores: por la mañana, antes de la toma del fármaco.

En la Tabla 2 se recogen los fármacos disponibles, el tipo de muestra a extraer, condiciones para la extracción (tiempo desde última toma y tiempo para alcanzar el estado de equilibrio), rango terapéutico, unidades de medida de la concentración y técnica analítica.

## CONCLUSIONES.

1. La monitorización de niveles séricos de fármacos y su adecuada interpretación permite individualizar la dosis para cada paciente, acortando el tiempo necesario para alcanzar niveles eficaces y disminuyendo la aparición de efectos adversos.
2. Los resultados deben ser interpretados e informados por un facultativo con conocimientos en farmacocinética y en clínica como los especialistas en Farmacología Clínica.
3. La Unidad de Farmacocinética Clínica precisa de personal de enfermería con experiencia y formación adecuada, para aumentar el rendimiento de las pruebas analítica y evitar resultados que pudieran llevar a ajustes de dosis erróneos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Farré M, Salvá P. Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos. *Medicine* 1995;6:145-157.
2. 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.
3. Abad Santos F, Martínez Sancho E. Monitorización de niveles séricos de fármacos. *INTERCON 97*. Ed. Antonio G. García. EDIMSA 1997; 87-92.
4. 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.
5. Armijo JA. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: *Farmacología Humana*. 3ª Edición. Ed. Jesús Flórez. MASSON 1997;177-202.
6. 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.
7. Monitorización de fármacos. En: *Monitorización de fármacos. Guía Clínica*. Abbott Científica, S.A. 2ª edición;1994:6-16.
8. Abad Santos F, Soto Matos-Pita A, Frías Iniesta J. Farmacocinética clínica: monitorización de concentraciones séricas de fármacos. *Medicine* 1995;6(91): 4045-4053.

## TABLA 1. FARMACOS QUE SE PUEDEN MONITORIZAR EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO DE ALBACETE.

1. ANTIASMTICOS.
  - Teofilina
2. ANTICONVULSIVANTES.
  - Carbamacepina
  - Etosuximida
  - Fenobarbital
  - Fenitoína
  - Primidona
  - Acido valproico
3. ANTIBIOTICOS.



UTILIDAD

- Amicacina
- Gentamicina
- Netilmicina
- Tobramicina
- Vancomicina

4. ANTINEOPLASICOS.

- Metotrexate

5. GLUCOSIDOS CARDIACOS.

- Digoxina

7. INMUNOSUPRESORES.

- Ciclosporina
- Tacrolimus (IMx)

8. ANALGESICOS.

- Salicilatos
- Paracetamol

TABLA 2.

TIPO DE PRUEBA	MUESTRA	CONDICIONES EXTRACCIÓN		RANGO TERAPÉUTICO		UNIDADES	TÉCNICA
		HORA (*)	Tcee (**)	V	P		
ác. valproico	suero	V	30	50-100		mcg/ml	TDx
amicacina	suero	V y P	1	2-5	15-30	mcg/ml	TDx
carbamecequina total	suero	V	30	4-8 (monoterapia)		mcg/ml	TDx
carbamecequina libre	suero	V	30	8-12 (politerapia)		mcg/ml	TDx
carbamecequina libre	suero	V	30	>1		mcg/ml	TDx
ciclosporina	sangre total	V	3			mcg/ml	TDx
tacrolimus	sangre total	V	3			mcg/ml	IMx
digoxina	suero	V	7	0,5-2		mcg/ml	TDx
etosuximida	suero	V	10	40-100		mcg/ml	TDx
fenitoina total	suero	V	10	10-20		mcg/ml	TDx
fenitoina libre	suero	V	10	1-2,5		mcg/ml	TDx
fenobarbital	suero	V	30	15-35		mcg/ml	TDx
gentamicina	suero	V y P1		0,5-2	5-10	mcg/ml	TDx
litio	suero	V	5	0,5-1,3		mEq/l	
metotrexato	suero	***	1			mcM/l	TDx
netilmicina	suero	V y P1		0,5-2	5-10	mcg/ml	TDx
paracetamol	suero	V	1	10-20		mcg/ml	TDx
primidona	suero	V	3	5-10		mcg/ml	TDx
salicilatos	suero	****	5	150-300		mcg/ml	TDx
teofilina	suero	V	2	10-20		mcg/ml	TDx
tobramicina	suero	V y P1		0,5-2	5-10	mcg/ml	TDx
vancomicina	suero	V y P1		5-10	20-40	mcg/ml	TDx