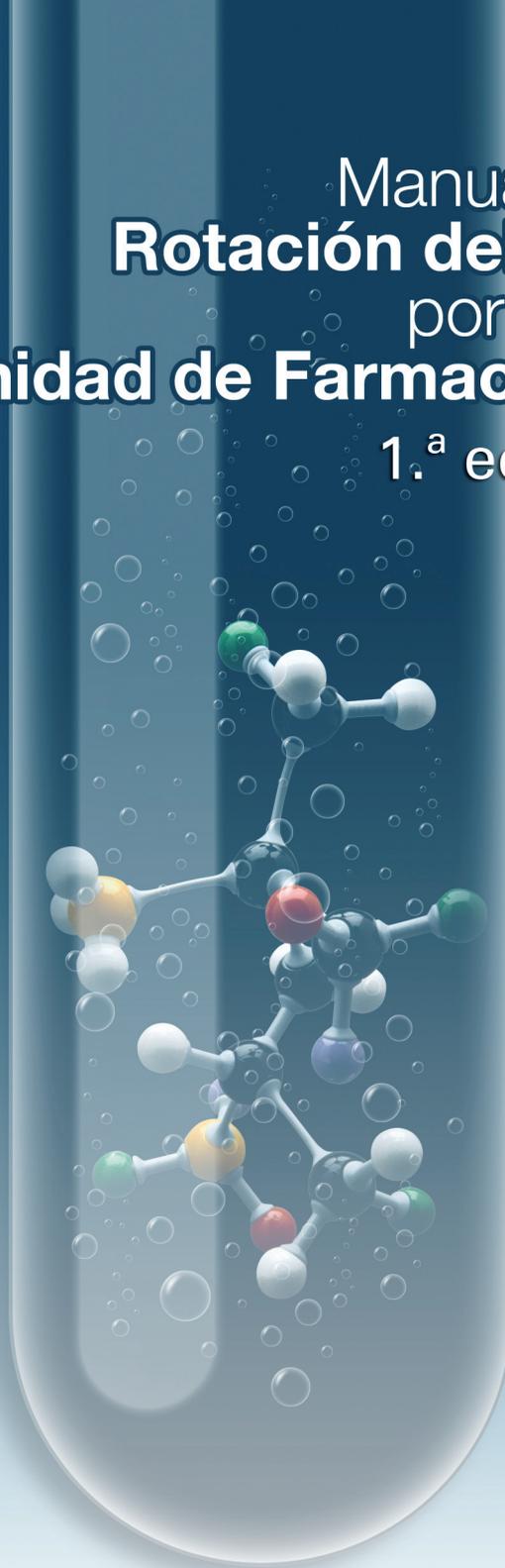




Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica 1.ª edición

1.ª edición

Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica



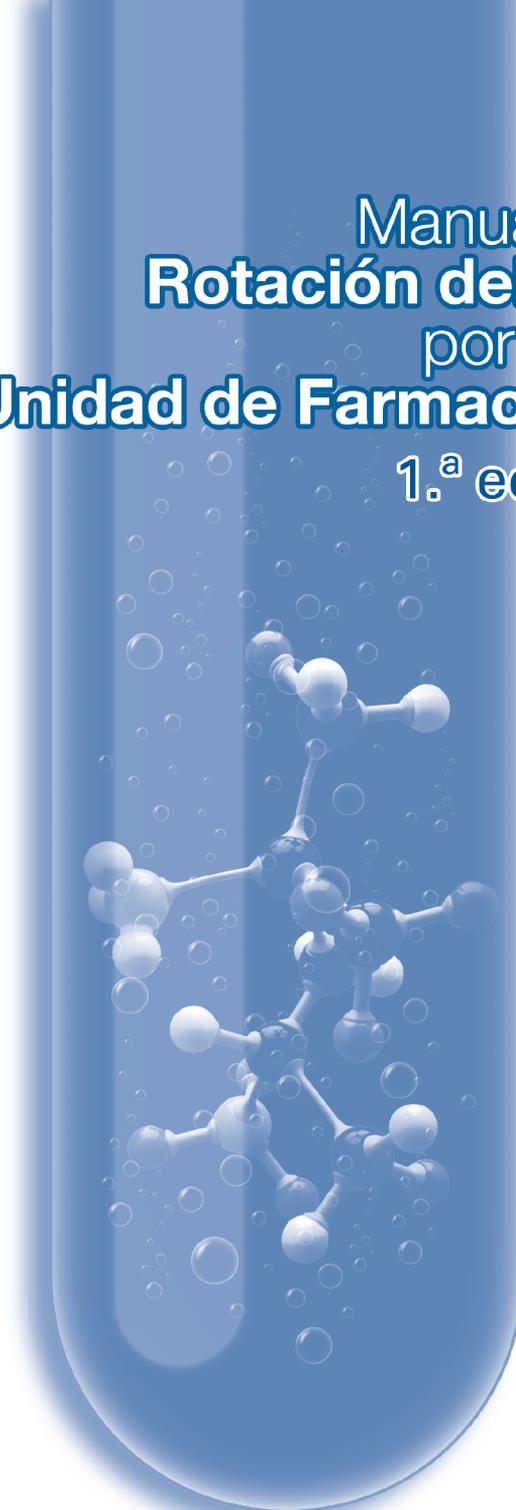
Comité científico:
Grupo Español de Farmacocinética
y Farmacogenómica de la SEFH

Merck Serono
Living science, transforming lives



 Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

PK.gen

A large, vertical blue test tube is the central graphic element. Inside the tube, there is a white and black ball-and-stick molecular model of a complex organic molecule. Numerous small, white, semi-transparent bubbles are scattered throughout the liquid inside the tube, creating a sense of depth and movement. The background is a light blue gradient.

Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica 1.^a edición

Coordinador:

Benito García

Servicio de Farmacia Hospitalaria

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Título Original: Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

© 2011, Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH

ISBN: 978-84-7989-676-8

Depósito Legal: M. 31765-2011

Realizado por:

Luzán 5, S.A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>



Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso la editorial, ni el patrocinador de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada caso para el supuesto de precisar información adicional sobre lo publicado.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Presentación

La docencia de la especialidad en Farmacia Hospitalaria en España se rige, como el resto de las especialidades sanitarias, por un programa que elabora la Comisión Nacional, y que en nuestro caso aprobó mediante Resolución en mayo de 1999 el Ministerio de Educación y Cultura. En junio de 2008, la Comisión Nacional aprobó una versión actualizada de este programa, que entregó en el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estamos esperando su inminente publicación en el Boletín Oficial del Estado para actualizar la docencia de nuestros especialistas, que debe ser cada día de mayor calidad para servir mejor a la sociedad en la que trabajamos.

Por este motivo, el presente *Manual de Rotación del Residente* redactado para la Unidad de Farmacocinética Clínica, me parece una excelente iniciativa y un trabajo necesario que facilitará el cumplimiento de una parte importante del programa de formación de nuestra especialidad.

He leído con atención el *Manual*. Creo que es una excelente herramienta que potenciará la formación en este ámbito que, por otra parte, presenta todavía carencias en algunos de los Servicios de Farmacia acreditados para la docencia en Farmacia Hospitalaria. Estas carencias producen numerosas rotaciones externas con el fin de completar la formación de nuestros especialistas. Confío en que el empleo de este *Manual* ayudará a normalizar estas rotaciones y la formación de nuestros residentes. Confío asimismo en que nuestros tutores y residentes lo utilicen durante el período de formación en el área de la Farmacocinética Clínica.

Agradezco y felicito calurosamente a los componentes del Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (PK.gen), que se ha encargado de su diseño, preparación y publicación, y que han trabajado con gran constancia y dedicación para conseguir esta excelente herramienta.

Joaquín Giráldez Deiró

Presidente de la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria

Prólogo

El programa de formación en Farmacia Hospitalaria recomienda un periodo de rotación por el área de Farmacocinética Clínica y Monitorización Farmacoterapéutica cuyo objetivo principal es “conocer la metodología farmacocinética para optimizar la farmacoterapia mediante la individualización posológica, asumiendo la responsabilidad que conlleva esta actividad”.

Las actividades clínicas del farmacéutico de hospital implican la necesidad de adquirir una serie de habilidades (de comunicación tanto con otros profesionales sanitarios como con el propio paciente, de interpretación de la historia clínica, de resolución en la toma de decisiones, etc.), que hasta la fecha no se abordan en las Facultades de Farmacia. Ello hace que cuando los residentes inician su formación hospitalaria requieran la guía de un tutor clínico que les enseñe no solo la aplicación de los conocimientos que ya poseen acerca del medicamento, sino que además les ayude a desarrollar las habilidades y actitudes que son necesarias para su desarrollo profesional en esas áreas clínicas.

La Farmacocinética Clínica es una de las áreas clínicas de desarrollo profesional del farmacéutico de hospital, y como tal exige una preparación específica que proporcione no solo conocimientos científicos, sino que además capacite al farmacéutico para transmitir eficazmente dichos conocimientos. Ello permite establecer una relación de confianza con otros profesionales sanitarios y con el paciente basada en la profesionalidad del farmacéutico, que es una de las características que permiten diferenciar una profesión de una ocupación. El farmacéutico debe asumir la responsabilidad de aplicar sus conocimientos específicos buscando siempre en primer lugar el beneficio del paciente.

La Farmacocinética es una de las áreas farmacéuticas por excelencia, ya que su conocimiento y aplicación permiten que el farmacéutico cumpla con su misión de optimizar el tratamiento farmacoterapéutico de los pacientes. Ello incluye, además del desarrollo de la pauta apropiada para un paciente específico, la interpretación adecuada de la información proporcionada por la industria farmacéutica en la fase de selección e incorporación de los fármacos a las guías farmacoterapéuticas del hospital. Asimismo, la comprensión de los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos permite el desarrollo de estrategias dirigidas a obtener el mejor rendimiento de un fármaco, como es el caso de la prolongación del tiempo de perfusión de los carbapenems, por citar un ejemplo.

A pesar de la importancia que tiene la farmacocinética en la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos, especialmente en situaciones críticas, no son muchos los Servicios de Farmacia Hospitalaria que realizan esta actividad clínica. El número de farmacéuticos en las plantillas de los hospitales, la limitación de recursos sanitarios y la necesidad de una formación específica en esta materia han dificultado la implantación de esta actividad, a pesar de su marcado carácter farmacéutico.

Ahora bien, la recomendación, ya mencionada anteriormente, que el programa de Formación en Farmacia Hospitalaria establece acerca de una rotación en Farmacocinética Clínica hace que numerosos residentes procedentes de Servicios en los que no se

realiza esta actividad deseen conocerla y adquirir un nivel de conocimientos, habilidades y actitudes suficiente para poder desarrollarla en un futuro.

Hasta la creación del grupo de Farmacocinética y Farmacogenómica (PK.gen) en el seno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, distintas Unidades de Farmacocinética Clínica han venido impartiendo docencia en esta disciplina, no solo a los residentes de su propio Servicio de Farmacia Hospitalaria, sino a residentes de otros Servicios solicitantes. La forma de acceso a esta docencia ha sido la vía de rotaciones externas contemplada en el programa de Formación del sistema Farmacéutico Interno Residente (FIR).

Sin embargo, al no existir un programa docente consensuado, cada una de estas Unidades ha establecido su propio plan formativo. La duración de la rotación en cada una de dichas Unidades docentes ha sido variable. Según una encuesta, alguna de ellas tenía establecido un periodo de rotación mínimo para la aceptación de candidatos.

Al constituirse el grupo PK.gen citado, los integrantes del comité coordinador plantearon, como uno de los objetivos que se debía desarrollar, la estandarización de la docencia en Farmacocinética Clínica para residentes externos. El grupo PK.gen defiende que todo residente que accede al sistema nacional de formación especializada debe adquirir un nivel determinado básico de formación. Se debe trabajar para que dicho nivel básico se alcance de forma similar en todos los residentes. Esto no excluye que algunos Servicios de Farmacia, una vez garantizado ese mínimo de conocimientos, consideren conveniente profundizar en la formación en esta disciplina, ofreciendo un programa avanzado complementario.

Todos los miembros del grupo coordinador entienden que al menos se debería impartir docencia durante un periodo de dos meses. El objetivo de ello es permitir que los residentes en rotación externa puedan adquirir un conocimiento próximo al que adquieren aquellos que realizan su especialización en Servicios de Farmacia Hospitalaria que desarrollan esta actividad clínica. Sin embargo, tal y como está establecido el programa de formación, en la práctica no resulta viable que los residentes se ausenten periodos tan prolongados de sus Servicios. Por este motivo se han establecido dos posibles programas formativos: uno denominado "básico", que puede impartirse en uno o dos meses de rotación, y otro etiquetado como "avanzado", con una duración mínima de cuatro a seis meses. En este segundo tipo de programa se integran los residentes propios de los Servicios que disponen de Unidades de Farmacocinética Clínica.

Además de estandarizar la formación, el grupo PK.gen ha pretendido con esta iniciativa que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) reconozca de forma oficial esta actividad docente. Hasta la fecha se ha venido impartiendo la docencia en rotación externa sin reconocimiento del esfuerzo que implica, a pesar del importante soporte formativo que ha desarrollado y de su carácter totalmente altruista.

Grupo PK.gen

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Coordinador del manual

Benito García

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

Autores

Azucena Aldaz

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

M.ª Dolores Aumente

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

M.ª Victoria Calvo

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Rosa Farré

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de
Llobregat (Barcelona)

Rafael Ferriols

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital General Universitario de Castellón

M.ª Remedios Marqués

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia

Patricio Más

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital General Universitario de Alicante

María Outeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Juan Canalejo. A Coruña

Begoña Porta

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Dr. Peset. Valencia

Dolors Soy

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

1.ª edición 2011
Grupo PK.gen
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Abreviaturas

ACMIA: Inmunoensayo mediado por la afinidad del cromo

AI: Autoinducción

Alb: Albúmina sérica

ALI: Acceso libre en Internet

Alt: Altura

AUC: Área bajo la curva

BD: Biodisponibilidad

BSA: Área de superficie corporal

BUN: Nitrógeno no ureico

C₀: Concentración a tiempo cero

C₂: Concentración 2 h postdosis

C_{inter}: Concentración intermedia

C_{máx}: Concentración máxima

C_{máx}^{SS}: Concentración máxima en el estado estacionario

C_{mín}: Concentración mínima

C_{mín}^{SS}: Concentración mínima en el estado estacionario

C_{pico}: Concentración pico

C_{pred}: Concentración prediálisis

C_{predosis}: Concentración inmediatamente antes de la dosis

C_p: Concentración plasmática

C_s: Concentración sérica

C_{sanguínea}: Concentración sanguínea

C_{SS}: Concentración en el estado estacionario

C_{valle}: Concentración valle

CBZ: Carbamazepina

CBZ-E: Carbamazepina epóxido

Cl: Aclaramiento

Cl_{cr}: Aclaramiento de creatinina

Cl_{NR}: Aclaramiento no renal

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CMIA: Inmunoensayo magnético quimioluminiscente, implantado en Architect®

Cr_o: Creatinina en orina

Cr_s: Creatinina sérica

CsA: Ciclosporina A

D: Dosis

D_c: Dosis de carga

D_m: Dosis de mantenimiento

DAI: Dosis con ampliación del intervalo

DE: Desviación estándar

DMD: Dosis múltiple diaria

DPH: Difenilhidantoína (fenitoína)

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EMIT: Técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado

EPA: Efecto postantibiótico

ESM: Etosuximida

F: Biodisponibilidad en magnitud

FA: Fibrilación auricular

Fab: Fragmento de anticuerpo

FCpop: Farmacocinética poblacional

FKPB: Proteína fijadora de FK

FNAT: Factor nuclear de células T activadas

HPLC: Cromatografía líquida de alta precisión

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IL-2: Interleucina 2

IRC: Insuficiencia renal crónica

ITU: Infección del tracto urinario

K₀: Ritmo administración (mg/h)

K_a: Constante de velocidad de absorción

K_e: Constante de eliminación

K_m: Concentración plasmática a la que V es la mitad de V_{máx}

LADME: Liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción

LTG: Lamotrigina

MDRD: Modificación de dieta en insuficiencia renal

MEIA: Enzimoimmunoensayo de micropartículas

MMF: Micofenolato de mofetilo

MPA: Ácido micofenólico

MPAG: Micofenolato glucurónido

mTOR: Molécula diana de la rapamicina en mamíferos

PA: Peso actual

PAdj: Peso ajustado	T_{1/2}: Semivida de eliminación
PB: Fenobarbital	Tau (τ): Intervalo de dosificación
Pg-P: Glucoproteína P	TDM: Monitorización de fármacos
PI: Peso ideal	TGI: Tracto gastrointestinal
PNT: Procedimiento normalizado de trabajo	TIA: Tiagabina
PP: Proteínas plasmáticas	t_{máx}: Tiempo necesario para alcanzar la C _{máx}
PRM: Primidona	TOP: Topiramato
S: Factor sal	Tx: Trasplante
SAMR: <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente	V: Capacidad metabólica
SNC: Sistema nervioso central	V_d: Volumen de distribución
SS: Estado estacionario (<i>steady-state</i>)	VFG: Velocidad de filtración glomerular
t: Tiempo en el que se obtiene la concentración	V_{máx}: Capacidad metabólica máxima
t': Tiempo de infusión	V_o: Volumen de orina
T_{tto}: Tiempo con el tratamiento	v.o.: Vía oral
T_{90%}: Tiempo en el que se consigue alcanzar el 90% del estado estacionario	VPA: Ácido valproico
	ZON: Zonisamida

Pictogramas

	Caso práctico para resolver.
	Presentación en PowerPoint.
	Archivo no incluido en el CD por estar protegido por derechos de autor. Se recomienda su lectura.
	Archivo incluido en el CD cuyo estudio se recomienda. Se trata de archivos sin derechos de autor o de acceso libre desde Internet (ALI).
	Documentación con acceso a Internet.
	Ejercicio para resolver con ordenador.
	Preparación de presentación farmacocinética.

[ACTIVIDAD 0]

PRESENTACIÓN DEL ÁREA

Esta actividad tiene como objetivo presentar el área de Farmacocinética y conocer las actividades de aprendizaje.

0.1. PROGRAMA NACIONAL DE LA ESPECIALIDAD

Actitudes que se deben desarrollar

El farmacéutico residente ha de conocer la aportación de la Farmacocinética Clínica y de la monitorización farmacoterapéutica a la individualización posológica de los pacientes. La aplicación de sus conocimientos estará orientada a mejorar la calidad de los tratamientos farmacológicos.

Conocimientos que se deben adquirir

El farmacéutico residente deberá conocer, con relación a la farmacoterapia:

- Los programas de seguimiento individualizado de los pacientes.
- La influencia de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.
- La relación entre la concentración plasmática y la respuesta farmacológica (eficacia y seguridad).
- Los modelos y los métodos de estudio farmacocinético.
- La influencia de los factores fisiopatológicos en la farmacocinética y la farmacodinamia.
- Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- Las aplicaciones de la farmacocinética en el campo de la toxicología.
- Los conceptos básicos sobre análisis instrumental y su aplicación a la determinación de fármacos en fluidos biológicos.
- Los programas de control de calidad en Farmacocinética Clínica.
- Los programas informáticos para las aplicaciones farmacocinéticas.

Actividades de aprendizaje

El farmacéutico residente deberá adquirir experiencia en:

- Diseñar y proponer regímenes de dosificación basados en los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de acuerdo con 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 situación clínica.
- Utilizar técnicas analíticas habituales en la monitorización y los controles de calidad.
- Elaborar informes farmacoterapéuticos y farmacocinéticos dirigidos al médico responsable, para contribuir a optimizar el tratamiento farmacológico y el régimen posológico del paciente.
- Aplicar los métodos farmacocinéticos al diseño de los regímenes de dosificación a partir de la interpretación de los niveles plasmáticos.
- Participar en los estudios coste-beneficio que justifiquen los distintos programas desarrollados para la sección de Farmacocinética Clínica.



Revise la presentación "*Actividad 0-Programa oficial especialidad*" en la carpeta actividad 0-Presentación del área, donde se describe el Programa Nacional de la especialidad en Farmacocinética Clínica.

0.2. PLAN DOCENTE EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

El plan docente recomendado por el grupo PK.gen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) contempla dos niveles:

- Nivel básico (1-2 meses): orientado a los residentes de otros hospitales que hagan una estancia en la Unidad de Farmacocinética del hospital.
- Nivel avanzado (4-6 meses): orientado a los residentes que se forman en los hospitales que tienen soporte docente y requieran mayores conocimientos. También se aplica a aquellos farmacéuticos adjuntos que deseen poner en marcha la actividad en su Servicio.

Actividades	Nivel básico	Nivel avanzado
1. Estructura y organización de una Unidad de Farmacocinética Clínica.	X	X
2. Gestión de la calidad en la Unidad de Farmacocinética Clínica: evaluar la calidad de la asistencia al paciente mediante indicadores y estándares de práctica asistencial del proceso de monitorización farmacocinética clínica.	X	
3. Conocimiento y manejo de las técnicas analíticas para la determinación de fármacos y del programa de control de calidad (interno y externo).	X	X
4. Conocimiento de la metodología de monitorización de fármacos (digoxina, teofilina, antiepilépticos, antibióticos, inmunosupresores, citostáticos, cafeína). 4.1. Criterios que justifican la monitorización. 4.2. Fármacos monitorizados habitualmente. 4.3. Indicaciones de la monitorización de fármacos. 4.4. Identificación de pacientes candidatos a monitorización. 4.5. Tiempos de muestreo. 4.6. Frecuencia de monitorización. 4.7. Requisitos mínimos de información necesarios para la monitorización. 4.8. Muestras biológicas.	X	X
5. Identificar los factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la respuesta cinética y dinámica (edad, peso, factores genéticos, insuficiencia renal, cardíaca, hepática, etc.).	X	X
6. Conocimiento de las ecuaciones para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos para los principales modelos compartimentales utilizados.	X	X
7. Aplicación de los conocimientos cinéticos y dinámicos al diseño de los regímenes de dosificación y elaboración de informes farmacoterapéuticos.	X	X
8. Interpretación del resultado considerando el diagnóstico, el tratamiento farmacológico completo, la evolución clínica y las comorbilidades asociadas.	X	X
9. Propuesta de mejora en la farmacoterapia: recomendación de pauta posológica y seguimiento del paciente.	X	X
10. Conocimiento y manejo de programas de estimación (poblacional e individual o bayesiana) de parámetros farmacocinéticos e individualización posológica de fármacos.	X	X
11. Las aplicaciones de la farmacocinética en las intoxicaciones. Manejo del paciente con intoxicación aguda o crónica con fármacos monitorizados (paracetamol, digoxina, drogas de abuso en orina, litio, antidepresivos tricíclicos, etc.).	X	
12. Participación en las sesiones asistenciales y clínicas del Servicio de Farmacia y de otros Servicios del hospital.	X	
13. Participar en estudios de farmacocinética poblacional y/o estudios de seguimiento de los resultados clínicos (eficacia y seguridad) en los pacientes.	X	

0.3. HOSPITALES CON SOPORTE DOCENTE EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Los hospitales miembros del Comité coordinador del grupo PK.gen donde se imparte docencia en Farmacocinética Clínica, junto con el farmacéutico responsable, son los siguientes:

- Hospital Clínic i Provincial. Barcelona: Dra. Dolors Soy
- Hospital Clínico Universitario. Salamanca: Dra. M.^a Victoria Calvo
- Hospital Dr. Peset. Valencia: Dra. Begoña Porta
- Hospital General Universitario de Alicante: Dr. Patricio Mas
- Hospital General Universitario de Castellón: Dr. Rafael Ferriols
- Hospital Juan Canalejo. A Coruña: Dra. María Outeda
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia: Dra. Remedios Marqués
- Hospital de La Santa Creu y Sant Pau. Barcelona: Dra. Edurne Fernández de Gamarra (anteriormente Dra. Rosa Farré)
- Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba: Dra. M.^a Dolores Aumente
- Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés (Madrid): Dr. Benito García
- Clínica Universidad de Navarra. Pamplona: Dra. Azucena Aldaz

Otros hospitales donde se imparte docencia y se puede solicitar una estancia para residentes y/o adjuntos son:

- Hospital del Mar. Barcelona: Dra. Mónica Martín
- Hospital Costa del Sol. Marbella: Dr. Vicente Faus
- Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid: Dr. Rosendo Almendros

0.4. CARTERA DE SERVICIOS OFRECIDA POR EL HOSPITAL X

(En este apartado cada hospital debe incluir su propia cartera de servicios.)

La monitorización de fármacos en el Hospital _____ incluye lo siguiente:

Actividades	Nivel básico	Nivel avanzado
Anticonvulsivantes		
Ácido valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Otros		

Actividades	Nivel básico	Nivel avanzado
Antibióticos		
Gentamicina Amikacina Tobramicina Vancomicina		
Cardiovasculares		
Digoxina Lidocaína		
Broncodilatadores		
Teofilina Cafeína		
Antirretrovirales		
Atazanavir Lopinavir Efavirenz Nevirapina Prueba farmacogenómica (HLA abacavir) Otros		
Inmunosupresores		
Ciclosporina Tacrólimus Micofenolato de mofetilo Sirólimus Otros		
Citotóxicos		
Metotrexato Busulfán Otros		
Antifúngicos		
Voriconazol Otros		
Neurolépticos		
Risperidona Clozapina Otros		

0.5. ESTRUCTURA DEL MANUAL

Este manual desarrolla el Área 7 del Programa Nacional de la Especialidad de Farmacia Hospitalaria y que corresponde a Farmacocinética y Monitorización Farmacoterapéutica. El objetivo es facilitar a los docentes y a los propios residentes una guía para realizar una rotación efectiva por las Unidades de Farmacocinética Clínica de los hospitales. No se trata de un manual al uso, sino que se acompaña de un CD con el material recomendado para su estudio o revisión.

El manual contiene las siguientes actividades

N.º	Actividades	N.º	Actividades
1	Teoría Farmacocinética	7	Monitorización de la vancomicina
2	Farmacocinética práctica	8	Monitorización de la digoxina
3	Farmacocinética poblacional	9	Monitorización de la ciclosporina
4	Monitorización del ácido valproico	10	Monitorización del ácido micofenólico
5	Monitorización de la fenitoína	11	Monitorización del tacrolimus
6	Monitorización de los aminoglucósidos		

Cada actividad, a su vez, se divide en tres áreas:

- **Conocimientos.** Se incluye el material que el residente debe estudiar en forma de artículos, resúmenes y presentaciones para ayudar al farmacéutico adjunto en su tarea docente. Este material de apoyo viene organizado en carpetas en un CD que se entrega con el mismo manual.
- **Entrenamiento.** Se exponen casos clínicos para poder entrenarse en los cálculos farmacocinéticos tanto de forma manual como mediante ordenador con el programa PKS. Los casos se han seleccionado de las dos obras de referencia citadas en el siguiente apartado, aunque también existen casos propios de los autores. Para comprobar su solución deberán consultarse las obras mencionadas.
- **Habilidades.** Se detallan las experiencias que debe tener el residente, pudiéndose adecuar al nivel del programa docente (básico o avanzado) y al hospital donde se realiza la rotación. Dado que los programas de los hospitales acreditados para la docencia prevén que se realice una evaluación de los residentes, las habilidades vienen acompañadas de un sistema de baremación que puede adaptarse a los diferentes programas docentes de cada hospital.

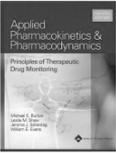


Revise la presentación "Actividad 0-Presentación manual docente PK", donde se explican las líneas del plan docente del grupo de trabajo.

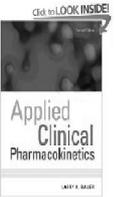
0.6. FUENTES DE INFORMACIÓN EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Área de conocimientos

En “Google Libros” se puede visualizar de forma restringida el contenido de algunos de los libros más importantes de Farmacocinética Clínica.

	<p>Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE (eds.). <i>Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring</i>. 4.ª ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.</p> <p>Tiene una primera parte de conceptos básicos, incluyendo un capítulo de farmacogenética y farmacocinética en situaciones especiales como la insuficiencia renal y hepática. La segunda parte está dedicada a la monitorización de fármacos individuales. Aparte de los clásicos incluye capítulos de inmunosupresores, antivirales, antiinflamatorios no esteroideos y anticancerosos, entre otros.</p>
	<p>Murphy JE. <i>Clinical Pharmacokinetics</i>. 4.ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2008.</p> <p>Destacan el capítulo 1 de estimación del aclaramiento de creatinina en distintos tipos de pacientes, y el capítulo 3 de dosificación de medicamentos en la obesidad. En los capítulos dedicados a la monitorización resaltamos los capítulos que estudian los nuevos antiepilépticos y antidepresivos. Incluye además capítulos de monitorización en poblaciones especiales (pediatría y geriatría).</p>

Área de entrenamiento

	<p>Bauer LA. <i>Applied Clinical Pharmacokinetics</i>. 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.</p> <p>Es un libro eminentemente práctico para entrenarse en la realización de cálculos farmacocinéticos, ya que contiene cientos de casos resueltos sobre monitorización de antibióticos, fármacos cardiovasculares, anticonvulsivantes, inmunosupresores y otros. Desarrolla ampliamente los diferentes métodos de dosificación de estos fármacos, y propone también problemas para aplicar métodos bayesianos.</p>
	<p>Winter ME. <i>Basic Clinical Pharmacokinetics</i>. 5.ª ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.</p> <p>Tiene una primera parte de conceptos básicos con un enfoque práctico y didáctico, y una segunda parte de monografías de fármacos con gran número de ejemplos prácticos.</p>

Material de apoyo incluido en el CD

	Título	Actividad	Fichero
	Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) sobre Farmacocinética Clínica	Lectura y discusión	Recomendaciones_SEFH_PK (pdf)
	Glosario de términos de Farmacocinética	Consulta	Diccionario_PK (pdf)

[ACTIVIDAD 1]

TEORÍA FARMACOCINÉTICA

C.1. CONOCIMIENTOS

C.1.1. Introducción a la Farmacocinética



En la primera actividad es importante introducirse en la Farmacocinética estudiando el tema “Basic principles” de la obra de Winter *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Se exponen de forma muy didáctica conceptos importantes que se manejarán a lo largo de todo el manual.

Biodisponibilidad (BD)

Es la fracción de fármaco administrado que llega inalterada a la circulación general y la velocidad a que dicho acceso se produce. Se entiende como “circulación general” la sangre venosa, excepto la portal, y también la sangre arterial que transporta el fármaco a los tejidos.

- **Biodisponibilidad en magnitud:** es la fracción de dosis que el organismo aprovecha íntegramente. Suele representarse mediante el símbolo **F**. Se expresa en fracciones de uno (tanto por uno, 0,9, 0,5, etc.) en relación con la dosis de fármaco administrada, o también en porcentajes de la misma (**F %**).
- **Biodisponibilidad absoluta:** es la que presenta cualquier preparado medicamentoso que no experimenta ningún tipo de pérdida en su acceso a la circulación general (BD del 100%). Normalmente suelen ser los preparados intravenosos los que se toman como punto de referencia para la determinación de la BD en magnitud, ya que el fármaco penetra directamente en el torrente circulatorio.
- **Biodisponibilidad relativa:** es la que toma como punto de referencia una forma patrón o estándar, no intravenosa pero de características perfectamente conocidas o previsibles. Se utiliza cuando la administración intravenosa es impracticable, peligrosa, engorrosa o inadecuada como término de comparación.
- **Biodisponibilidad en velocidad:** es la velocidad de acceso del fármaco a la circulación venosa sistémica, concepto que cabría identificar como la constante de

velocidad de absorción (k_a) medida a partir de las curvas de concentraciones séricas; dicha constante condiciona el tiempo en que se alcanza el máximo de la curva ($t_{máx}$) y también la concentración máxima ($C_{máx}$) tras la administración de determinada dosis. Si la biodisponibilidad en velocidad no es la adecuada, se corre el riesgo de que las concentraciones resulten tóxicas o ineficaces y no se manifiesten los efectos en el momento adecuado.



Estudie la presentación "Actividad 1-Biodisponibilidad". Una revisión práctica con ejemplos para calcular la biodisponibilidad.

Volumen aparente de distribución (Vd)

Es el volumen hipotético de líquido en el que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco para que resulte a la misma concentración que en el suero.

Cálculo:

$$Vd = \frac{\text{Cantidad de medicamento}}{\text{Concentración sérica}} = \frac{D}{C_s}$$

El volumen de distribución es una constante del medicamento para una especie y grupo de población.

Unidades en las que se expresa: litros/kilogramo (l/kg) o litros (l).

Factores que alteran el Vd (tabla I).

TABLA I

Aumentan la C_s y disminuyen el Vd	Disminuyen la C_s y aumentan el Vd
Baja liposolubilidad Alta unión a proteínas séricas Baja unión a tejidos	Alta liposolubilidad Baja unión a proteínas séricas Alta unión a tejidos

La distribución de los fármacos que tienen un bajo Vd está confinada al plasma circulante, unidos de forma importante a proteínas séricas. Por el contrario, fármacos con un alto volumen de distribución son normalmente captados en mayor extensión por los tejidos y liberados lentamente por estos (tabla II).

TABLA II

Vd (l/kg)	Tipo de fármaco
0,1	Altamente unido a proteínas
0,27	Confinado al fluido extracelular
0,4	Alcanza el fluido intracelular
0,53	Distribuido en todo el agua del organismo
>1	Secuestración por los tejidos

Utilidad: el Vd es útil para calcular la dosis de carga o para predecir las concentraciones séricas iniciales después de la administración de una dosis dada.

$$\text{Dosis de carga (Dc): } Dc = Vd \cdot C_s$$

Conociendo el Vd del fármaco y la concentración sérica que queremos alcanzar, podemos calcular la dosis de carga. Al administrar una dosis de carga, se reduce el tiempo en conseguir el estado estacionario.

En situaciones de dosis múltiple o en estado estacionario pueden utilizarse para el cálculo las ecuaciones que se muestran en la tabla III. Para dosis única se asume que $C_{predosis}$ es cero.

TABLA III

Bolus intravenoso (F = 1) y administración extravascular	Infusión intravenosa intermitente
$V_d / F = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$	$V_d = \frac{K_0(1 - e^{-k_e t'})}{K_e [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-k_e t'})]}$

Ver abreviaturas al inicio del manual.



Estudie la presentación "Actividad 1-Volumen de distribución". Una amplia revisión que aclara conceptos y estudia las aplicaciones del volumen de distribución en Farmacocinética.

Constante de eliminación (K_e) y semivida de eliminación ($T_{1/2}$)

$$K_e = -\frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)} \quad T_{1/2} = \frac{0,693}{K_e} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl}$$



Estudie la presentación “*Actividad 1-Constante y semivida de eliminación*”. Una revisión con ejemplos prácticos sobre el cálculo de K_e y $T_{1/2}$.

Aclaramiento plasmático

Fórmula del aclaramiento plasmático:

$$Cl = K_e \cdot V_d = \frac{0,693 \cdot V_d}{T_{1/2}}$$



Revise el capítulo 2 “Clinical Pharmacokinetics equations and calculations” del libro de L.A. Bauer *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Revise los modelos mono-compartimentales para las diferentes formas de administración: bolus intravenoso, infusión intermitente, infusión continua y administración extravascular.

C.1.2. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa directa

Ecuaciones del modelo monocompartimental (tabla IV).

TABLA IV

Dosis única	Estado estacionario	Régimen de dosificación
$C = \frac{D}{V_d} e^{-k_e t}$	$C = \frac{D}{V_d} \left[\frac{e^{-k_e t}}{(1 - e^{-k_e \tau})} \right]$	$\tau = \frac{\ln C_{máx}^{ss} - \ln C_{mín}^{ss}}{k_e}$ $D_m = C_{máx}^{ss} \cdot V_d \cdot (1 - e^{-k_e \tau})$ $D_c = C_{máx}^{ss} \cdot V_d$

Ver abreviaturas al inicio del manual.



Revise la presentación “*Actividad 1-Infusión i.v. directa*” que se encuentra en la carpeta “Actividad 1. Teoría farmacocinética”.

C.1.3. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa intermitente (tabla V)



Revise la presentación “*Actividad 1-Infusión i.v. intermitente*” que se encuentra en la carpeta “Actividad 1. Teoría farmacocinética”.

TABLA V

Dosis única	Estado estacionario	Régimen de dosificación
$C = \frac{K_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e \cdot t'})$	$C = \frac{K_0}{K_e \cdot V_d} \left[\frac{1 - e^{-K_e \cdot t'}}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right]$	$\tau = \frac{\ln C_{\max}^{ss} - \ln C_{\min}^{ss}}{k_e} + t'$ $K_0 = C_{\max}^{ss} \cdot K_e \cdot V_d \cdot \left[\frac{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})}{(1 - e^{-k_e \cdot t'})} \right]$ $D_c = \frac{K_0}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})}$

Ver abreviaturas al inicio del manual.

C.1.4. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa continua (tabla V)



Revise la presentación "Actividad 1-Infusión i.v. continua" que se encuentra en la carpeta "Actividad 1. Teoría farmacocinética".

TABLA VI

Dosis única	Estado estacionario	Régimen de dosificación
$C = \frac{K_0}{K_e \cdot V_d} (1 - e^{-K_e \cdot t})$	$C_{ss} = \frac{K_0}{K_e \cdot V} = \frac{K_0}{Cl}$	$K_0 = C_{ss} \cdot Cl = C_{ss} \cdot K_e \cdot V_d$ $D_c = C_{ss} \cdot V_d$

Ver abreviaturas al inicio del manual.

C.1.5. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos tras la administración oral

La ecuación que determina la concentración alcanzada en el estado estacionario tras la administración oral es la que se muestra en la tabla VII.

Para fármacos administrados en forma de liberación sostenida (teofilina), o en aquellos casos donde la semivida de eliminación es larga en relación con el intervalo de dosificación (digoxina), puede utilizarse la concentración media en el estado estacionario para calcular la dosis de mantenimiento (tabla VIII).

TABLA VII

Dosis única	Estado estacionario	Régimen de dosificación
$C = \frac{F \cdot D}{V_d} (e^{-K_e t})$	$C = \frac{F \cdot D}{V_d} \left[\frac{e^{-K_e t}}{1 - e^{-K_e \tau}} \right]$	$\tau = \frac{\ln C_{m\acute{a}x}^{ss} - \ln C_{m\acute{i}n}^{ss}}{k_e} + T_{m\acute{a}x}$ $D_m = \frac{C_{m\acute{a}x}^{ss} \cdot V_d}{F} * \left[\frac{(1 - e^{-k_e \tau})}{e^{-k_e T_{m\acute{a}x}}} \right]$ $D_c = \frac{C_{m\acute{a}x}^{ss} \cdot V_d}{F}$

Ver abreviaturas al inicio del manual.

TABLA VIII

Estado estacionario	Régimen de dosificación
$C_{ss} = \frac{F \cdot (D/\tau)}{Cl}$	$D_m = \frac{C_{ss} \cdot Cl \cdot \tau}{F} = \frac{C_{ss} \cdot K_e \cdot V_d \cdot \tau}{F}$ $D_c = \frac{C_{ss} \cdot V}{F}$

Ver abreviaturas al inicio del manual.

E.1. ENTRENAMIENTO



Caso 1. Infusión múltiple i.v. Mujer de 35 años, de 60 kg de peso, con infección por *S. aureus* en tratamiento con vancomicina 1 g/12 h i.v. administrada en infusión de 1 hora. La concentración pico en el estado estacionario obtenida media hora después de finalizada la infusión fue 35 mg/l, y su concentración valle (obtenida inmediatamente antes de la dosis) fue 15 mg/l. Utilizando un modelo monocompartimental de bolus i.v., calcule los parámetros farmacocinéticos y una nueva dosis con objeto de alcanzar una $C_{m\acute{a}x}^{ss} = 30$ mg/l y una $C_{m\acute{i}n}^{ss} = 7,5$ mg/l. (Solución: Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Chapter 2. Clinical pharmacokinetics equations and calculations. Problem 1.)



Caso 2. Administración extravascular. Varón de 78 años y 100 kg de peso en tratamiento con comprimidos de digoxina 125 $\mu\text{g}/\text{día}$ por una ICC. Se obtiene una concentración en el estado estacionario de 0,6 $\mu\text{g}/\text{l}$. Si la biodisponibilidad $F = 0,7$, calcule el aclaramiento utilizando la fórmula de la concentración promedio en el estado estacionario. Calcule una nueva dosis con objeto de alcanzar una C_{ss} de 1,2 $\mu\text{g}/\text{l}$. (Solución: Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Chapter 2. Clinical Pharmacokinetics equations and calculations. Problem 9.)

H.1. HABILIDADES

- Rotación 4-6 meses: 3 puntos.
- Rotación 1-2 meses: 1 punto.

H.1.1. Construya una hoja de cálculo para las ecuaciones del bolus i.v. (1 punto).

H.1.2. Construya una hoja de cálculo para las ecuaciones de la infusión intermitente i.v. (1 punto).

H.1.3. Realice un algoritmo para utilizar las diferentes ecuaciones farmacocinéticas de esta actividad (1 punto).

[ACTIVIDAD 2]

FARMACOCINÉTICA PRÁCTICA

C.2. CONOCIMIENTOS

C.2.1. Buenas prácticas en monitorización de fármacos (TDM, *therapeutic drug monitoring*)

Hay dos series de artículos monográficos publicados por dos prestigiosas revistas y que se han incluido en el CD que acompaña al manual.



British Journal Clinical Pharmacology publicó un suplemento en el año 2001 sobre TDM (ALI).

"Gross. Best practice in therapeutic drug monitoring"	Artículo que describe la indicación para solicitar una C_s , cómo extraer las muestras, los datos que necesitamos para interpretar una C_s , etc.
TDM antiepilépticos, antimicrobianos, antiarrítmicos, psicotrópicos, antirretrovirales, citotóxicos, inmunosupresores, etc.	Artículos que realizan una puesta al día sobre la monitorización de fármacos de uso frecuente en los hospitales.



British Medical Journal publicó en la década de 1990 una serie de artículos considerados como un clásico de la monitorización. Se recomienda su lectura. Su título genérico es "ABC of drug monitoring". Los temas tratados fueron los siguientes (ALI):

Aminoglucósidos	Cumplimiento del paciente
Litio	¿Por qué monitorizar el tratamiento?
Medición de concentraciones plasmáticas	Fenitoína
Teofilina	Ciclosporina
Determinación de medidas de concentraciones	

Otros consensos importantes que es conveniente revisar son:



“Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI”. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 230-9 (ALI). Se encuentra en la carpeta de la Actividad 6.



“Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists”. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66: 82-98.



Revise el documento “*Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children*” publicada en el *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 1-36.

C.2.2. Fármacos monitorizados habitualmente

Los fármacos que habitualmente se monitorizan se suelen dividir en tres grupos:

- **De uso común:** digoxina, teofilina, antiinfecciosos (aminoglucósidos y vancomicina).
- **De utilización especializada:** antiepilépticos clásicos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico) y nuevos (lamotrigina, topiramato, zonisamida, etc.), psicofármacos (rara vez antidepresivos y neurolépticos, y con más frecuencia litio), antiarrítmicos (lidocaína en casos aislados), inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus) y antineoplásicos (metotrexato y otros).
- **De interés toxicológico:** benzodiazepinas, barbitúricos, opioides, paracetamol, salicilatos. Su determinación se realiza en caso de sospecha o seguimiento de intoxicaciones.

Concentraciones séricas: intervalo terapéutico habitual (tabla I)

TABLA I

Fármaco	Intervalo terapéutico	
Ácido valproico Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Etosuximida	50-100 mg/l 10-20 mg/l 4-12 mg/l 15-40 mg/l 40-100 mg/l	
Vancomicina	Valle: 10-15 mg/l (Bacteriemia, infección tejidos blandos) Valle: 15-20 mg/l (Endocarditis, neumonía, meningitis, osteomielitis) $AUC_{0-24h}/CMI > 400mg \cdot h/l$	
Gentamicina Tobramicina Netilmicina	Dosis convencional (1,7 mg/kg/8 h) Pico: >5 mg/l Valle: <2 mg/l	Dosis única diaria (5-7 mg/kg/24 h) Pico: 15-25 mg/l Valle: <1 mg/l
Amikacina	Dosis convencional (7,5 mg/kg/12 h) Pico: 20-30 mg/l Valle: 1-4 mg/l infecciones moderadas 4-8 mg/l infecciones graves	Dosis única diaria (15 mg/kg/24 h) Pico: 55-65 mg/l Valle: <1 mg/l
Digoxina	0,8-2 ng/ml (0,5-1 ng/ml en ICC)	
Ciclosporina	125-450 ng/ml (inducción)* 75-150 ng/ml (mantenimiento)	
Ácido micofenólico	2-5 mg/l	
Tacrólimus	10-15 ng/ml (inducción) 5-10 ng/ml (mantenimiento)	
Teofilina	10-20 mg/l	
Litio	0,6-1,2 mmol/l	
Cafeína	10-20 mg/l	

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. Concentración sérica "pico": es la concentración diana que se alcanza después de la administración. Concentración sérica "valle": es la concentración que existe inmediatamente antes de administrar una dosis.

*Puede variar según el tipo de trasplante y los diferentes centros de trasplantes.

C.2.3. Función renal (monitorización nefrológica)

El riñón es el órgano de excreción de los fármacos por excelencia, por lo que en caso de insuficiencia renal se ve afectada la eliminación de fármacos y/o metabolitos que utilizan esta vía. Esta alteración produce un aumento de la semivida y una dismi-

nución del aclaramiento, con el consiguiente aumento de las concentraciones séricas y del riesgo de toxicidad, sobre todo para fármacos con estrecho intervalo terapéutico como por ejemplo:

- Aminoglucósidos
- Vancomicina
- Digoxina
- Levofloxacino
- Metformina
- Ranitidina

En el Anexo 3 de la *Guía de prescripción terapéutica* (web) se describen los principios para el ajuste posológico en la insuficiencia renal, y se ofrecen las tablas de los medicamentos que deben utilizarse con precaución en la insuficiencia renal (es muy importante consultar esta web del Ministerio de Sanidad).

El aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) nos permite estimar el grado de funcionalidad renal. Lo más aconsejable es estimarlo mediante la recogida de orina de 24 horas y aplicar la siguiente fórmula:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/ min)} = \frac{Cr_o \text{ (mg/dl)} \cdot V_o \text{ (ml)}}{Cr_s \text{ (mg/dl)} \cdot 1.440 \text{ min}}$$

donde Cr_s , creatinina sérica; V_o , volumen de orina recogido en 24 horas (1.440 min); Cr_o , creatinina en orina.

Cuando no es posible la determinación del aclaramiento mediante la fórmula anterior, pueden utilizarse distintas fórmulas que nos permiten su estimación. Dos de las más utilizadas en adultos son la fórmula de Cockcroft-Gault y la fórmula del MDRD.

Fórmula de Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/ min)} = \frac{(140 - \text{Edad (a)}) \cdot \text{Peso (kg)}}{72 \cdot Cr_s \text{ (mg/dl)}} \cdot F$$

donde: $F = 1$ en varones y $0,85$ en mujeres; Cr_s , creatinina sérica.

En cuando al peso, se utiliza el actual (PA) cuando no difiere del peso ideal (PI). Si el PA es menor que el PI se debe utilizar el actual. En obesos (>20% sobre el PI) se recomienda usar el PI.

El peso ideal se puede calcular con la fórmula de Devine (1974):

$$\begin{aligned} \text{PI (varones) (kg)} &= 50 + [0,9 (\text{Alt (cm)} - 152)] \\ \text{PI (mujeres) (kg)} &= 45,5 + [0,9 (\text{Alt (cm)} - 152)] \end{aligned}$$

La **fórmula del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)** es la siguiente:

$$\begin{aligned} VFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} &= 186 * Cr_s^{-1,154} \text{ (mg/dl)} * \text{edad}^{-0,203} \text{ (a)} \\ &x 0,742 \text{ (mujer)} \\ &x 1,21 \text{ (afroamericano)} \end{aligned}$$

La **fórmula de Jelliffe** también puede utilizarse para el cálculo del aclaramiento de creatinina.

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{98 - [0,8 \cdot (\text{Edad (a)} - 20)]}{Cr_s \text{ (mg/dl)}} \cdot F$$

donde: F = 1 en varones y 0,9 en mujeres; Cr_s , creatinina sérica.

Se debe normalizar el Cl_{cr} multiplicando por 1,73 m² y dividiendo por el área de superficie corporal (BSA) del paciente.

$$Cl_{cr \text{ normalizado}} = Cl_{cr} \cdot \frac{1,73 \text{ m}^2}{BSA}$$

El BSA se calcula con la fórmula:

$$BSA \text{ (m}^2\text{)} = \text{Peso}^{0,5378} \text{ (kg)} \cdot \text{Alt}^{0,3964} \text{ (cm)} \cdot 0,024265$$



Webs para calcular el aclaramiento estimado de creatinina

- fórmula de Cockcroft-Gault

<http://www.intmed.mcw.edu/clincalc/creatinine.html>. Ensaye introduciendo los datos de un hipotético paciente.

- fórmula del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm. Web del National Kidney Foundation. Un nuevo método que debe conocer para calcular la velocidad de filtración glomerular. Practique con esta calculadora.

Las fórmulas de estimación del aclaramiento en adultos tienen limitaciones en los siguientes casos:

- Ancianos
- Pacientes desnutridos
- Obesos
- Amputaciones
- Daño espinal
- Insuficiencia renal crónica (IRC)
- Función renal inestable
- Enfermedad hepática
- Enfermos críticos
- Pacientes pediátricos

Para menores de 18 años se puede estimar el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Schwartz o la de Traub.

Fórmula de Schwartz (1987)

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{K \cdot Alt \text{ (cm)}}{Cr_s \text{ (mg/dl)}}$$

donde K, constante de proporcionalidad dependiente de la edad (véase la tabla II); Alt, altura en cm; Cr_s , creatinina sérica en mg/dl.

TABLA II

Edad	K
≤1 año y bajo peso al nacer	0,33
≤1 año neonato a término	0,45
2-12 años	0,55
13-21 años mujer	0,55
13-21 años varón	0,7

Fórmula de Traub (1980) para niños de 1-18 años:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,48 \cdot Alt \text{ (cm)}}{Cr_s \text{ (mg/dl)}}$$

En personas obesas se suele recomendar la **fórmula de Salazar-Corcoran** para el cálculo de aclaramiento de creatinina.

Varones :

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(137 - \text{edad}) \cdot [(0,285 \cdot \text{Peso (kg)}) + (12,1 \cdot \text{Alt}^2 \text{ (m)})]}{51 \cdot Cr_s \text{ (mg/dl)}}$$

Mujeres :

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(146 - \text{edad}) \cdot [(0,287 \cdot \text{Peso (kg)}) + (9,74 \cdot \text{Alt}^2 \text{ (m)})]}{60 \cdot Cr_s \text{ (mg/dl)}}$$



Recomendamos la lectura del capítulo 1 "Estimating creatinine clearance" del manual *Clinical Pharmacokinetics* de J.E. Murphy, donde se describen diversas fórmulas de cálculo del aclaramiento de creatinina en diversas poblaciones como ancianos, amputaciones, IRC, pediatría, pacientes con función renal inestable y obesos.



Revise el artículo de Demirovic sobre la estimación del aclaramiento de creatinina en obesos publicado en el año 2009. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 642-8.

Según el valor del Cl_{cr} podemos establecer varios grupos de funcionalidad renal, tal y como se observa en la tabla III.

TABLA III

Grado de insuficiencia renal	Aclaramiento de creatinina
No insuficiencia	80-130 ml/min
Leve	50-80 ml/min
Moderada	30-50 ml/min
Grave	10-30 ml/min
Muy grave	<10 ml/min

C.2.4. Unidad de Farmacocinética Clínica



Lea el documento "Alós-2003-Unidad de Farmacocinética Clínica". Ha de conocer cómo está organizada una Unidad de Farmacocinética Clínica. Publicada en J.M. Suñé Arbusà y E. Bel, "Formación continuada para farmacéuticos de hospital II", Fundación Promedic; 2002.

C.2.5. Estimación de parámetros farmacocinéticos



Revise los fundamentos de la estimación de parámetros farmacocinéticos leyendo el documento "*Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos*", donde se exponen de forma sencilla las técnicas de estimación mediante métodos de regresión lineal, no lineal y bayesiana. Publicado en la revista *El Farmacéutico Hospitales* n° 33. 1992.

C.2.6. Interpretación de las concentraciones séricas de fármacos

La realización del informe de farmacocinética requiere la adecuada interpretación del resultado analítico. Para ello, es necesario disponer de información relativa, entre otras, a las características biométricas del paciente, el diagnóstico y la situación clínica, el tratamiento completo y la forma y momento de obtención de las muestras biológicas (Flórez J. Farmacología Humana. Ed. Masson. 1997).

- Características del paciente:
 - Edad
 - Peso
 - Peso ideal
 - Edad gestacional (neonatos)
 - Talla
- Características de su enfermedad:
 - Diagnóstico principal y secundario
 - Indicación del fármaco
 - Estado clínico del paciente
 - Respuesta al tratamiento
- Características del tratamiento:
 - Preparado comercial
 - Dosis e intervalo de administración
 - Vía de administración
 - Duración del tratamiento
 - Fecha de ingreso
 - Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
 - Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado la C_s estable)
- Factores que pueden alterar la C_s :
 - Embarazo
 - Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
 - Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente
- Características de obtención de la muestra o las muestras:
 - Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
 - Fecha y hora de obtención de las muestras
 - Método de obtención de las muestras

- Indicación de la determinación:
 - Para individualizar la dosis
 - Para controlar el cumplimiento terapéutico
 - Por ineficacia
 - Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

Informe farmacocinético

En el informe se realiza una interpretación farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y el tratamiento instaurado, y se da una orientación terapéutica (Flórez J. Farmacología Humana. Ed. Masson. 1997).

- Se valora si las muestras se han extraído de forma correcta y si el resultado es fiable.
- Se valora si la C_s obtenida corresponde a lo esperado y, si no es así, se identifican los factores que pueden explicarlo.
- Se aconseja un cambio de dosis, la supresión de la medicación, la adopción de medidas de control o los cambios de tratamiento que se consideren necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a los tratamientos previos.

Componentes de un informe sobre la C_s de un fármaco:

- Interpretación farmacocinética:
 - Valoración de si la C_s corresponde a la dosis.
 - Si no es así, valoración de los factores del paciente, su enfermedad, el tratamiento o la incorrecta obtención de muestras a los que puede deberse.
 - Si la extracción no ha sido correcta, estimación de la C_s previsible.
- Orientación terapéutica:
 - Se indican los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta las características del paciente, la evolución de su enfermedad y la respuesta al tratamiento actual y a tratamientos previos.
 - Si hay que cambiar la dosis, se indica cuánto debe aumentarse o reducirse y la C_s esperada con el cambio.
 - En caso de intoxicación, se informa de las medidas que deben tomarse.
 - Si es necesario suprimir de forma transitoria la medicación, se especifican el tiempo de supresión y las C_s esperadas.
 - Si es necesario cambiar de tratamiento, se indican los fármacos de elección, sus dosis y la pauta del cambio.

C.2.7. Procedimientos normalizados de trabajo

Los procedimientos utilizados en farmacocinética deben reflejarse siempre por escrito. Un esquema útil de los apartados que se deben tratar en un procedimiento normalizado de trabajo sobre farmacocinética es el siguiente:

1. ¿En qué tipo de pacientes críticos debe solicitarse la determinación de concentraciones de antibióticos en plasma y/o tejidos infectados?
2. ¿En qué dosis se debe hacer la primera determinación de concentraciones?
3. ¿En qué momento se deben extraer muestras sanguíneas para la determinación de concentraciones?
4. ¿Qué cantidad de sangre se debe extraer?
5. ¿Qué tipo de tubo se ha de utilizar?
6. ¿Cómo deben conservarse las muestras hasta llevarlas al laboratorio? ¿En cuánto tiempo?
7. ¿Qué información mínima debe acompañar a la solicitud de una determinación de concentraciones séricas?
8. ¿Qué tipo de técnica debe emplearse?
9. ¿Cuáles son las concentraciones óptimas para cada tipo de infección?
10. ¿Cuál es el tiempo de respuesta óptimo?
11. Corrección de dosis. ¿Qué metodología se propone?
12. ¿Cómo se comunican los resultados?
13. ¿Cuándo debe repetirse la extracción?
14. ¿Cuándo se deben extraer muestras complementarias? (líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido abdominal, etc.).



Revise el documento de consenso "*Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI*" que utiliza el esquema anterior. (*Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008; 26: 230-9) (ALI). Se encuentra en la carpeta de la Actividad 6.

E.2. ENTRENAMIENTO

E.2.1. Aprendizaje de programas de farmacocinética. Aprenda a introducir los datos en el programa PKS. Dedique a esta actividad un par de horas.



Lea previamente el documento PNT-PKS, donde se explica cómo manejar el programa farmacocinético PKS. Consulte el propio manual del PKS, donde se ofrecen ejemplos de monitorización.

E.2.2. Cálculo del aclaramiento de creatinina mediante fórmulas y nomogramas. Practique introduciendo pacientes en las calculadoras web.

H.2. HABILIDADES

- Rotación 4-6 meses: 2 puntos.
- Rotación 1-2 meses: 1 punto.

H.2.1. Introduzca los datos de un paciente en el programa PKS (1 punto).

H.2.2. Desarrolle un procedimiento normalizado de trabajo sobre el proceso de monitorización de fármacos describiéndolo según las normas de calidad (1 punto).

H.2.3. Describa cómo diseñaría una Unidad de Farmacocinética en su propio hospital aprovechando la infraestructura existente (1 punto).

H.2.4. Revise durante su rotación dos revistas de monitorización de fármacos y exponga los artículos seleccionados en la sesión bibliográfica del Servicio (1 punto).

[ACTIVIDAD 3]

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

C.3. CONOCIMIENTOS

C.3.1. Puntos clave

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

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

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

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

C.3.2. Definición y objetivos

En una determinada población de pacientes, cada parámetro farmacocinético presenta una cierta variabilidad, puesto que los individuos de la población son similares, pero no iguales. La descripción y la cuantificación de dicha variabilidad dan lugar al estudio farmacocinético del comportamiento de los fármacos desde un punto de vista poblacional.

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

Los objetivos del análisis poblacional son:

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

El resultado final es la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales (incluyendo la variabilidad interindividual y la variabilidad intraindividual) de un determinado fármaco tras la administración de una dosis estándar a un grupo de pacientes con características clínicas y patológicas concretas. Tras un análisis farmacocinético poblacional, el valor de cada parámetro farmacocinético caracteriza el grupo de individuos que identifica: son los parámetros farmacocinéticos “típicos” o poblacionales. La determinación de la variación de dichos parámetros farmacocinéticos en un determinado individuo con respecto a los valores de la población permite cuantificar la variabilidad interindividual.

Matemáticamente puede expresarse, en términos generales, mediante la siguiente ecuación:

$$Y_{ij} = f(D_i, t_j, \phi_j, X_{ij}) + \epsilon_{ij}$$

Donde: Y_{ij} es la observación para el individuo (i) a tiempo (j); D_i es la dosis del individuo (i); t_j es el tiempo (j); ϕ_j es el conjunto de parámetros farmacocinéticos poblacionales; X_{ij} es el conjunto de covariables o factores que influyen sobre el comportamiento farmacocinético para el fármaco, correspondiente al individuo (i) a tiempo (j); ϵ_{ij} es el error residual para el individuo (i) a tiempo (j).

C.3.3. Aplicación y utilidad en la práctica clínica

La Farmacocinética Aplicada o Farmacocinética Clínica es el proceso por el cual a partir de las concentraciones de fármaco, los principios de la Farmacocinética y los criterios farmacodinámicos es posible optimizar la terapéutica individual de los pacientes. Su principal objetivo es reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia o aumentar la eficacia sin producir toxicidad.

En determinados grupos de pacientes, como ancianos, neonatos, enfermos críticos, grandes quemados, neutropénicos, pacientes con alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca, etc., el comportamiento farmacocinético de ciertos fármacos puede verse alterado debido a su estado clínico. En estos casos, la estimación de los

parámetros farmacocinéticos de manera individual es de gran utilidad, puesto que permite el establecimiento de un régimen terapéutico óptimo para conseguir la máxima eficacia con el mínimo de toxicidad. El cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales, técnicamente, es posible mediante la realización de un estudio farmacocinético completo individualizado. Pero en la práctica clínica diaria es complejo, ya que supone un riesgo innecesario para el paciente (aumento del riesgo de infección por una mayor manipulación) y un incremento del coste económico por determinación analítica. Por este motivo la Farmacocinética Aplicada debe considerar el desarrollo y evaluación de las estrategias de control adaptado que permitan establecer de manera exacta y precisa la terapia de manera individualizada.

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

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

C.3.4. Métodos para la determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

Para estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales pueden emplearse diferentes metodologías:

A) Método de los datos acumulados (Naïve pooled)

Se analizan de manera conjunta todos los datos de concentración-tiempo independientemente de si proceden de un mismo individuo o de muchos. Se supone que todos los datos provienen de un individuo "único" característico de la población estudiada. Este método permite obtener los parámetros farmacocinéticos medios de dicho individuo "único", pero no la variabilidad interindividual e intraindividual.

B) Métodos en dos etapas

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

B.1. Estándar

Consiste en realizar el análisis en dos etapas:

- Etapa I: se estiman los parámetros farmacocinéticos para cada individuo mediante el ajuste de un modelo farmacocinético a los datos experimentales, por regresión log-lineal o regresión no lineal por mínimos cuadrados ordinarios o ponderados. Esto implica el disponer de un número considerable de pares de datos concentración-tiempo para cada individuo.
- Etapa II: se calculan los parámetros farmacocinéticos poblacionales tomando como base los parámetros farmacocinéticos individuales estimados en la fase previa. Si estos se distribuyen según una distribución normal, se calcula la media y la desviación estándar. En esta segunda etapa, en una etapa (2b), pueden estimarse las relaciones existentes entre covariables o características de los pacientes y los parámetros farmacocinéticos poblacionales calculados, ya sea por técnicas de regresión o por clases.

B.2. Iterativo (IT2B)

Es también un método en dos etapas que consisten en:

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

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

B.3. Global (G2S)

Es un método más refinado del IT2B que permite estimar las covarianzas y correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos. Las ventajas e inconvenientes de los métodos en dos etapas son las siguientes:

Ventajas:

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

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

Inconvenientes:

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

C) Métodos de modelos de efectos mixtos

Tres son los modelos de efectos mixtos:

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

Los métodos de modelos de efectos mixtos están basados en modelos farmacostatísticos de alta complejidad y permiten la estimación directa en una sola etapa de los parámetros farmacocinéticos poblacionales empleando todos los datos disponibles de un grupo de individuos o población determinada, sin necesidad de estimar primero los parámetros individuales. A diferencia de lo que sucede en los métodos de dos etapas, mediante los modelos de efectos mixtos es posible estimar de manera simultánea la variabilidad entre individuos y la derivada del error asociado a las observaciones, lo que permite obtener estimaciones más exactas y precisas de los parámetros poblacionales "reales".

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

Su objetivo es estimar:

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

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

Ventajas:

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

Inconvenientes:

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

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

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

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

NONMEM (*Non Linear Mixed Effect Model*)

Uno de los sistemas más contrastados para el estudio de las correlaciones entre las variables y los parámetros farmacocinéticos es NONMEM. Esta metodología permite analizar de manera global un elevado número de individuos con un número reducido de concentraciones séricas por paciente (incluso un solo dato de concentración por individuo), obteniéndose los valores estimados de sus parámetros farmacocinéticos en relación con las covariables estudiadas.

Tomando como base un modelo poblacional, la concentración (C) en plasma de un individuo "i" cualquiera a un tiempo "j" cualquiera tras la administración del fármaco, y suponiendo (por simplicidad) un modelo de un único compartimento y bolo endovenoso, podría venir dada por la siguiente expresión:

$$C_{ij} = D_i/V_i \cdot \text{EXP}(-(Cl_i/V_i) \cdot t_j) + \epsilon_{ij}$$

donde: D_i representa la dosis administrada al individuo "i"; Cl_i y V_i , representan sus parámetros farmacocinéticos: aclaramiento y volumen aparente de distribución, respectivamente; y ϵ_{ij} , representa el error residual.

A su vez, Cl_i y V_i pueden venir representados por las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} V_i &= \theta_1 + \eta_1 \\ Cl_i &= \theta_2 + \eta_2 \end{aligned}$$

donde: θ_1 y θ_2 representan el valor medio poblacional del volumen de distribución y aclaramiento sérico, respectivamente; η_1 y η_2 representan la desviación del individuo respecto al comportamiento medio poblacional.

Cada individuo en el estudio tendrá su η_1 y η_2 ; el estudio de la media y (principalmente) de la varianza de cada η , dará un estimado de la variabilidad interindividual asociada a cada parámetro farmacocinético.

En NONMEM se considera que las η son variables al azar distribuidas normalmente con media 0 y varianza (ω^2). Asimismo, se considera que los errores ϵ_{ij} se distribuyen según una ley normal de media 0 y varianza (σ^2). Esta suposición no contempla posibles desviaciones tales como distribuciones bimodales o valores extremos muy distintos de la media poblacional. Este sesgo ha sido revisado en las últimas versiones del programa informático (NONMEM v.6), que incorporan la posibilidad de realizar una estimación por métodos no paramétricos.

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

Exploración preliminar.

- Se realizará una exhaustiva exploración preliminar de las observaciones:
 - Regímenes de dosificación.

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

■ Desarrollo del modelo básico.

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

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

■ Selección de las covariables.

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

Por ello, se ha propuesto el empleo de un método estadístico fiable y mucho más rápido para la selección de las covariables significativas, denominado análisis GAM (*Generalized Additive Models*). Con los valores estimados de los parámetros individuales obtenidos del modelo farmacocinético básico, y fuera de NONMEM, en un entorno o programa estadístico, se realizan todo tipo de correlaciones (lineales y no lineales) con las variables valorando la significancia de una en particular en presencia de las restantes, y viceversa.

■ Desarrollo del modelo final.

Posteriormente, las variables (características de los pacientes) que han mostra-

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

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

Otros sistemas empleados en los estudios farmacocinéticos poblacionales son NPML y NPEM, incorporados en el software USC-PACK de USC-Los Ángeles. A diferencia de NONMEM, este sistema no supone ningún tipo predeterminado de distribución de los parámetros farmacocinéticos.

NPML proporciona las distribuciones discretas de la función de máxima verosimilitud y las distribuciones de los parámetros farmacocinéticos. Con ello se obtienen una serie de "espículas o puntos" que corresponden cada una a un individuo de la población. La posición de dichas espículas refleja los valores de los parámetros farmacocinéticos individuales estimados. La altura de estas espículas representa la probabilidad con la que se han estimado dichos parámetros. Estos métodos no describen la población a partir de valores medios ni de dispersión. La forma de la distribución discreta de dichas espículas proporciona una función de densidad de probabilidades, cuyo formato puede ser multimodal, asimétrico, etc. NPEM utiliza directamente funciones de densidad de probabilidad continuas.

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

C.3.5. Validación de los modelos farmacocinéticos poblacionales

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

La mejor manera de validar externamente el modelo es valorar la capacidad predictiva del modelo propuesto en nuevos individuos de la misma población, en los que se disponga de información sobre las concentraciones sanguíneas del fármaco. Empleando los parámetros farmacocinéticos poblacionales como información a priori en el análisis bayesiano, es posible estimar las concentraciones sanguíneas para un determinado individuo. A partir de dichas concentraciones predichas se calcula la exactitud y la precisión con que son estimadas por el modelo, mediante el error medio de predicción: media de las diferencias entre concentraciones observadas y predichas por el modelo FCpop.

C.3.6. Conclusiones

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

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

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

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

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

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

C.3.7. Bibliografía recomendada



Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Y. Models for covariate effects. *J Pharmacokin Biopharm.* 1992; 20: 511-28.



Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992; 32: 185-209.



Thomson AH, Withing B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 22: 447-467.



Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 255-64.



Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modelling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit.* 2000; 22: 354-65.



García MJ, Santos MD, Fernández de Gata MM, Otero MJ, Dominguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2001; 19: 219-28 (ALI).

E.3. ENTRENAMIENTO

Para realizar este entrenamiento deberá disponer del programa NONMEM en una de sus últimas versiones. Con objeto de tener una idea general del programa recomendamos se lea el capítulo 2 del tomo V de la Guía de usuario de NONMEM donde vienen algunos ejemplos. Para la introducción de datos, lea el capítulo 6 del tomo V de la Guía de usuario.



Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblaciones en un fármaco hipotético XX2 en pacientes ingresados en la UCI. Ejercicio: Estudio farmacocinético poblacional de XX2. Fichero de datos: datxx2.txt; Fichero de control: Modxx2.txt; Fichero salida: exploxx2.doc



Realice con los ficheros que le adjuntamos la determinación de los parámetros poblacionales del fenobarbital en un grupo de 60 neonatos. Ejercicio: Fenobarbital en dosis múltiple en 59 neonatos. Fichero de datos: datpheno.txt; Fichero de control: Modpheno.txt; Fichero salida: reppheno.txt

H.3. HABILIDADES

- Rotación 4-6 meses 3 puntos.
- Rotación 1-2 meses 0 puntos.

H.3.1. Introducción de datos en formato texto creando un fichero para utilizar con el programa NONMEM (1 punto).

H.3.2. Creación de modelo poblacional creando un fichero para utilizar con el programa NONMEM (1 punto).

H.3.3. Interpretación de resultados tras ejecutar el programa (1 punto).

[ACTIVIDAD 4]

MONITORIZACIÓN DEL ÁCIDO VALPROICO

C.4. CONOCIMIENTOS

C.4.1. Farmacocinética del ácido valproico (tabla I)



Revise la presentación "Actividad 4-Farmacocinética del ácido valproico" que se encuentra en la carpeta correspondiente.

TABLA I

Parámetros	Valores
Intervalo terapéutico	50-100 mg/l (concentración total) 2,5-10 mg/l (concentración libre)
Biodisponibilidad (F)	100%
Volumen de distribución (Vd)	Niños 1 mes-1 año: 0,32 l/kg Niños 3-16 años: 0,22 ± 0,05 l/kg Adultos 18-59 años: 0,15 ± 0,10 l/kg Ancianos (≥60 años): 0,16 ± 0,02 l/kg
Unión a proteínas séricas	90-95%
Aclaramiento (Cl)	Niños <12 años: 15 ml/h/kg (10-20) Adultos 18-59 años: 0,009 ± 0,005 l/h/kg Ancianos (≥60 años): 0,007 ± 0,005 l/h/kg Adultos con cirrosis: 3-4 ml/h/kg
Semivida de eliminación (T _{1/2})	Niños <12 años: 6-8 h Adultos: 12-18 h

El ácido valproico (VPA) sigue una farmacocinética no lineal por su unión saturable a proteínas plasmáticas (PP). Como consecuencia de su no linealidad, cuando se incrementa la dosis de ácido valproico, la concentración sérica total en estado estacio-

nario aumenta menos de lo esperado y, sin embargo, la fracción libre aumenta de manera proporcional (véase la figura 1: la línea continua representa la concentración sérica total y la línea discontinua la concentración libre del VPA).

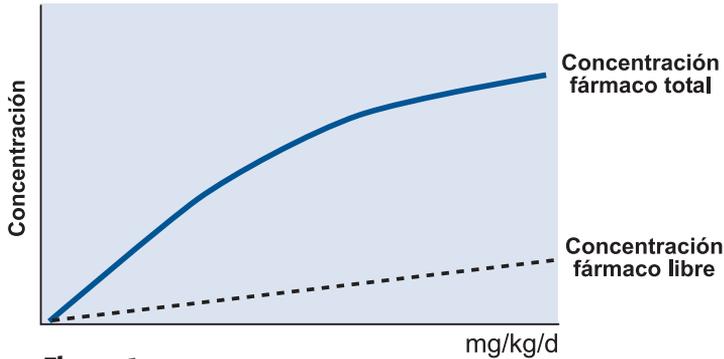


Figura 1.

Por ejemplo, cuando se dobla la dosis de VPA, la concentración sérica total en estado estacionario aumenta entre 1,6 y 1,9 veces, mientras que la concentración libre se multiplica por dos.

De este modo, la fracción libre aumenta desde 5% a concentraciones totales de VPA de 10-60 mg/l, a 10% cuando la concentración es de 50-100 mg/l, hasta 20-30% a concentraciones totales de 145-160 mg/l, teniendo lugar incrementos en la fracción libre que pueden alcanzar hasta el 50%. Además, este efecto puede estar aumentado en pacientes con hipoalbuminemia.

Por su elevada unión a pp (90-95%) y su cinética no lineal, el VPA es un fármaco candidato a la monitorización de su fracción libre en determinadas situaciones clínicas:

- Hipoalbuminemia: hay varios síndromes que cursan con albúmina baja (<3 g/dl) que están asociados a un aumento de la fracción libre del VPA en plasma.
- Hiperbilirrubinemia: concentraciones de bilirrubina total >2 mg/dl se han asociado con anomalías en la unión del VPA a proteínas séricas.
- Enfermedad hepática.
- Alteración renal: cuando el $Cl_{cr} < 10-15$ ml/min y la uremia BUN > 80-100 mg/dl, hay desplazamiento del VPA de su unión a PP.



Se recomiendan los dos estudios de farmacocinética poblacional del ácido valproico realizados por Blanco *et al.* en niños (*J Clin Pharm Ther*, 1999; 24: 73-80) y en adultos (*Biopharm Drug Dispos*, 1999; 20: 233-40).



Recomendamos la lectura del artículo: Hermida J, Tutor C. "A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*, 2005; 97: 489-93 (ALI).

C.4.2. Dosificación del ácido valproico

Si no disponemos de la C_s podemos utilizar la dosificación por kg de peso o la dosificación farmacocinética.

Dosificación por kg de peso

Dosis iniciales típicas de mantenimiento del VPA para alcanzar una C_s de 50 mg/l (tabla II).

TABLA II

Población	No toma inductores enzimáticos*	Toma inductores enzimáticos
Niños <12 años	10 mg/kg/d	20 mg/kg/d
Adultos	7,5 mg/kg/d	15 mg/kg/d

* Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o rifampicina.

Se debe aumentar gradualmente la dosis en 5-10 mg/kg/d cada 1-2 semanas. La mayoría de los adultos suelen requerir entre 1.500-3.000 mg/d de ácido valproico.

Para validar las dosis de ácido valproico en pacientes pediátricos de diferentes edades y pesos en monoterapia es útil consultar la tabla III, que recoge la población de la Universidad de Salamanca (Blanco, 1999).

TABLA III

Edad (años)	Peso corporal medio (kg)	Dosis (mg/kg/día)	Aclaramiento (l/h)	Aclaramiento (ml/h/kg)	C_{\min}^{ss} (mg/l) predicha
2	12	35	0,212	17,67	60,51 (23,22)
4	18	27	0,262	14,56	60,05 (22,54)
6	21	25	0,286	13,62	60,51 (22,46)
8	25	22	0,311	12,44	59,30 (22,03)
10	32	20	0,361	11,28	60,82 (22,10)
12	40	17	0,403	10,08	59,33 (21,63)
14	50	16	0,463	9,26	61,46 (21,87)

Método de dosificación farmacocinética

1° Se estima el aclaramiento. Se puede utilizar un valor de 10 ml/h/kg si se trata de un adulto que no toma otros fármacos inductores enzimáticos. Sin embargo, puede ser más exacto utilizar la fórmula de Blanco *et al.* (1999) para estimar el aclaramiento:

$$Cl(l/h) = 0,004 \cdot PA \cdot Dosis (mg/kg)^{0,304} \cdot 1,363 \cdot CBZ \cdot 1,541 \cdot DPH \cdot 1,397 \cdot PB$$

Donde CBZ, carbamazepina; DPH, fenitoína; PA, peso actual; PB, fenobarbital.

En pediatría, el Cl poblacional se puede calcular también con esta fórmula de Blanco *et al.* (1999).

$$Cl(l/h) = 0,012 \cdot PA^{0,715} \cdot Dosis (mg/kg)^{0,304} \cdot 1,359 \cdot CBZ$$

2° Se estima el volumen de distribución. Se utiliza el valor de 0,15 l/kg multiplicando por el peso del paciente.

3° Se estima la semivida y la constante de eliminación K_e . Si luego multiplicamos el valor de la semivida por cinco podemos calcular cuándo alcanzará el estado estacionario (SS).

4° Se estima la dosis de mantenimiento a partir de la ecuación del aclaramiento.

$$D_m = \frac{C_{ss} \cdot Cl \cdot \tau}{F} = \frac{C_{ss} \cdot K_e \cdot V_d \cdot \tau}{F}$$

C.4.3. Monitorización del ácido valproico



Revise el apartado correspondiente al ácido valproico del documento "Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies". *Epilepsia*, 2008; 49: 1239-76.



Revisión del documento del grupo PK.gen "Monitorización farmacocinética de antiepilépticos", publicado en *Farmacía Hospitalaria*.

A) Concentraciones séricas

Intervalo terapéutico

El intervalo terapéutico del VPA está establecido entre 50-100 mg/l. Hay que considerar que algunos pacientes presentan respuesta a concentraciones entre 40-50 mg/l, aunque el control de la enfermedad mejora a medida que se incrementa la C_s . Si el paciente está en monoterapia, debería intentarse una C_s cercana a 75 mg/l o superior. Hay pacientes controlados con C_s hasta 125 mg/l y algunos autores establecen el límite superior del intervalo en esta cifra, aunque hay mayor riesgo de reacciones adversas. El control de las convulsiones mejora con el tratamiento crónico.

Correspondencia dosis-concentración

Esta presenta no linealidad a C_s altas. Cuando se determina la C_s es útil comprobar que la misma se corresponde con la dosis que lleva el paciente. Por ejemplo, en ausencia de factores que alteren la farmacocinética del VPA, ¿es plausible una C_s de 23 mg/dl en un paciente de 52 años y 70 kg de peso que lleva 1.500 mg/día v.o.? El aclaramiento poblacional en adultos (18-59 años) es 0,009 l/h/kg · 70 kg = 0,63 l/h. Como $Dm \cdot F = Cl \cdot C_{ss}$, la $C_{ss} = (1.500 \text{ mg}/24 \text{ h}) \cdot 0,95/0,63 \text{ l/h} = 94 \text{ mg/l}$. La dosis no se corresponde con la C_s observada.

Consecución del estado estacionario

Lo ideal es obtener los parámetros farmacocinéticos individuales y realizar el cálculo en nuestro paciente multiplicando por cinco la $T_{1/2}$. También puede llevarse a cabo una aproximación inicial del tiempo que alcanzará el estado estacionario si se conoce la semivida por grupos de edad (véase la tabla IV).

TABLA IV

Edad	Semivida (h) (media ± DE)	Tiempo para SS (h)
Neonatos (<4 semanas)	17,2 h	86
Lactantes (4 semanas- <1 año)	12,5 ± 2,8 h	49-77
Niños (3-16 años)	11 ± 4 h	35-75
Adultos (18 - <60 años)	11,9 ± 5,7 h	31-88
Geriátricos (≥60 años)	15,3 ± 1,7 h	68-85

Tomado de Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008

Tiempo de muestreo

Se recomienda la obtención de las concentraciones en valle previas a la dosis matutina. Debido a que hay fluctuaciones diurnas en las C_s , se aconseja que se extraigan siempre a la misma hora del día. Para la extracción se recomienda utilizar suero o plasma.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

- Hipoalbuminemia. En estos pacientes puede aumentar la fracción libre, con mayor riesgo de toxicidad.
- Insuficiencia renal. Existe un incremento en la fracción libre de un 18% y aumento del volumen de distribución.
- Insuficiencia hepática. En la cirrosis aumenta la fracción libre en un 18%. En caso de insuficiencia hepática utilizar la escala de Child-Pugh (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, ascitis, encefalopatía hepática) para establecer la gravedad del cuadro clínico.

C) Interacciones del ácido valproico

El VPA puede inhibir procesos metabólicos hepáticos, como oxidación, conjugación y epoxidación, que pueden afectar a otros fármacos antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital, 10,11-epóxido-carbamazepina y lamotrigina, como consecuencia de su mayor afinidad por las enzimas microsomales hepáticas.

Por otro lado, la actividad inductora de otros fármacos antiepilépticos puede aumentar el metabolismo del VPA y disminuir su semivida biológica. Además, el VPA puede desplazar otros fármacos de su unión a las proteínas séricas, como es el caso de la fenitoína, o bien ser desplazado por el salicilato o la urea en situaciones clínicas con uremia elevada.



Estudie el artículo de Patsallos PN, Perucca E: "Clinically important drug interactions in epilepsy". *Lancet Neurology*, 2003; 2: 347-56. Una amplia revisión sobre las interacciones de los antiepilépticos cuando se utilizan en politerapia.

En la tabla V se ofrece un resumen de las interacciones de los anticonvulsivantes en politerapia de consulta frecuente por los farmacéuticos.

TABLA V

Fármaco que se añade	Tratamiento previo								
	PB	DPH	PRM	ESM	CBZ	VPA	LTG	TOP	TIA
PB	AI	↑↑/↓↓DPH	-----	↓ESM	↓↓CBZ	↓↓VPA	↓↓LTG	↓↓TOP	↓↓TIA
DPH	↑↑PB	AI	↑/↓PRM	↓ESM	↓↓CBZ	↓↓VPA	↓↓LTG	↓↓TOP	↓↓TIA
PRM	-----	↑↑/↓↓DPH	AI?	↓ESM	↓↓CBZ	↓↓VPA	↓↓LTG	↓↓TOP	↓↓TIA
ESM	0	↑DPH	0	-----	0	↓↓VPA	0	0	0
CBZ	0	↑↑/↓↓DPH	↓PRM	↓ESM	AI	↓↓VPA	↓↓LTG	↓↓TOP	↓↓TIA
VPA	↑↑PB	↑↑/↓↓DPH	↑PRM	↑/↓ESM	↑↑CBZ E	-----	↑↑LTG	0	0
LTG	0	0	0	0	↑CBZ E	0	AI	¿	¿
TOP	0	↑↑DPH	0	0	0	↓↓VPA	¿	-----	¿
TIA	0	0	0	¿	0	↓VPA	¿	¿	¿

0: Se desconoce; ↓: disminuye ligeramente la concentración sérica; ↓↓: disminuye intensamente la concentración sérica; ↑: aumenta ligeramente la concentración sérica; ↑↑: aumenta intensamente la concentración sérica frecuentemente; ¿, interacción no conocida; AI: autoinducción; CBZ: carbamazepina; CBZ E: carbamazepina epóxido; ESM: etosuximida; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; DPH: fenitoína; PRM: primidona; TIA: tiagabina; TOP: topiramato; VPA: valproico ácido. ZON, zonisamida

Un breve resumen de las interacciones más importantes del VPA se puede consultar en la tabla VI.

TABLA VI

Aumentan el aclaramiento del VPA y disminuyen sus concentraciones	Disminuye las concentraciones del VPA por mecanismo desconocido	Desplazamiento de unión a proteínas séricas
Fenitoína Fenobarbital Rifampicina Carbamazepina	Carbapenems: meropenem, imipenem, doripenem	Fenitoína Warfarina Ácido acetilsalicílico >2 g/d Antiinflamatorios no esteroideos

D) Candidatos a monitorización

Se considera de utilidad la determinación de la C_s de VPA en las siguientes situaciones:

- Titulación inicial de la dosis para situar la C_s dentro del intervalo terapéutico.
- Sospecha de ineficacia: brote convulsivo, epilepsia mal controlada, etc.
- Sospecha de toxicidad: náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad, trombocitopenia, alteraciones en la agregación plaquetaria, temblor. La toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) se observa con concentraciones séricas superiores a 175 mg/l.
- Sospecha de no adherencia: frecuente en los pacientes psiquiátricos en tratamiento con ácido valproico para la enfermedad bipolar. En el momento del ingreso es conveniente solicitar una determinación de la concentración sérica, aunque su valor se interpretará con cautela debido a que el paciente puede no haber seguido el tratamiento regularmente.
- Grupos poblacionales: insuficiencia hepática, embarazadas, niños, ancianos. En casos de hipoalbuminemia, debería estar disponible la determinación de VPA libre.
- Interacciones del VPA, especialmente en la politerapia con antiepilépticos y con los carbapenems.

C.4.4. Individualización posológica



Revise el capítulo 12 de Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Un resumen de los métodos propuestos es el siguiente:

- Con dato de concentración sérica:
 - Método de los parámetros farmacocinéticos
 - Método pseudolineal.
 - Bayesiano.

Los métodos más empleados son:

- Método bayesiano
 - Con el programa PKS, que dispone de datos poblacionales del VPA en adultos.
- Método pseudolineal
 - Se basa en la medida de la concentración valle en el estado estacionario. La dosis puede ajustarse de forma proporcional teniendo en cuenta que las concentraciones aumentan de una forma curvilínea al incrementar la dosis. Por ello, puede aplicarse la siguiente fórmula restando un 10-20% de la dosis cuando se realiza un incremento de la misma, o sumando un 10-20% cuando se disminuye:

$$Dosis_{nueva} = \frac{C_{ss\ nueva}}{C_{ss\ anterior}} \cdot Dosis_{anterior}$$

C.4.5. Informe farmacocinético

Describir la concentración sérica obtenida y establecer si está dentro o fuera del intervalo terapéutico.

Debe valorarse si la concentración sérica obtenida ha alcanzado el estado estacionario multiplicando por cinco el valor de la semivida. También debe comprobarse que la muestra se ha obtenido inmediatamente antes de administrarse la siguiente dosis.

La recomendación posológica debe basarse en la C_s observada siempre que se tenga la seguridad de que se ha alcanzado el SS. En el informe se pueden describir diferentes dosis para diferentes C_s en función de la respuesta del paciente.

Finalmente, ha de indicarse en el informe si existe algún factor que puede alterar las C_s como, por ejemplo, la presencia de interacciones, hipoalbuminemia, insuficiencia hepática, etc.

E.4. ENTRENAMIENTO



KL es un varón de 51 años, de 75 kg de peso y 175 cm de altura, con convulsiones tónico-clónicas que requiere tratamiento oral con ácido valproico. Las pruebas de función hepática son normales y no toma medicamentos que inducen el metabolismo. Sugiera una dosis inicial de ácido valproico con objeto de alcanzar una concentración de 50 mg/l (Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2008, p. 574).



Revise la presentación "Caso clínico IF fenitoína-valproico".



Paciente de 23 años y 70 kg de peso que está recibiendo fenobarbital 50 mg bid y fenitoína 300 mg/día. La concentración en el estado estacionario de fenobarbital y fenitoína fue de 18 y 10 mg/l respectivamente. Debido a que no se controlaban las convulsiones, se añadió ácido valproico, 500 mg/8 h. Dos meses más tarde el paciente experimentó un incremento de la somnolencia. Se midieron las concentraciones de fenobarbital, 30 mg/l; fenitoína, 6 mg/l; y ácido valproico, 75 mg/l. ¿Cómo se explica el aumento en la concentración de fenobarbital y la disminución en la concentración de fenitoína? (*Solución: Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. Valproic Acid.*)



Revise la comunicación donde se describen tres casos clínicos de disminución de las concentraciones séricas de ácido valproico por la utilización conjunta de antibióticos carbapenémicos (Llinares, 2003, "Interacción farmacocinética VPA carbapenems"), publicada en *Farmacia Hospitalaria*.

H.4. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.4.1. Farmacocinética del ácido valproico



Prepare una sesión sobre la farmacocinética del ácido valproico en un grupo poblacional especial, por ejemplo, insuficiencia hepática, neonatos, pacientes críticos, o en una interacción clínicamente importante (1 punto).

Realice o revise un PNT de monitorización del ácido valproico en el adulto u otro grupo poblacional que le indicará su tutor (1 punto).

H.4.2. Dosificación del ácido valproico

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de ácido valproico que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).
Puede utilizar una hoja de cálculo, un nomograma o cualquier otro método.

H.4.3. Monitorización farmacocinética

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

H.4.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones séricas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados (2 puntos).

H.4.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

	Nivel básico	Nivel avanzado	
Informes	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 5]

MONITORIZACIÓN DE LA FENITOÍNA

C.5. CONOCIMIENTOS

Este anticonvulsivante tiene una característica que lo distingue de otros fármacos, su farmacocinética no lineal, y por ello es muy importante un control de las concentraciones séricas (C_s).

Es un antiepiléptico de primera generación que se utiliza para el tratamiento de crisis de tipo tónico-clónico generalizadas y para crisis parciales simples o complejas. También se emplea para el tratamiento y prevención de convulsiones en neurocirugía y para arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.



Se recomienda el estudio del capítulo de la fenitoína del manual *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, de M. Burton, ya que es una revisión muy didáctica.

C.5.1. Farmacocinética de la fenitoína



Revise el artículo "Monitorización de antiepilépticos (III): aplicación de la cinética michaeliana en los tratamientos con difenilhidantoína", una antigua pero práctica revisión para introducirse en la farmacocinética de la fenitoína publicada en la revista *Farmacia Hospitalaria*.



Revise el artículo "Monitorización farmacocinética de antiepilépticos" publicada por el grupo PK.gen en *Farmacia Hospitalaria*.

Farmacocinética no lineal: hay que tener en cuenta que la fenitoína tiene una farmacocinética no lineal. Las concentraciones séricas de fármaco no aumentan de forma proporcional al incremento de la dosis, debido a la limitada capacidad de las enzimas hepáticas encargadas del metabolismo (figura 1).

Farmacocinética no lineal vs. lineal

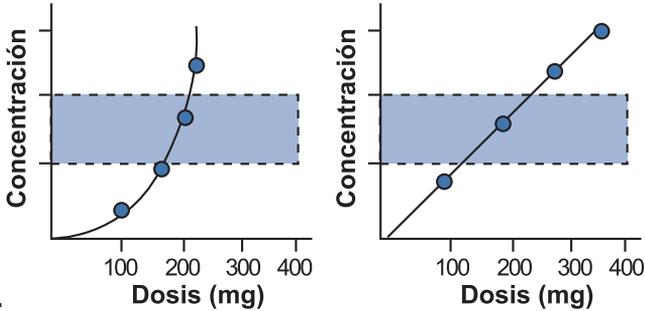


Figura 1.

Volumen de distribución (Vd)

$$Vd = 0,7 \text{ l/kg (adultos)}$$

La fenitoína se distribuye en la grasa y por este motivo los obesos (cuyo peso actual [PA] > 30% del peso ideal [PI]) tienen Vd mayores. En este grupo se debe utilizar la fórmula:

$$\text{Peso}_{\text{obesos}}: PI + 1,33 \cdot (PA - PI)$$

Ejemplo: un paciente obeso de 150 kg y con un peso ideal de 70 kg tiene un Vd:

$$0,7 \text{ l/kg} \cdot (70 \text{ kg} + 1,33 \cdot [150 \text{ kg} - 70 \text{ kg}]) = 123 \text{ l}$$

V_{máx} y K_m

Los valores de V_{máx} y K_m varían según las poblaciones. En la tabla I se proporcionan unos valores orientativos.

TABLA I

Población	V _{máx} (mg/kg/d)	K _m (mg/l)
Adultos 18-59 años	7,0 ± 3,0	4,3 ± 3,5
Geriátricos >59 años	7,0 ± 3,0	5,8 ± 2,3
Niños 6 meses-4 años	14 ± 4,2	6,6 ± 4,2
Niños 7-16 años	10,1 ± 2,6	6,5 ± 3,0

Tomado de Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008.

C.5.2. Dosificación de la fenitoína

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento (D_m) en mg/d para alcanzar una C_{ss} deseada es:

$$D_m \cdot F \cdot S = \frac{V_{\text{máx}} \cdot C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

Las dosis teóricas de fenitoína en función de la población se describen en la tabla II.

TABLA II

Población	Dosis para alcanzar C_{ss} 10-15 mg/l
Adultos	4-6 mg/kg/d
Niños (6 meses a 16 años)	5-10 mg/kg/d
Neonatos	3-5 mg/kg/d

Dosis de carga

La dosis de carga (D_c) habitual es de 15-20 mg/kg.

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{V_d \cdot C_s}{S \cdot F}$$

donde: C_s , concentración sérica deseada; F, biodisponibilidad; S, factor sal; V_d , volumen de distribución.

Si el paciente tuviera una C_s previa se aplicaría la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{V_d \cdot (C_{\text{deseada}} - C_{\text{observada}})}{S \cdot F}$$

C.5.3. Monitorización de la fenitoína



Revise la presentación "*Actividad 5-Monitorización fenitoína*". Una revisión con casos farmacocinéticos.

Por su alta variabilidad intra e interindividual, en la monitorización de la fenitoína hay que ponderar las características individuales sobre las poblacionales.



Artículo recomendado

ABC of monitoring drug therapy. Phenytoin

Serie publicada por la revista British Medical Journal sobre monitorización de los fármacos en la década de 1990 pero que todavía sigue de actualidad. Informa de los puntos básicos para monitorizar la fenitoína (en inglés) (ALI).

A) Concentraciones séricas

Intervalo terapéutico

La C_s total se encuentra entre 10-20 mg/l (40-80 mmol/l). Concentraciones mayores suelen estar asociadas a efectos adversos como nistagmo (15-25 mg/l) o ataxia (a concentraciones de 25-40 mg/l), etc. Un 50% de los pacientes muestran una disminución de la frecuencia de convulsiones cuando la C_s es igual o mayor de 10 mg/l y un 90% cuando la $C_s \geq 15$ mg/l.

Es importante su unión a proteínas séricas, por ello en pacientes en los que esta unión puede estar alterada o presentan hipoalbuminemia es necesario determinar la fracción libre de fenitoína. La C_s de fenitoína libre debe mantenerse entre 1 y 2 mg/l (10% de la C_s total).

Correspondencia dosis-concentración

Es difícil de establecer, dada la farmacocinética no lineal de la fenitoína, lo que implica una amplia variabilidad de las concentraciones. En la tabla III se observa la distribución de las C_s de fenitoína en 100 pacientes ambulatorios tratados de forma crónica con 300 mg/día de fenitoína sódica. Se observa una elevada incidencia de concentraciones subterapéuticas y un 16% de concentraciones potencialmente tóxicas.

Esta variabilidad es multifactorial, desde factores fisiopatológicos hasta ambientales. Dentro de los factores farmacogenéticos, la presencia de diferentes isoformas enzimáticas del CYP2C9 y el CYP2C19, que intervienen en el metabolismo de la fenitoína, podrían alterar esta relación.

TABLA III

Concentraciones séricas de fenitoína (mg/l)	% Pacientes
0-5	27
5-10	30
10-20	29
20-30	10
>30	6

Consecución del estado estacionario

Cuando se monitoriza la fenitoína, lo primero que tenemos que valorar es si se ha alcanzado el estado estacionario (SS). El tiempo necesario para alcanzarlo ($t_{90\%}$) se puede calcular con la siguiente fórmula, donde primero debe normalizarse la dosis para un paciente de 70 kg.

Primer paso:

Normalización dosis a 70 kg:

$$\left[\frac{\text{mg / día}}{\text{kg (paciente)}} \right] \cdot 70 \text{ kg}$$

Segundo paso:

$$t_{90\%} = \frac{(115 + 35 \cdot C) \cdot C}{\text{Dosis} / \tau}$$

Si $t_{90\%} > t_{\text{ttor}}$, entonces no estamos en SS. La concentración no permanece estable y puede cambiar.

Tiempo de muestreo

Tras una dosis de carga intravenosa (i.v.): a las 2 horas de finalizar la infusión.

Tras la dosis de mantenimiento por vía oral (v.o.) o i.v.: antes de la siguiente dosis (valle).

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

Hipoalbuminemia

La fenitoína se une en un 90% a la albúmina sérica (Alb). Esto provoca que, en casos de hipoalbuminemia, se tenga que corregir la concentración sérica obteniéndose una mayor concentración ajustada.

La corrección se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$C_{ajustada} = \frac{C_{observada}}{\left[0,9 \cdot \frac{Alb \text{ (g/dl)}}{4,4 \text{ g/dl}} + 0,1 \right]} = \frac{C_{observada}}{0,2 \cdot Alb + 0,1}$$

donde: 4,4 g/dl es el valor normal de la albúmina sérica; 0,1 es la fracción libre y 0,9 la unida a albúmina.



Revise la presentación "*Actividad 5-Caso fenitoína hipoalbuminemia*", donde se describe el ajuste de la concentración sérica de fenitoína en un paciente con hipoalbuminemia.

Insuficiencia renal

Cuando el $Cl_{cr} < 25$ ml/min, se ha de ajustar la C_s con la siguiente fórmula:

$$C_{ajustada} = \frac{C_{observada}}{\left[0,9 \cdot 0,48 \cdot \frac{Alb \text{ (g/dl)}}{4,4 \text{ g/dl}} \right] + 0,1}$$



Revise la presentación "*Actividad 5-Caso fenitoína insuficiencia renal*", donde se describe el manejo de la fenitoína en dos pacientes con insuficiencia renal aplicando la fórmula anterior.

Otras enfermedades/condiciones

Se han descrito cambios en las C_s en casos de insuficiencia hepática, obesidad, malabsorción, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), embarazo y enfermos críticos.

C) Interacciones de la fenitoína



Revise la presentación "*Actividad 4-Interacciones de la fenitoína*". Se describen las principales interacciones entre la fenitoína con otros antiepilépticos.

La fenitoína interacciona con muchos fármacos y es conveniente revisar el tratamiento concomitante cuando se interpreta la concentración sérica del paciente. Es importante tenerlo en cuenta cuando se inician o retiran otros antiepilépticos, ya que pueden cambiar las concentraciones. Una breve guía puede observarse en la tabla V de la actividad 4.



Revise los documentos de Patsalos "Clinically important drug interactions between antiepileptic drugs and other drugs" (*Lancet Neurology*, 2003; 2: 473-81) y "Clinically important drug interactions in epilepsy" (*Lancet Neurology*, 2003; 2: 347-56), donde se describen las interacciones más importantes de la fenitoína.

D) Candidatos a monitorización

Se recomienda monitorizar las C_s en las siguientes situaciones:

- Titulación inicial de la dosis: se recomienda obtener la primera muestra a los 3-4 días del inicio del régimen de mantenimiento con objeto de asegurar que las C_s no son demasiado altas o bajas durante un período prolongado hasta que se alcance el SS. Posteriormente se deben obtener otra/s C_s cuando se alcance el estado estacionario.
- Cambios de dosis, vía de administración o forma farmacéutica: obtener una C_s a los 3-4 días del cambio de dosis y posteriormente otra/s C_s cuando se alcance el estado estacionario.
- Tratamientos crónicos: se recomienda una C_s cada 6 meses si el paciente permanece estable.
- Aparición de efectos secundarios: la ataxia y la alteración de la función motora aparecen a $C_s > 20$ mg/l.
- Ineficacia del tratamiento: brote convulsivo.
- Interacciones.
- Enfermedades concomitantes.

C.5.4. Individualización posológica



Revise la presentación "Actividad 5-Métodos de dosificación de la fenitoína", donde se presentan varios casos farmacocinéticos.

En la tabla IV se resumen los métodos cuando se disponen una o más concentraciones séricas. Una revisión completa puede encontrarla en el capítulo de la fenitoína correspondiente del manual de Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*.

TABLA IV

Con una sola concentración sérica en SS	Con dos concentraciones séricas en SS
a. Método de dosificación empírica b. Método pseudolineal c. Método de Graves-Cloyd d. Método de Vozeh-Sheiner o de los orbitales e. Nomograma de Martin f. Nomograma de Richens g. Nomograma de Rambeck	a. Método de Mullen b. Método de Ludden

SS, estado estacionario.

Describimos a continuación algunos de estos métodos:

Método de dosificación empírica: Véase la tabla V.

TABLA V

Concentración séricas	Incremento en la dosis
<7	100 mg/d o más
7-12	50-100 mg/d
>12	50 mg/d

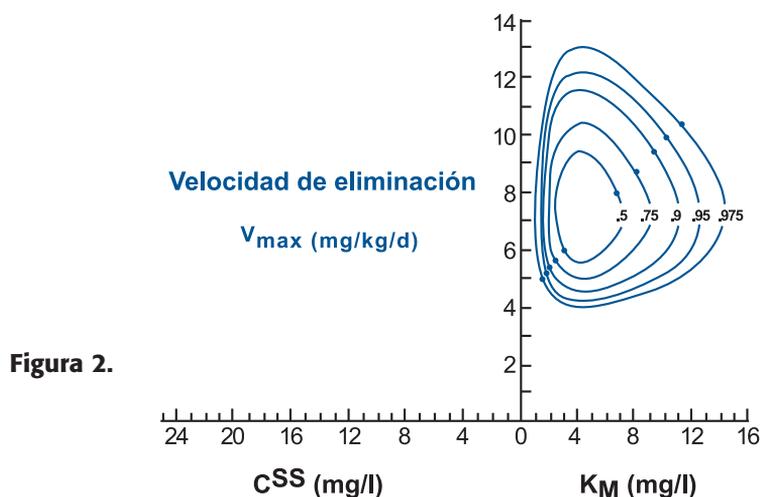
Método de Graves-Cloyd:

$$\text{Nueva dosis} = \left[\frac{\text{Dosis}_{\text{antigua}}}{C_{SS \text{ antigua}}} \right] \cdot C_{SS \text{ nueva}}^{0,199} \cdot C_{SS \text{ antigua}}^{0,804}$$

Método de Vozeh-Sheiner o de los orbitales:

Para su cálculo se realiza el siguiente procedimiento:

- Calcular la dosis del paciente en mg/kg/día de fenitoína ácida. Marcar el resultado en el eje de ordenadas (V_{máx}) de la figura 2.
- Marcar la concentración sérica obtenida en el eje izquierdo de abscisas (C_{ss}).
- Trazar una línea que una ambos puntos, prolongándola hasta el final de las órbitas.
- Seleccionar la órbita más interior por donde corta la línea. Obtener el punto medio de la recta dentro de la órbita.



- Desde el punto medio trazar una línea paralela al eje de ordenadas, y el punto de corte con el eje de abscisas es el valor de la K_M . Si desde el punto medio trazamos la línea paralela al eje de abscisas obtenemos la V_{max} en el punto de corte de la ordenada.
- Trazar nuevamente desde el punto medio una recta que una con la concentración deseada, y el punto de corte con la ordenada es la dosis recomendada.

Método de Mullen

Es similar al de Vozeh-Sheiner pero sin las órbitas.

Método de Ludden

En el eje de ordenadas se representa la dosis/día (mg de fenitoína ácida) y en el de abscisas el aclaramiento (Cl):

$$Cl = \text{Dosis}/C_{ss} \text{ (l/d)}$$

La pendiente de la recta es la K_M , y la intersección con el eje de ordenadas la V_{max} . Conocidos ambos parámetros se puede calcular la dosis de mantenimiento para alcanzar la concentración deseada.



Revise el artículo de Murphy "Clinical utility of six methods of predicting phenytoin doses and plasma concentrations" (*Am J Hosp Pharm*, 1981; 38: 348-54) con objeto de conocer las ventajas y limitaciones de los métodos más utilizados.

C.5.5. Informe farmacocinético

Describir la C_s observada y establecer si está dentro o fuera del intervalo terapéutico. La fenitoína es uno de los fármacos con mayor número de determinaciones por debajo del intervalo. Si se dispone de albúmina sérica ha de determinarse la concentración ajustada con la fórmula anterior.

Debe valorarse especialmente si la concentración sérica obtenida ha alcanzado el estado estacionario. Aquí no se puede aplicar la norma de multiplicar por cinco el valor de la semivida de eliminación, sino que se recomienda la fórmula del T_{90} . Aún así, es conveniente obtener varias C_s para comprobar si se ha alcanzado la concentración estable. También debe comprobarse que la muestra se ha obtenido inmediatamente antes de administrarse la siguiente dosis.

Para la recomendación posológica se debe recordar que su farmacocinética es dosis dependiente, y que los incrementos de dosis deben ser cuidadosamente ajustados. Si el paciente ha llevado un régimen de dosificación complejo es conveniente utilizar el programa PKS. Si la muestra se ha obtenido en el SS puede utilizarse el método de los orbitales.

Finalmente, ha de indicarse en el informe si existe algún factor que pueda alterar las C_s , como por ejemplo la presencia de interacciones, hipoalbuminemia, insuficiencia hepática, etc.

E.5. ENTRENAMIENTO



TD es un varón de 75 kg y 50 años con convulsiones parciales simples y que requiere tratamiento oral con fenitoína. Las funciones renal y hepática son normales. Sugiera una dosis inicial de fenitoína con objeto de alcanzar una concentración en el estado estacionario de 12 mg/l. $V_{m\acute{a}x} = 7$ mg/kg/d; $K_m = 4$ mg/l (Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 503). Realice el mismo cálculo si requiriera tratamiento iv con fenitoína (Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 504). Vuelva a calcularlo utilizando la dosis por kg de peso bibliográfica (Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 506).



Casos con hoja de cálculo (casos_fenitoina_unica_concentracion.xls) cuando se tiene una sola concentración sérica. Introduzca en la hoja de cálculo los dos casos que se detallan a continuación. Se utiliza el método de Graves-Cloyd y el de los orbitales:

- RJ es un paciente de 37 años, varón, de 70 kg de peso que ha estado recibiendo 300 mg de fenitoína sódica durante varios meses. Ha notado una disminución de la frecuencia de las convulsiones, pero todavía tiene una crisis por semana. No tiene síntomas relacionados con concentraciones altas de fenitoína, su albúmina sérica y creatinina son normales, así como las pruebas hepáticas.

No recibe otras medicaciones. Se obtiene una C_s de 8 mg/l. ¿Qué dosis de mantenimiento habría que administrar para alcanzar una concentración en estado estacionario de 15 mg/l?

- TD es un varón de 50 años, de 75 kg de peso y 170 cm de altura, con convulsiones parciales simples que requiere terapia con fenitoína. Las funciones renal y hepática son normales. Lleva tomando 400 mg diarios de fenitoína sódica desde hace un mes y su concentración en el estado estacionario es de 6,2 mg/l. El paciente es cumplidor con su tratamiento. Sugiera una dosis de fenitoína para alcanzar una concentración dentro del intervalo terapéutico.



Casos con hoja de cálculo cuando se dispone de dos concentraciones en el estado estacionario (casos_fenitoina_dos_concentraciones.xls). Introduzca en la hoja de cálculo los dos casos que se detallan a continuación. Se utiliza el método de Ludden y el de Mullen.

- TD es un varón de 50 años, 75 kg de peso y 175 cm de altura, en tratamiento con fenitoína oral. Las funciones renal y hepáticas son normales. Estaba en tratamiento con 400 mg/d de fenitoína sódica durante un mes, y su concentración en el estado estacionario fue de 6 mg/l. Se aumentó la dosis a 500 mg durante otro mes y la concentración subió a 22 mg/l, presentando nistagmus. El paciente fue cumplidor con el tratamiento. Sugiera una dosis de fenitoína que esté dentro del intervalo terapéutico. (Solución: Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2008. p. 515).
- GF es una mujer de 25 años, de 55 kg de peso, en tratamiento con fenitoína oral. Con la dosis de 300 mg se obtuvo una concentración en estado estacionario de 10,7 mg/l. Al aumentar a 350 mg se obtuvo al mes una concentración de 15,8 mg/l. Recomiende un régimen de dosificación que alcance una concentración que se encuentre en el límite superior del intervalo terapéutico. (Solución: Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2008. p. 516).



Introduzca el caso clínico de fenitoína, que se encuentra en la carpeta correspondiente, en el PKS (Caso_clinico_fenitoina_pks.pdf).



Introduzca el caso clínico de intoxicación por fenitoína, que se encuentra en la carpeta correspondiente, en el PKS (Caso_clinico_itx_fenitoina.pdf).

H.5. HABILIDADES

Método de evaluación: consecución de puntuación a evaluar por el tutor.

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.5.1. Farmacocinética de la fenitoína



Prepare una sesión sobre la farmacocinética de la fenitoína en un grupo poblacional especial, por ejemplo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, quemados, prematuros, hemodiálisis, pacientes críticos, etc. (1 punto).

Realice o revise el procedimiento normalizado de trabajo (PNT) de monitorización de la fenitoína en el adulto u otro grupo poblacional que le indicará su tutor (2 puntos).

H.5.2. Dosificación de la fenitoína

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de fenitoína que llevan los pacientes que monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).

Puede utilizar la hoja de cálculo, un nomograma o métodos gráficos de dosificación.

H.5.3. Monitorización de la fenitoína

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización según el procedimiento establecido en el hospital y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

Prepare una lista de medicamentos que interactúan con la fenitoína con su recomendación específica. Seleccione las interacciones graves (1 punto).

H.5.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones séricas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados durante su rotación por la Unidad de Farmacocinética (2 puntos).

H.5.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

N.º	Nivel básico	Nivel avanzado	
Informes	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 6]

MONITORIZACIÓN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

C.6. CONOCIMIENTOS

C.6.1. Farmacocinética/Farmacodinamia de los aminoglucósidos

A) *Eficacia*

La eficacia de los aminoglucósidos depende fundamentalmente de tres factores: la actividad bactericida concentración dependiente, el efecto postantibiótico y la resistencia adaptativa.

- **Actividad bactericida concentración dependiente:** se trata de un fenómeno de proporcionalidad entre la concentración del fármaco a la que son expuestos los microorganismos y la tasa a la que estos son eliminados. La respuesta clínica al aminoglucósido está estrechamente relacionada con el cociente entre la concentración máxima y la concentración mínima inhibitoria (CMI). Aquellos regímenes que proporcionan concentraciones séricas mayores de 10 veces la CMI se han asociado con mayor probabilidad de éxito terapéutico.
- **Efecto postantibiótico (EPA):** se define como la inhibición que se produce del crecimiento bacteriano un tiempo después de que la concentración del aminoglucósido se encuentre por debajo de la CMI. La duración del EPA varía con la concentración, con el tipo de microorganismo, el tipo de antimicrobiano, la duración de la exposición y las combinaciones de antimicrobianos. Los EPA de gentamicina para *Pseudomonas aeruginosa* están entre 2-8 horas in vivo. A efectos prácticos de monitorización, y dado que no se puede calcular de rutina, podemos establecer un EPA de 0,5-8 h horas para los aminoglucósidos.

B) *Distribución*

Los aminoglucósidos, por su naturaleza polar, se distribuyen principalmente en fluidos extracelulares como plasma, líquido sinovial, peritoneal, pleural, ascítico, pericárdico, y más lentamente a bilis, heces, próstata y líquido amniótico, así como a tejidos bien

perfundidos como riñón, hígado y pulmones. No alcanzan concentraciones efectivas en el fluido cerebrospinal. En presencia de inflamación, la penetración es mejor, pero las concentraciones son relativamente bajas (menores de un 25% de las C_s).

Los aminoglucósidos no se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (<30%).

El volumen de distribución aparente de los aminoglucósidos se muestra en la tabla I:

TABLA I

Grupo poblacional	Vd (l/kg) (media ± DE)
Neonatos	0,45 ± 0,10
Lactantes	0,40 ± 0,10
Niños	0,35 ± 0,15
Adolescentes	0,30 ± 0,10
Adultos y geriátricos	0,30 ± 0,13
Pacientes críticos y traumatológicos	0,40 ± 0,18

Tomado de Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008.

En obesos se utiliza el peso ajustado (Padj), que es el peso ideal (PI) más el 40% del sobrepeso (que se calcula restando el peso actual [PA] del ideal).

$$Padj = PI + 0,4 \cdot (PA - PI)$$

En los casos de peso normal y bajo peso debe usarse el peso actual.

Factores que aumentan el volumen de distribución:

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Peritonitis
- Ascitis
- Quemados (fase inicial)
- Fibrosis quística

C) Eliminación

Los aminoglucósidos se eliminan por filtración glomerular.

Constante de eliminación (K_e)

Hay dos formas de cálculo:

Mediante la fórmula:

$$K_e = Cl / Vd$$

$$Cl \text{ (l/h)} = Cl_{cr} \text{ (l/h)}$$

$$Cl_{cr} \text{ (l/h)} = Cl_{cr} \text{ (ml/min)} \cdot 0,06$$

La K_e para gentamicina y amikacina puede también calcularse con la fórmula:

$$K_e = (0,00285 \cdot Cl_{cr}) + 0,015$$

De forma alternativa, también puede utilizarse otra fórmula similar:

$$K_e = (0,003 \cdot Cl_{cr}) + 0,01$$

El aclaramiento puede consultarse en la tabla II.

TABLA II

Población	Cl (l/h/kg) media ± DE
Neonatos	0,05 ± 0,01
Lactantes	0,10 ± 0,05
Niños	0,13 ± 0,03
Adolescentes	0,11 ± 0,03
Adultos	0,08 ± 0,03
Geriátricos	0,06 ± 0,03

Tomado de Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008.

En caso de obesos se ha de utilizar el Pad_j , como se ha comentado anteriormente.

C.6.2. Dosificación de los aminoglucósidos

Los aminoglucósidos se pueden dosificar utilizando dos métodos:

- **Método de dosificación múltiple diaria (DMD):** es el método tradicional de administración (habitualmente cada 8-12 horas). Indicado en las siguientes situaciones:
 - Pacientes con >20% superficie corporal quemada.

- Embarazo.
 - Endocarditis por *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Para las endocarditis por estreptococos se recomienda la DAI (Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología).
 - Fibrosis quística. No hay consenso sobre el modo de administración.
 - Profilaxis quirúrgica.
 - Enfermedad hepática (ascitis).
 - Enfermedad renal grave ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) Debido a la alteración de la función renal, en estos pacientes es complicado ajustar la pauta en dosis múltiple y debe pasarse a DAI o incluso más amplia.
 - Neutropenia.
- Método de dosificación con ampliación del intervalo (DAI): indicado para el resto de situaciones.

Para el cálculo de la dosis, y en el caso de que no dispongamos del dato de $C_{5\alpha}$, podemos utilizar tres aproximaciones, como se muestra en la tabla III:

TABLA III

Bibliográfica	Dosificación por peso
Nomogramas	DMD: Sarubbi-Hull, Chan DAI: Sanford, Hartford
Farmacocinética	Dosificación farmacocinética

A) Dosificación bibliográfica

- Gentamicina/Tobramicina:
 - DMD: 1,5 mg/kg/8 h.
 - DAI: 5 mg/kg/24 h.
- Amikacina:
 - Dosis múltiple diaria (DMD) en adultos: 15 mg/kg/día dividida en dos dosis. Se puede aumentar a 22,5 mg/kg/día dividida en tres dosis en infecciones graves. Dosis máxima: 1,5 g día hasta un máximo de 10 días.
 - DMD en niños y neonatos: 15 mg/kg/día dividida en dos dosis.
 - DAI: 15 mg/kg/24 h.

B) Nomogramas

- Nomograma de Sarubbi-Hull.
- Nomograma de Sanford para DAI de aminoglucósidos (véase la tabla IV).

TABLA IV

Cl _{cr} (ml/min)	Gentamicina		Amikacina	
	Dosis (mg/kg)	Intervalo (h)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (h)
> 80	5,1	24	15	24
60-80	4	24	12	24
40-60	3,5	24	7,5	24
30-40	2,5	24	4	24
20-30	4	48	7,5	48
10-20	3	48	4	48
<10	2	48	3	48



Revise el procedimiento "*Nomograma de Sarubbi-Hull para aminoglucósidos*". En él se explica cómo se realiza el cálculo de la dosis de inicio (carga) y de mantenimiento. En internet se puede encontrar en: <http://www.rxkinetics.com/glossary/sarrubi.html>

• Nomograma de Hartford.



Revise la breve presentación "*Actividad 6-Nomograma de Hartford*". Utilizada en la dosis con ampliación del intervalo (DAI).

• Dosificación en neonatos (véase la tabla V).

TABLA V

Edad gestacional	Dosificación
<30 semanas	5 mg/kg/48 h
30-34 semanas	4 mg/kg/36 h
>34 semanas	4 mg/kg/24 h



Una amplia revisión de los estudios farmacocinéticos de aminoglucósidos en neonatos, cuya lectura recomendamos: Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ, "Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates". *Clin Pharmacokinet*, 2009; 48: 71-88.

C) Dosificación farmacocinética

- Se estima el aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$Cl_{cr \text{ varón}} = \left[\frac{(140 - \text{Edad}) \cdot \text{Peso}}{72 \cdot Cr_s} \right]$$

$$Cl_{cr \text{ mujer}} = Cl_{cr \text{ varón}} \cdot 0,85$$

En caso de obesos, puede utilizarse la fórmula de Salazar-Corcoran (ver actividad 2).

- Se estima la constante de eliminación K_e y la semivida $T_{1/2}$.

$$K_e = 0,00293 \cdot Cl_{cr} + 0,014 \quad T_{1/2} = 0,693/K_e$$

- Se calcula el V_d . Se multiplica el valor poblacional por el peso:

$$V_d = 0,26 \text{ l/kg} \cdot \text{Peso}$$

- Se escogen las concentraciones deseadas en el estado estacionario $C_{\text{máx}}^{ss}$ y $C_{\text{mín}}^{ss}$. Por ejemplo, 8 mg/l y 1 mg/l respectivamente.
- Se utilizan las ecuaciones de la infusión intermitente, calculándose el intervalo y la dosis que se va a administrar:

$$\tau = \frac{\ln C_{\text{máx}}^{ss} - \ln C_{\text{mín}}^{ss}}{k_e} + t'$$

$$k_0 = C_{\text{máx}}^{ss} K_e \cdot V_d \cdot \left[\frac{(1 - e^{-k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e t'})} \right]$$

C.6.3. Monitorización



Revise la presentación "Actividad 6-Monitorización de los aminoglucósidos".



"Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26: 230-9 (ALI). Un documento de consenso de obligada lectura.

A) Concentraciones séricas

En la monitorización de los aminoglucósidos nos podemos encontrar con varios tipos de C_s :

- Concentración pico (C_{pico}): es la obtenida media hora después de acabada la infusión (una hora desde el inicio de la infusión).
- Concentración valle (C_{valle}): es la obtenida en los 15 minutos previos a la administración de la siguiente dosis.
- Concentración en el punto intermedio (C_{inter}): es la obtenida en mitad del intervalo entre las 6 y las 14 horas tras la infusión.
- En nefrología se suele utilizar también la concentración prediálisis (C_{pred}), obtenida inmediatamente antes de la diálisis.

Intervalo terapéutico

Depende del tipo de infección y de la forma de dosificación. Además, siempre hay que tener presente las CMI porque en muchos centros ya son de 1 y 2 mg/l y por ello, las dosis convencionales son ineficaces, sobre todo si hay que buscar penetración en tejido pulmonar en caso de neumonías. Incluso con CMI de 0,5 mg/l la C_{max} en neumonía debe superar los 7 mg/l medida en plasma para el caso de gentamicina y tobramicina.

- Concentraciones pico (véase la tabla VI).

TABLA VI

Gravedad	Tipo de infección	Concentración objetivo gentamicina, tobramicina, netilmicina (mg/l)		Concentración objetivo amikacina (mg/l)	
		DMD	DAI	DMD	DAI
Graves	Neumonía gramnegativos, shock séptico, CMI altas	8-10	20-24	25-30	50-60
Moderadas	Intraabdominal, pélvica, heridas, osteomielitis, pielonefritis	6-8	16-20	20-25	40-50

DMD: Dosis múltiple diaria; DAI: Dosis con ampliación del intervalo.

Concentraciones valle (véase la tabla VII).

TABLA VII

Gravedad	Tipo de infección	Concentración objetivo gentamicina, tobramicina, netilmicina (mg/l)		Concentración objetivo amikacina (mg/l)	
		DMD	DAI	DMD	DAI
Graves	Neumonía gramnegativos, shock séptico, CMI altas	1-2	<1	4-8	<1
Moderadas	Intraabdominal, pélvica, heridas, osteomielitis, pielonefritis	0,5-1		1-4	

Correspondencia dosis-concentración

Su conocimiento tiene interés cuando observamos ocasionalmente unos valores de C_s que se alejan de la normalidad y cabe preguntarse si la cifra es verdadera o ha habido algún problema en la administración o extracción (error de medicación). Introduciendo las fórmulas de la C_{pico} y la C_{valle} en hojas de cálculo podemos realizar estimaciones de las concentraciones alcanzadas.

$$C_{pico} = \frac{K_0}{K_e \cdot V_d} \left[\frac{1 - e^{-K_e \cdot t'}}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right] \quad C_{valle} = \frac{K_0}{K_e \cdot V_d} \left[\frac{1 - e^{-K_e \cdot t'}}{1 - e^{-K_e \cdot \tau}} \right] \cdot e^{-[k_e \cdot (\tau - t')]}$$

Obviamente, se trata de una aproximación y su interpretación se ha de realizar con cautela.

Consecución del estado estacionario

Debido a la corta $T_{1/2}$ de los aminoglucósidos (2-3 h en pacientes con función renal normal), dicho estado estacionario se obtiene en las primeras 12-24 h (véase la tabla VIII).

Tiempo de muestreo

- DMD: extraer la C_{valle} justo antes de la siguiente dosis. Extraer la C_{pico} 1 hora tras el inicio de la infusión.
- DAI: extraer la C_{inter} entre las 6 y 14 horas tras la administración.

TABLA VIII

	Semivida de eliminación	Tiempo para alcanzar el estado estacionario
Neonatos	6 ± 2 h	20-40 h
Lactantes	4 ± 1 h	15-25 h
Niños	$1,5 \pm 1$ h	3-12 h
Adultos	2 ± 1 h	5-15 h
Geriátricos	4 ± 2 h	10-30 h
Insuficiencia renal	40-60 h	8-12 días

Tomado de Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. AHSP. 2008.

Si el paciente recibe conjuntamente aminoglucósidos y betalactámicos, debido a la interacción fisicoquímica entre ambos antibióticos, es recomendable el envío de la muestra de forma inmediata al laboratorio para la determinación de las concentraciones del aminoglucósido.

No utilizar tubos de heparina para la extracción de las muestras.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética (tabla IX)

TABLA IX

Enfermedad	Aclaramiento	Volumen de distribución	Comentarios
Ascitis		↑	Incremento de hasta un 25%
Cirrosis	↑	↓	Incremento 40%. Disminución 40%
<i>Ductus arteriosus</i>	↓	↑	Disminución 11%. Incremento 13%
Fibrosis quística	↑	↓	Se recomiendan dosis mayores a las habituales
Insuficiencia renal	↓		
Obesidad		↑	No es un incremento proporcional
Paciente crítico	↑	↑	Incremento Vd 25-50%
Pancreatitis		↑	Incremento 25%
Postparto		↑	
Prematuridad	↓		
Quemados	↑	↑	En la fase inicial, los grandes quemados presentan un aumento del Vd, que progresivamente se va reduciendo

C) Interacciones de los aminoglucósidos

- Combinación con nefrotóxicos (vancomicina, anfotericina B, pentamidina, cisplatino, aciclovir, colistina, furosemida, etc.): aumento del riesgo de neurotoxicidad.
- Combinación con bloqueantes neuromusculares: aumento del riesgo de toxicidad neuromuscular.

D) Selección de pacientes candidatos a monitorización

Las indicaciones de la monitorización de concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden verse en la tabla X.

TABLA X

Alteraciones de la distribución	Alteraciones de la eliminación
Quemados Obesidad (>30% peso ideal) Fibrosis quística Ascitis Sobrecarga de fluidos Técnicas dialíticas	$Cl_{cr} < 60$ ml/min Pacientes ancianos > 65 años Combinación con nefrotóxicos (vancomicina, anfotericina B) Duración del tratamiento > 10 días Neonatos prematuros

C.6.4. Individualización posológica

Podemos utilizar tres aproximaciones, como se muestra en la tabla XI.

TABLA XI

Farmacocinética	Método lineal Método de Sawchuck-Zaske Método del AUC
Nomogramas	Hartford (dosificación ampliación intervalo-1 concentración) o Barnes-Jewis o Sanford
Informática	Método bayesiano

A) Método lineal

$$Dosis_{nueva} = \frac{C_{SS_{nueva}}}{C_{SS_{anterior}}} \cdot Dosis_{anterior}$$

B) Método de Sawchuck-Zaske

Ensaye estimando dosis con la “calculadora de Sawchuck-Zaske” incluida en la carpeta correspondiente.

C) Método bayesiano

Se utiliza el programa informático PKS.

C.6.5. Informe farmacocinético

La comunicación de resultados debe realizarse de forma escrita, preferentemente utilizando el propio impreso de petición de monitorización de la C_s . En el caso de disponer de intranet en el hospital o de prescripción electrónica, estos pueden ser buenos medios para comunicar los resultados.

En el informe sería necesario destacar los siguientes aspectos:

- Concentraciones séricas obtenidas y su relación con el intervalo terapéutico. Ejemplo: concentración de gentamicina de 1,5 mg/l obtenida inmediatamente antes de la dosis siguiente. Si la concentración es demasiado alta:
 - Comprobar el momento de extracción de la muestra respecto a la hora de administración de la dosis. Algunas concentraciones valle no son verdaderas por un adelanto en el momento de la extracción. Algunas concentraciones pico se extraen demasiado pronto tras la administración del aminoglucósido (por ejemplo, al finalizar la infusión) y, en consecuencia, la C_s aparecerá más elevada.
 - Verificar el lugar donde se extrajo la muestra. A veces se obtienen C_s falsamente altas de muestras extraídas de la misma vía de perfusión por donde fue administrado el antibiótico.
 - Valorar la función renal del paciente. Una disminución del Cl_{cr} puede originar C_s elevadas.
- Determinar si la concentración está dentro del intervalo terapéutico en función de la situación clínica del paciente (tipo de infección) y el tipo de dosificación (DAI o DMD).
- Recomendación posológica: es aconsejable individualizar la posología utilizando métodos bayesianos que combinan la información del paciente con la de la población semejante al tipo de paciente monitorizado. Si la C_s es muy elevada se propondrá retrasar la administración hasta que se alcance el intervalo terapéuti-

co. Por el contrario, si la C_s es muy baja se recomendará acortar el inicio de la nueva pauta posológica. Debe indicarse el momento de inicio de la nueva pauta recomendada o el tiempo que debe mantenerse el tratamiento suspendido.

- Posteriores tomas de muestra: en el informe se debe especificar la necesidad de realizar nuevos controles de las concentraciones séricas de aminoglucósidos. En general, cuando las C_s se encuentran dentro del intervalo terapéutico se recomienda una nueva extracción en cuatro días. En pacientes en los que se realizan modificaciones posológicas, conviene extraer muestras de sangre en las 24-48 h posteriores a la modificación de la dosis, una vez alcanzado de nuevo el equilibrio estacionario. No obstante, el principal criterio para establecer la necesidad de nuevas determinaciones es la situación clínica del paciente.
- Necesidad de control de la función renal.

E.6. ENTRENAMIENTO

Este apartado es fundamental para consolidar los conocimientos y adquirir habilidades para monitorizar a los pacientes. Este apartado no está sujeto a evaluación por el tutor.

E.6.1. Monitorización de aminoglucósidos



Entre en la web del Nottingham University Hospital y utilice el programa "Once daily Gentamicin adults dose calculator". Calcule la dosis diaria de un varón de 50 años y 70 kg de peso con una neumonía por gram negativos. Su creatinina sérica fue 0,9 mg/dl y ha permanecido estable durante los cinco últimos días desde el ingreso. Calcule una dosis de gentamicina para este paciente utilizando la dosificación extendida.



Entre en la web de Global Rph.com y utilice la calculadora "Aminoglycoside: Vancomycin dosing". Calcule un régimen de dosificación para gentamicina y otro para amikacina en un paciente varón de 59 años, 76 kg de peso, 178 cm de altura Cr_s : 1,2 mg/dl con diagnóstico de neumonía.



"Traditional Dosing of Aminoglycosides & Vancomycin Dosing For Adults". Busque la web (Marshall Pierce, PharmD) y maneje esta hoja de cálculo para dosificar la gentamicina o amikacina en un paciente hipotético.

E.6.2. Dosificación de los aminoglucósidos

Resuelva los siguientes casos:



JM es un varón de 50 años, de 70 kg de peso y 175 cm de altura, con una neumonía por gram negativos. Su creatinina es 0,9 mg/dl y ha permanecido esta-

ble durante los últimos cinco días desde el ingreso. Calcule la dosis de gentamicina para este paciente utilizando el método de dosificación convencional.

- Realice el cálculo mediante el método de dosificación farmacocinética.
- Realice también el cálculo con el nomograma de Sarubbi-Hull.

Solución: 1. 170 mg/8 h i.v. (Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*; 2008, p. 113).
2. 125 mg/8 h i.v. (Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*; 2008, p. 126).



JM es un varón de 80 años, de 80 kg de peso y 170 cm de altura, con una endocarditis por *Streptococcus viridans*. Su creatinina sérica actual es 1,5 mg/dl y ha permanecido estable. Inicia tratamiento con gentamicina y ampicilina.

- Calcule una dosis para este paciente utilizando la dosis convencional por el método de dosificación farmacocinética.
- Realice el mismo cálculo por el nomograma de Sarubbi-Hull.

Solución: 1. 70 mg/12 h i.v. (Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*; 2008, p. 120). 2. 70 mg/12 h i.v. (Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*; 2008, p. 128).

E.6.3. Individualización posológica



Caso 1 del tutorial de PKS: Practique con el programa PKS el caso de Michael Daniel Abbott con número de historia 222-22-2222 que fue tratado con gentamicina, y donde se obtuvieron dos concentraciones de 1,1 y 7,2 mg/l.



Caso 2 del tutorial de PKS: Practique con el programa PKS el caso de Wendy Jane Lewis con número de historia 444-44-4444 que fue tratada con tobramicina, y donde se obtuvieron seis concentraciones séricas.



Caso 1 de gentamicina en neonatos: JNM. Edad gestacional: 37 semanas. Peso nacimiento: 2.670 kg. Sepsis neonatal. Dosis: 6,2 mg/12 horas desde hace tres días. Peso en el momento de la extracción: 2,510 kg. C_s 1 h postdosis 5,8 mg/l. C_s 12 h postdosis 1,4 mg/l. Realice el ajuste por el método de Sawchuck-Zaske con la calculadora de Excel.

- ¿Puede considerarse correcta la pauta de gentamicina?
- ¿Cuál es la semivida de eliminación de gentamicina de este neonato?
- Sugiera el intervalo de dosificación más adecuado y la posible nueva pauta de tratamiento.
- ¿Cuántas horas después de la última dosis iniciaría la nueva pauta?
- ¿Recomendaría un nuevo control de la C_s ?



Caso 2 de gentamicina en neonatos: ISA. Edad gestacional: 40 semanas. Peso nacimiento: 3,420 kg. Peso en el momento de la extracción: 3,300 kg. Sepsis neonatal. Dosis: 8,5 mg/12 horas desde hace tres días. C_s 1 h postdosis: 6,69 mg/l. C_s 12 h postdosis: 2,27 mg/l.

- Realice el ajuste por el método bayesiano con el programa PKS.
- ¿Considera correcta la pauta de gentamicina?
- ¿Cuál es la semivida de eliminación de gentamicina en este paciente?
- Sugiera una posible nueva pauta de dosificación.
- ¿Cuántas horas después de la última dosis iniciaría la nueva pauta?
- ¿Recomendaría un nuevo control de la C_s ? Indique cuándo.

H.6. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.6.1. Farmacocinética de los aminoglucósidos



Prepare una sesión sobre la farmacocinética de los aminoglucósidos en un grupo poblacional especial, por ejemplo, obesos, insuficiencia renal, quemados, prematuros, hemodiálisis, pacientes críticos, etc. (1 punto).

Realice o revise un PNT de monitorización de la gentamicina/amikacina en el adulto u otro grupo poblacional que le indicará su tutor (2 puntos).

H.6.2. Dosificación de los aminoglucósidos

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de aminoglucósido que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).

Puede utilizar una hoja de cálculo o el nomograma según el método de dosificación.

H.6.3. Monitorización de los aminoglucósidos

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización según el procedimiento establecido en el hospital y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

H.6.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones séricas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados durante su rotación por la sección de Farmacocinética (2 puntos).

H.6.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	
Gentamicina*	2	10	(2 puntos)
Amikacina	2	10	(2 puntos)

*O tobramicina o netilmicina, según la disponibilidad del hospital.

[ACTIVIDAD 7]

MONITORIZACIÓN DE LA VANCOMICINA

C.7. CONOCIMIENTOS

Es un antibiótico glucopeptídico bactericida que actúa preferentemente sobre bacterias Gram + (*Staphylococcus aureus* metilín resistente [SAMR], enterococos y estreptococos).



Revise el "*Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por Staphylococcus aureus resistente a la metilina*". Fue publicado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica en el año 2009. En este documento se revisa la importancia que tiene la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la optimización de la dosis de vancomicina.



Revise el documento "Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children" publicada en el *Clin Infect Dis*, 2011; 52: 1-36

C.7.1. Farmacocinética de la vancomicina



Revise la presentación "*Actividad 7-Farmacocinética de la vancomicina*", que se encuentra en la carpeta correspondiente.

Farmacodinamia/cinética

La vancomicina sigue una farmacodinamia tiempo-dependiente, es decir, su eficacia depende del tiempo en el que está por encima de la CMI del germen. Su farmacocinética es lineal y su eliminación es renal aproximadamente en un 90%, apareciendo inalterada en orina. Sigue un modelo bicompartimental. Sus semividas son las siguientes:

- Fase alfa: 0,5-1 h.
- Fase beta: 6-12 h.

AUC/CMI

El parámetro recomendado para la monitorización de la vancomicina es el AUC/CMI, cuyo valor debe ser superior a 345 mg · h/l, ya que este valor se ha relacionado con una mayor probabilidad de curación. Para calcular el AUC se puede utilizar la fórmula de Schentag:

$$AUC_{24} \text{ (mg} \cdot \text{h/l)} = \frac{D \text{ (mg/24 h)}}{[(Cl_{cr} \text{ (ml/min)} \cdot 0,79) + 15,4] \cdot 0,06}$$

Aclaramiento

La vía principal de eliminación de la vancomicina es por filtración glomerular en un 80-90%. De ahí su relación directa con el Cl_{cr} . El cálculo del aclaramiento de vancomicina puede realizarse con dos fórmulas:

- Fórmula de Moellering:

$$Cl \text{ (ml/min/kg)} = 0,695 \cdot Cl_{cr} \text{ (ml/min/kg)} + 0,05$$

- Fórmula de Matzke:

$$Cl \text{ (ml/min)} = 0,689 \cdot Cl_{cr} \text{ (ml/min)} + 3,66$$

Constante de eliminación K_e

$$K_e = 0,00083 \cdot Cl_{cr} \text{ (ml/min)} + 0,0044$$

Volumen de distribución

La media del volumen de distribución en adultos es:

$$V_d = 0,7 \text{ l/kg (0,5-1 l/kg)}$$

Se utiliza el peso actual, pero cuando se trata de obesos se utiliza el peso ideal.

- No obesos: 0,7 l/kg · PA
- Obesos (>30% PI): 0,7 l/kg · PI

La penetración en el pulmón es baja (ratio sangre/pulmón 6:1), por lo que se recomienda que la concentración mínima de vancomicina esté entre 15-20 mg/l en neu-

monías por SAMR. Lo mismo ocurre en el sistema nervioso central (SNC), por lo que en caso de meningitis se recomienda también este intervalo.

C.7.2. Dosificación de la vancomicina

En el capítulo correspondiente del libro de Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, hay una revisión sobre todos los métodos de dosificación de la vancomicina. Básicamente dividiremos los métodos en tres:

- Método convencional: establece la dosis en función del peso.
- Método con predictor: el más utilizado es el Cl_{cr} .
- Método farmacocinético: utiliza las ecuaciones farmacocinéticas.

A) Método convencional

- Adultos: 15 mg/kg/12 h i.v.
- Ancianos (>65 años): 10-15 mg/kg/12-24 h.

Dosificación en obesos

Los individuos obesos con creatinina sérica normal tienen incrementado el aclaramiento secundario a un aumento en la filtración glomerular y se dosifican mejor con el peso total. La razón es que tienen el riñón hipertrofiado, lo cual produce aclaramientos mayores. La dosificación debe basarse en el peso actual y ajustar la dosis según la C_s . El volumen de distribución no cambia con la obesidad. Algunos obesos mórbidos pueden requerir intervalos de ocho horas para mantener concentraciones terapéuticas.



Estudie la presentación "Actividad 7-Dosificación de la vancomicina".

B) Métodos con predictor: nomogramas

Son útiles para establecer la dosificación inicial. Para adultos se pueden utilizar varios nomogramas como el de Thomson, Nielsen, Moellering o Matzke.

Método de Thomson (2009)

Establece la dosificación en función del aclaramiento de creatinina con el objetivo de alcanzar concentraciones valle entre 10-15 mg/dl (tabla I). Obtiene un porcentaje del 87% en el ratio $AUC/CMI >400$.



Revise el artículo de Thomson AH, Staats CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM, "Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations". *J Antimicrob Chemother*, 2009; 63: 1050-7.

TABLA I

Cl_{cr} (ml/min)	Dosis (mg)	Intervalo (h)
<20	500	48
20-29	500	24
30-39	750	24
40-54	500	12
55-74	750	12
75-89	1.000	12
90-110	1.250	12
>110	1.500	12

Método de Nielsen

Dosis de vancomicina: $(15 \cdot Cl_{cr} + 150)$ mg/día

Método de Moellering

Dosis (mg/kg/h) = $0,626 \cdot Cl_{cr} + 0,05$

Diseñado para conseguir una C_{ss} media de 15 mg/l.

Método de Matzke

Diseñado para conseguir una C_{pico} de 30 mg/l y una C_{valle} de 7,5 mg/l.

Dosificación en neonatos

Neonatos a término (tabla II).

TABLA II

Peso	Edad postnatal	Dosificación
<2 kg	0-7 días	12,5 mg/kg/12 h
	8-28 días	15 mg/kg/12 h
>2 kg	0-7 días	18 mg/kg/12 h
	8-28 días	22 mg/kg/12 h

Neonatos prematuros (tabla III).

TABLA III

Edad postconcepcional	Peso	Dosificación
<27 semanas	<0,8 kg	18 mg/kg/36 h
27-30 semanas	0,8-1,2 kg	18 mg/kg/24 h
31-36 semanas	1,2-2 kg	18 mg/kg/18 h
>36 semanas	>2 kg	15 mg/kg/12 h

C) Método farmacocinético

Primero se calcula el CI de la vancomicina con la fórmula de Moellering o Matzke y el V_d multiplicando el peso por 0,7. Luego se calcula la K_e y la $T_{1/2}$, y posteriormente se escogen las concentraciones máximas y mínimas deseadas en el SS. Por último, se aplican las fórmulas descritas a continuación:

$$\tau = \frac{\ln C_{m\acute{a}x}^{ss} - \ln C_{m\acute{i}n}^{ss}}{K_e}$$

$$D_m = C_{m\acute{a}x}^{ss} \cdot V_d \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \tau})$$

Con ello calculamos el intervalo de dosificación, la dosis de mantenimiento y la dosis de carga (si fuera necesaria).

Dosificación en hemodiálisis

Con membranas de alto flujo se utiliza una dosis inicial de 1 g. Se continúa con dosis de 500-1.000 mg posthemodiálisis en función de las concentraciones prediálisis.

C.7.3. Monitorización de la vancomicina

A) Concentraciones séricas

Intervalo terapéutico

En la monitorización de la vancomicina podemos encontrarnos con diferentes concentraciones.

- Concentración valle: La C_{valle} es un marcador subrogado del AUC. Debe obtenerse en el SS justo antes de la siguiente dosis (tabla IV).

TABLA IV

C_{valle}	Indicaciones
10-15 mg/l	Bacteriemia, infección de tejidos blandos
15-20 mg/l	Endocarditis, neumonía hospitalaria, meningitis, osteomielitis

- Concentración pico: La C_{pico} solo se recomienda en caso de infecciones del SNC, endocarditis y osteomielitis cuando se utilizan dosis altas. No deben sobrepasarse nunca los 80 mg/l de vancomicina en suero (ni los 1.500 mg/dosis). En tales casos se recomienda extraer una hora después de finalizada la infusión de una hora. El intervalo recomendado es entre 30-40 mg/l.
- Concentración "plateau". Se utiliza en infusiones continuas. El intervalo terapéutico está entre 20-25 mg/l.
- Concentración prediálisis. En los pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda un intervalo de 5-20 mg/l.

Tiempo de muestreo

Muestreo: la estrategia de monitorización es medir solo las concentraciones valle, extracción de la muestra justo antes de administrar la siguiente dosis, primero la C_s en estado estacionario (3.^a-5.^a dosis), una C_s semanal o cada tres días si cambia la función renal o el paciente está en tratamiento con nefrotóxicos.

Algunos autores recomiendan monitorizar las concentraciones pico (una hora después de finalizada la infusión de una hora) en casos de endocarditis, osteomielitis e infecciones del SNC. El objetivo es asegurar concentraciones eficaces en lugares de difícil penetración tisular.



Revise el documento "Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists". *Am J Health-Syst Pharm*, 2009; 66: 82-98.



Revise el documento: "Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en la UCI". *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2009; 27: 105-15.

Consecución del estado estacionario (tabla V)

TABLA V

	Semivida eliminación $T_{1/2}$	Estado estacionario (SS)
Neonatos a término	6,7 h	34 h
Lactantes	4,1 h	20 h
Adultos ≥ 16 y < 65 años	$7,0 \pm 1,5$ h	28-43 h
Paciente geriátrico ≥ 65 años	$12,1 \pm 0,8$ h	57-65 h
Insuficiencia renal (Cl_{cr} 10-60 ml/min)	32 ± 19 h	2,7-10,6 días

Tomado de Murphy E, *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

- Insuficiencia renal: disminución del aclaramiento.
- Quemados: aumento del aclaramiento.
- Paciente crítico: aumento del volumen de distribución. Puede requerir aumentos de dosis (superiores a 30 mg/kg/día).
- Hemodiálisis: la vancomicina no se dializa con las membranas de bajo flujo utilizadas en hemodiálisis, como por ejemplo acetato de celulosa o cuprofano. Por el contrario, es eliminada de forma significativa por membranas de alto flujo (polisulfona, tiracetato de celulosa y polimetilmetacrilato).

C) Interacciones

Dado que no se metaboliza, presenta pocas interacciones. La asociación con aminoglicósidos, furosemida (en mayores de 60 años) y anfotericina B potencia la nefrotoxicidad.

La indometacina, utilizada en el *ductus arteriosus* del neonato, alarga el aclaramiento, por lo que es recomendable alargar el intervalo de administración.

D) Pacientes candidatos a monitorización

La monitorización está indicada en los tratamientos intravenosos de más de cuatro días de duración en los siguientes pacientes:

- Insuficiencia renal.
- Hemodiálisis.

- Paciente anciano con dosis convencional de 1 g/12 h i.v.
- Tratamiento con otros nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, aminoglucósidos, furosemida, indometacina, etc.).
- Obesidad >30% sobre el PI.
- Cambios en la función renal (aumento o disminución de 0,3 mg/dl en la creatinina).
- Neonatos prematuros.
- Quemados.
- Sospecha de infradosificación o toxicidad.

C.7.4. Individualización posológica

A) Método lineal

La farmacocinética de la vancomicina es lineal, dosis-dependiente, por lo que las concentraciones en el estado estacionario cambian de forma proporcional con la dosis. Para el ajuste posológico puede aplicarse el método lineal, que ajusta la dosis o el intervalo:

$$Dosis_{nueva} = \frac{C_{SS\ nueva}}{C_{SS\ anterior}} \cdot Dosis_{anterior}$$

El método de ajuste del intervalo de dosificación se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$\tau_{nueva} = \left(\frac{C_{SS\ anterior}}{C_{SS\ nueva}} \right) \cdot \tau_{anterior}$$

Los nuevos intervalos se redondean a 12, 18, 24, 36 y 48 horas.

B) Método del modelo monocompartimental

El procedimiento y las ecuaciones que se utilizan son las siguientes:

- Calculamos la constante de eliminación K_e y la semivida de eliminación $T_{1/2}$.
- Calculamos el volumen de distribución V_d .
- Seleccionamos las nuevas concentraciones pico y valle deseadas.
- Calculamos el nuevo intervalo de dosificación para alcanzar las concentraciones deseadas.
- Estimamos la nueva dosis para alcanzar las concentraciones deseadas.

C) Método bayesiano

Es el recomendado para el ajuste posológico. Se utiliza el programa PKS.

D) Individualización posológica en pacientes en hemodiálisis

Algoritmo de actuación en pacientes en hemodiálisis de alto flujo tres veces por semana (véase la tabla VI).

TABLA VI

Sesión	
1	Administrar 1.000 mg de vancomicina después de la hemodiálisis.
2	Administrar 500 mg de vancomicina después de la hemodiálisis.
3	Si la concentración de vancomicina prehemodiálisis es: >20 mg/l: omitir la siguiente dosis de vancomicina. 5-20 mg/l: administrar 500 mg después de la hemodiálisis. <5 mg/l: administrar 1.000 mg después de la sesión de hemodiálisis.
4	Administrar 500 mg de vancomicina después de la hemodiálisis (o 1.000 mg en función de la sesión 3).
5	Si la dosis fue omitida o cambiada en la sesión 3, determinar la concentración de vancomicina prehemodiálisis y seguir la dosificación de la sesión 3. Si la dosis no fue omitida ni cambiada, continuar con 500 mg.
6	Administrar 500 mg de vancomicina después de la hemodiálisis (o 1.000 mg en función de la sesión 5).
7	Determinar la concentración de vancomicina prehemodiálisis, interpretar la C_s y seguir la guía de dosificación de la sesión 3.
8	Administrar 500 mg de vancomicina después de la hemodiálisis (o 1.000 mg en función de la sesión 7).
9	Administrar 500 mg de vancomicina después de la hemodiálisis (o 1.000 mg en función de la sesión 7).

Tomado de Pai AB, Pai MB. A vancomycin dosing in high flux hemodialysis: A limited-sampling algorithm. *Am J Health-Syst Pharm*, 2004; 61: 1821-6.

C.7.5. Informe farmacocinético

Se ha de informar de lo siguiente:

- Si la C_s está dentro del intervalo terapéutico. Para ello es conveniente conocer el tipo de infección que sufre el paciente.

- Momento de la extracción. Se ha de conocer el momento en que se ha extraído la muestra en relación con el momento de la administración del antibiótico. Lo normal es que la C_s se haya extraído en el valle. Habitualmente se escoge la hora de entrada en el laboratorio.
- Consecución del estado estacionario: en el informe se ha de comunicar si la C_s se ha obtenido en estado estacionario. Para ello, se ha de conocer la semivida de eliminación y multiplicar por cinco para calcular el tiempo que alcanza el SS.
- Interacciones: se informa de otros fármacos que tome el paciente y que puedan afectar a las C_s de la vancomicina. Por ejemplo, aminoglucósidos o indometacina.
- Factores fisiopatológicos o comorbilidades que pueden afectar a la farmacocinética.
- Recomendación posológica: con el nuevo régimen posológico se han estimar las concentraciones que se espera alcanzar. En caso de C_s altas se ha de indicar si se requiere retrasar de forma provisional la dosis hasta alcanzar el intervalo terapéutico. Por el contrario, en caso de $C_s < 10$ mg/ml indicar si es necesario adelantar la dosis para evitar estar en C_s infraterapéuticas.

E.7. ENTRENAMIENTO

Resuelva los siguientes casos:



JM es un paciente varón de 80 años, de 80 kg de peso y 170 cm de altura, alérgico a las penicilinas y a las cefalosporinas, que presenta una endocarditis por *Streptococcus viridans*. Su creatinina estable es de 1,5 mg/dl. Calcule un régimen de dosificación de la vancomicina para este paciente. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 222-3.)



JM es un varón de 50 años, de 70 kg de peso, con una neumonía por SAMR. Su Cr_s es 0,9 mg/dl, y ha permanecido estable durante los últimos cinco días desde el ingreso. Se prescribió una dosis de 1 g/12 h i.v. con objeto de alcanzar una C_{pico} y una C_{valle} de 35 mg/l y 15 mg/l respectivamente. Tras la tercera dosis se obtienen una C_{ss} pico de 22 mg/l y una C_{ss} valle de 10 mg/l. Calcule una nueva dosis de vancomicina para conseguir una C_{valle} en el SS de 15 mg/l mediante el método de la farmacocinética lineal. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 233.)



UI es un paciente de 55 años, de 78 kg de peso, con una neumonía por SAMR. Su Cr_s es 1,5 mg/dl, y ha permanecido estable durante los tres últimos días desde el ingreso. Se prescribió una dosis de 1.000 mg/24 horas con objeto de alcanzar una C_{valle} en el estado estacionario de 15 mg/l. Tras la segunda dosis, la C_{ss} valle fue de 7 mg/l. Calcule la nueva dosis que proporcione una C_{ss} valle de 15 mg/l. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 235.)



Revise los dos tutoriales de la vancomicina del programa PKS. El primer caso es el de un paciente de 33 años con una osteomielitis por *S. aureus* que recibe una dosis de carga de 2.150 mg i.v. y una de mantenimiento de 1.900 mg/24 h i.v. En el tutorial 2 se describe un paciente de 37 años, con historia de adicción a drogas por vía parenteral y un diagnóstico de probable endocarditis.

El objetivo de esta actividad es conocer el programa farmacocinético PKS a través de dos tutoriales que describen paso a paso cómo introducir los datos, seleccionar el modelo farmacocinético y realizar simulaciones de regímenes iniciales. Una vez introducidos los datos, el programa realiza un ajuste por el método bayesiano y se puede realizar una gráfica de las C_s del paciente e imprimir un informe.

H.7. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.7.1. Farmacocinética de la vancomicina



Prepare una sesión sobre la farmacocinética de la vancomicina en un grupo poblacional especial, por ejemplo, obesos, pacientes con insuficiencia renal, quemados, prematuros, hemodiálisis, pacientes críticos, etc. (1 punto).

Con la guía de consenso de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), realice o revise un PNT de monitorización de la vancomicina en el adulto u otro grupo poblacional que le indique su tutor (2 puntos).

H.7.2. Dosificación de la vancomicina

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de vancomicina que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).
Puede utilizar la hoja de cálculo o el nomograma según el método de dosificación.

H.7.3. Monitorización farmacocinética

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización según el procedimiento establecido en el hospital y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

H.7.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones séricas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados durante su rotación por la sección de Farmacocinética (2 puntos).

H.7.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	Puntuación
Vancomicina	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 8]

MONITORIZACIÓN DE LA DIGOXINA

C.8. CONOCIMIENTOS

La digoxina es un cardiotónico de estrecho intervalo terapéutico, lo que hace recomendable individualizar la dosis con la ayuda de la monitorización de las concentraciones séricas (C_s).

Indicaciones de la digoxina: insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), taquiarritmias supraventriculares (fibrilación auricular, flúter auricular y taquicardia auricular paroxística). Es muy útil para controlar la frecuencia cardiaca cuando coexisten ICC y arritmias supraventriculares.

C.8.1. Farmacocinética de la digoxina

A) Absorción

Por vía oral es pasiva, no saturable y ocurre en la parte superior del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad varía en función de la forma farmacéutica.

Biodisponibilidad

Se muestra en la tabla I.

TABLA I

Forma farmacéutica	Biodisponibilidad
Comprimidos (Digoxina® 0,25 mg comp.)	70%
Elixir (Lanacordin pediátrico® 0,25 mg/5 ml)	80%
Inyectable (Digoxina 0,25 mg/ml amp.)	100%



Revise la presentación "*Actividad 8-Biodisponibilidad de digoxina*". Se estudian en ella las implicaciones posológicas en las conversiones entre las distintas formas farmacéuticas teniendo en cuenta la biodisponibilidad.

B) Distribución

Se concentra en el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo y en menor proporción en el músculo esquelético. Sin embargo, su distribución al tejido adiposo es relativamente escasa, por lo que el cálculo de dosificación en pacientes obesos debe hacerse en función del peso ideal.

La concentración de digoxina en el miocardio puede ser entre 30 y 50 veces mayor que la C_s . La digoxina atraviesa la placenta, obteniéndose concentraciones en el plasma fetal similares a las obtenidas en el plasma materno. La eliminación de la digoxina en la leche materna es escasa.

La unión a proteínas séricas es baja (25%).

Volumen de distribución

Tiene un valor elevado, dado que se une mucho al músculo esquelético y al miocardio.

$$V_d = 7,3 \text{ l/kg (ancianos 6 l/kg)}$$

En pacientes obesos se debe multiplicar por el PI.

Otras fórmulas para determinar el V_d :

● Fórmula de Sheiner:

$$V_d = 3,12 \cdot Cl_{cr} \text{ (ml/min)} + 3,84 \cdot \text{PI}$$

● Fórmula de Jusko en la insuficiencia renal:

$$V_{Cl_{cr} \leq 30 \text{ ml/min}} = \left(226 + \frac{298 \cdot Cl_{cr}}{29,1 + Cl_{cr}} \right) \cdot \left(\frac{\text{Peso}}{70} \right)$$

El Cl_{cr} en esta fórmula se expresa en ml/min. Si el paciente tiene un peso $>30\%$ PI, se debe utilizar el PI.



Revise la presentación "*Actividad 8-Volumen de distribución digoxina*".

C) Eliminación

La eliminación es principalmente renal mediante filtración glomerular seguida de secreción tubular activa y reabsorción tubular activa. Secundariamente es hepática, la digoxina y sus metabolitos también se excretan por bilis y heces, pudiendo incrementarse esta excreción en el caso de enfermos con fallo renal (ciclo enterohepático).

La semivida de distribución (α) es alrededor de 30 minutos después de la administración i.v. y la semivida de eliminación (β) es de 34-44 horas en pacientes con función renal normal. Esta se prolonga en casos de insuficiencia renal y en pacientes hipotiroideos, y se acorta en hipertiroideos.

Aclaramiento de la digoxina

Fórmula para el cálculo del aclaramiento de la digoxina:

$$Cl_{DGX} \text{ (ml/min)} = 1,303 \cdot Cl_{Cr} + Cl_{NR}$$

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{edad}) \cdot \text{Peso}}{72 \cdot Cr_s} \cdot f$$

$$f = 1 \rightarrow \text{hombre}$$

$$f = 0,85 \rightarrow \text{mujer}$$



Revise la presentación "Actividad 8-Aclaramiento de digoxina".

C.8.2. Dosificación de la digoxina

La dosis habitual en el paciente adulto suele ser un comprimido de 0,25 mg/día, pero esta pauta se puede modificar según la edad y la función renal del paciente. Así, en ancianos se utiliza una dosis inferior de medio comprimido/día (0,125 mg/día).

Sin el dato de C_s , se pueden utilizar tres aproximaciones:

- Nomogramas: nomograma de Jelliffe.
- Dosificación farmacocinética: método de Jusko-Koup.
- Método bibliográfico.

A) Nomogramas

Nomograma de Jelliffe

Es un nomograma útil para comprobar si la dosis de digoxina que lleva el paciente es la adecuada en función del peso magro y del Cl_{cr} .



Consulte el documento "Nomograma de Jelliffe" cuando realice la validación de tratamientos con digoxina.

B) Dosificación farmacocinética

- Se estima el Cl_{cr} con la fórmula de Cockcroft-Gault.
- Se calcula el CI de la digoxina con la fórmula de Jusko-Koup.
- Se utiliza la ecuación de la concentración en el estado estacionario para calcular la dosis de mantenimiento:

$$D / \tau = \frac{C_{ss} \cdot Cl}{F}$$

- Se calcula la dosis de carga (si fuera necesaria) con la siguiente ecuación:

$$D_c = \frac{C_{máx}^{ss} \cdot V_d}{F}$$

Dosificación mediante el método de Jusko-Koup



Abra la presentación "Actividad 8-Digoxina-dosificación Jusko-Koup". Aprenda cómo se dosifica la digoxina por este método. Repase el caso y su solución.

C) Dosificación bibliográfica (tablas II y III)**TABLA II. Dosis de mantenimiento**

	Dosis de impregnación (µg/kg)	Dosis de mantenimiento (µg/kg/día)
Adulto*	10-20	3-6
Anciano	10-20	1,5-3
Insuficiencia renal moderada	10-20	1,5-3
Paciente anúrico	5-10	1,5
Fibrilación auricular	20	6-12
Neonato prematuro	15-30	1-9
Neonato a término	8-10	10
Niños 2 meses-2 años	35	15-25
Niños de 3-5 años	35	6-12

Tomado de Flórez J, *Farmacología Humana*. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 2000.

* En pacientes obesos la dosis se establece en función del peso ideal y no del peso total del enfermo.

TABLA III. Pautas de digitalización en el adulto (Dosis de impregnación)

Rápida i.v. <12 h	Oral 12-24 h	Oral 2-5 días
0,5 + 0,25/4 h hasta un total de 0,75-1 mg	0,75 + 0,25/6 h hasta un total de 1,25-1,5 mg	0,25 mg/6-12 h hasta un total de 1,5-1,75 mg

C.8.3. Monitorización de la digoxina

Revise el documento "*ABC of monitoring drug Therapy-Digoxin*" (ALI), donde se detallan los criterios para medir las concentraciones, los factores que afectan a las mismas, cómo realizar la interpretación de los resultados y las horas idóneas de extracción; el documento está ilustrado con tres casos.



Revise la presentación "*Actividad 8-Monitorización de digoxina*". Ensaye con los casos prácticos.

A) Concentraciones séricas

Intervalo terapéutico

El intervalo terapéutico es de 0,5-2 ng/ml en función de la indicación de la digoxina (tabla IV).

TABLA IV

Enfermedad	Intervalo terapéutico	Comentario
Insuficiencia cardíaca congestiva	0,5-0,8 ng/ml*	C _s >1,2 ng/ml se han asociado con un aumento de la mortalidad
Fibrilación auricular	0,8-2 ng/ml	Algunos pacientes pueden requerir C _s hasta 2,5 ng/ml

*ng/ml = µg/l.

La sensibilidad del miocardio a la digoxina está aumentada en casos de hipopotasemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo, hipercalcemia, hipoxia, acidosis metabólica o respiratoria. En estos casos se aconseja no superar una concentración de 1,5 ng/ml.

Estado estacionario

En un adulto con función renal normal, la determinación de la C_s de digoxina no se debe realizar antes de que hayan pasado 6-7 días desde el comienzo del tratamiento, ya que este es el tiempo necesario para que se alcance el estado estacionario (SS) (figura 1). Una obtención prematura de la C_s daría lugar a una interpretación errónea.

Consecución del estado estacionario para la digoxina

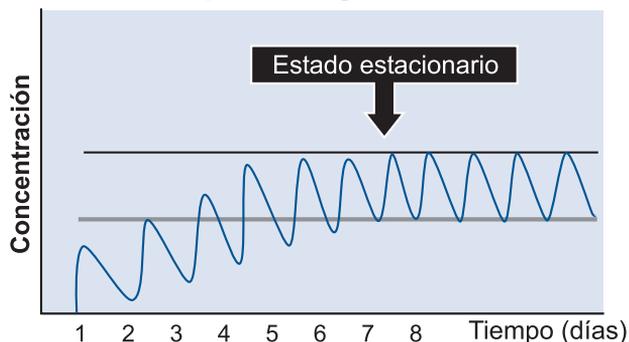


Figura 1.

En la tabla V se puede consultar la consecución del estado estacionario con la digoxina en función de la población.

TABLA V

Población	Semivida de eliminación $T_{1/2}$ (h)	Estado estacionario (h)
Adultos	36 ± 8	140-220
Adultos con insuficiencia renal	120	600
Prematuros	61 ± 16	225-385
Neonatos a término	44 ± 13	157-135

Modificado de Murphy JE, *Clinical Pharmacokinetics*. ASHP. 2008.

Tiempo de muestreo

La digoxina tiene, en las primeras 6-8 horas, una fase de distribución muy lenta, con lo que se alcanzan concentraciones sanguíneas muy altas. A partir de las ocho horas, cuando ha finalizado la fase de distribución, puede realizarse el muestreo, aunque es conveniente extraer siempre la muestra en valle (antes de la siguiente dosis).

En la tabla VI se expone la idoneidad en la obtención de la C_s de digoxina.

TABLA VI

Situación	Extracción de la muestra
1. Muestreo en relación con el intervalo de administración	La muestra debe obtenerse después de finalizada la distribución (8-24 h después de la dosis). Obtenida antes da lugar a una interpretación errónea, dado que las C_s están aumentadas.
2. Muestreo en relación con el régimen de dosificación (a o b):	
a. Sin haber dado dosis de carga	Extraer la muestra en el SS esperando $5 t_{1/2}$ (aprox. 7 días en el adulto con función renal normal) desde el inicio del tratamiento.
b. Después de una dosis de carga	Obtener la muestra después de la primera dosis de mantenimiento.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

Valorar los siguientes factores que disminuyen la digoxinemia o la respuesta:

- Disminuyen la absorción: edema de mucosa debido a la propia ICC, malabsorción, resección intestinal, radiación del abdomen, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal. Fármacos: neomicina, colestiramina, acarbosa, antiácidos, sulfasalazina y metoclopramida
- Aumentan el volumen de distribución: niños, embarazo.
- Aumentan el aclaramiento: hipertiroidismo, l-tiroxina, nitroprusiato e hidralazina, niños.
- Disminuyen la respuesta: hiperpotasemia, hipocalcemia, miocardiopatía difusa, taquiarritmias supraventriculares. Inotrópicos negativos: bloqueantes de los canales Ca^{++} , bloqueantes β -adrenérgicos, antiarítmicos la (disopiramida) y Ic (flecainida, propafenona).

C) Interacciones

Revise el documento "*Rodin-1988-Drug Interactions with digoxin*", donde se describen las interacciones de la digoxina. Artículo, aunque antiguo, bastante completo (*Clin Pharmacokinet*, 1998; 15: 227-44).

Interacciones graves de la digoxina (Tomado de Drug-dex de Micromedex®)

- Alprazolam
- Calcio
- Claritromicina
- Clortalidona
- Doxiciclina
- Eritromicina
- Hidroclorotiazida
- Indometacina
- Itraconazol
- Propafenona
- Inhibidores de la glucoproteína P (amiodarona, atorvastatina, simvastatina, ciclosporina, quinina, quinidina, espironolactona, verapamilo, omeprazol, pantoprazol, etc). Especialmente cuando se administran dos o más de estos fármacos.

D) Pacientes candidatos a monitorización

- Respuesta subterapéutica
 - Valorar primero si la dosis es suficiente en función del peso, la edad y la indicación de la digoxina (tabla VII).

TABLA VII

Indicaciones	Comentario
a. No mejora o empeora la insuficiencia cardiaca congestiva o la fibrilación auricular	Ver factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética.
b. Sospecha de no cumplimiento al ingreso	Interrogar adecuadamente sobre la dosis, el inicio del tratamiento, el preparado comercial, la hora de la toma, el descanso semanal, otros fármacos, etc.

• Sospecha de toxicidad

- Los signos y síntomas de la intoxicación digitálica son muy similares a los de la ICC. No administrar digoxina hasta ver las C_s , el control de electrolitos, un electrocardiograma y la creatinina (tabla VIII).

TABLA VIII

Indicación	Comentario
a. Sospecha de arritmia por digoxina	Puede aparecer cualquier tipo de arritmia. Aumentan el riesgo de arritmia: cardiomegalia, miocardiopatía difusa, amiloidosis, cardiopatía isquémica avanzada o infarto agudo de miocardio reciente, β 2-adrenérgicos en la EPOC, ejercicio físico.
b. Signos no cardíacos o síntomas de la toxicidad por digoxina	TGI: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal. SNC: cefalea, confusión, delirio, desorientación, alucinaciones oculares como visión borrosa, halos, escotomas, alteración en la percepción de los colores. Endocrinas: hiperestrogenismo (ginecomastia, galactorrea).
c. Ingesta accidental o autolítica	Valorar la utilización de carbón activo o en casos muy graves los anticuerpos antidigoxina.
d. Confirmación de C_s inusuales o anormales	Verificar previamente que la toma de muestras se ha realizado de forma correcta. Ver la idoneidad en la obtención de la C_s .
e. Seguimiento de C_s tóxicas	Dejar transcurrir al menos 1 $t_{1/2}$ (36 h) entre las tomas de muestra, excepto en casos de administración de carbón activo. Las C_s disminuyen a la mitad cuando transcurre 1 $t_{1/2}$. Los Fab antidigoxina interfieren en el análisis.
f. Alteraciones electrolíticas	Hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia aumentan el efecto de la digoxina. Comprobar iones: K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . Vigilar aquellas situaciones (diálisis) o fármacos que producen hipopotasemia, principalmente tiazidas y diuréticos del asa, anfotericina B, corticoides y laxantes.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC: sistema nervioso central; TGI: tracto gastrointestinal.

Individualización de la dosis en pacientes de riesgo

- Valorar si la dosis de digoxina es la correcta para la edad, el peso, la función renal del enfermo y los electrolitos (tabla IX).

TABLA IX

Indicación	Comentario
a. Insuficiencia renal o cambios en la función renal	Ver tabla de dosificación. Ajustar la dosis en función de las C_s .
b. Alteraciones tiroideas	Hipotiroidismo: aumenta la C_s . Hipertiroidismo: disminuye la C_s .
c. Edad avanzada (>75 años) con dosis de 0,25 mg/d	Aunque la creatinina sérica sea normal, la filtración glomerular puede estar disminuida.
d. Preoperatorio o postoperatorio	La C_s debe estar dentro del intervalo terapéutico, ya que los anestésicos generales disminuyen la contractilidad y aumentan la incidencia de bloqueos intracardiacos.
e. Niños	Existe un mayor aclaramiento y volumen de distribución.
f. Obesos con dosis superiores 0,25 mg/d	La dosis se debe calcular en función del peso magro a y no del peso total del enfermo.
g. Interacciones medicamentosas	Antiarrítmicos: amiodarona, verapamilo, propafenona, quinidina aumentan la digoxinemia. Macrólidos: destruyen al E. lentum, que degrada la digoxina en el intestino aumentando la digoxinemia en un 10% de los pacientes. Nefrotóxicos: aminoglucósidos, anfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el aclaramiento de la digoxina.

Interpretación de las concentraciones séricas



Revise el documento "Cauffield-1997-Serum digoxin concentrations-ten questions to ask". Describe las preguntas clave que deben plantearse cuando se interpretan las concentraciones séricas de digoxina. Incluye un algoritmo práctico.

C.8.4. Individualización posológica

Con el dato de la C_s se puede individualizar la dosis mediante al menos dos métodos:

A) Método farmacocinético

Se calcula el aclaramiento de digoxina con la fórmula:

$$Cl = \frac{(D/\tau) \cdot F}{C_{ss}}$$

Una vez obtenido el Cl, y sabiendo la concentración que se desea, se puede calcular la dosis diaria con la fórmula:

$$D/\tau = \frac{C_{ss} \cdot Cl}{F}$$

B) Método bayesiano

Se realiza con el programa PKS.

C.8.5. Informe farmacocinético

Se ha de informar de lo siguiente:

- Si la C_s está dentro del intervalo terapéutico. Para ello, es conveniente conocer la indicación de la digoxina en nuestro paciente y describir el intervalo deseado en función de la misma.
- Momento de la extracción. Se ha de conocer el momento en que se ha extraído la muestra en relación con el momento de la administración del digoxínico. Lo normal es que la C_s se haya extraído en el valle. En la mayoría de los casos la hora de entrada del laboratorio nos orienta sobre la toma de muestra. Habitualmente la digoxina se administra a las 9:00 am y la muestra se suele obtener en la hora anterior.
- Consecución del estado estacionario. En el informe se ha de comunicar si la C_s se ha obtenido en estado estacionario. Este es el dato más complicado de manejar, ya que muchos pacientes cuando ingresan están tomando la medicación en su domicilio, por lo que al obtener una muestra a los pocos días del ingreso, se debe considerar que está obtenida en el estado estacionario si ha habido buena adherencia, hecho que no siempre se puede comprobar. Lo ideal es volver a repetir la C_s pasados 7-10 días, aunque a veces no es posible por las cortas estancias de los pacientes.
- Interacciones: se informa de otros fármacos que tome el paciente y que puedan afectar a las C_s de digoxina. Habitualmente, a través de la prescripción electrónica el farmacéutico registra toda la medicación que toma el paciente.
- Enfermedades que pueden afectar a la farmacocinética, como por ejemplo patología tiroidea, insuficiencia renal, etc.
- Recomendación posológica: con el nuevo régimen posológico se han de estimar las concentraciones que se espera alcanzar. En caso de C_s altas se debe indicar si se requiere retrasar de forma provisional la dosis hasta alcanzar el intervalo terapéutico.

E.8. ENTRENAMIENTO

E.8.1. Conversión de dosis entre formas farmacéuticas



Resuelva este caso: KL es una paciente de 82 años y de 45 kg de peso, con insuficiencia cardíaca que recibe 125 µg de digoxina en comprimidos, obteniéndose una concentración sérica de 1 ng/ml. Calcule la dosis i.v. que mantiene esa concentración en el estado estacionario.

E.8.2. Volumen de distribución y dosis de carga de la digoxina



Resuelva este caso: BN es un paciente varón de 52 años y 85 kg de peso, que está recibiendo terapia con digoxina i.v. Sus funciones renal y hepática son normales. Tras recibir una dosis de carga inicial de 1.000 µg y una dosis de mantenimiento de 250 µg/día durante cinco días, su concentración sérica de digoxina fue de 0,6 ng/ml. Calcule una dosis de carga para alcanzar una concentración de 1,5 ng/ml. Suponga un volumen de distribución poblacional de 7 l/kg. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 332.)



MJ es un varón de 50 años y 70 kg de peso, con fibrilación atrial de menos de 24 horas. Su creatinina es de 3,5 mg/dl. Calcule una dosis de digoxina i.v. para controlar el ritmo ventricular (concentración deseada de digoxina 1,2 ng/ml). Realice también los cálculos si el paciente tuviera una IC moderada (clase III de la New York Heart Association [NYHA]) y hubiera que administrar la digoxina por vía oral. Realice los cálculos manualmente y compruébelos con la hoja de cálculo Jusko-Koup adjunta. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 314.)

E.8.3. Dosificación de la digoxina



Abra la hoja de cálculo "*Práctica_método_Jusko_Koup_DGX*" y complete los tres casos que hay sobre la dosificación de la digoxina.



1. UV, varón de 75 años, 62 kg de peso, con fibrilación atrial. Su creatinina actual es de 1,3 mg/dl y ha permanecido estable desde el ingreso. Calcule las dosis de carga y de mantenimiento para alcanzar una concentración en el estado estacionario de 1,5 ng/ml. Realice el cálculo por dosificación farmacocinética.
2. Al final le administraron 200 µg/d i.v., y esta dosis se administró durante dos semanas. Se obtuvo una concentración en el estado estacionario de 2,4 ng/ml. Calcule la dosis para alcanzar una concentración de 1,5 ng/ml. Realice el cálculo por el método farmacocinético.
3. El paciente tuvo un cambio de dosis a 125 µg/d i.v., que produjo una concentración en el estado estacionario de 1,4 ng/ml. Calcule una dosis oral que

proporcione la misma C_{ss} que por vía i.v. (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 333.)

E.8.4. Manejo del programa PKS



Revise los documentos "Digoxina_tutorial_1" y "Digoxina_tutorial_2" introduciendo el caso en el programa PKS.



RT, varón de 68 años, de 88 kg de peso, con ICC tipo II de la NYHA. Su creatinina es de 2,3 mg/dl y ha permanecido estable. Se inicia terapia con digoxina, y tras la tercera dosis de 1 comprimido de 250 μ g/d se obtienen las concentraciones que se muestran en la tabla X.

TABLA X

Día: hora	Evento	Día: hora	Evento
Día 1: 08:00 h	250 μ g	Día 3: 08:00 h	250 μ g
Día 2: 08:00 h	250 μ g	Día 4: 07:30 h	$C_s = 1$ ng/ml

Calcule la dosis de digoxina que proporciona una concentración de 0,8 ng/ml (Solución: Bauer LA, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, p. 334.)



BH es un varón de 61 años y 90 kg de peso con fibrilación atrial. Su creatinina sérica es de 1,9 mg/dl y permanece estable. Se ha iniciado tratamiento con digoxina, y tras una dosis de carga i.v. de 1.000 μ g seguida de tres dosis de 125 μ g de digoxina comprimidos, se ha obtenido una concentración sérica de digoxina según el esquema que se muestra en la tabla XI.

TABLA XI

Día	Hora	Dosis	Concentración
1	08:00:00	500 μ g i.v.	
1	12:00:00	250 μ g i.v.	
1	16:00:00	250 μ g i.v.	
2	08:00:00	125 μ g comp.	
3	08:00:00	125 μ g comp.	
4	08:00:00	125 μ g comp.	
5	07:30:00	----	0,9 ng/ml

Calcule la dosis oral de digoxina en comprimidos que proporciona una concentración en el estado estacionario de 1,5 ng/ml. Utilice el programa farmacocinético PKS mediante el método bayesiano. (*Solución: Bauer LA, Applied Clinical Pharmacokinetics, p. 335.*)

H.8. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.8.1. Farmacocinética de la digoxina



Prepare una sesión sobre la farmacocinética de la digoxina en un grupo poblacional especial, por ejemplo, pacientes obesos, con insuficiencia renal, quemados, prematuros, en hemodiálisis, pacientes críticos, etc. (1 punto).

Realice o revise un PNT de monitorización de la digoxina en el adulto u otro grupo poblacional que le indique su tutor (2 puntos).

H.8.2. Dosificación de la digoxina

Compruebe la coincidencia o discrepancia de la dosis de digoxina que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).

Puede utilizar la hoja de cálculo que corresponda o un nomograma.

H.8.3. Monitorización de la digoxina

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización según el procedimiento establecido en el hospital y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

H.8.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones séricas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados durante su rotación por la sección de Farmacocinética (2 puntos).

H.8.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	Puntuación
Digoxina	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 9]

MONITORIZACIÓN DE LA CICLOSPORINA

C.9. CONOCIMIENTOS

La ciclosporina (CsA) es un polipéptido cíclico con propiedades inmunosupresoras que se utiliza en la prevención del rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, pulmón y páncreas, en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea, así como en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes: uveítis, psoriasis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide y dermatitis atópica. La CsA bloquea la producción de interleucina 2 (IL-2) y otras citoquinas secretadas por los linfocitos T, se une a la ciclofilina, una proteína citoplasmática y el complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina.

C.9.1. Farmacocinética

En la tabla I se muestran los principales parámetros farmacocinéticos de la CsA.



Revise el artículo de Dunn CJ Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. "Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation". *Drugs*, 2001; 61: 1957-2016.



En el artículo de Fernández De Gatta: "Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations", del grupo de Salamanca, puede consultar los parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina en la población pediátrica. *Clin Pharmacokinet*, 2002; 41: 115-35.

C.9.2. Dosificación

Presentaciones farmacéuticas

En España solo se dispone de la microemulsión: Sandimmun Neoral[®], en cápsulas de gelatina blanda (25, 50 y 100 mg) y en solución oral (100 mg/ml); ambas for-

TABLA I

Parámetro	Valores	Comentarios
Biodisponibilidad	F = 30% (10-89%)	Debido a su naturaleza lipófila, las sales biliares y las grasas aumentan su absorción.
Tiempo para C _{máx}	T _{máx} = 1-2 h	
Volumen de distribución	Vd = 3-5 l/kg	Distribución en: Plasma: 33-47% Linfocitos: 4-9% Granulocitos: 5-12% Eritrocitos: 41-58% Atraviesa la placenta y se elimina en la leche materna
Unión a proteínas sanguíneas	90%	Se une principalmente a lipoproteínas.
Aclaramiento	Adultos: = 0,3-0,5 l/h/kg Niños: 0,58 l/h/kg	Se metaboliza por el CYP3A4 hepático en más de 25 metabolitos que se eliminan por bilis y heces.
Semivida de eliminación	T _{1/2} = 8,4 h (5-18 h)	

mulaciones son bioequivalentes. Para su administración intravenosa disponemos de Sandimmun amp® (50 mg/ml y 250 mg/5 ml). No obstante, están en vías de comercialización nuevas formulaciones genéricas.

Las recomendaciones de dosis se basan en los parámetros farmacocinéticos medios, sin embargo, debido a la amplia variabilidad inter e intraindividual, la monitorización de la concentración en sangre para el posterior reajuste de la dosis es absolutamente necesaria. La dosis inicial puede variar entre centros de trasplante, tipos de trasplante y población de pacientes. Pero en general las dosis iniciales de la CsA son las que se ofrecen en la tabla II.

TABLA II

Forma de dosificación	Dosis pretrasplante	Dosis postrasplante
Intravenosa	3-5 mg/kg/d dividida en dos dosis ^a	1 mg/kg/día ^c
Oral (cápsulas o solución)	2,5 mg/kg 4-6 h antes del trasplante ^b	3-6 mg/kg/d dividido en dos dosis ^d

^a En el trasplante de médula ósea, el día previo o siete días antes según el protocolo.

^b En el trasplante renal, en las 4-6 horas previas al trasplante.

^c La vía i.v. solo se debe utilizar si el paciente no tolera la vía oral. La dosis i.v. es un tercio de la dosis oral.

^d En el trasplante cardiaco, hepático y pulmonar, 12 horas después del trasplante. En los pacientes pediátricos dividir la dosis cada 8 h.

C.9.3. Monitorización de la ciclosporina



Revise la presentación "Actividad 9-Monitorización de la ciclosporina".

A) Concentraciones sanguíneas

Intervalo terapéutico

Hay una amplia variabilidad en el intervalo terapéutico dependiendo del tipo de trasplante, el tiempo postrasplante, el método analítico utilizado y el protocolo de inmunosupresión (triple o cuádruple terapia, inmunosupresor asociado, etc.), por lo que resulta difícil hacer unas recomendaciones generales. En la tabla III se recoge el inter-

TABLA III

Tipo de trasplante	C0 (ng/ml)	C2 (ng/ml)	AUC (ng · h/ml)
Renal	0-3 m: 175-225 3-12 m: 150-175 >12 m: 100-125 Con Inh mTOR >6 m: 50-100	<2 m: 1.500 (1.200-1.800) 3 m: 1.300 (1.040-1.560) 4-6 m: 1.100 (880-1.320) 6-12 m: 900 (720-1.080) >12 m: 800 (640-960)	AUC _{0-12 h} : 1 sem: 6.000-12.500 2-4 sem: 6.000-10.400 >5 sem: 4.400-9.900 AUC _{0-4 h} : 4.400-4.500
Hepático	<1 m: 200-300 1-3 m: 175-225 3-12 m: 125-175 1-2 años: 100-150 >2 años: 75-125	0-3 m: 1.000 (800-1.200) 3-6 m: 800 (640-960) >6 m: 600 (480-720)	
Cardíaco	1-2 m: 200-350 3-4 m: 200-300 5-6 m: 150-250 7-12 m: 100-250 Con Inh mTOR 5-6 m: 75-150 >7 m: 50-100	1-2 m: 1.200-1.600 3 m: 1.000-1.400 4 m: 900-1.200 5-12 m: 700-1.100 >1 año: 300-600	AUC _{0-12 h} : <1 m: 6.500 >1 m: 4.500
Pulmonar	<3 m: 350-450 3-6 m: 300-350 6-12 m: 250-300 1-2 años: 200-300 >2 años: 150-250	A las 48 h: >800 1 sem-1 m: >1.200 2 m: >1.000 3 m: >800 4-6 m: >700 >6 m: >600	AUC _{0-12 h} : >6 m: 5.944 ± 860
Médula ósea	150-300		

AUC_{0-12 h}: área bajo la curva de 0-12 h; AUC_{0-4 h}: área bajo la curva de 0-4 h; C0: concentración predosis; C2: 2 h ± 15 min postdosis; Inh mTOR: inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus); m: meses.

valo terapéutico de la CsA para las distintas estrategias de monitorización en función del tipo de trasplante y el tiempo postrasplante.

Consecución del estado estacionario

El valor medio de la semivida del Neoral® es de 8,4 h (5-18 h). El SS se alcanza habitualmente a los 2-4 días. No obstante, existe una importante variación en la $T_{1/2}$ debido a la circulación enterohepática, a las interacciones y a la edad. Los pacientes pediátricos tienen semividas más cortas.

Tiempo de muestreo

Se pueden utilizar dos tiempos diferentes:

- C_0 : obtenido inmediatamente antes de la siguiente dosis (predosis).
- C_2 : obtenido a las dos horas postdosis.

La determinación de la CsA se realiza en sangre total. No obstante, no deben utilizarse tubos con heparina para la extracción: es preferible utilizar tubos con EDTA como anticoagulante.

Técnica analítica

El método de referencia para medir la CsA en sangre es la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC), especialmente si se acopla a un espectrómetro de masas (MS), HPLC/MS. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios utilizan algunos de los numerosos inmunoensayos disponibles. Para comparar de forma objetiva las diferencias analíticas entre ellos, se puede consultar en Internet: www.bioanalytics.co.uk.

Los métodos analíticos incluidos en el programa de control de calidad externo del United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK-NEQAS) son los que se observan en la figura 1.

Method Type	Method No.	Method
CYCLOSPORIN International Proficiency Testing Scheme UK NEQAS	1	HPLC/UV
	10	HPLC/MS or HPLC/MS/MS
	2	RIA CYCLO-Trac™ SP-DiaSorin
	3	FPIA-Abbott AxSYM™
	4	FPIA-Abbott TDx™
	5	EMIT™-Dade Behring
	6	CEDIA PLUS™-Microgenics
	7	ACMIA-Dade Behring
	9	CMIA-Abbott Architect™
	11	ADVIA-on Siemens Centaur™
	8	FPIA-Abbott TDx™
Nonspecific	50	Other

Figura 1.

Aunque los métodos específicos utilizan anticuerpos que son relativamente selectivos para la ciclosporina, hay diferencias entre ellos con respecto a la reactividad cruzada que presentan con los diferentes metabolitos de la CsA. Y además, estas diferencias no son constantes, y en cada muestra individual puede depender del grado de disfunción hepática, que cause un mayor o menor acúmulo de metabolitos. Pero, en general, todos los inmunoensayos específicos tienden a sobrestimar entre un 10% y un 30% la concentración real de CsA. Por este motivo siempre es necesario examinar los datos farmacocinéticos teniendo en cuenta el método analítico utilizado. El intervalo terapéutico de la CsA puede variar en función del tipo de ensayo utilizado en su cuantificación.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

La disfunción hepática disminuye el aclaramiento de la CsA. La insuficiencia renal no altera la farmacocinética.

C) Interacciones

En la tabla IV se muestran algunas de las interacciones clínicas más relevantes.

TABLA IV

Efecto	Fármacos
Incremento de las concentraciones sanguíneas	Antagonistas del calcio: nicardipino, diltiazem, verapamilo, nifedipino. Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, caspofungina, voriconazol. Antibacterianos: macrólidos (eritromicina, claritromicina). Glucocorticoides: metilprednisolona. Hormonas: danazol, anticonceptivos orales. Otros: amiodarona, alopurinol, bromocriptina, metoclopramida, cisaprida, inhibidores de la proteasa, sirolimus, zumo de pomelo.
Descenso de las concentraciones sanguíneas	Antibacterianos: rifampicina, rifabutina, cotrimoxazol IV. Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, primidona, fenobarbital. Otros: octreótido, hierba de San Juan.
Incremento de la nefrotoxicidad	Antifúngicos: anfotericina B, cotrimoxazol IV, ketoconazol. Antimicrobianos: aminoglucósidos, ciprofloxacino. Antivirales: aciclovir. Antineoplásicos: melfalán, cisplatino. Antiinflamatorios no esteroideos: naproxeno, sulindac, diclofenaco, ibuprofeno. Otros inmunosupresores: tacrolimus, sirolimus.

D) Pacientes candidatos a monitorización

Debido al papel crucial que desempeña la CsA como inmunosupresor en los pacientes que se han sometido a un trasplante, a la gran variabilidad interindividual en su

farmacocinética y a la gravedad de algunos efectos adversos concentración-dependientes, las $C_{\text{sanguíneas}}$ de CsA deben medirse en todos los pacientes que reciben el fármaco.

La monitorización de la $C_{\text{sanguínea}}$ tiene especial interés en los siguientes momentos:

- Fase inmediata postrasplante: se recomienda medir diariamente las $C_{\text{sanguíneas}}$ incluso si no se ha alcanzado el estado estacionario con objeto de prevenir la fase aguda del rechazo.
- Tras el alta del hospital, deben obtenerse las $C_{\text{sanguíneas}}$ en la mayoría de las visitas de control.
- Cuando el paciente experimenta signos o síntomas de rechazo se debe comprobar que la $C_{\text{sanguínea}}$ no está por debajo del intervalo terapéutico.
- Cuando el paciente experimenta una reacción adversa que pueda ser debida a la CsA.

C.9.4. Individualización posológica

Existen tres estrategias:

- Monitorización mediante la C_0 o predosis.
- Mediante la determinación de la exposición sistémica completa ($AUC_{0-12\text{ h}}$) o la exposición solo en la fase de absorción ($AUC_{0-4\text{ h}}$).
- Monitorización mediante C_2 o 2 h después de la dosis.



Revise el documento de Porta B, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV, Crespo J, "Estrategias para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal". *Nefrología*, 2004; 24: 395-409. Una exhaustiva revisión de todos los métodos de monitorización de la CsA

A) Monitorización de la ciclosporina A mediante la C_0

Es la estrategia más utilizada en la práctica clínica (figura 2). Sin embargo, la utilidad de los niveles C_0 en la predicción de la incidencia de rechazo, nefrotoxicidad y evolución del injerto ha sido controvertida. En el trabajo de Lindholm se realiza una revisión de los estudios en los que existe una correlación entre C_0 y eficacia clínica y seguridad, concluyendo que el porcentaje de pacientes con episodios de rechazo agudo fue mayor cuando sus concentraciones fueron inferiores a 125 ng/ml y con signos de nefrotoxicidad cuando superaron los 300 ng/ml.



Lea el artículo de Lindholm A. "Cyclosporine A: clinical experience and therapeutic drug monitoring". *Ther Drug Monit*, 1995; 17: 631-7. En el mismo se revisa la correlación entre C_0 y eficacia clínica.

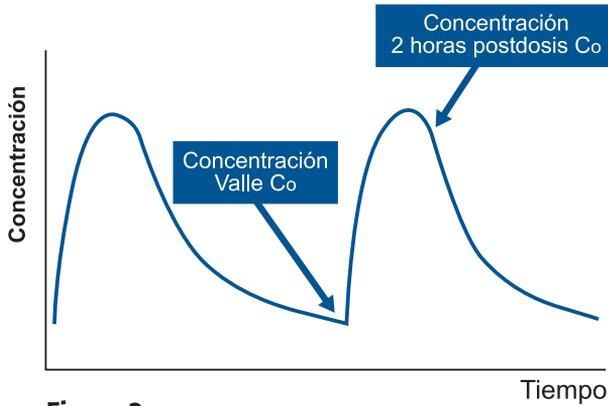


Figura 2.

B) Monitorización de la ciclosporina A mediante la determinación del área bajo la curva (AUC)

Algunos estudios coinciden en señalar la exposición total al fármaco durante 12 h ($AUC_{0-12\text{ h}}$), mejor que la C_0 , como un factor determinante en la evolución del injerto. Además, la C_0 no presenta una buena correlación con la exposición ($r^2 = 0,1-0,4$). Sin embargo, esta estrategia es inviable en la práctica clínica diaria, ya que requiere numerosos puntos de muestreo y tiene un coste analítico elevado. Por ello, se han desarrollado estrategias de muestreo limitado, que con solo dos o tres datos de concentración permiten estimar el $AUC_{0-12\text{ h}}$. Otra estrategia, como se observa en la figura 3, es estimar solo la exposición durante las cuatro primeras horas postdosis, que es el periodo de máxima variabilidad intrapaciente ($AUC_{0-4\text{ h}}$). Pero el problema fundamental es la falta de definición de los intervalos terapéuticos para estos nuevos parámetros.

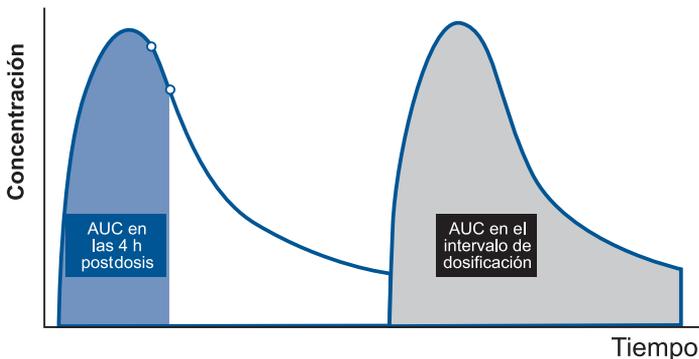


Figura 3.

En un estudio se observó que los pacientes con trasplante renal que habían alcanzado la primera semana postrasplante un $AUC_{0-12\text{ h}}$ en el rango de 9.500-11.500 ng · h/ml o un $AUC_{0-4\text{ h}}$ de 4.400-5.500 ng · h/ml, presentaron menor incidencia de rechazo agudo (13% y 7%, respectivamente), sin más riesgo de nefrotoxicidad. Incluso el $AUC_{0-4\text{ h}}$ parece ser mejor predictor de la eficacia que el $AUC_{0-12\text{ h}}$.



Revise el trabajo de Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R, donde utilizan el $AUC_{0-4\text{ h}}$. "Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration time-curve". *Transplantation*, 1999; 68: 55-62.

C) Monitorización de la ciclosporina A mediante la concentración C_2

Posteriormente, en la búsqueda de un parámetro que pudiera sustituir a la estimación del AUC, se observó que la concentración a las dos horas postdosis (C_2) es la concentración individual que mejor se correlaciona con $AUC_{0-4\text{ h}}$ ($r^2 = 0,7-0,86$), simplificando aún más la estrategia de monitorización. Además, desde el punto de vista farmacodinámico la C_2 coincide también con el mayor grado de inhibición de la interleucina 2 (IL-2).

En conclusión, la C_2 parece representar la mejor estrategia de monitorización de la CsA para individualizar la dosis, aunque puede ser difícil de implantar en la rutina diaria, ya que solo se dispone de una ventana de ± 15 min desde la hora exacta a la que le corresponde la extracción de la muestra para que el error sea aceptable (zona de máxima variabilidad, véase la figura 4), mientras que la C_0 se ve afectada menos por la hora de extracción. Por este motivo, de momento, la C_0 se mantiene como estándar en el manejo del paciente trasplantado en la mayoría de los centros.

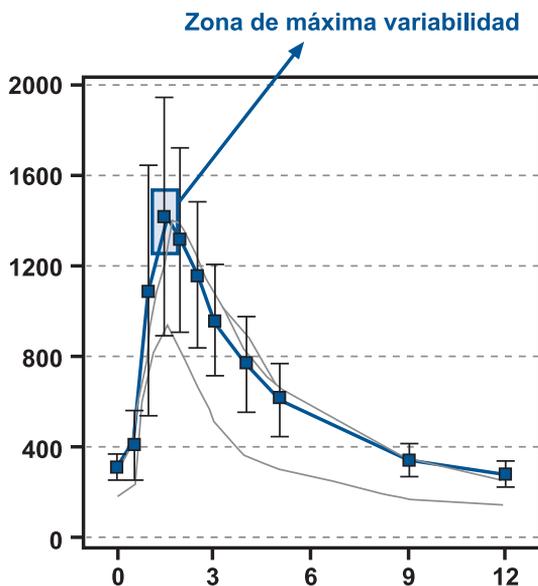


Figura 4.



Lea el artículo de revisión realizado por Nashan B, Cole E, Levy G y Thervet E, donde se resumen los resultados de los principales estudios en los que se apoyan estas nuevas estrategias de monitorización. "Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review". *Transplantation*, 2002; 73 (9 Suppl): S3-11.



Revise también el documento de consenso para abordar la monitorización por C₂. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. "Patient management by Neoral C₂ monitoring: An international consensus statement". *Transplantation*, 2002; 73: S12-S18.

Modelos poblacionales

Los primeros modelos farmacocinéticos de la CsA eran muy complejos y con poca aplicación práctica debido a su absorción no-lineal y de orden cero desde el intestino. Uno de los mejores modelos es el de Grevel, que describe una cinética de Michaelis-Menten para individualizar la dosis de CsA.

Ecuación predictiva:

$$\text{Dosis diaria}^* = \frac{V_{\text{máx}} \cdot C_{\text{ss}}}{(A/T \cdot K_m + C_{\text{ss}})}$$

donde: *, Sandimmun®; C_{ss} = AUC_{0-12 h} / Intervalo posológico; V_{máx}, dosis máxima diaria; K_m, constante de Michaelis-Menten; T, tiempo para estabilización de K_m; A = DPT si A < T, A = T si A ≥ T; DPT, días postrasplante.



Revise el artículo de Grevel J, Post BK, Kahan BD, "Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patient". *Clin Pharmacol Ther*, 1993; 53: 651-60.

Pero la introducción de la formulación Sandimmun Neoral®, con un perfil farmacocinético más sencillo y predecible, ha permitido el desarrollo de nuevos modelos de población que permiten la estimación bayesiana de sus parámetros cinéticos para el ajuste posterior de la dosis.



Revise el trabajo de Porta Oltra B, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV, Pallardó Mate L, del Servicio de Farmacia del Hospital Dr. Peset de Valencia, "Modelado farmacocinético de ciclosporina en pacientes con trasplante renal". *Farm Hosp*, 2004; 28: 5-19.

Modelo estructural:

$$\text{Dosis diaria} = \frac{D_{\text{máx}} \cdot C_0}{K_m + C_0}$$

$$D_{\text{máx}_C} = D_{\text{máx}_C} + D_{\text{máx}_0} \cdot e^{-(T_{D_{\text{máx}_T}})}$$

$$K_m = K_{m_C} \cdot (1 - e^{-(T_{K_m} \cdot T)})$$

$$D_{\text{máx}_C} = \theta_{D_{\text{máx}_C}} \cdot \text{urea}^{\theta_{\text{urea}}}$$

C.9.5. Informe farmacocinético

Se ha de informar de lo siguiente:

- Si la $C_{\text{sanguínea}}$ está dentro del intervalo terapéutico. Para ello, es conveniente conocer el tipo de trasplante y el período postrasplante en el que se encuentra nuestro paciente.
- Momento de la extracción. Se ha de conocer el momento en que se ha extraído la muestra en relación con el momento de la administración del inmunosupresor. Lo habitual es que la $C_{\text{sanguínea}}$ sea la C_0 . Sin embargo, si se utiliza la concentración C_2 , se plantean dificultades a la hora de su realización y es necesario el control de la hora de la toma de la dosis de CsA y de la extracción sanguínea.
- Consecución del estado estacionario: en el informe se ha de comunicar si la $C_{\text{sanguínea}}$ se ha obtenido en estado estacionario.
- Interacciones: se informa de otros fármacos que lleve el paciente y que puedan afectar a las $C_{\text{sanguíneas}}$ de ciclosporina. Habitualmente, a través de la prescripción electrónica, el farmacéutico registra toda la medicación que toma el paciente y se debe valorar la gravedad de las interacciones farmacológicas.
- Enfermedades que puede afectar a la farmacocinética, como por ejemplo, insuficiencia hepática.
- Recomendación posológica: con el nuevo régimen posológico se han de estimar las concentraciones que se espera alcanzar.

E.9. ENTRENAMIENTO

Caso clínico

Mujer de 51 años, de 51,8 kg de peso y 160 cm de talla, con miocardiopatía dilatada y disfunción severa del ventrículo izquierdo (fracción de eyección 35%) que recibe de forma lectiva un trasplante cardíaco el día 23/09/2005, cumpliendo los criterios de inclusión del ensayo CRAD001A2411 (grupo everolimus).

Tratamiento inmunosupresor: inducción con dos dosis de 20 mg de basiliximab (día +1 y +5), el día +2 comienza con CsA oral: 100 mg/12 h (4 mg/kg/día) + deflazacort 45 mg/12 h en pauta descendente + everolimus 1 mg/12 h. El ajuste de la dosis de CsA se realiza por la C_0 , pero el ensayo, solo a nivel informativo, exige la determinación de la C_2 unos días prefijados.

Evolución: durante el primer mes postrasplante las biopsias realizadas revelaron la buena tolerancia del injerto (grado de rechazo 0). El día +8 se traslada a planta y el día +12 se le realiza un perfil farmacocinético completo.

En la tabla V se puede consultar el intervalo terapéutico del ensayo CRAD001A2411 (grupo everolimus).

TABLA V

C_0	C_2
Mes 1: 200-350 ng/ml	Meses 1-2: 1.000-1.400 ng/ml
Mes 2: 150-250 ng/ml	Mes 3: 700-1.000 ng/ml
Meses 3-4: 100-200 ng/ml	Mes 4: 500-800 ng/ml
Meses 5-6: 75-150 ng/ml	Meses 5-12: 300-600 ng/ml
Meses 7-12: 50-100 ng/ml	

La evolución de las concentraciones se muestra en la tabla VI.

TABLA VI

Días postrasplante	C_0 (ng/ml)	Dosis 9:00 h (mg)	C_2 (ng/ml)	Dosis 21:00 h (mg)	Biopsias Grado
+2		100		100	
+3	121	100		100	
+4	142	100	1.018,2	100	0
+5	203,5	100		150	
+6	268,9	150		150	
+7	212,4	150	1.164,6	150	
+8		150		150	
+9		150		150	
+10		150		150	
+11	217,6	150	1.061,6	150	0
+12	106,4	150	1.081,6		AUC

La copia de la parte superior del informe se puede ver en la figura 5.

Estudio farmacocinético de ciclosporina

Dosis:	150 mg
Fecha de administración:	05/10/2005
Pauta:	150-150
Vía:	Oral

Concentraciones en sangre:

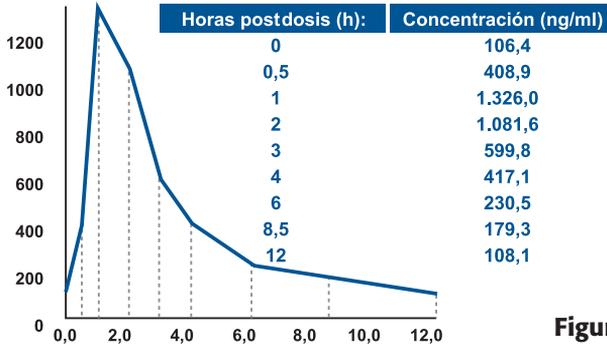


Figura 5.

Cuestiones

Calcule el AUC_{0-12h} , el AUC_{0-4h} y el resto de los parámetros farmacocinéticos no compartimentales: V_d/F , Cl/F y C_{ss} . Calcule por regresión lineal la semivida de eliminación.

Puede utilizar el programa MOMENT o el PKS-utility-analysis no compartimental (pero debe tener en cuenta que el valor de AUC que el programa informa es de 0 a infinito. Puede sacar el valor de AUC_{0-12h} y de AUC_{0-4h} en el AUC acumulada.

Analice la evolución de las concentraciones y justifique la necesidad o no de modificar la dosis en función de las distintas estrategias de monitorización: C_0 , C_2 , AUC_{0-12h} y AUC_{0-4h} .

Realice una recomendación de dosis, con el objetivo de alcanzar un AUC_{0-12h} de 6.500 ng · h/ml (véase la tabla de intervalos terapéuticos).

Reflexión

La principal aplicación de realizar un perfil farmacocinético completo es que nos permite ajustar la dosis en casos complicados, como esta paciente, que presenta valores de C_0 muy bajos y C_2 adecuados, y aunque se debería incrementar la dosis según los niveles C_0 , se conoce, al disponer de los valores C_2 , que presenta una buena absorción del fármaco.

La copia de la parte inferior del informe enviado es la que se muestra en la figura 6.

Modelo farmacocinético: No compartimental
Ajuste: Línea trapezoidal
Parámetros farmacocinéticos: Área bajo la curva (AUC) = 4.778,3 ng.h/ml
 Concentración máxima (C_{Max}) = 1.326,00 ng/ml
 Tiempo hasta C_{Max} (T_{Max}) = 1,0 horas
 Conc. media equilibrio (C_{ss}) = 398,19 ng/ml

Recomendaciones u observación:

Aunque presenta picos altos de concentración, la exposición global es baja, por lo que se recomienda aumentar la dosis a 200 mg/12 h para conseguir una AUC más próxima a su valor terapéutico (AUC = 6.500 ng h/ml).

Figura 6.



Resuelva los casos clínicos del capítulo 15 del libro de Bauer, *Applied Clinical Pharmacokinetics*. Son ejemplos muy sencillos de ajuste de dosis.



Resuelva los casos 1 y 2 de la página 523 del libro de Burton ME. *Applied Pharmacokinetic and Pharmacodynamics*.

H.9. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación de 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación de 1-2 meses): 6 puntos.

H.9.1. Farmacocinética de la ciclosporina

Revise el PNT de monitorización de la CsA. Compruebe si se han introducido novedades en la Unidad y actualice los procedimientos (2 puntos).

Prepare una sesión sobre las interacciones de la CsA con algún grupo de fármacos, por ejemplo, con los antirretrovirales o los antifúngicos (2 puntos).

H.9.2. Dosificación de la ciclosporina

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de CsA que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).

H.9.3. Monitorización de la ciclosporina

Revise los resultados de las muestras del control de calidad externo de la CsA (UK-NEKAS), analice las diferencias con respecto al resto de los inmunoensayos, y las causas de cualquier sesgo (2 puntos).

De los pacientes que se monitorizan diariamente en la Unidad de Farmacocinética, localice las principales interacciones, valorando su impacto clínico. Documente adecuadamente la interacción y realice las recomendaciones de ajuste de la dosis pertinentes (2 puntos).

H.9.4. Individualización posológica

Revise algún perfil farmacocinético completo de la CsA de los realizados en la Unidad, analice la recomendación de dosis y el impacto clínico de la intervención (2 puntos).

H.9.5. Realización de informes farmacocinéticos

Realice informes que incluyan información complementaria para interpretar adecuadamente el resultado (interacciones, error en el proceso de extracción de la muestra, etc.).

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	Puntuación
Ciclosporina	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 10]

MONITORIZACIÓN DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO

C.10. CONOCIMIENTOS

El ácido micofenólico (MPA) es un agente antiproliferativo, que actúa a nivel del ciclo celular inhibiendo de forma reversible la enzima inosín-monofosfato deshidrogenada (IMPDH), bloqueando la síntesis *de novo* de las purinas, produciéndose así la inhibición de linfocitos T y B.

Actualmente coexisten dos formulaciones orales, el micofenolato de mofetilo (MMF), profármaco cuya absorción es rápida y completa y es hidrolizado por esterasas intestinales dando lugar al MPA, y la otra es una formulación con la sal sódica del MPA con recubrimiento entérico.

La equivalencia es: 720 mg de micofenolato de sodio (Myfortic®) corresponden a 1 g de micofenolato de mofetilo (Cellcept®) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA). Ambos productos son bioequivalentes.

C.10.1. Farmacocinética del ácido micofenólico

A) Absorción

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del MPA, ya que el valor del AUC no se modifica significativamente, aunque sí varía el perfil de absorción al obtenerse una $C_{máx}$ significativamente inferior (35%) (tabla I).

TABLA I

	Biodisponibilidad	tm _{ax} (h)	T _{1/2} (h)
Micofenolato de mofetilo	94%	1	18
Micofenolato de sodio	72%	1,5-3	8-16

B) Distribución

El MPA se encuentra en un 99% en el compartimento plasmático. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95%, por lo que las situaciones clínicas que modifiquen los niveles de proteínas, como la hipoalbuminemia, pueden afectar al perfil farmacodinámico de este fármaco.

C) Metabolismo

El MPA es metabolizado en el hígado a su derivado glucurónico (MPAG) farmacológicamente inactivo, siendo este paso el factor limitante de la dosis. El MPAG se excreta mayoritariamente por vía renal; la fracción que se excreta por vía biliar presenta circulación enterohepática, reconvirtiéndose en MPA, apareciendo un segundo pico de concentración a las 6-12 h postdosis (figura 1). La semivida de eliminación del ácido micofenólico es aproximadamente de 18 h.

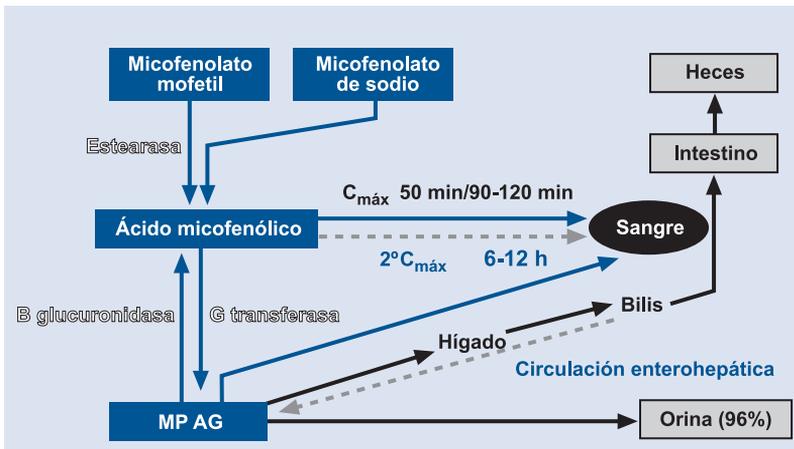


Figura 1.



Revise el artículo de Staats CE, Tett SE, "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients", *Clin Pharmacokinet*, 2007; 46: 13-58.

C.10.2. Dosificación

En la tabla II se ofrecen los datos del micofenolato de mofetilo, y en la tabla III los del micofenolato de sodio.

TABLA II

Indicaciones	Trasplante de riñón, corazón e hígado
Posología	Dosis inicial: 1-2 g/12 h, en las 72 h postrasplante Dosis de mantenimiento: 2-3 g/24 h (2-3 tomas)

TABLA III

Indicaciones	Profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico en combinación con ciclosporina y corticoides
Posología	72 h postrasplante 720 mg dos veces al día (equivalente a 1 g de micofenolato de mofetil dos veces al día)

C.10.3. Monitorización

El MPA presenta una amplia variabilidad farmacocinética intra e interindividual y un estrecho intervalo terapéutico. La monitorización de las C_p de MPA favorece el ajuste de la dosis, por lo tanto, mejora la eficacia del fármaco y disminuye los efectos tóxicos.



Recomendamos la consulta del documento "Monitorización del micofenolato mofetil en pacientes trasplantados", publicado por Brunet en 2003; Drug Farma editores. Un documento imprescindible para aprender la práctica de la monitorización.



Revise el artículo de Arns W, Cibrik DM, Walker RG, Mourad G, Budde K, Mueller EA y Vincenti F, donde ofrecen una visión crítica y práctica de la monitorización del MPA. "Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: Review of the literature", *Transplantation*, 2006; 82: 1004-12.



Revise la presentación "Actividad 10-Monitorización del ácido micofenólico".

A) Concentraciones plasmáticas

Intervalo terapéutico

Respecto a la C_0 , se ha establecido un intervalo terapéutico, en función de la técnica analítica utilizada, entre 1,3-3,5 mg/l para la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) y entre 2-5 mg/l para la técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado (EMIT).

Respecto al AUC, se ha establecido un intervalo terapéutico entre 30-60 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ que se corresponde con un menor índice de rechazo agudo y una eficacia del MPA entre el 75% y el 90%.

Consecución del estado estacionario

La semivida de eliminación del MPA es aproximadamente de 18 h. El estado estacionario se alcanza a las 90 h.

Tiempo de muestreo

Depende del procedimiento de monitorización de la C_p :

- Monitorización de la C_0 : C_p obtenida inmediatamente antes de la siguiente dosis (predosis matinal).
- Monitorización del AUC: C_p obtenidas a diferentes horas postdosis en función del protocolo seguido en el hospital:
 - AUC_{0-12 h} completo: 9 muestras a distintos tiempos postdosis.
 - AUC_{0-12 h} simplificado: 3-5 muestras incluyendo la C_0 y $C_{6 h}$ postdosis.

El anticoagulante de elección para la toma de muestras es el ácido edético (EDTA). La determinación se realiza en sangre total.

Toxicidad

El MPA presenta los siguientes efectos adversos:

- Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarreas (se puede repartir la dosis diaria en más de dos tomas para atenuar la toxicidad gastrointestinal).
- Hematológicos: anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Infecciones: virales, neoplasias.
- Cardiovasculares: edema periférico, hipotensión.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los valores del AUC-MPA $> 60 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ favorecen la aparición de efectos adversos (gastrointestinales, leucopenia, anemia y trombocitopenia) en comparación con los pacientes más estables que tienen valores de AUC con valor promedio de 39 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

Se han identificado los siguientes: edad, tiempo postrasplante, motilidad gastrointestinal, hipoalbuminemia, enfermedad hepática e insuficiencia renal.

La hipoalbuminemia presenta una incidencia elevada en el periodo postrasplante hepático inmediato y favorece un incremento de la fracción libre del MPA. La uremia y la insuficiencia renal (creatinina sérica >4 mg/dl) favorecen también el desplazamiento del MPA de su unión a la albúmina, aumentando la fracción libre de fármaco y por tanto su efecto.

C) Interacciones

Entre las interacciones farmacocinéticas más importantes del MPA destacan las producidas con:

- Colestiramina: interfiere con la circulación enterohepática disminuyendo su absorción.
- Ciclosporina: inhibe el ciclo enterohepático, disminuyendo la C_p de MPA en un 20%.
- Tacrolimus: produce el efecto contrario al inhibir la actividad de la uridina difosfato-glucuronil transferasa. Aumenta la C_p un 20%.
- Corticosteroides: inducen la actividad de esta enzima, por lo que tras su retirada las C_p de MPA pueden elevarse. En pautas de retirada de esteroides hay que tener en cuenta que el aumento de la potencia inmunosupresora por la adición de MPA compensaría la retirada de los mismos.
- Aciclovir y ganciclovir: el MPA interfiere en la eliminación de los mismos inhibiendo la secreción tubular.
- Salicilatos y furosemia: desplazan al MPA de su unión a proteínas plasmáticas.

D) Pacientes candidatos a monitorización

En general, la mayoría de los pacientes trasplantados serían subsidiarios de monitorización, ya que esta permitiría mejorar la efectividad y prevenir la toxicidad del MPA. Sin embargo, este hecho no ha sido corroborado por ensayos clínicos, y la monitorización rutinaria en todos los pacientes permanece en discusión. No hay un consenso definitivo sobre la frecuencia de las determinaciones y de la monitorización farmacocinética. No obstante, la mayoría de los expertos coinciden en recomendar que se realice en función del tiempo postrasplante: i) fase de inducción: cada tres días; ii) fase de mantenimiento: AUC simplificada a los tres meses del trasplante y concentraciones predosis cada uno o dos meses y siempre que, por situaciones clínicas graves del paciente, aparición de rechazo agudo, toxicidad o modificaciones en el esquema inmunosupresor, etc., se considere necesario.

C.10.4. Individualización posológica

La monitorización se puede realizar bien mediante el AUC o mediante la determinación de la C_0 , aunque su correlación con el AUC es baja, posiblemente por ser un fármaco con circulación enterohepática.

Dada la baja correlación existente entre C_0 y AUC, las AUC simplificadas se han presentado como la mejor opción para la monitorización de este fármaco, siendo la estimación de su valor mejor cuando la ecuación que se utiliza para su determinación contiene cuatro o cinco puntos y contempla la concentración a las 6 h, especialmente en aquellos pacientes en los que la $C_{m\acute{a}x}$ se obtenga a partir de las 2 h de la administración.

Cálculo del AUC simplificado:

$$AUC = 9,02 + 3,77 \cdot C_0 + 1,33 \cdot C_1 + 1,68 \cdot C_3 + 2,96 \cdot C_6$$

$$AUC = 5,2 + 7,1 \cdot C_0 + 1,0 \cdot C_{1,25} + 5,4 \cdot C_6$$

$$AUC = 9,1 + 5,7 \cdot C_0 + 1,1 \cdot C_{0,75} + 2,1 \cdot C_2$$

$$AUC = 11,8 + 3,7 \cdot C_0 + 1,33 \cdot C_{0,75} + 3,9 \cdot C_4$$

(Tomado de Willis C, Taylor PJ, Salm P, Tett SE, Pillans PI. Evaluation of limited sampling strategies for estimation of 12-hour mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2000; 22: 549-54.)

C.10.5. Informe farmacocinético

Se ha de informar de lo siguiente:

- Si las C_p están dentro del intervalo terapéutico o del AUC objetivo.
- Momento de la extracción. Se ha de conocer el momento en que se ha extraído la muestra en relación con el momento de la administración del MPA.
- Consecución del estado estacionario: en el informe se ha de comunicar si la C_p se ha obtenido en estado estacionario ($4-5 T_{1/2}$) para una dosis e intervalo establecido. Habitualmente se necesitan 3-4 días para alcanzar el SS.
- Interacciones: se informa de otros fármacos que lleve el paciente y que puedan afectar a las C_p de MPA. Habitualmente, a través de la prescripción electrónica, el farmacéutico registra y valida toda la medicación que toma el paciente.
- Enfermedades que pueden afectar a la farmacocinética, por ejemplo, hipoalbuminemia o insuficiencia renal.
- Recomendación posológica: con el nuevo régimen posológico se han de estimar las concentraciones que se espera alcanzar.

E.10. ENTRENAMIENTO

Estudie los casos clínicos publicados en la monografía de Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer F. *Monitorización del micofenolato mofetil en pacientes trasplantados: guía práctica.* Madrid: Drug Farma; 2002.



Caso clínico 1: Ajuste de dosis en una paciente con insuficiencia renal. Mujer de 27 años de edad que ingresa para realizar un tercer trasplante renal de donante cadáver (Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer F, p. 31-2).



Caso clínico 2: Ajuste de dosis en una paciente que recibe terapia triple ciclosporina + MMF + prednisona. Mujer de 64 años de edad que ingresa para realizar un primer trasplante renal de donante cadáver (Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer F, p. 33-4).



Caso clínico 3: Ajuste de dosis en un paciente que recibe terapia triple tacrolimus + MMF + prednisona. Varón de 44 años que ingresa para realizar un primer trasplante renal de cadáver (Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer F, p. 35-6).



Caso clínico 4: Introducción de MMF en un paciente con nefropatía crónica del injerto. Varón de 49 años portador de trasplante renal de donante vivo (madre) desde hace diez años y que presentó afectación tardía de la función del injerto (Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer F, p. 37-8).

H.10. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.10.1. Farmacocinética del ácido micofenólico



Preparar una charla sobre la farmacocinética del ácido micofenólico en un tipo de trasplante hepático o renal (1 puntos).

H.10.2. Investigación

Participar en estudios de farmacocinética poblacional y/o estudios de seguimiento de los resultados clínicos (eficacia y seguridad) en un tipo de trasplante (2 puntos).

H.10.3. Monitorización del ácido micofenólico

Conocimiento y manejo de la técnica analítica para la determinación de ácido micofenólico, programa de control de calidad (interno y externo) (2 puntos).

Identificación de los factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la respuesta cinética y dinámica (edad, insuficiencia renal, medicación concomitante, etc.) (2 puntos).

H.10.4. Individualización posológica

Interpretación del resultado considerando el diagnóstico, el tratamiento farmacológico completo, el tipo de trasplante, la evolución clínica y las comorbilidades asociadas (2 puntos).

H.10.5. Realización de informes farmacocinéticos

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	Puntuación
Ácido micofenólico	2	10	(2 puntos)

[ACTIVIDAD 11]

MONITORIZACIÓN DEL TACROLIMUS

C.11. CONOCIMIENTOS

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor inhibidor de la calcineurina utilizado principalmente para prevenir el rechazo de órganos sólidos. También se emplea como inmunosupresor de segunda línea en otras enfermedades de origen inmunológico, entre las que destacan: síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, vitíligo y psoriasis. Es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, compuesto altamente lipofílico y con un peso molecular de 804 daltons.

El tacrolimus se une a la proteína intracelular FKBP12. Se forma un complejo tacrolimus-FKBP12 con calcio, calmodulina y calcineurina, inhibiéndose la actividad fosfatasa de la calcineurina. Por ello, se impide la fosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas (FNAT). El FNAT es responsable de iniciar la transcripción de genes de linfocinas (como la interleucina-2) y del interferón gamma.

C.11.1. Farmacocinética

A) Absorción

Biodisponibilidad (F): 25% (5-65%). Los alimentos, especialmente los grasos, reducen la velocidad y el grado de absorción. El metabolismo intestinal por CYP3A4, la motilidad gástrica y la actividad de la glucoproteína P (P-gp) afectan a la absorción. Las sales biliares no afectan a la absorción. $T_{m\acute{a}x}$: 1-3 h.

B) Distribución

Unión a elementos formes en sangre: presenta una gran unión a eritrocitos, de manera que la relación de tacrolimus entre sangre y plasma es de 20:1 (intervalo de 12-67:1). Por este motivo es sumamente importante valorar el hematocrito. En algunos métodos analíticos, como la técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado (EMIT), valores bajos de este parámetro pueden alterar el resultado.

Unión a proteínas: en plasma se une más de un 98% a albúmina y alfa-1 glucoproteína ácida.

Volumen de distribución:

- Basado en concentraciones plasmáticas: 5-65 l/kg.
- Basado en concentraciones en sangre total: 0,9 l/kg.

C) Eliminación

Aclaramiento total:

- Trasplante hepático: 4,1 l/h.
- Trasplante renal: 6,7 l/h.
- Trasplante cardíaco 3,9 l/h.

Los bajos valores de hematocrito y proteínas en el postrasplante inmediato, así como el empleo de dosis elevadas de corticoides en este mismo periodo, aumentan el aclaramiento libre y por ello se requieren dosis mayores de tacrolimus.

La semivida de eliminación es bifásica y variable, la semivida terminal media es:

- Trasplante hepático: 11,7 h.
- Trasplante renal: 15,6 h.

Metabolismo por isoformas CYP3A4 y CYP3A5 en enterocitos y hepatocitos. Los metabolitos no contribuyen a la acción inmunosupresora del tacrolimus. A su vez, es sustrato e inhibidor de la glucoproteína P (pg-P). La isoforma CYP3A5 es polimórfica, siendo metabolizadores lentos los homocigotos para los alelos *3.

Más del 90% del producto metabolizado se elimina por la bilis. La excreción del producto no metabolizado (<1%) se produce por la orina, las heces y la bilis.



Revise el artículo de Staatz CE, Tett SE, "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation", *Clin Pharmacokinet*, 2004; 43: 623-53. Revisión crítica sobre los diferentes aspectos relacionados con la monitorización del tacrolimus, evaluando la problemática sobre la dosificación, el intervalo terapéutico, los factores que modifican la farmacocinética, los biomarcadores farmacodinámicos, etc.

C.11.2. Dosificación

Presentaciones farmacéuticas

- Cápsulas de liberación rápida: Prograf® 0,5, 1 y 5 mg.
- Cápsulas de liberación prolongada: Advagraf® 0,5, 1, 3 y 5 mg.

- Ampollas i.v.: Prograf® 5 mg/ml. Contiene alcohol etílico como excipiente.

Ambas cápsulas son intercambiables. Las cápsulas de liberación rápida se administran cada 12 h y las de liberación prolongada cada 24 h. Ambas pueden administrarse, tras su apertura, por sonda nasogástrica.

Dosificación del tacrolimus

La dosificación del tacrolimus es muy variable, ya que depende del tipo de trasplante y del período postrasplante (tabla I). Las dosis orales iniciales varían entre 0,1-0,3 mg/kg/d. Para pacientes con insuficiencia hepática hay que disminuir la dosis entre un 25-50%.

TABLA I

Vía de administración	Dosis inicial
Intravenosa continua (niños y adultos)	0,03-0,05 mg/kg/día
Oral adultos (trasplante hepático)	0,1-0,15 mg/kg/día (dividida en dos dosis cada 12 h)
Oral adultos (trasplante renal)	0,2 mg/kg/día (dividida en dos dosis cada 12 h)

C.11.3. Monitorización



Revise la presentación "Actividad 11-Monitorización del tacrolimus".

A) Concentraciones sanguíneas

Intervalo terapéutico

En 2009, se publicó el resultado de la Conferencia Europea de Consenso para el empleo de tacrolimus en el trasplante de órganos sólidos, cuyo resumen se muestra en las siguientes tablas.



Estudie el artículo de Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, "Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: Report of the European Consensus Conference", *The Drug Monit*, 2009; 31: 139-52. Este texto recoge los avances en la monitorización del tacrolimus en cuanto a estrategias de muestreo, intervalos terapéuticos, concentraciones asociadas a efectos adversos, métodos analíticos, etc.

A continuación se describen los intervalos terapéuticos del tacrolimus en los diferentes tipos de trasplantes (tablas II, III y IV). En la primera columna de la tabla del tras-

plante renal se observa el periodo postrasplante; la segunda columna indica el intervalo terapéutico sin inducción con anticuerpos monoclonales, y la tercera y sucesivas columnas indican el intervalo del tacrolimus cuando se utiliza conjuntamente con anticuerpos monoclonales IL-2 (daclizumab y basiliximab), anticuerpos policlonales (timoglobulina)/inmunoglobulina antihumana de conejo, micofenolato de mofetilo con corticoides o inhibidores de la mTOR (sirolimus).

Intervalos terapéuticos del tacrolimus en el trasplante renal (C_0 en ng/ml) (técnica inmunoensayo de micropartículas [MEIA]) (tabla II):

TABLA II

Periodo	Sin inducción	Ac. IL-2	AcPol/HR1	MMF/Corti	Inh mTOR
0-3 m	10-15	3-7	5-10/10-15	10-15	3-7
3-12 m	5-15	3-7	5-10/10-15	8-12	3-7
>12 m	5-10	3-7	5-10/10-15	5-10	3-7

Ac. IL-2, anticuerpos monoclonales; AcPol/HR1, anticuerpo policlonal/inmunoglobulina antihumana de conejo; Inh mTOR, inhibidores de la mTOR (molécula diana de la rapamicina en mamíferos); MMF/Corti, combinación de micofenolato de mofetilo con minimización de esteroides.

Intervalos terapéuticos del tacrolimus en el trasplante hepático, cardíaco y pancreático (C_0 en ng/ml) (tabla III):

TABLA III

Órgano	Periodo	Concentración diana (ng/ml)
Corazón	0-60 días	15-20
	60-180 días	10-15
	>6 meses	8-10
	>6-9 m ¹	5-10
Hígado	0-1 mes	10-20
	1-3 meses	5-15
	>3 meses	5-10
Páncreas ²	0-3 meses	10-12
	3-6 meses	8-10
	>6 meses	5-8
Páncreas ³	0-3 meses	12-15
	3-6 meses	10-12
	>6 meses	8-10

¹En pacientes estables.

²Trasplante de páncreas y renal simultáneo.

³Trasplante de páncreas solo o trasplante de páncreas seguido de trasplante renal.

Entre los distintos intervalos propuestos para el AUC destacan los que se muestran en la tabla IV:

TABLA IV

Autor	AUC (ng · h/ml)	Órgano
Undre, et al. ¹ Uchida, et al. ²	>200 150 (1.º mes) 120 (2.º y 3.º mes)	Renal
Scholten, et al. ³	210 (2-6 sem) 125 (6-52 sem)	Renal

¹ Undre NA, Schafer A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplant Proc.* 1998; 30: 1261-3.

² Uchida K, Tominaga Y, Haba T, Katayama T, Matsuoka S, Sato T, et al. Usefulness of monitoring of AUC(0-4h) during the induction period of immunosuppressive therapy with tacrolimus after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34: 1736-7.

³ Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, Paul LC, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005; 67: 2440-7.

Consecución del estado estacionario

La semivida de eliminación tiene una media de 12 h (4-41 h), por lo que se alcanza el SS a los 3-4 días de tratamiento.

Tiempo de muestreo

Se ha estandarizado como muestra representativa para la monitorización a la concentración basal matinal, es decir, previa a la dosis de la mañana (C_0), y los intervalos terapéuticos se han descrito en función de ella.



Revise el artículo de Baraldo M, Furlanut M, "Chronopharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus", *Clin Pharmacokinet*, 2006; 45: 775-88. Se considera que la C_0 es el mejor predictor porque refleja el menor metabolismo diario.

Técnica analítica

Existen distintos métodos de cuantificación del tacrolimus. La mayoría de los intervalos terapéuticos establecidos en los distintos tipos de trasplante se basan en medidas con la técnica MEIA (inmunoensayo por micropartícula) implantada en autoanalizadores como IMx o EMIT (técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado) en

autoanalizadores ViVa-E o Syva. Las técnicas de inmunoensayo más utilizadas en la actualidad son CMIA (inmunoensayo magnético quimioluminiscente), implantado en Architect®, y ACMIA (inmunoensayo mediado por la afinidad del cromo), que es el único inmunoensayo desarrollado que no requiere un pretratamiento manual de la muestra. La técnica estándar HPLC/MS cada vez se utiliza más, a pesar de su mayor complicación técnica y su elevado coste. En el año 2006 MEIA tuvo un sesgo fundamentalmente positivo de hasta un 18% con respecto al HPLC/MS, influido por varios factores como el hematocrito, además de los metabolitos. Hasta un 24% de las muestras tuvieron un sesgo negativo frente al MS. En EMIT 2000 la diferencia con respecto al MS llegó a ser hasta del 23%. Comparados con MEIA, tanto CMIA como ACMIA mostraron una concentración menor de tacrolimus en niveles más bajos de hematocrito (<30%) y una concentración mayor de tacrolimus en niveles más altos de hematocrito (>40%). Esto podría sugerir que CMIA y ACMIA se ven menos afectados por el hematocrito y no se apreciaron diferencias significativas por el hematocrito entre CMIA y ACMIA (Goffinet JS *et al.* Abstract IATDMCT, Niza, sept. 2007).

Existen estudios que comparan ambos métodos, por lo que pueden emplearse los intervalos terapéuticos ya descritos.

Se emplea como matriz biológica la sangre total, extraída en tubos con ácido edético (EDTA).

El tacrolimus se mantiene estable en sangre total al menos un año a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, unas dos semanas entre $4\text{ y }22\text{ }^{\circ}\text{C}$ y al menos 2-3 días a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Deben emplearse sistemas de control de calidad, tanto con controles internos como externos, con objeto de garantizar la veracidad de los datos.

B) Factores fisiopatológicos modificadores de la farmacocinética

Hay ciertas situaciones fisiopatológicas que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar la concentración basal de tacrolimus, como son la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y la presencia de diarrea. Esta última produce una elevación marcada en las concentraciones del inmunosupresor como consecuencia de la inhibición de la glucoproteína P intestinal.

Otros factores que condicionan el valor diana son:

- Tipo de órgano trasplantado
- Hepatitis C
- Edad
- Método analítico
- Tiempo postrasplante
- Comedicación
- Dosis de corticoides
- Concentraciones de albúmina y hematocrito
- Actividad del CYP3A4 y de la glucoproteína P

C) Interacciones

En la tabla V se muestran algunas de las interacciones clínicas más relevantes que modifican la concentración de tacrolimus o aumentan su nefrotoxicidad.

TABLA V

Aumentan la concentración	Disminuyen la concentración	Potencian la nefrotoxicidad
Bromocriptina	Antiácidos	Aminoglucósidos
Ciclosporina	Bicarbonato sódico	AINE
Cisaprida	Carbamazepina	Anfotericina B
Cloranfenicol	Corticosteroides	IECA
Clotrimazol	Fenitoína	
Danazol	Fenobarbital	
Diltiazem	Hipérico	
Ergotamina	Óxido de magnesio	
Eritromicina	Primidona	
Fluconazol	Rifabutina	
Isoniacida	Rifampicina	
Itraconazol		
Inhibidores de la proteasa VIH		
Metoclopramida		
Mibefradil		
Metronidazol		
Omeprazol		
Nifedipina		
Verapamilo		
Voriconazol		
Zumo de pomelo		

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana



Dos buenos artículos de revisión de interacciones del tacrolimus son: Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. "Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus". *Clin Pharmacokinet*, 2002; 41: 813-51; y Van Gelder T. "Drug interactions with tacrolimus". *Drug Saf*, 2002; 25: 707-12.



En el trabajo de Zhou SF "Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome p450 3a4" se describen los sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4 y la glucoproteína P, por lo que es una fuente de información muy importante a la hora de valorar las posibles interacciones entre tacrolimus y otros sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4 y de la pg-P (*Curr Drug Metab*, 2008; 9: 310-22).



En la web de Genelex-Health and DNA puede consultar una lista de sustratos, inhibidores e inductores del CYP450 (<http://www.healthanddna.com/Druglist.pdf>).

D) Pacientes candidatos a monitorización

Las $C_{\text{sanguíneas}}$ de tacrolimus deben medirse en todos los pacientes que reciben el fármaco, tanto por el papel crucial que desempeña como inmunosupresor en los pacientes trasplantados, como por la gravedad de los efectos adversos concentración-dependiente.

Debido a la gran variabilidad interindividual en la farmacocinética del tacrolimus, es muy probable que las dosis calculadas utilizando datos poblacionales no produzcan las concentraciones deseadas.

La monitorización de la $C_{\text{sanguínea}}$ tiene especial interés:

- Cuando el paciente experimenta signos o síntomas de rechazo. Se debe comprobar que la $C_{\text{sanguínea}}$ no está por debajo del intervalo terapéutico.
- Cuando el paciente experimenta una reacción adversa que pueda ser debida al tacrolimus.
- Fase inmediata postrasplante: se recomienda medir diariamente la $C_{\text{sanguínea}}$ incluso si no se ha alcanzado el estado estacionario con objeto de prevenir la fase aguda del rechazo.
- Fase postrasplante: a nivel ambulatorio deben obtenerse las $C_{\text{sanguíneas}}$ en la mayoría de las visitas de control.

C.11.4. Individualización posológica

Algunos autores recomiendan que en lugar de emplear la C_0 como diana para la monitorización farmacocinética, se utilice el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC); sin embargo, esta presenta la limitación del elevado número de extracciones necesarias para su cuantificación. Se han desarrollado distintas ecuaciones de regresión dentro de la filosofía de las estrategias de muestreo limitado. Dos de las ecuaciones desarrolladas en España (en el trasplante renal en el hospital Vall d'Hebrón y la propuesta por la Dra. Aumente, especialista en farmacia hospitalaria del Hospital Reina Sofía de Córdoba, en trasplante cardiaco) han sido validadas con éxito por otros autores.



Aumente MD. "Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplantation: new strategies of monitoring", *Transplant Proc*, 2003; 35: 1988-91. Revise este artículo donde los autores proponen un AUC simplificado.

Sin embargo, la dificultad de establecer un intervalo terapéutico de acuerdo con el AUC ha limitado el uso rutinario de este parámetro farmacocinético, y habitualmente se reserva a situaciones de disparidad entre concentración basal y situación clínica, como puede ocurrir en ocasiones en el rechazo agudo.



En el trabajo de Op den Buijsch RA, van de Plas A, Stolk LM, Christiaans MH, van Hooff JP, Undre NA, van Dieijen-Visser MP, *et al.*, se evalúan distintas estrategias de muestreo limitado en distintos tipos de trasplantes. "Evaluation of limited sampling strategies for tacrolimus". *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 1039-44.

También se han desarrollado algunos modelos farmacocinéticos poblacionales en los distintos tipos de trasplante. Algunos se han incorporado a programas farmacocinéticos basados en metodología bayesiana, pero el comportamiento predictivo no es muy bueno en el primer mes postrasplante, cuando resulta más crítica la inmunosupresión, probablemente debido a las dosis variables de inmunosupresores, de biodisponibilidad y de metabolización. Los modelos poblacionales pueden incorporar variables farmacogenéticas.

En la actualidad se está trabajando en relacionar las concentraciones de inmunosupresor con parámetros farmacodinámicos. En el caso de monoterapia con tacrolimus, el parámetro de elección sería la actividad de la calcineurina.



En el trabajo de Blanchet B, Duvoux C, Costentin CE, Barrault C, Ghaleh B, Salvat A, Jouault H *et al.*, miden la actividad de la calcineurina en sangre periférica cuatro horas después de administrar el tacrolimus en pacientes con trasplante hepático con objeto de mejorar la monitorización del inmunosupresor. "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic assessment of tacrolimus in liver-transplant recipients during the early post-transplantation period". *Ther Drug Monit*, 2008; 30: 412-8.

Cuando se asocia tacrolimus a ácido micofenólico, el parámetro farmacodinámico de elección sería la concentración de interleucina 2.

C.11.5. Informe farmacocinético

Se ha de informar de lo siguiente:

- Si la $C_{\text{sanguínea}}$ está dentro del intervalo terapéutico. Es necesario conocer el tipo de trasplante, el periodo postrasplante en que se encuentra el paciente y la terapia de inducción recibida.
- Momento de la extracción. Se ha de conocer el momento en que se ha extraído la muestra en relación con el momento de la administración del inmunosupresor. Lo habitual es que la $C_{\text{sanguínea}}$ sea la C_0 .
- Consecución del estado estacionario: en el informe se ha de comunicar si la $C_{\text{sanguínea}}$ se ha obtenido en estado estacionario.
- Interacciones: se informa de otros fármacos que lleve el paciente y que puedan afectar a las $C_{\text{sanguíneas}}$ de tacrolimus. Habitualmente, a través de la prescripción electrónica, el farmacéutico registra y evalúa toda la medicación que toma el paciente.

- Enfermedades que pueden afectar a la farmacocinética, como por ejemplo, insuficiencia hepática.
- Recomendación posológica: con el nuevo régimen posológico se han de estimar las concentraciones que se espera alcanzar.

E.11. ENTRENAMIENTO

Caso clínico

Primera parte del ejercicio

Paciente de 69 años en programa regular de hemodiálisis (iniciado en marzo del año 2004) por insuficiencia renal crónica terminal secundaria a glomerulonefritis membranosa, que ingresa para la realización de un trasplante renal de donante cadáver.

- Varón de 158 cm de altura y 60 kg de peso (IMC 24), SC 1,61 m².
- Diuresis residual <100 ml.
- En tratamiento con Coropres® 0-0-1 (si PA elevada) y Caosina® 1-1-1.
- Tras el trasplante se inicia tratamiento inmunosupresor con Prograf® 6 mg-0-6 mg y CellCept® (micofenolato de mofetilo) 500 mg-0-500 mg; Dacortin® dosis decrecientes (60 mg, 50 mg, 40 mg, etc.), con descensos diarios, hasta la dosis estable de 20 mg/día. Además, recibe levofloxacin 500 mg/día, insulina según destrostix, y Coropres® (carvedilol) 0-0-6,25 mg, pantoprazol i.v., Hibor®, ceftriaxona, furosemida en PC.
- A las 48 horas del trasplante se indica que el paciente está apirético, hemodinámicamente estable, con ligera tendencia a la hipertensión que requirió bolus de Trandate® (labetalol); mantiene tratamiento con Norvas® (amlodipino) 10 mg cada 12 h y Coropres®. El Norvas® forma parte del protocolo de trasplante, ya que se considera que es el bloqueante de los canales del calcio que presenta menor inhibición del CYP3A4.
- Esa mañana (día +2), antes del cambio de medicación, la concentración de tacrolimus fue de 10 ng/ml; sin embargo, el día +3, la concentración del inmunosupresor se elevó bruscamente a 30 ng/ml, y el día +4 a 31 ng/ml.

Cuestiones

- ¿Cómo se explica la evolución de los niveles de tacrolimus? ¿Qué factores han podido confluír en ellos? Descríbalos.
- ¿Cuál sería el plan farmacoterapéutico que propondría?

Una vez contestadas estas cuestiones, pase a la segunda parte del ejercicio.

Segunda parte del ejercicio

Como habrá deducido en la primera parte del ejercicio, en la elevada concentración medida a las 48 h postrasplante (día +2) confluyeron varios factores, como la dosis elevada de amlodipino, que ejerce una actividad inhibidora moderada, a dosis habituales de 5 mg/día, sobre la isoforma CYP3A4; pero al tratarse de una inhibición dosis-dependiente generó una acumulación importante en las concentraciones de tacrolimus. El día +2 no se administró la dosis vespertina de tacrolimus, aunque se mantuvo todo el día el tratamiento con Norvas®. Tras la alerta del Servicio de Farmacia el día 3 postrasplante se suspendió el Norvas®. Esa mañana la concentración de tacrolimus continuó siendo elevada a pesar de no haber recibido la dosis la tarde anterior. El día +3 y la mañana del día +4 se mantuvieron suspendidos el inmunosupresor y el antihipertensivo.

No se observó neurotoxicidad, y una vez que las concentraciones se normalizaron, alrededor del día +6, se reintrodujo el Norvas® a dosis de 5 mg/día, con un adecuado control de la tensión arterial. Además, hay que tener en cuenta la pauta descendente de corticoides.

Las concentraciones de tacrolimus medidas esos días fueron las que se muestran en la tabla VI:

TABLA VI

Día postrasplante	Valor (ng/ml)
0	
+1	10
+2	30
+3	31
+4	18,9
+5	13
+6	10
+7	8
+8	8,5
+9	8,3

H.11. HABILIDADES

- Nivel avanzado (rotación 4-6 meses): 10 puntos.
- Nivel básico (rotación 1-2 meses): 6 puntos.

H.11.1. Farmacocinética del tacrolimus



Prepare una sesión sobre la farmacocinética del tacrolimus en un grupo poblacional especial, por ejemplo, pacientes obesos, insuficiencia renal, quemados, prematuros, hemodiálisis, pacientes críticos, etc. (1 punto).

Realice o revise un PNT de monitorización del tacrolimus en el adulto u otro grupo poblacional que le indique su tutor (2 puntos).

H.11.2. Dosificación del tacrolimus

Compruebe la coincidencia/discrepancia de la dosis de tacrolimus que llevan los pacientes que usted monitoriza con la dosis teórica calculada (2 puntos).
Puede utilizar la hoja de cálculo que corresponda o un nomograma.

H.11.3. Monitorización del tacrolimus

Seleccione los pacientes que sean candidatos a monitorización según el procedimiento establecido en el hospital y establezca una estrategia para cada uno de ellos (2 puntos).

H.11.4. Individualización posológica

Interprete las concentraciones sanguíneas obtenidas y realice una propuesta posológica en los pacientes monitorizados durante su rotación por la sección de Farmacocinética (2 puntos).

H.11.5. Realización de informes farmacocinéticos

Número de informes utilizando el programa PKS:

N.º informes	Nivel básico	Nivel avanzado	Puntuación
Tacrolimus	2	10	(2 puntos)