

FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL II

2.1

**LA UNIDAD DE
FARMACOCINÉTICA
CLÍNICA**

**Manuel Alós Almiñana,
Rafael Ferriols Lisart**

**Servicio de Farmacia
Hospital General de Castellón**



SUMARIO

1. GENERALIDADES
2. ESTRUCTURA, ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LA UFFC
3. FUNCIONES DE LA UFFC
4. CARTERA DE SERVICIOS
5. SOLICITUD DE DETERMINACIÓN PLASMÁTICA DE FÁRMACOS
6. EXTRACCIÓN DE MUESTRAS
7. CONOCIMIENTOS NECESARIOS Y ACTIVIDADES A DESARROLLAR POR EL PROFESIONAL DE LA UFFC
8. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD
9. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS
10. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES
11. MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES.
 - 11.1. Métodos paramétricos
 - 11.2. Métodos no paramétricos
12. FARMACOCINÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS FISIOLÓGICAS ESPECIALES
 - 12.1. Farmacocinética en la mujer embarazada y feto
 - 12.1.1. Paso de fármacos a través de la placenta
 - 12.1.2. Procesos farmacocinéticos en el feto
 - 12.2. Farmacocinética del recién nacido y el niño
 - 12.3. Excreción de medicamentos por la leche materna
 - 12.4. Medicación en el anciano
13. FARMACOCINÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS PATOLÓGICAS ESPECIALES
 - 13.1. Enfermedad hepática
 - 13.2. Insuficiencia cardíaca
 - 13.3. Insuficiencia renal
14. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
15. CONCLUSIÓN
16. BIBLIOGRAFÍA



1. GENERALIDADES

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 de este 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 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 far-

macológica. 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”*

Equipamiento de la Unidad Funcional de Farmacocinética Clínica

- Impreso normalizado de petición de monitorización de fármacos
- Técnicas y métodos analíticos validados, para la determinación en muestras biológicas de los fármacos y/o metabolitos.
- Programas informáticos validados
- Registro activo e histórico de pacientes.
- Personal facultativo y técnicos de laboratorio
- Fuentes bibliográficas específicas y actualizadas.
- 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.

Tabla 1.

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 fluidos biológicos 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.

La tabla 1 muestra el equipamiento de una UFFC.

En la figura 1 se recoge la secuencia de actuaciones desde el momento en que se toma la decisión de monitorizar un tratamiento para alcanzar una monitorización eficiente.

Documento esencial en la actividad de la Unidad lo constituyen los procedimientos normalizados de trabajo en el que se define la organización (organigrama, responsabilidades, funciones, documentación,...) y los procedimientos necesarios para garantizar un resultado óptimo en las actividades desarrolladas.

La UFFC deberá disponer de un espacio físico diferenciado cuya magnitud y situación se correspondan con el volumen de trabajo, la cartera de servicios y el personal. Dispondrá, al menos, de las siguientes áreas:

a) Área administrativa. Zona destinada a la realización de las funciones de información, registro de peticiones, redacción de informes y archivo, así como la recepción de quejas, sugerencias y reclamaciones.

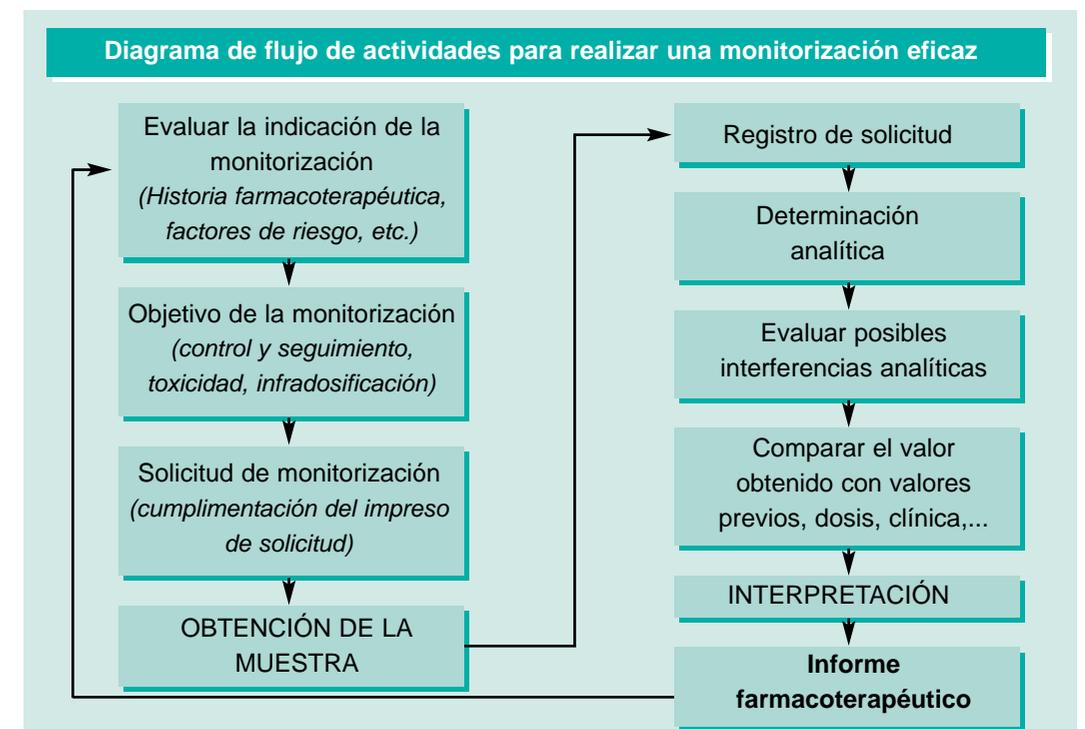


Figura 1.

b) Área de obtención y recepción de muestras. Es el espacio físico destinado a obtener y/o identificar las muestras analíticas, asegurando la idoneidad de la misma.

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.

3. FUNCIONES DE LA UFFC

Las funciones de la UFFC pueden variar de un hospital a otro. Sin embargo, se considera que las principales funciones deben ser las siguientes:

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:

1) **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.

Es bastante frecuente que un mismo paciente sea objeto de un procedimiento inicialmente urgente y, con posterioridad se proceda a su control rutinario o a su monitorización intensiva. Así, esquemizamos en la figura el caso de una paciente de 21 años, diagnosticada de epilepsia desde los 6 años de edad que ingresa en el servicio de neurología por empeoramiento de su epilepsia. En ese momento recibe tratamiento con carbamazepina a dosis de 1g/día y, desde hace unos pocos meses, con vigabatrina a dosis de 3 g/día. La concentración plasmática de carbamazepina al ingreso fue de 11.3 mcg/ml.

La paciente presenta, durante su ingreso un empeoramiento de su actividad epiléptica, con aparición de una crisis generalizada tónico-clónica, con posterior aparición de sacudidas mioclónicas multifocales (cara, brazos y piernas). Se instauro tratamiento con valproato sódico que permite evidenciar a las 8 h de iniciada la perfusión de mantenimiento una concentración plasmática de 46,9 mcg/ml. El status había cedido, aunque persistieron algún tiempo las sacudidas mioclónicas en brazos y piernas.

La perfusión se mantuvo durante 40 h, pasando a la vía oral tan pronto como el paciente se estabiliza clínicamente. Seguidamente, se pauta valproato sódico en una forma de liberación sostenida (Depakine crono) a dosis de 500 mg/12 h y carbamazepina a dosis de 1g/día

(repartida en tres tomas: 400, 200,400 mg). La primera toma de valproico por vía oral se administra 1 h antes de acabar la perfusión para evitar una disminución brusca de los niveles séricos. A las 24 h se obtienen unos niveles de 62,6 mcg/ml de valproico y de 11,1 mcg/ml de carbamazepina.

La paciente presenta buena tolerancia al tratamiento por lo que se procede, tras 48 h, a pautar el valproico en una única toma diaria manteniendo la dosis de 1 g al día. La pauta de carbamazepina no se modifica. El EEG de control evidencia la desaparición de las descargas de punta-onda. A la semana de introducido el tratamiento, se cursa una nueva petición de niveles séricos obteniéndose unos valores de 77,1 mcg/ml de ácido valproico (muestra extraída a las 12 h post-ingesta del fármaco) y 8,4 mcg/ml de carbamazepina (antes de la administración de la mañana).

Controlada la crisis epiléptica, la paciente es dada de alta y remitida de nuevo a Consultas externas de Neurología con el siguiente tratamiento: Depakine crono 1000mg/día (en una toma diaria) y carbamazepina 1000 mg/día (administrados en 3 tomas de 400, 200, 400 mg).

2) 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.

La figura sintetiza la evolución de un paciente de 21 años (1.79 m²), diagnosticado de osteosarcoma pleomórfico de tibia subsidiario de tratamiento con metotrexato a dosis altas. Recibió durante 4 semanas una

dosis de 8 g/m² por semana. Los tres primeros ciclos se toleraron perfectamente. Tras la administración del 4º ciclo, presentó el perfil que recoge la figura, con una semivida plasmática a las 12 h muy superior a 2,5h y, por tanto, con riesgo muy elevado de intoxicación por metotrexato. Efectivamente, el paciente desarrolló una insuficiencia renal aguda alcanzando una cifra de urea de 97 mg/dL a las 12h de finalizar la perfusión y una creatinina sérica de 4,6 mg/dL a las 35h.

Además del tratamiento con hiperhidratación, alcalinización y “superrescate” con folinato cálcico por vía intravenosa, se planteó la “diálisis gastrointestinal” mediante la administración de colestiramina que interrumpe el ciclo enterohepático del metotrexato y provoca la presencia de los puntos de inflexión que señala la figura. Las sesiones de hemodiálisis fueron útiles en el tratamiento de la insuficiencia renal, pero no en la reducción de la concentración de metotrexato que, por el contrario presentó fenómenos de rebote.

3) 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.

Un ejemplo clásico de monitorización intensiva la constituye el control del tratamiento con aminoglucósidos en el prematuro diagnosticado de sepsis. La fisiología del niño en estas circunstancias puede modificarse de una forma rápida y muy acentuada, afectando a la farmacocinética del aminoglucósido y, en consecuencia, a la efectividad y seguridad del tratamiento. El esquema de monitorización debe ayudar a soslayar estas dificultades, particularmente en la primera semana de vida de los prematuros de bajo peso.

b) **Toxicocinética.**

Actividad asistencial, integrada en la toxicología clínica, que se dirige a la identificación y eventual determinación de medicamentos y otros productos químicos frecuentemente implicados en intoxicaciones voluntarias o accidentales. Esta actividad presenta dos modalidades de presentación:

1) **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.

2) 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 tengan 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.

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: ac acetilsalicílico, paracetamol.
2. Antibióticos: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina), vancomicina.
3. Antiepilepticos: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, etosuximida, clonacepam.
4. Analépticos respiratorios: teofilina.
5. Agentes cardioactivos: digoxina, lidocaína, procainamida, quinidina.
6. Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ácido micofenólico.
7. Psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, litio.
8. Antineoplásicos: metotrexate.
9. Drogas de abuso en orina: opiáceos, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas, metadona, cannabis, fenciclidina.

5. **SOLICITUD DE DETERMINACIÓN PLASMÁTICA DE FÁRMACOS**

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 recomen-

daciones terapéuticas que resultan de la evaluación farmacocinética. 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.

La figura 2 muestra un ejemplo de hoja de solicitud de monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina en un neonato ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El motivo de la solicitud es un control y seguimiento del tratamiento para evitar alcanzar concentraciones potencialmente tóxicas y asegurar la efectividad del tratamiento de la sepsis. En el impreso se indica la fecha y hora de las dos extracciones realizadas (determinación de la con-

centración sérica mínima – antes de la administración – y de la concentración sérica máxima – extracción una hora después de finalizar la perfusión intravenosa de vancomicina) y de la última dosis administrada. El informe farmacoterapéutico se cumplimenta con los valores de concentración sérica de vancomicina determinados y sus respectivos intervalos terapéuticos. En este caso, se recomendó un cambio en el tratamiento que afecta tanto a la dosis administrada como al intervalo posológico, estableciéndose, del mismo modo, las necesidades de un nuevo control.

6. EXTRACCIÓN 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 a cinco semividas de eliminación.

En general, es recomendable optimizar la toma de muestras de acuerdo a 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.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANIDAD
SUBSECRETARÍA DE POLÍTICA VALENTINA, ANÁLISIS DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL PARA LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES
HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

SERVEI DE FARMACIA • Tel. 964 24 46 88
Avda. Benicósim, s/n • 12004 CASTELLÓN

APELLIDOS: MT
NOMBRE: Carlos
SEXO: ♂ FECHA NACIMIENTO: x/xx/xx PESO: kg
H.º CLÍNICA: 333 33 3 N.º SS: -1-
SERVICIO: UCI-P SECCIÓN:
CAMA: 1000-J MÉDICO: ANM
CONSULTA EXTERNA: FECHA: 11/11/02
OTROS CENTROS:

**SECCIÓN DE FARMACOCINÉTICA
NIVELES PLASMÁTICOS**

DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

Diagnóstico: Sepsis Insuf. cardíaca
Creatinina: 0,57 Albúmina: 2,4 Insuf. hepática
Otros: Insuf. renal

ORDINARIO URGENTE
MUESTRAS

	Fecha	Hora
<input type="checkbox"/> POSIBLE INTOXICACIÓN		
<input type="checkbox"/> SOSPECHA BAJA DOSIFICACIÓN		
<input checked="" type="checkbox"/> CONTROL Y SEGUIMIENTO		
<input type="checkbox"/>		
EXTRACCIÓN	<u>11-XI-02</u>	<u>2:45h</u>
ÚLTIMA DOSIS	<u>10-XI-02</u>	<u>22h</u>

TRATAMIENTO

Fecha inicio	Medicamento (N.R.)	Dosis por toma / Vía	Horario admón.
<u>9-XI-02</u>	<u>Vancomicina</u>	<u>16mg / IV</u>	<u>22h</u>

N.º: 58/570

INFORME FARMACOTERAPÉUTICO

Fármaco	Nivel experimental	Intervalo terapéutico
<u>(VAN) Vancomicina</u>	<u>Cués = 2,9 mg/l</u>	<u>5-10 mg/l</u>
	<u>Cués = 16,6 mg/l</u>	<u>20-40 mg/l</u>

COMENTARIO: Concentración de VAN inferior al considerado
intervalo terapéutico.
Recomendamos:
1) Pasar a VAN 14 mg IV = 12h (administrar en el
meso 1h), empezando hoy a las 16:00h
2) Repetir nuevo control al próximo control.

Fecha y firma: 12/11/02

Figura 2. Hoja de solicitud de niveles plasmáticos de vancomicina de la UCI pediátrica e informe farmacoterapéutico emitido.

- 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 este indicado obtenerlos, los niveles "pico" deben muestrearse de 15 a 30 minutos después de la inyección. 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 2 recoge los tiempos óptimos de muestreo y tubos de recogida de la muestra para los fármacos más habitualmente monitorizados.

7. CONOCIMIENTOS NECESARIOS Y ACTIVIDADES A DESARROLLAR POR EL PROFESIONAL EN LA UFFC

Los conocimientos que debe adquirir el farmacéutico responsable del área aparecen en la tabla 3. Por otra parte, el farmacéutico responsable de esta unidad deberá llevar a cabo las siguientes actividades:

- Diseñar regímenes de dosificación basados en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento y adecuados a las características del paciente.
- Seleccionar los medicamentos y los pacientes en los que esté indicada la monitorización.
- Establecer los tiempos óptimos de muestreo para cada esquema terapéutico.
- Utilizar las técnicas analíticas habituales en la determinación de fármacos.
- Elaborar informes farmacoterapéuticos de su competencia 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.

Obtención de muestras. Tipo de tubo de recogida y nº de muestras necesarias

CARBAMACEPINA	TUBO SECO CON/SIN GEL SEPARADOR (Tapón amarillo)	VALLE ó PRE-DOSIS (15 minutos)	
FENITOÍNA			
VALPROICO			
PRIMIDONA			
CLONACEPAM*			
LAMOTRIGINA*			
VIGABATRINA*			
GABAPENTINA*			
DIGOXINA			VALLE ó 10-12 h post-dosis
TEOFILINA			VALLE ó PRE-DOSIS
METOTREXATE	1º - 24 h post-dosis 2º - 48 h post-dosis 3º - 62 h post-dosis		
CICLOSPORINA	TUBO CON EDTA (Tapón morado)	VALLE	
TACROLIMUS	TUBO SECO CON/SIN GEL SEPARADOR (Tapón amarillo)	1º - VALLE	
GENTAMICINA		2ª - PICO (60 minutos tras finalizar la perfusión)	
TOBRAMICINA		1º - VALLE	
AMIKACINA		2ª - PICO (30 minutos tras finalizar la perfusión)	
VANCOMICINA		VALLE	
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	TUBO SECO CON/SIN GEL SEPARADOR (sin heparina de litio)	1º - 4h post-ingesta	
PARACETAMOL		2º - 12 h post-ingesta 3º - 24 h post-ingesta	
LITIO*	TUBO SECO CON/SIN GEL SEPARADOR (sin heparina de litio)	VALLE	
OPIÁCEOS	MUESTRA DE ORINA	24 h.	
ANFETAMINAS			
BENZODIACEPINAS			
METADONA			
COCAÍNA			
CANNABIS			
FENCICLIDINA			

* No se realiza la determinación en el servicio de farmacia.

VALLE = Concentración sérica obtenida antes de la administración del fármaco.

PICO = Concentración sérica obtenida después de la administración del fármaco. Treinta minutos después de terminar la perfusión para aminoglucósidos y una hora después para la vancomicina.

Tabla 2.

Conocimientos necesarios para el desarrollo de las actividades de farmacocinética clínica

- Programas de seguimiento individualizado de pacientes
- Influencia de los procesos de absorción, metabolización, y excreción de los medicamentos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos
- Relación entre la concentración plasmática y la respuesta farmacológica
- Modelos y métodos de estudio en farmacocinética
- Influencia de los factores fisiopatológicos en la farmacocinética y la farmacodinamia
- Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
- 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

Tabla 3.

8. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD

La UFFC tendrá implantado un sistema de calidad apropiado al tipo, alcance y volumen de su actividad, que deberá estar descrito en un manual de calidad, actualizado y a disposición del personal de la UFFC y de la inspección sanitaria.

La UFFC deberá tener, como parte de su sistema de calidad, un programa de control interno y, siempre que sea posible, otro de evaluación externa para cada una de las determinaciones que realice. Los resultados de los controles de calidad, así como las medidas

correctoras que surjan quedarán registrados y archivados durante un mínimo de dos años.

El sistema de calidad deberá hacer referencia a las tres etapas del proceso de monitorización de los medicamentos.

FASE PREANALÍTICA

- **Información.** Se facilitará a los profesionales sanitarios que utilizan la UFFC información sobre el impreso de solicitud, la cartera de servicios, los horarios de trabajo, la preparación e información que debe proporcionarse al enfermo, los intervalos terapéuticos de referencia y los tiempos de respuesta en cada situación asistencial.

- **Eficacia.** La UFFC proporcionará información veraz y sustentada en evidencias científicas acerca de la eficacia de las pruebas y su aplicación clínica.
- **Obtención de muestras.** Deberán estar descritos, y adecuadamente difundidos, los procedimientos para la obtención correcta de las muestras, así como aquellos aspectos relacionados con la seguridad biológica del manipulador y del paciente.
- **Transporte y manipulación.** Los procedimientos normalizados de trabajo incluirán las instrucciones y normas necesarias para asegurar la adecuada conservación y transporte de las muestras.

FASE ANALÍTICA

- Elección de sistemas analíticos cuyas características sean adecuadas al objetivo asistencial y hayan sido validadas previamente a su uso.
- **Control interno.** Deberán definirse los materiales destinados al control de las técnicas analíticas, la frecuencia con que se practican los controles, la recogida y tratamiento matemático de los datos, los criterios evaluación y aceptación de los resultados y las medidas correctoras que corresponden en caso de que los indicadores de calidad no sean aceptables.
- **Control externo.** La UFFC deberá participar en programas de evaluación externa de la calidad, organizados por organismos oficiales o sociedades científicas. Los procedimientos normalizados de trabajo deberán describir los procesos de evaluación de los resultados obtenidos y adopción de medidas correctoras.

Deberá haber un libro de mantenimiento de cada instrumento, así como un registro de incidencias.

- **Procedimientos normalizados de trabajo.** Este documento constituye la descripción de los procedimientos de la UFFC. Se incorporarán todos los métodos analíticos, incluyendo reactivos, calibración, controles, etc., como la sistemática de evaluación farmacocinética y redacción de informes (intervalos terapéuticos usuales, cálculo de parámetros farmacocinéticos, normalización de recomendaciones terapéuticas, etc.).
- **Validación de resultados.** Ningún resultado deberá ser comunicado al médico solicitante sin que haya sido validado desde el punto de vista técnico, biológico y clínico por el responsable de la UFFC. Es aconsejable conservar las muestras analíticas para repetición o contra-análisis, al menos, hasta la recepción del informe por parte del facultativo que lo solicitó.

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 y 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.

El grupo de trabajo para la Evaluación y Mejora de la calidad en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (Programa VALOR) de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria publicó, en colaboración con la Conselleria de Sanidad, una propuesta de indicadores de calidad para las distintas áreas de actividad. El modelo de evaluación de calidad aplicado está basado en el modelo de Donabedian (estructura, proceso y resultado) y en la metodología de la evaluación de la EFQM (European Foundation for Quality Management). En este programa, la farmacocinética clínica se engloba dentro de las áreas de actividades terapéuticas. El grupo de trabajo ha consensuado criterios explícitos referentes a elementos estructurales, elementos de proceso (determinaciones analíticas, informes farmacocinéticos y farmacocinética clínica avanzada) y elementos de resultado, así como un mapa de indicadores dirigido a la calidad de la cartera de servicios, de las solicitudes farmacocinéticas, de las determinacio-

nes, del seguimiento de los pacientes y de efectividad de proceso. La tabla 4 muestra la definición de los alguno de los indicadores que conforman este mapa.

9. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

La premisa fundamental en monitorización de fármacos es que la intensidad del efecto farmacodinámico se correlaciona más estrechamente con la concentración plasmática que con la dosis del fármaco. Debido a las grandes diferencias individuales tanto en la magnitud y extensión de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, una misma dosis de fármaco puede tener efectos distintos en individuos diferentes; e incluso en el mismo individuo, en diferentes momentos. Monitorizando la concentración plasmática del fármaco, se pueden identificar las características propias de cada individuo y ajustar la dosis para el mismo, minimizando la variabilidad en la respuesta farmacodinámica y, en definitiva, proporcionando una terapia efectiva y segura.

Por tanto, la monitorización de fármacos estará indicada, al menos, en las siguientes circunstancias:

- Acusada variabilidad interindividual: fármacos cuya relación dosis/concentración plasmática es muy variable entre diferentes individuos.

Mapa de indicadores. La tabla recoge algunos de los indicadores propuestos en el programa VALOR

Indicador dirigido a	Indicador (numerador)	Indicador (denominador)
Calidad de la cartera de servicios	Nº solicitudes de monitorización FC de fármacos incluidos en la cartera de servicios	Nº solicitudes de monitorización FC
Calidad de solicitudes de FC	Nº muestras desechadas (no analizadas tras su recepción)	Nº muestras recibidas
Calidad de las determinaciones	Nº muestras analizadas con valores desechados	Nº muestras analizadas
Seguimiento de pacientes	Nº de pacientes ingresados monitorizados de [X] (X= antibióticos aminoglucósidos, vancomicina, litio, etc.) con niveles plasmáticos dentro del ámbito terapéutico	Nº pacientes ingresados monitorizados de [X]
Prevalencia de efectividad	Nº pacientes con niveles plasmáticos de los fármacos incluidos en la cartera de servicios dentro del ámbito considerado terapéutico	Nº pacientes con niveles plasmáticos de fármacos incluidos en la cartera de servicios

Tabla 4.

- Intervalo terapéutico estrecho.
- Presencia de factores fisiopatológicos que afecten, significativamente, a cualquier proceso de LADME.
- Evaluación de la adherencia al tratamiento.
- Identificación de interacciones medicamentosas en el ámbito cinético, particularmente los fenómenos de inducción o inhibición enzimática.

Actualmente, la monitorización de fármacos está considerada por muchos clínicos como una parte rutinaria de la práctica clínica

habitual. No obstante, también ha sido puesta de manifiesto la escasa evidencia científica respecto a la utilidad de la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos en los resultados terapéuticos definitivos sobre el paciente.

Tonkin y Bochner revisaron estas evidencias y concluyeron que, efectivamente, no hay un ensayo clínico controlado, con un diseño específico, que permita establecer los beneficios de la monitorización de fármacos en los resultados obtenidos en el paciente. Sin embargo, hay otros ejemplos de estudios

que, a pesar de no disponer del diseño ideal, proporcionan conclusiones clínicamente relevantes. Así, un estudio observacional no controlado mostró que la toxicidad por digoxina era más habitual en un hospital que carecía de un acceso rápido y sencillo a un servicio de monitorización de fármacos que en otro donde se disponía del mismo. Del mismo modo, en un meta-análisis se observó que la toxicidad asociada a digoxina, teofilina y aminoglucósidos era menor cuando la dosificación se realizaba sobre la base de los resultados de la monitorización (odds ratio = 0,35). Otros estudios han detectado beneficios clínicos, como una reducción en la dosis acumulada de aminoglucósidos junto a una disminución de la estancia hospitalaria o un aumento en el número de pacientes controlados con antiepilépticos cuando en el seguimiento de los pacientes se ha incluido la monitorización sérica de las concentraciones de los fármacos.

La utilidad de la monitorización no reside, básicamente, en conocer la concentración sérica del fármaco; es imprescindible la adecuada interpretación por un especialista del resultado obtenido. Destache y cols realizaron un estudio prospectivo en dos grupos de pacientes a los que se les administraba gentamicina. En ambos grupos se realizó la determinación de las concentraciones séricas del aminoglucósido, pero solo en uno de ellos los ajustes posológicos se realizaron, siempre, de acuerdo a las recomendaciones de expertos en

monitorización. En el otro grupo, no siempre ocurría esto. Los autores concluyeron que, en el primer grupo, era inferior la estancia hospitalaria y el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas. La principal limitación de este estudio es la asignación no aleatoria de los pacientes a los grupos. Resultados similares a estos fueron obtenidos por Botha y cols que presentan un incremento del 55% en el número de pacientes pediátricos con epilepsia clínicamente controlados, al incorporar a la monitorización farmacológica los principios farmacocinéticos.

Si aceptamos el axioma de que existe una mejor relación entre la concentración sistémica del fármaco y el efecto obtenido que entre la dosis administrada y el efecto, el diseño de estudios dosis-concentración pueden ser de utilidad. En este ámbito, los estudios que comparan los ajustes posológicos con el objetivo de alcanzar unas determinadas concentraciones finales son claramente favorables a la monitorización farmacológica. En estos casos, el problema es disponer de intervalos terapéuticos adecuadamente definidos, en los cuales la mayor parte de los pacientes tienen un riesgo reducido de toxicidad y una elevada probabilidad de efectividad. La tabla 5 recoge los intervalos terapéuticos generalmente recomendados para un grupo de fármacos habitualmente monitorizados.

Las evidencias que definen estos intervalos son discutibles. El límite

Intervalos terapéuticos habitualmente empleados en la monitorización de fármacos

FÁRMACOS	INTERVALO TERAPÉUTICO	
ANTIEPILÉPTICOS:		
Carbamacepina	4-12 mg/ml	
Fenitoína	7-20 mg/ml	
Fenitoína libre	1-2 mg/ml	
Fenobarbital	10-40 mg/ml	
Acido valproico	50-100 mg/ml	
Primidona	5-15 mg/ml	
Clonazepam	15-70 ng/ml	
BRONCODILADORES		
Teofilina	8-20 mg/ml	
	6-10 mg/ml	Apnea neonatal
CARDIOTÓNICOS		
Digoxina	0.8-2.0 ng/ml	
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	<6 meses 250-375 ng/ml	Trasplante renal
	>6 meses 250-350 ng/ml	
	< 1 mes 350-450 ng/ml	Trasplante hepático
	2-6 meses 250-350 ng/ml	
	>6 meses 150-250 ng/ml	
	<6 semanas 300-420 ng/ml	Trasplante cardiaco
	6-12 semanas 180-300 ng/ml	
	>12 semanas 120-250 ng/ml	
	100-300 ng/ml	Trasplante médula ósea
Metotrexato (Concentraciones asociadas con riesgo de toxicidad)	24 horas >5 mmol/l	
	48 horas >0.5 mmol/l	
	72 horas >0.05 mmol/l	
ANTIMANIACOS		
Litio	0.5-0.15 meq/l	
ANTIBIÓTICOS	Cmin (mg/ml)	Cmax (mg/ml)
Amikacina	<5	20-30
Gentamicina	<2	5-12
Tobramicina	<2	5-12
Vancomicina	5-10	20-40
DROGAS DE ABUSO EN ORINA		
Anfetaminas	>1000 ng/ml	
Barbitúricos	>200 ng/ml	
Benzodiacepinas	>100 ng/ml	
Cannabis	> 50 ng/ml	
Cocaína	> 300 ng/ml	
Opiáceos	>300 ng/ml	
TOXICOLOGÍA		
Paracetamol	> 200 mg/ml a las 4 horas de la ingesta	
	> 50 mg/ml a las 12 horas de la ingesta	

Tabla 5.

inferior del intervalo terapéutico se define como la concentración sérica (o área bajo la curva) a partir de la cual la incidencia del efecto terapéutico empieza a ser significativa. Del mismo modo, el límite superior quedaría delimitado por la concentración sérica a partir de la cual la probabilidad de aparición de efectos tóxicos es significativa.

Doherty evaluó la incidencia de toxicidad y efectividad en pacientes que tomaban digoxina según las concentraciones séricas alcanzadas. La mayoría de pacientes con valores inferiores a 2 ng/ml no mostraron signos de toxicidad, pero tampoco lo hicieron un número significativo de pacientes con concentraciones entre 2 y 3 ng/ml. Igualmente, ha sido cuestionado, el límite inferior del intervalo terapéutico de la fenitoína. Algunos autores detectan alrededor de un 20-40% de pacientes con epilepsia generalizada con un control excelente de su enfermedad con concentraciones séricas de 10-20 mg/l. Tratar de incrementar estas concentraciones en el tratamiento crónico de estos pacientes no aportaría ningún beneficio clínico y aumentaría el riesgo de yatrogenia. Por tanto, es fundamental tener siempre presente que el ámbito de valores que representan el intervalo terapéutico usual fue establecido de forma poblacional y si aceptamos que el objetivo fundamental de la farmacocinética clínica es la individualización posológica del tratamiento, los valores experimentales

obtenidos deben ser considerados en el contexto clínico de cada paciente y sus requerimientos específicos deben ser evaluados en función de la respuesta farmacológica individual. Esta posición nos llevaría a monitorizar al paciente en función de una concentración objetivo que puede variar de un paciente a otro e incluso en un mismo paciente en distintos episodios pero buscando siempre una respuesta efectiva y segura.

Desde el punto de vista de la eficiencia de la monitorización farmacológica quedan, pues, todavía muchas interrogantes por contestar. ¿Justifican los costes asociados a la monitorización los resultados obtenidos? La falta de estudios rigurosos en este campo nos lleva a considerar que se trata de una práctica altamente eficiente y, por tanto, recomendable en la monitorización de fármacos en poblaciones o individuos de alto riesgo, debiéndose de evitar su utilización de forma rutinaria.

10. 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 Marquardt-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 (P) en el paciente a partir de los datos de nivel sérico introducidos y de los parámetros medios de la población. La expresión empleada adopta entonces la siguiente forma:

$$\Phi = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - y_i)^2}{\sigma^2} + \sum_{k=1}^p \frac{(P_k - P_k)^2}{\omega_k^2}$$

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

11. METODOS DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES

La farmacocinética poblacional se basa en el análisis de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de los fármacos y de los parámetros farmacocinéticos que las condicionan.

Clásicamente, la variabilidad interindividual se considera la suma de dos tipos de variabilidad, una variabilidad mediada por efectos fijos tales como datos biométricos o fisiopatológicos, y cuya influencia sobre la respuesta cinética queda cuantificada por los denominados parámetros farmacocinéticos de efecto fijo, y una variabilidad aleatoria residual (h), que describe las desviaciones de los parámetros farmacocinéticos individuales respecto a los poblacionales. Por definición, esta variabilidad sigue una distribución normal de media cero y varianza var(h), que permitirán cuantificar la variabilidad residual interindividual.

La variabilidad intraindividual está asimismo, relacionada con las variables independientes y, en consecuencia, cuantificada mediante el modelo farmacocinético y también con una variabilidad residual, no atribuible o predicha por el modelo farmacocinético, procedente de distintas fuentes de error conocidas o no, tales como el error de la técnica analítica, la inexactitud del modelo estructural, el error en la obtención de las muestras,... Estos errores se engloban en una variable aleatoria intraindividual (e), que por definición se distribuye normalmente con una media de cero y una varianza var(e).

11.1. Métodos paramétricos de estimación de parámetros farmacocinéticos

1. Método simple (NAIVE)

Evalúa, conjuntamente, todos los datos disponibles concentración plasmática-tiempo como si se tratase de un sólo individuo, ajus-

tándolos al modelo farmacocinético seleccionado. La estimación de los parámetros farmacocinéticos suele realizarse mediante regresión no lineal ponderada.

Los datos concentración-tiempo pueden emplearse directamente (método de combinación simple de datos) o como valores promedio (método de promedio simple de datos).

2. Método estándar en dos etapas

Utiliza, en primer lugar, un análisis de regresión no lineal ponderada de los datos concentración-tiempo para obtener estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo. En una segunda etapa, se calculan los valores medios y la dispersión de los parámetros de la población estudiada.

Este método requiere, al menos, una concentración sérica por cada parámetro estimado. Es un procedimiento sencillo, que proporciona buenas estimaciones de los parámetros poblacionales cuando se dispone de un número amplio de pacientes y concentraciones plasmáticas.

3. Método iterativo bayesiano en dos etapas

Este método puede utilizar como estimadas iniciales, los parámetros farmacocinéticos poblacionales medios obtenidos mediante el método estándar en dos etapas o, alternativamente, los procedentes de datos bibliográficos. Se realiza una estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales, calculándose posteriormente los nuevos valores medios de los parámetros farmacocinéticos y su dispersión.

Estos valores poblacionales bayesianos se utilizan como nuevas estimadas iniciales, de tal forma que este proceso puede continuar de forma iterativa. Las diferencias entre las medias poblacionales obtenidas cada vez serán progresivamente menores. El proceso termina cuando se alcance el criterio de convergencia establecido o las diferencias no sean significativas.

La principal ventaja de este método es el menor número de muestras seriadas necesarias por paciente.

4. Modelo de efectos mixtos

Desarrollado por Beal y Sheiner, el modelo farmacostatístico de efectos mixtos tiene como objetivo calcular aquellos parámetros de efecto fijo y aleatorio (modelo de efectos mixtos), que tengan la máxima probabilidad de cuantificar la variabilidad tanto interindividual como intraindividual en una sola etapa.

La complejidad matemática del método requiere un software específico. El más utilizado es el NONMEN® (Nonlinear Mixed-Effect Modelling). La aproximación que realiza se basa en la linealización del modelo farmacostatístico mediante series de Taylor de primer orden con respecto a las variables que cuantifican los efectos aleatorios.

Probablemente, se trata del método más utilizado y validado en el análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional y una de sus mayores ventajas es la posibilidad de usar datos procedentes de la práctica clínica diaria.

11.2. Métodos no paramétricos de estimación de parámetros farmacocinéticos

Muchos parámetros farmacocinéticos no siguen una distribución normal. Por ello, se utilizaron distribuciones lognormales, en las cuales los logaritmos de los parámetros se distribuían normalmente. Además, muchas de las poblaciones con las que trabajamos se componen, a su vez, de subpoblaciones; por ejemplo de metabolizadores lentos, rápidos e intermedios, cuyas proporciones pueden variar según la raza. Lindsay y Mallet propusieron, como solución al modelado poblacional, la utilización de distribuciones de probabilidad discretas (no continuas), en las cuales no se realiza ninguna asunción paramétrica previa.

1. Método no paramétrico de máxima verosimilitud (NPML).

No asume ningún tipo especial de distribución de los parámetros farmacocinéticos, sino que los considera como funciones de densidad de probabilidad discretas obtenidas a través de un ajuste de máxima verosimilitud. Este método es capaz de identificar subpoblaciones tales como diferentes tipos de metabolizadores, etc.

2. Método no paramétrico de máxima expectación (NPEM).

Propuesto por Schunitzky, utiliza funciones de densidad de probabilidad conjunta. El método proporciona una esti-

mación de la distribución en forma de espigas que representan regiones de alta probabilidad.

12. 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.

12.1 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 trimestres 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, la difenilhidantoína o el valproato, 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 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, la difenilhidantoína y el valproato, haciendo necesario monitorizar sus niveles plasmáticos para garantizar un control adecuado de la posología.

12.1.1 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 esta 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.

12.1.2. 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 difenilhidantoína, 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, a un fenómeno de recirculación por la continua deglución de este líquido amniótico por parte del feto.

12.2 Farmacocinética del recién nacido y el niño.

Los conocimientos sobre el uso racional de fármacos en el niño y la farmacocinética pediátrica son totalmente rudimentarios, 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 acetil-salicílico, 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 hema-toencefálica 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 sulfoconjugación 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 4^o - 6^o 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.

12.3. 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 intralveolar, 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.

12.4. 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 farmaco-

cinética 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/l,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.

13. FARMACOCINÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS PATOLÓGICAS ESPECIALES.

13.1. 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-glicoproteína 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.

13.2. 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.

13.3. 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 30 ml/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 excre-

ción 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.

14. 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 a nuestro juicio 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 aminoglucósido 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 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 más 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 pueden afectar 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 antidotos metabólicos y de otras medidas capaces de corregir e incluso evitar la toxicidad de este antimetabolito.

15. 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 la Unidad de Farmacocinética 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 farmacostatísticos 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.

En un futuro próximo las Unidades de Farmacocinética Clínica 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.

Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC et al.
Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. DOYMA. 2002.

Botha J, Bobat RA, Moosa A et al.
Therapeutic drug monitoring in a paediatric epilepsy clinic.
S Afr Med J 1990; 77: 511-14.

Crist KD, Nahata MC, Ety J.
Positive impact of a therapeutic drug-monitoring program on total aminoglycoside dose and cost-hospitalization.
Ther Drug Monit 1987; 9: 306-10.

Decreto 108/2000, de 18 de Julio del Gobierno Valenciano, por el que se gula la autorización de los laboratorios clínicos.
DOGV 3081.

Destasche CJ, Meyer SK, Rowley KM.
Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis,
Ther Drug Monit 1990; 12: 427-33.

Duhme DW, Greenblatt DJ, Koch-Weser J.
Reduction of digoxin toxicity associated with measurements of serum levels.
Ann Intern Med 1974; 80: 516-9.

Eadie MJ.
The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost-effectiveness of anticonvulsant therapy.
Clin Pharmacokinet 1995; 29(1): 29-35.

Font I, López E, Ordovás JP et al.
Evaluación y mejora de la calidad asistencial de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en la Comunidad Valenciana. Programa VALOR.
Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2002.

García MJ.
Métodos de regresión en la estimación de parámetros farmacocinéticos. En: XI curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica.
Salamanca, 1994.

Hardman JC, Limbird LE, Molinoff PB et al.
Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed.
México: McGraw-Hill-Interamericana Editores. 1996.

Jelliffe RW, Iglesias T, Hurst AH et al.
Individualising gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies.
Clin Pharmacokinet 1991; 21(6): 461-78.

Jelliffe RW, Schumitzky A, Bayard D et al.
Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy: linkage of population modelling, new 'multiple model' dosage design, bayesian feedback and individualised target goals.
Clin Pharmacokinet 1998; 34(1): 57-77.

Jelliffe RW.
Explicit determination of laboratory-assay error patterns – A useful aid in therapeutic drug monitoring.
Drug Monitor Toxicol 1989; 10(4): 1–5.

Jimenez NV, Casabó VG, Sancho V.
Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1ª edición.
Valencia: AFAPHE. 1997.

Larrea R.
Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia. I. Conceptos generales.
Cienc Pharm 1996; 6(2): 96-106.

Levine M, Chang T.
Therapeutic drug monitoring of phenytoin: rationale and current status.
Clin Pharmacokinet 1990; 19: 341-58.

Monitorización de fármacos. Abbott Científica, S.A.
Madrid, 1992.

Recomendaciones de la S.E.F.H.
sobre farmacocinética clínica.
Madrid, 1997.
<http://www.sefh.es/normas/normay7.htm>

Ried LD, Horn JR, McKenna DA.
Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis.
Ther Drug Monit 1990; 12: 72-8.

Rodríguez J.
Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (II). Métodos paramétricos.
Cienc Pharm 1996; 6(3): 152-62.

Schumacher GE, Barr JT.
Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs?
Clin Pharmacokinet 2001; 40(6): 405-9.

Sheiner LB.
Modelling pharmacokinetic/pharmacodynamic variability. En: Rowland M, Sheiner LB, Steimer JL. **Variability in drug therapy: description, estimation and control.**
New York: Raven Press 1985: 51-64.

Sun H, Fadiran EO, Jones CD et al.
Population pharmacokinetics: A regulatory perspective.
Clin Pharmacokinet 1999; 37(1): 41-58.

Taylor WJ, Caviness MHA.
A textbook for the application of therapeutic drug monitoring.
1ªed. Texas: Abbott Laboratories. 1986

Thomson AH, Whitting B.
Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics.
Clin Pharmacokinet 1992; 22(6): 447-67.

Tonkin A, Bochner F.
Therapeutic drug monitoring and patient outcome. A review of the issues.
Clin Pharmacokinet 1994; 27(3): 169-174.

Velasco A, Lorenzo P, Serrano J et al.
Velazquez Farmacología. 16ª ed.
Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España. 1993

Woo E, Chan YM, Yu YL et al.
If a well-stabilized epileptic patient has a subtherapeutic antiepileptic drug level, should the dose be increased?
Epilepsia 1988; 29: 129-39.

Wright JG, Boddy AV.
All the half-lives are wrong, but some half-lives are useful.
Clin Pharmacokinet 2001; 40(4): 237-44.