



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo de fin de grado

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS. UNA VISIÓN GENERAL.

María Esther García Domínguez

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS. UNA VISIÓN GENERAL.



Trabajo de fin de Grado

Grado en Farmacia por la Universidad de Sevilla

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: María del Carmen Monedero Perales

TFG de carácter bibliográfico

Realizado por: María Esther García Domínguez.

En Sevilla a 14 de Junio de 2018.

Resumen

La monitorización terapéutica de fármacos o MTF, es una práctica que consiste en la determinación de los valores séricos de fármaco y posterior interpretación en el contexto clínico del paciente. El objetivo es personalizar el tratamiento según las necesidades del paciente para evitar efectos adversos y/o controlar la adherencia al tratamiento. La información que nos proporciona sirve de guía a la hora de tomar decisiones clínicas en cuanto al tratamiento farmacológico.

Aunque todos los fármacos son susceptibles de ser monitorizados, la MTF queda limitada únicamente a algunos fármacos que poseen características especiales, como una alta variabilidad interindividual, alto riesgo de producir resistencias, farmacocinética etc., que hacen que sea necesario el control de sus concentraciones séricas. También se hace necesaria la MTF en determinadas situaciones del paciente en los que los parámetros farmacocinéticos puedan verse alterados, produciendo oscilaciones significativas en los niveles de fármaco en sangre y aumentando el riesgo de sufrir intoxicaciones o infradosificaciones.

En este trabajo, se va a abordar de una forma general la justificación de esta práctica en algunas situaciones, prestando especial atención en características concretas de algunos de los fármacos que se monitorizan.

En concreto se va a hablar de la monitorización de antibióticos del grupo de los aminoglucósidos y los glucopéptidos, de la monitorización de fármacos utilizados en enfermedades crónicas, en concreto de los antiepilépticos, la determinación de concentraciones séricas de fármacos biológicos y sus características más llamativas y la medición de la concentración de antirretrovirales con el fin de determinar la adherencia a la terapia frente al VIH.

Palabras clave.

Monitorización terapéutica de fármacos, MTF, concentraciones séricas, parámetros farmacocinéticos, optimización del tratamiento, farmacocinética clínica.

Índice

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Introducción | 6 |
| 1.1 | Parámetros farmacocinéticos..... | 7 |
| 1.2 | Características que debe presentar un fármaco para que sea útil la monitorización de sus niveles séricos | 9 |
| 1.3 | Indicaciones para la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos. | 11 |
| 1.4 | Metodología de la MTF..... | 11 |
| 1.5 | Fármacos que se monitorizan habitualmente en la práctica clínica. | 15 |
| 1.6 | Beneficios de la MTF. | 17 |
| 1.7 | Limitaciones de la MTF. | 17 |
| 2. | Objetivos de revisión. | 18 |
| 3. | Metodología de búsqueda..... | 18 |
| 4. | Discusión | 19 |
| 4.1 | Monitorización terapéutica de antimicrobianos en pacientes críticos: aminoglucósidos y glucopéptidos. | 19 |
| 4.2 | Monitorización de antiepilépticos. | 22 |
| 4.3 | Monitorización de fármacos biológicos: terapia anti-TNF. | 25 |
| 4.4 | Monitorización de terapia antirretroviral: repercusión en la adhesión al tratamiento del VIH..... | 28 |
| 5 | Conclusiones | 30 |
| 6 | Bibliografía | 32 |

1. Introducción

La monitorización terapéutica de fármacos (MFT) es una práctica que ha permitido optimizar el uso de medicamentos y mejorar la terapia de los pacientes. (Escobar 2016).

La Asociación Internacional de Monitorización Terapéutica y Toxicología Clínica (*International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*) define la MTF como una “especialidad clínica multidisciplinaria, destinada a mejorar la atención de los fármacos de los que existe una evidencia en la mejora del resultado clínico en poblaciones generales o especiales” (Escobar, 2016).

La práctica de MFT combina los conocimientos de farmacocinética y farmacodinamia con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de la medicación. Consiste en medir la concentración del fármaco en distintos fluidos biológicos, generalmente sangre, en un determinado tiempo e interpretar estas concentraciones en el contexto de la práctica clínica (Kang y Lee, 2009).

El objetivo final es encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente (Calvo et al., 2002).

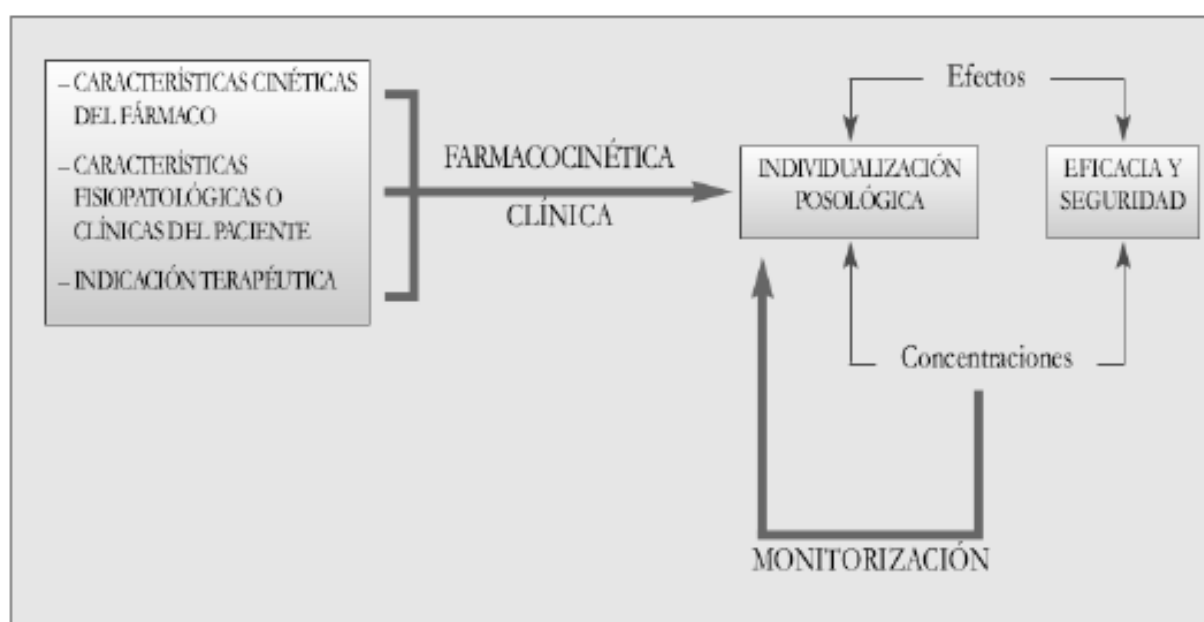


Figura 1: Papel de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología (Calvo et al., 2002).

Como vemos en la figura 1, la monitorización es una herramienta que busca la individualización del tratamiento para conseguir aumentar la eficacia y seguridad del fármaco utilizado. Para todo ello va a tener en cuenta las características cinéticas del fármaco, los factores fisiopatológicos y clínicos del paciente y la indicación terapéutica.

1.1 Parámetros farmacocinéticos.

Antes de entrar de lleno con la práctica del MTF, es conveniente tener en cuenta algunos conceptos farmacocinéticos que nos van a ayudar a justificar por qué se monitorizan los fármacos y por qué es necesaria esta práctica en algunas situaciones fisiopatológicas de los pacientes.

- Volumen de distribución aparente (Vd): es el volumen hipotético de líquido en el que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco para que resulte la misma concentración que en el suero. Se expresa en litros/kilogramos o litros (García, 2011). Da cuenta de cómo se relaciona la dosis administrada con la concentración alcanzada (Escobar, 2016).

$$Vd = \frac{\text{Cantidad de fármaco que se administra}}{\text{Concentración sérica}}$$

| Factores que disminuyen el Vd | Factores que aumentan el Vd |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Baja liposolubilidad.• Alta unión a proteínas séricas.• Baja unión a tejidos. | <ul style="list-style-type: none">• Alta liposolubilidad.• Baja unión a proteínas séricas.• Alta unión a tejidos. |

Figura 2: Factores que modifican el volumen de distribución aparente (García, 2011).

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 los fármacos que presentan un alto Vd., son mayormente captados por los tejidos y liberados lentamente por estos (García, 2011).

- Aclaramiento (Cl): Es la medida de la velocidad de eliminación de un fármaco del organismo. Se define como la cantidad de sangre o plasma que queda libre

de fármaco por unidad de tiempo. Es un indicador de la tasa de eliminación y permite determinar el intervalo óptimo de administración entre dosis.

$$Cl = K_e \cdot V_d$$

- Tiempo de semivida ($t_{1/2}$) o vida media de eliminación: tiempo, generalmente expresado en horas, necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad. Conocerlo nos sirve para saber cuándo alcanza el estado estacionario(Escobar, 2016).
- Estado estacionario: momento en el que, tras la administración repetida de dosis de fármaco, las concentraciones de este en sangre se mantienen estables dentro de un intervalo (Escobar, 2016). Llegados a este punto, la cantidad de fármaco eliminado es igual a la cantidad de fármaco que llega a plasma y las concentraciones plasmáticas se repiten con cada dosis (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008). Esto ocurre generalmente pasadas cinco semividas.

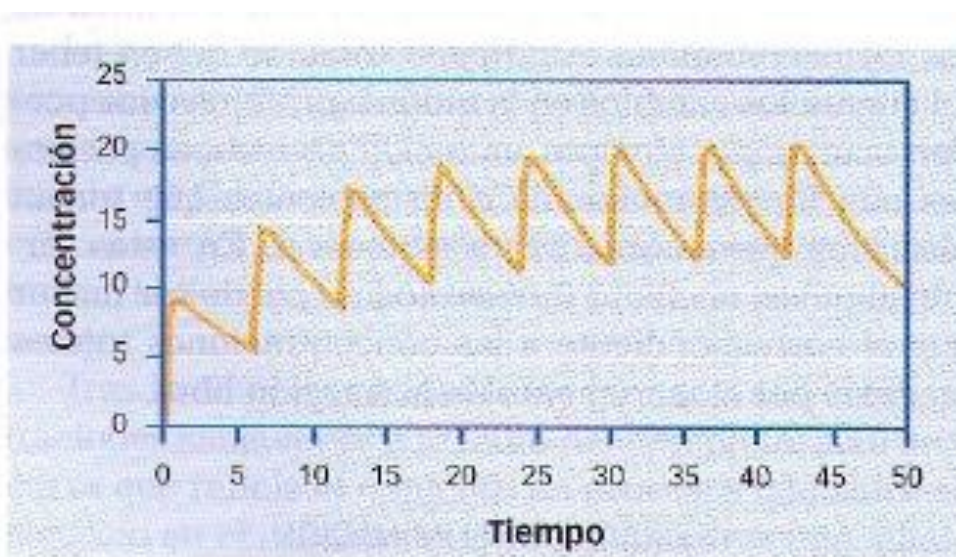


Figura 3: Concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis múltiple, que muestra las oscilaciones con sus “picos” (C_{max}) y “valles” (C_{min}) hasta alcanzar la situación de equilibrio (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008).

- Margen o intervalo terapéutico: Es la relación entre la dosis de un medicamento que produce un efecto terapéutico y la que provoca efecto tóxico.
- Biodisponibilidad (Bd): La biodisponibilidad puede definirse en términos de magnitud y en velocidad.

- La biodisponibilidad en magnitud es la fracción de fármaco que llega inalterada a la circulación general.
- La biodisponibilidad en velocidad es la velocidad a la que se produce el paso de fármaco a sangre. Es más difícil de estimar, ya que depende de varios factores como la vía de administración, la patología etc.

1.2 Características que debe presentar un fármaco para que sea útil la monitorización de sus niveles séricos.

Aunque la mayoría de tratamientos son susceptibles de ser monitorizados para hacer un seguimiento de su eficacia y su posible toxicidad, la MTF solo se realiza en situaciones concretas del paciente y/o en fármacos que posean una serie de características que los hagan candidatos para ser monitorizados.

Lo primero que tiene que tener un fármaco para que sea de utilidad monitorizar sus niveles séricos, es que exista una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico. De modo que una modificación en estas concentraciones supondría un cambio en el efecto farmacológico. A veces esta relación es difícil o imposible de definir en casos de actividad indirecta del fármaco, existencia de procesos de autorregulación fisiológica o de metabolitos activos que no se determinen (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008).

Otro de los requisitos es que el margen terapéutico sea estrecho, es decir, que existan pocas diferencias entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas. En estos casos es habitual que se produzcan intoxicaciones, o, por el contrario, que se utilicen dosis insuficientes. Dentro de este grupo se deben incluir los fármacos con cinética no lineal o cinética de saturación, como la fenitoína, ya que un pequeño cambio en la dosis puede producir una gran alteración de los niveles séricos (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008).

En fármacos con un margen terapéutico amplio no estaría justificada la MTF, ya que un aumento en los niveles de fármaco en sangre no suele implicar una situación de riesgo para el paciente.

Muchos de los fármacos que se monitorizan suelen presentar dificultad para interpretar la evidencia clínica de efectos tóxicos. Esto quiere decir que los efectos que producen son difíciles de medir en un tiempo conveniente (Baños y Farré 2002). Esto ocurre cuando:

- Se emplean fármacos de forma profiláctica, como por ejemplo los antiarrítmicos, los antiepilépticos o algunos inmunosupresores. En estos casos no es conveniente esperar a que se produzca un brote de la enfermedad para saber si el tratamiento está siendo efectivo. En estos casos, la MTF permite un ajuste individual de la dosis y evita las complicaciones (Baños y Farré, 2002).
- En fármacos como la digoxina, los antiepilépticos y los antiarrítmicos, tienen la peculiaridad de que los efectos adversos imitan los síntomas de la enfermedad que tratan. La MTF en este caso nos sirve para saber si dichos efectos son debidos a una infradosificación o a una sobredosificación (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008).
- Medicamentos cuya acción clínica medible es lenta y poseen efectos tóxicos potencialmente graves, como es el caso de los aminoglucósidos y los antineoplásicos (Guillén, 2013).

Se monitorizan además aquellos fármacos de los que se tenga constancia que tengan una alta variabilidad interindividual, es decir, que las concentraciones plasmáticas varíen de forma significativa en los distintos pacientes, debido a diversas fuentes descritas en la tabla 1.

En los casos en los que nos encontremos una alta variabilidad individual, la relación entre la dosis que se administra y la concentración de fármaco en sangre está sujeta a diversos factores que dan lugar a variaciones en la farmacocinética que pueden llegar a ser impredecibles (Guillén, 2013).

| Fuentes más importantes de variabilidad farmacocinética |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cumplimiento (adherencia) al tratamiento. • Edad (neonatos, niños, ancianos). • Cambios fisiológicos (género o embarazo). • Enfermedades (hepáticas, renales, cardiovasculares o respiratorias). • Interacciones farmacológicas. • Factores ambientales que influyen en el metabolismo. • Polimorfismo genético en el metabolismo. |

Tabla 1: Fuentes más importantes de variabilidad farmacocinética (Baños y Farré, 2002).

1.3 Indicaciones para la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos.

No todos los fármacos deben ser sistemáticamente monitorizados. Existen tres indicaciones fundamentales para la MTF:

- Individualización de la dosis en el caso de inicio del tratamiento o modificación de la dosis, en presencia de factores fisiopatológicos que afecten al proceso ADME (edad, embarazo, insuficiencia hepática, renal cardíaca, alteraciones tiroideas, malnutrición, malabsorción, etc.), o introducción de un nuevo fármaco que puede producir interacciones medicamentosas (Lorenzo Velázquez y Lorenzo Fernández 2012).
- Sospecha de toxicidad (Lorenzo Velázquez y Lorenzo Fernández 2012).
- Control de la adherencia terapéutica. La MTF actuaría como una herramienta para vigilar el cumplimiento terapéutico en pacientes ambulatorios (Vergara Chozas, 2008).

1.4 Metodología de la MTF.

Consiste en dos etapas: la determinación de las concentraciones séricas y la interpretación de las mismas. La fiabilidad de la MTF depende de la calidad y fiabilidad de la información obtenida y del uso adecuado de los criterios farmacocinéticos (Calvo et al., 2002).

Para que la monitorización sea de utilidad clínica, han de cumplirse una serie de requisitos:

- Solicitud adecuada: la petición de monitorización debe contener la información necesaria para asegurar una correcta interpretación.

Información necesaria para la solicitud de monitorización

- Fecha y hora de la última dosis administrada.
- Fecha y hora de administración.
- Pauta terapéutica.
- Tratamiento concomitante y otros xenobióticos.
- Situaciones fisiológicas y patológicas que puedan modificar la respuesta del fármaco.
- Motivo por el cual se realiza la petición.

Tabla 2: Información necesaria para la solicitud de monitorización (Lorenzo-Velázquez y Lorenzo Fernández 2008)

- Extracción de la muestra:
 - Debe recogerse de forma adecuada en el tubo preciso y anotando la hora exacta de la extracción.
 - Es preferible obtener las muestras de punción venosa directa. Si se extraen de una vía, esta será distinta de la que se emplea para la infusión intravenosa para evitar alguna contaminación (Baños y Farré, 2002).
 - Tiempos de muestreo adecuados. Esto es de gran importancia, ya que pueden condicionar las pautas de dosificación, dando lugar a resultados de tratamiento indeseables (Calvo et al., 2002).

Normalmente la muestra suele extraerse cuando la concentración de fármaco en sangre ha alcanzado el equilibrio estacionario, de lo contrario, no se podrá hacer una interpretación fiable del resultado. El tiempo que tarda en alcanzarlo, generalmente, depende de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del fármaco. A efectos prácticos se considera que se ha llegado al estado estacionario cuando han transcurrido entre 3 y 5 semividas. (Calvo et al., 2002).

El tiempo de muestreo dentro del intervalo posológico debe corresponder con las concentraciones para las que existe mayor correlación con la respuesta (Calvo et al., 2002). Para la mayoría de fármacos, las concentraciones mínimas o valle, es decir, las concentraciones previas a la administración de una nueva dosis, son las que nos dan información sobre si las concentraciones mínimas eficaces se mantienen en todo el intervalo de dosificación (Baños y Farré, 2002). Sin embargo, en fármacos como

aminoglucósidos, se debe extraer otra muestra cuando se ha llegado a la concentración máxima o pico (Lorenzo Velázquez y Lorenzo Fernández 2012).

| Fármaco | | Margen terapéutico | | Tiempo de extracción de la muestra en relación con el inicio del tratamiento |
|------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | | Niveles valle (C _{min}) | Niveles pico (C _{max})* | |
| Antimicrobianos | Amikacina | 1-4 mg/L | 20-25 mg/L | 3-4 dosis |
| | Gentamicina Tobramicina | 0,5-1 mg/L | 5-10 mg/L | 3-4 dosis |
| | Vancomicina | 5-10 mg/L | 20-40 mg/L | 3-4 dosis |
| | Ácido valproico | 50-100 mg/L | | 1-3 días |
| Antiepilépticos | Carbamacepina | 4-12 mg/L | | 2-4 semanas |
| | Fenitoína | 10-20 mg/L | | 7-15 días |
| | Fenobarbital | 15-40 mg/L | | 3-4 semanas |
| | Ciclosporina | 150-300 ng/L | | 2-3 días |
| Inmunosupresores | Tacrolimús | 5-20 ng/L | | 2 días |
| Digoxina | | Inotropo: | 0,5-1 ng/L | 8-22 días |
| | | Cronotropo: | 0,8-1,5 ng/L | |

Tabla 3: Márgenes terapéuticos y momento de toma de muestra de alguno de los fármacos que se monitorizan habitualmente (Baños y Farré, 2002). *Valores pico únicamente en antimicrobianos.

- Método analítico: debe ser preciso, seguro, sensible, específico y reproducible, y se deben utilizar controles de calidad adecuados. Para conseguir una mejor

rentabilidad de la MTF, los resultados deben estar disponibles lo más rápidamente posible según la prioridad de los pacientes (Guillén, 2013). Las técnicas utilizadas más habitualmente para la medición de niveles séricos de fármaco son técnicas de ELISA y técnicas cromatográficas.

- Frecuencia de la monitorización: depende de la situación clínica del paciente, la experiencia del médico, de si las concentraciones han alcanzado el equilibrio estacionario y de la vida media del fármaco (Guillén, 2013).

El resultado de la monitorización debe utilizarse en el contexto clínico como ayuda. Por ello se deben considerar los factores cinéticos del fármaco y del paciente, y no debe usarse como única guía del tratamiento (Baños y Farré, 2002).

Una vez obtenidos los datos de las concentraciones plasmáticas, pasamos a la interpretación de los mismos. La interpretación está basada en la conjunción de los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos y debe realizarse mediante un informe redactado por un especialista en farmacocinética clínica (Baños y Farré, 2002).

El informe debe contener: el margen terapéutico, una valoración farmacocinética que verifique si la concentración encontrada corresponde a la esperada, una valoración farmacodinámica que determine si la concentración obtenida explica una situación de ineficacia o toxicidad y sus posibles factores. Por último, el farmacéutico especialista en farmacocinética clínica, incluirá una orientación terapéutica en la cual describirá la decisión que deberá tomarse con respecto a cambios en la dosis y/o intervalo, supresión de la medicación, alternativas de tratamiento y recomendación de nuevos controles. En definitiva, la finalidad de esta interpretación y del informe es recomendar los cambios necesarios en la terapia que permitan el ajuste individualizado para un paciente en particular (Baños y Farré, 2002).

| | |
|--|---|
| Interpretación farmacocinética. | Valoración de si el nivel corresponde a la dosis. Si no es así, se realizará una valoración de los factores del paciente, su enfermedad, tratamiento u obtención de muestras a los que puede deberse. |
| Interpretación farmacodinámica. | Valoración de si los niveles justifican la ineficacia o la presunta toxicidad. |
| 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 debe indicar cuánto se debe aumentarse o reducirse y el nivel deseado con el cambio. En caso de intoxicación, se indican las medidas que deben tomarse. Si es necesario suprimir de forma transitoria la medicación, se indicará el tiempo de supresión y los niveles esperados. Si es necesario cambiar de tratamiento, se indican los fármacos de elección, su dosis y la pauta del cambio. |

Tabla 4: Componentes de un informe sobre el nivel sérico de un fármaco (Armijo, 2003).

1.5 Fármacos que se monitorizan habitualmente en la práctica clínica.

Como se ha comentado anteriormente, no para todos los fármacos es necesario conocer como varían sus niveles séricos. A continuación se va a exponer algunos grupos de fármacos que por sus características son más susceptibles de ser monitorizados.

Los antimicrobianos del grupo de los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) y glicopéptidos (vancomicina) tienen un margen terapéutico estrecho, lo cual los hace candidatos para la monitorización. La MTF en estos fármacos ha reducido considerablemente su nefro y ototoxicidad (Escobar, 2016). Además de evitar la

toxicidad, la monitorización de aminoglucósidos y glucopéptidos nos permite aumentar la efectividad del tratamiento y prevenir multirresistencias. La monitorización de estos fármacos tiene especial interés en pacientes críticos(Álvarez-Lerma et al., 2008).

Los antirretrovirales se monitorizan por su alta variabilidad interindividual, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática y menores de cinco años. Además, la MTF permite identificar y evitar situaciones de resistencia, interacciones potenciales o falta de cumplimiento terapéutico (Fernández et al., 2011).

En anticonvulsivantes como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, valproato, etosuximida y primidona, la realización de MTF está justificada debido a que estos fármacos tienen un margen terapéutico muy estrecho y dan lugar a diversas interacciones farmacológicas. Su monitorización nos permite garantizar la eficacia del tratamiento y la ausencia de efectos adversos (Fernández et al., 2011).

La determinación de la concentración de digoxina u otros antiarrítmicos es una práctica rutinaria debido a que son fármacos con un intervalo terapéutico estrecho y con riesgo de interacciones e intoxicaciones (Fernandez et al., 2011).

La monitorización de niveles plasmáticos de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolímús, sicrolímús, micofenolato) permite tanto evitar la toxicidad como obtener mejor respuesta y evaluar la adherencia a los tratamientos (Escobar, 2016) además de estudiar la variabilidad en la biodisponibilidad oral de estos fármacos(Fernandez et al., 2011).

Determinar la concentración de citostáticos como el busulfano, el metotrexato y el mitotano, nos sirve como herramienta para mejorar la eficacia y evitar su toxicidad. Además nos es especialmente útil para ver la evolución en casos de intoxicación, con el objetivo de tomar medidas oportunas en estos casos (Fernandez et al., 2011).

Las benzodiazepinas y barbitúricos también son susceptibles de ser monitorizados para realizar un seguimiento de las pautas de sedación con benzodiazepinas y detectar intoxicaciones producidas estos fármacos (Fernandez et al., 2011).

Los salicilatos se monitorizan en dosis altas y en situaciones de intoxicación. El paracetamol solo se monitoriza en caso de intoxicación medicamentosa (Vergara Chozas, 2008).

La monitorización del litio permite mantener las concentraciones plasmáticas dentro del estrecho intervalo terapéutico y evitar casos de intoxicaciones agudas (Vergara Chozas, 2008).

Otros fármacos que pueden resultar buenos candidatos para ser monitorizados, son los fármacos biológicos. La MTF de estos, no es habitual en la práctica clínica, debido a que su introducción en la terapéutica es reciente y aún no se han validado los niveles séricos óptimos de fármaco (López Ibáñez y Marín Jiménez, 2016).

Se cree que la monitorización de la concentración de fármaco y de anticuerpos antifármaco (AAF) es útil debido a la alta variabilidad interindividual en los niveles séricos, producida por el posible desarrollo de AAF (inmunogenicidad) y a algunas características del paciente (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

1.6 Beneficios de la MTF.

Los beneficios de la MTF pueden clasificarse en dos grupos: beneficios directos e indirectos.

Entre los beneficios directos encontramos un aumento de la supervivencia, disminución de los efectos adversos, mejora de la calidad de vida del paciente, menor duración del tratamiento, lo cual se traduce en menos tiempo de hospitalización, disminución de recaídas y reingresos, mejor manejo de los tratamientos en situaciones especiales, reducción de costes (Lorenzo Velázquez y Lorenzo Fernández, 2008) y reducción de las intoxicaciones y complicaciones asociadas a los fármacos que normalmente se monitorizan (Hedaya 2007).

En los beneficios indirectos, podemos incluir la mejoría de los hábitos de prescripción del médico, mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente (Lorenzo Velázquez y Lorenzo Fernández, 2008) y mejora del conocimiento de la farmacocinética de las interacciones y de los factores que motivan la eficacia o toxicidad (Armijo, 2003), lo cual va ser útil para identificar las causas de un posible fracaso terapéutico y evitar la toxicidad de fármacos peligrosos (Hedaya 2007).

1.7 Limitaciones de la MTF.

Aunque son muchos los beneficios que promete la MTF, esta práctica aún se enfrenta a algunas limitaciones que impiden que sea una práctica habitual en todos los hospitales,

reduciendo su aplicación solo en algunos centros especializados y para algunos fármacos concretos en situaciones determinadas.

2. Objetivos de revisión.

El principal objetivo del trabajo llevado a cabo, es el conocimiento de los conceptos de monitorización terapéutica, así como la justificación de esta práctica para algunos fármacos en indicaciones concretas, basándonos para ello en sus características farmacocinéticas. Además se comentarán peculiaridades en la realización de la MTF en estos fármacos y la repercusión de los resultados obtenidos en la realización de esta práctica en la toma de decisiones clínicas.

Con todo esto se pretende mencionar no solo las ventajas de la MTF, sino que además me gustaría poner de manifiesto la importante labor del farmacéutico especialista en farmacocinética clínica en la optimización del tratamiento del paciente.

3. Metodología de búsqueda.

La metodología empleada para la realización de este proyecto de revisión, ha sido la búsqueda bibliográfica en:

- Bases de datos especializadas en ciencias de la salud como Pubmed, Medline y ScienceDirect.
- Portales de internet y buscadores: Google y Google Académico.
- Revistas especializadas de la editorial Elsevier.
- Artículos incluidos en los Cuadernos de Autoinmunidad de la Asociación Andaluza De Enfermedades Autoinmunes (AADEA)
- Manuales y guías de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- Libros relacionados con la materia, proporcionados por la biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Las palabras clave empleadas para la búsqueda han sido: Monitorización terapéutica de fármacos, MTF, therapeuticdrugmonitoring, TDM, monitorización farmacocinética, monitorización de niveles plasmáticos, farmacocinética clínica.

Además la búsqueda se ha limitado a artículos comprendidos del año 2001 en adelante.

Para la citación de referencias bibliográficas y realización de bibliografía final se ha utilizado un gestor de referencias (Mendeley).

4. Discusión

En este apartado se va a exponer el por qué la MTF en algunos fármacos es necesaria y algunas peculiaridades que han resultado especialmente interesantes en su procedimiento o en su realización.

En concreto, los casos que se van a tratar son la monitorización de antibióticos, haciendo especial hincapié en la determinación de niveles séricos en pacientes críticos, en los que esta práctica es especialmente importante. También se va a comentar la MTF de fármacos antiepilépticos, en los que esta práctica va a servir para saber que los niveles de fármacos son correctos cuando se usan antiepilépticos como profilaxis. El siguiente punto a estudiar es la monitorización de terapia anti-TNF y de niveles de anticuerpos antifármaco y por último se revisará la importancia de la MTF en la terapia antirretroviral, en concreto en como la MTF puede ser un parámetro objetivo para la determinación de la adherencia al tratamiento.

4.1 Monitorización terapéutica de antimicrobianos en pacientes críticos: aminoglucósidos y gluco péptidos.

Como se ha comentado con anterioridad, los antimicrobianos de los grupos de los aminoglucósidos y gluco péptidos son susceptibles a ser monitorizados debido a:

- Su estrecho margen terapéutico.
- Aumento de la eficacia y disminución de efectos tóxicos.
- Control de multirresistencias.

La monitorización es especialmente importante en pacientes críticos, en los que es necesario optimizar con rapidez las concentraciones de antibióticos en el lugar de la infección y en los que existen múltiples situaciones que modifican las concentraciones plasmáticas esperadas con la administración de las dosis establecidas (Álvarez-Lerma et al., 2008).

Es fundamental conocer la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos que se van a monitorizar.

- Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina y tobramicina.

Los aminoglucósidos son antibióticos eficaces frente a bacilos gran negativos aerobios. La eficacia de estos fármacos depende de tres factores: la actividad bactericida dependiente de concentración, es decir, de la relación entre la concentración del fármaco y la velocidad en la que es eliminado. También depende del efecto post-antibiótico, que es la inhibición que produce el antibiótico después de que la concentración de este esté por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI), y de la resistencia adaptativa de los microorganismos (García, 2011).

Respecto a la distribución, los aminoglucósidos tienen naturaleza hidrófila, por lo que se distribuyen principalmente en tejidos extracelulares y se unen de forma importante a proteínas plasmáticas (<30%) (García, 2011).

La eliminación de estos fármacos se produce fundamentalmente por filtración glomerular.

En lo que refiere a la dosificación, los aminoglucósidos se pueden administrar mediante dosificación múltiple diaria (DMD) cada 8-12h, o mediante dosificación por ampliación del intervalo (DAI). La utilización de un método de dosificación u otro depende de la situación clínica del paciente. Conocer el método de dosificación utilizado va a resultar útil para estimar las concentraciones objetivo en el estado estacionario y para establecer el momento de extracción de las muestras (García, 2011).

- Glucopéptidos: Vancomicina.

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido que actúa preferentemente sobre bacterias Gram + (*S. aureus* resistente a meticilina, enterococos y estreptococos) (García, 2011).

Respecto a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de la vancomicina, su eficacia es tiempo dependiente, es decir, depende del tiempo en el cual la concentración de fármaco en sangre está por encima de la CMI del microorganismo (García, 2011). El índice farmacocinético- farmacodinámico más útil para predecir la efectividad del tratamiento es AUC/CMI (área bajo la curva de concentración-tiempo/concentración mínima inhibitoria). Sin embargo, no siempre es posible calcularlo, por lo que se recomienda monitorizar concentraciones valle.

La eliminación de la vancomicina es fundamentalmente renal (90%) (García, 2011), por lo que determinar el aclaramiento del fármaco va a resultar de gran ayuda para la monitorización terapéutica de la vancomicina.

Dicho esto, los pacientes en los que se va a monitorizar los niveles plasmáticos de aminoglucósidos y glucopéptidos van a ser aquellos en los que se vean comprometidos los parámetros farmacocinéticos los antibióticos administrados. En el caso de los aminoglucósidos y la vancomicina, estos parámetros van a ser, fundamentalmente, el volumen de distribución y las variaciones del aclaramiento hepático y renal (Álvarez-Lerma et al., 2008). Al aumentar el volumen de distribución por diversas situaciones, como las que vemos en las tablas 5 y 6, disminuye las concentraciones plasmáticas de antibióticos, debido a la alta hidrosolubilidad de estos. En estos casos pueden darse situaciones de ineficacia y aumentar la gravedad del paciente (Álvarez-Lerma et al., 2008).

| Enfermedad | Aclaramiento (Cl) | Volumen de distribución (Vd) |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Ascitis | | ↑ |
| Cirrosis | ↑ | ↓ |
| Ductus arteriosus | ↓ | ↑ |
| Fibrosis quística | ↑ | ↓ |
| Insuficiencia renal | ↓ | |
| Obesidad | | ↑ |
| Paciente crítico | ↑ | ↑ |
| Pancreatitis | | ↑ |
| Postparto | | ↑ |
| Paciente prematuro | ↓ | |
| Quemados | ↑ | ↑ |

Tabla 5: Factores fisiopatológicos que modifican la farmacocinética de los aminoglucósidos (García, 2011).

Cuando aumenta la excreción renal y el aclaramiento y a la vez se produce un incremento del Vd, descienden las concentraciones del antimicrobiano hasta ser insuficientes para tratar la infección. Esto suele ocurrir en la primera etapa de la sepsis. Por el contrario, la disminución de la excreción del fármaco por un fallo multiorgánico

produce el aumento de las concentraciones plasmáticas, lo que puede conllevar mayores efectos tóxicos (Álvarez-Lerma et al., 2008).

| Enfermedad. | Aclaramiento (Cl). | Volumen de distribución (Vd). |
|---------------------|---------------------------|---|
| Insuficiencia renal | Disminuye | |
| Quemados | Aumenta | |
| Pacientes críticos | | Aumenta. Puede requerir aumento de dosis. |
| Hemodiálisis | | |

Tabla 6: Factores fisiopatológicos que modifican la farmacocinética de la vancomicina (García, 2011).

4.2 Monitorización de antiepilépticos.

Los antiepilépticos se monitorizan debido a:

- La difícil y lenta interpretación de los criterios clínicos,
- La dificultad para diferenciar si unas crisis epilépticas frecuentes producen por ineficacia o toxicidad del tratamiento,
- Margen terapéutico estrecho
- Para prevenir las reacciones adversas graves
- Porque presentan una alta variabilidad interindividual.

Esto último implica que la concentración esperada en plasma a un tiempo determinado no sea la concentración real, es decir, que exista una relación débil entre la dosis administrada y la concentración sérica esperada a un tiempo determinado (Sánchez Romero et al., 2005).

Este fenómeno es especialmente notable en fármacos como la fenitoína y al ácido valproico, y se debe, fundamentalmente, a que poseen una cinética dosis-dependiente (cinética no lineal) que dificulta la predicción de los niveles séricos de fármaco a partir de la dosis administrada, por las múltiples interacciones y situaciones fisiológicas y patológicas que comprometen su metabolismo y a que presentan una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas (Sánchez Romero et al., 2005).

Los factores que influyen en la variación de niveles de antiepilépticos en sangre tiene que ver con:

- Unión a proteínas plasmáticas, principalmente de los fármacos como el valproato y la fenitoína. La disminución de la unión de proteínas plasmáticas de estos fármacos puede producir un aumento del fármaco libre en sangre, pudiendo llegar a producir toxicidad. Los factores que pueden llevar a esta situación pueden ser:
 - Fisiológicos: embarazo, neonatos, ancianos.
 - Patológicos: hipoalbuminemia, nefropatía, cirrosis.
 - Interacciones farmacológicas.
- Eliminación: generalmente, los antiepilépticos se eliminan por biotransformación hepática, excepto en el caso de la primidona y el fenobarbital que se excretan por orina sin biotransformar. La biotransformación hepática, en algunos casos como la carbamacepina y la primidona, produce metabolitos activos que influyen en la eficacia del tratamiento y en la posible aparición de efectos tóxicos. La proporción de metabolitos activos va a depender de la variabilidad interindividual, la capacidad de biotransformación y de la medicación concomitante (Sánchez Romero et al., 2005).

Conocer estos parámetros nos va a ayudar a determinar el intervalo de administración y el momento de obtención de la muestra.

La obtención de la muestra suele hacerse cuando ya se ha alcanzado el estado estacionario, el cual, como vemos en la tabla 7, es diferente en cada fármaco, y antes de la nueva toma de la medicación (muestras valle o C_{\min}). Es especialmente importante para fármacos de eliminación rápida y vida corta, ya que su intervalo fluctúa ampliamente durante el intervalo de administración (Sánchez Romero et al., 2005). Para fármacos con semivida biológica superior a 24h, el tiempo de extracción de la muestra durante el intervalo es menos crítico (Aldaz et al., 2011).

| Antiepiléptico | Estado estacionario (días) | Semivida de eliminación (h) |
|-----------------------|---------------------------------------|---|
| Carbamacepina | 2-6 | Dosis única 25-65. Autoinducción: 16 |
| Fenitoína | 4-24. Dosis de carga: 48-96h | Dosis baja: 6-12 Dosis alta: 12-60 |
| Fenobarbital | 10-25 | 90-100 |
| Primidona | 2-4 | 9-22 |
| Ácido valproico | 2-4. Dosis de carga: 24h | 15 |
| Etoxisimida | 5-15 | 30-60 |
| Clonazepam | 6 | 10-30 |
| Gabapentina | 2 | 5-9 |
| Lamotrigina | 5-6 | 15-60 |
| Tiagabina | 1-2 | 5-8 |
| Topiramato | 4-6 | 12-30 |
| Vigabatrina | 2 | 5-8 |
| Levetiracetam | 5 | 7 |
| Oxcarbamacepina | 1 | 1-2 |
| Felbamato | 4 | 14-23 |

Tabla 7: Semivida de eliminación de los antiepilépticos y tiempo para alcanzar el estado estacionario (Aldaz et al., 2011).

En la tabla 7 se encuentran recogidos los tiempos de semivida y el tiempo que tarda en alcanzar el estado estacionario de los antiepilépticos más utilizados. Estos datos resultan interesantes para determinar el momento de extracción de la muestra.

Además del tiempo de semivida y el tiempo que tarda en llegar al estado estacionario, el momento óptimo de extracción de la muestra va a depender de la situación clínica del paciente y del motivo de la solicitud de determinación (Aldaz et al. 2011). De este modo, puede hacerse la extracción aunque no se haya llegado a la fase de equilibrio estacionario y el nivel valle en los siguientes casos:

- 6 horas siguientes a una crisis en un paciente previamente controlado
- Empeoramiento inexplicado que podría asociarse con un nivel alto o bajo de fármaco en sangre y que pueda necesitar un ajuste de dosis.

- Sospecha de toxicidad relacionada con la dosis para evitar una nueva administración que empeore los efectos tóxicos.
- En sospecha de mal cumplimiento terapéutico(Sánchez Romero et al., 2005).

El objetivo final de la MTF de antiepilépticos es aumentar la efectividad del tratamiento, con el fin de conseguir mejorar el control de las crisis o la detectar síntomas o signos tóxicos mediante la determinación de niveles de fármaco altos o bajos. También nos permite identificar situaciones de incumplimiento de la prescripción o interacciones farmacológicas (Sánchez Romero et al., 2005).

4.3 Monitorización de fármacos biológicos: terapia anti-TNF.

Los fármacos biológicos son macromoléculas proteicas que se obtienen por la tecnología del ADN recombinante y que se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas. Ejemplo de estas son: artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales (EII) etcétera (García Ruiz de Morales et al., 2016).

La terapia más empleada en clínica es la que va dirigida frente al factor de necrosis tumoral o TNF(García Ruiz de Morales et al., 2016).

La monitorización de estos fármacos aún no es una práctica habitual, ya que su introducción en la terapéutica es reciente y existe una enorme dificultad para establecer los valores de referencia óptimos que nos permitan conseguir los objetivos clínicos. Esto se debe a la heterogeneidad de los estudios realizados y a las diferentes técnicas de medición que se han utilizado en los mismos (López-Ibáñez y Marín-Jiménez 2016).

Para entender por qué los fármacos biológicos pueden ser candidatos a ser monitorizados, hay que entender algunas características y conceptos básicos de su farmacocinética.

En la eliminación de fármacos, normalmente están implicadas las vías hepáticas y renales. Esto no ocurre en los biológicos, cuya de eliminación aún no se sabe con exactitud, pero se piensa que interviene el catabolismo proteico tras la endocitosis mediada por el receptor del anticuerpo (López-Ibáñez y Marín-Jiménez 2016).

Como podemos ver en la tabla 8, en el aclaramiento, y por tanto en la eliminación del fármaco, puede influir varios factores como abundancia antígeno diana, presencia de

anticuerpos antifármaco (AAF) o inmunogenicidad, así como ciertas características del paciente (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

| Factores | Relación con la farmacocinética |
|---------------------------------------|---|
| Sexo | Mayor aclaramiento en varones |
| Peso | Aumenta el aclaramiento con IMC elevado. |
| Albúmina baja | Aumenta el aclaramiento |
| Niveles de TNF α basal altos | Aumenta el aclaramiento y disminuye los niveles de fármaco en sangre. |
| Presencia de AAF | Aumenta el aclaramiento y se producen peores resultados clínicos. |
| Uso concomitante de Inmunomoduladores | Menor producción de AAF y menor aclaramiento del fármaco. |

Tabla 8: Factores relacionados con la eliminación de los fármacos anti-TNF(López-Ibáñez y Marín-Jiménez, 2016).

La mayoría de los biológicos se unen al receptor neonatal Fc en los compartimentos endosomales, impidiendo la degradación de anticuerpos IgG y volviéndolos a la superficie celular. Esto se traduce en un aumento de la vida media del fármaco, pudiendo llegar a ser de 1-3 semanas (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

La biodisponibilidad de los fármacos anti-TNF depende, entre otras cosas de la administración. De tal forma que los fármacos administrados por vía intravenosa, como Influximab, tienen una Bd del 100%, lo cual permite alcanzar rápidamente los niveles pico. En cambio, en fármacos como Etanercept, Adalimumab, Golimumab etc. Que se administran por vía subcutánea, su Bd varía entre un 50-100% debido a la degradación extracelular y endocitosis. Los niveles pico de estos fármacos se obtienen pasados entre 2 y 8 días (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Por todo esto, los fármacos biológicos presentan grandes oscilaciones en los niveles séricos, o dicho de otra forma, tienen una alta variabilidad interindividual, que dificulta la tarea de determinar los niveles óptimos de fármaco para que realice la actividad. Debido a esta variabilidad interindividual, se hace necesaria la monitorización de concentraciones plasmáticas.

La MTF de los fármacos biológicos se realiza determinando los niveles de fármaco y de AAF. El conocimiento de estos valores, unido a la evaluación clínica, nos va a poder orientar sobre la terapéutica más adecuada para un paciente concreto.

La monitorización de niveles de fármaco debe hacerse en el valle, es decir, antes de la nueva administración de fármaco, ya que se dichos valores se corresponden a menudo con la respuesta clínica (García Ruiz de Morales et al., 2016). La detección de AAF debe hacerse en una única ocasión después de un intervalo largo desde la administración anterior del fármaco. Se considera que un paciente ha desarrollado AAF cuando se detectan anticuerpos en al menos dos visitas sucesivas sin que haya habido cambios en el tratamiento habitual (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

La determinación de los niveles de fármaco y AAF se realizan normalmente mediante técnicas de ELISA en las que se determina los niveles de fármaco libre y AAF libres.

La utilidad de la monitorización de la terapia anti-TNF se deduce en función de los resultados de los niveles séricos de fármaco y anticuerpo libre y de la respuesta clínica del paciente. De modo que sería útil para:

- Determinar pacientes no respondedores primarios: presencia de niveles de fármaco en el valle con ausencia de AAF. Estos pacientes pueden no responder al tratamiento debido a que necesiten dosis mayores de fármaco o que la patogenia de la enfermedad puede no estar mediada por el factor de necrosis tumoral (García Ruiz de Morales et al., 2016).
- Identificar pacientes con fracaso secundario debido a que no se presentan niveles de fármaco y sí de AAF. La presencia de AAF se relaciona con una peor respuesta clínica del paciente y mayor riesgo de reacciones infusionales y efectos adversos. La monitorización en este caso sería de utilidad para identificar las causas de fallo terapéutico y permitiría orientar a la hora de modificar el tratamiento (García Ruiz de Morales et al., 2016).
- En pacientes en remisión, es decir, que tienen una respuesta clínica y biológica mantenida a anti-TNF. En estos pacientes no se detectan AAF y se detectan niveles de fármaco en el valle y responden al tratamiento. En esta situación podría plantearse individualizar la dosis, disminuyendo la cantidad de fármaco administrada hasta llegar a la mínima que proporcione una adecuada respuesta clínica (García Ruiz de Morales et al., 2016).

- En pacientes que han sufrido reacciones infusionales o en los que se ha interrumpido el tratamiento, la determinación de anticuerpos puede ser útil para valorar si debe o no introducirse de nuevo el mismo fármaco (García Ruiz de Morales et al., 2016).

Dicho esto, la MTF de fármacos biológicos sería útil que se realizara en los siguientes momentos:

- Al empezar el tratamiento, con el objetivo de descartar interferencias debidas a proteínas séricas que puedan dar lugar a falsos positivos (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).
- En el periodo de inducción, es decir, durante los primeros seis meses de tratamiento, para identificar a los pacientes no respondedores.
- A lo largo del tratamiento, para controlar la aparición de AAF y detectar un posible fracaso secundario.
- En todas las situaciones que impliquen un cambio terapéutico, ya sea por ineficacia (cambio de fármaco o incremento de la dosis), o por eficacia (retirada controlada del fármaco o disminución de la dosis) (Pascual Salcedo y García Ruiz de Morales, 2016).

Con todo esto, podemos concluir que la MTF de fármacos biológicos, en concreto con fármacos anti-TNF, puede repercutir positivamente en la clínica del paciente. Además, la individualización de los tratamientos con fármacos biológicos puede conllevar un ahorro económico significativo.

4.4 Monitorización de terapia antirretroviral: repercusión en la adhesión al tratamiento del VIH.

Los antirretrovirales son fármacos que por su alta variabilidad interindividual, son fármacos que se prestan para la MTF. En concreto, se van a monitorizar los inhibidores de la proteasa (IP), pero no es común en los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIAN), ya que estos últimos deben activarse en el interior de la célula. En el caso de los ITIAN, se ha demostrado que la medida de concentraciones plasmáticas no reflejaría la actividad antiviral del fármaco activado (González de Requena, 2003).

Los ITINN y los IP son buenos candidatos para la monitorización, ya que:

- No es necesaria su activación por receptores celulares, como en el caso de los ITIAN.
- Existe correlación entre los niveles plasmáticos y la eficacia y toxicidad del tratamiento. (Tarinas Reyes et al., 2017).
- Hay disponibles técnicas precisas para la determinación de su concentración sérica (González de Requena, 2003).

La alta variabilidad interindividual que presentan tanto los ITINN como los IP es debido a su metabolización hepática por medio de isoenzimas del citocromo P450 (Tarinas Reyes et al., 2017).

Otro factor que influye en la variabilidad interindividual de los antirretrovirales es el alto grado de unión a proteínas transportadoras, principalmente a la albúmina y a la alfa-1-glicoproteína ácida. Estas proteínas pueden verse aumentadas o disminuidas en diversas situaciones patológicas y fisiológicas, afectando a la concentración de fármaco (González de Requena, 2003).

Estas diferencias en las concentraciones plasmáticas, pueden relacionarse con la probabilidad de desarrollar efectos adversos o la pérdida de eficacia virológica del régimen terapéutico. Es por esto que el control de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y la individualización de la dosis puede ayudar a disminuir o incluso a evitar los problemas derivados del uso crónico de esta terapia antirretroviral a largo plazo, que es principalmente la aparición de cepas resistentes al tratamiento (Quirós-Roldán et al., 2005)

Dicho esto, las razones para el empleo de la MTF en estos fármacos serían:

- Identificar cuando existe una concentración plasmática inadecuada y corregirla mediante la personalización de la dosis.
- Prevenir la aparición de resistencias.
- Valorar las interacciones con alimentos o fármacos que pueden dar lugar a variaciones de la concentración plasmática.
- Evitar o disminuir la aparición de efectos indeseables debidos a una concentración excesiva del fármaco
- Identificar la falta de adhesión del tratamiento(Quirós-Roldán et al., 2005).

Sin embargo, no hay que olvidar las limitaciones que presenta esta práctica en la terapia antirretroviral. Estas limitaciones tienen que ver con la difícil interpretación de los resultados obtenidos debido a la adhesión al tratamiento a la presencia de metabolitos activos y a que las técnicas utilizadas no permiten distinguir entre fármaco libre y fármaco unido a proteínas. Otro factor limitante es que no existen todavía datos suficientes para determinar las concentraciones óptimas para cada fármaco en cada situación, se desconoce la manera en la que debe variar la posología del fármaco en caso de que las concentraciones no sean las correctas y las técnicas disponibles no están estandarizadas y su uso queda reducido a unos pocos centros.

Como se ha comentado anteriormente, uno de los beneficios de la MTF en la terapia antirretroviral es servirnos de herramienta para evaluar la adherencia a la terapia prescrita, es decir, por medio de la MTF se puede determinar si el paciente está siguiendo las pautas de medicación prescritas o no.

Hay diversos métodos para evaluar la adherencia, pero todos se basan en cuestionarios y evaluaciones subjetivas del médico y del paciente. La MTF es el método más objetivo de evaluación de la adherencia (Tarinas Reyes et al., 2017).

La determinación de la adherencia a la terapia antirretroviral es importante, ya que, según los estudios realizados, un gran número de pacientes no alcanzan el grado de adhesión necesario para obtener beneficios, y esto se traduce en mayor morbilidad y mortalidad para el paciente y en un mayor riesgo de transmisión de cepas resistentes, lo cual es un problema de salud pública (Pérez-Simón et al., 2003).

5 Conclusiones

Cada vez son más hospitales los que se unen a la tendencia de la monitorización terapéutica de fármacos, debido en parte a la multitud de beneficios que promete, tanto en la terapéutica del paciente como a nivel económico.

En la terapéutica, la MTF actúa como herramienta para personalizar el tratamiento, ajustándolo a las necesidades de cada paciente y evitando posibles intoxicaciones y efectos adversos relacionados con el aumento de las concentraciones plasmáticas de fármaco. Además podrá ser de utilidad para controlar la adherencia al tratamiento prescrito. A nivel económico, la MTF puede reducir los costes porque el paciente únicamente recibe la dosis que necesita y se detectan los casos de sobredosificación y se

evitarían los efectos adversos de la medicación. Estos efectos adversos pueden repercutir aumentando significativamente el gasto clínico y pueden significar incluso la hospitalización del paciente. Con esta técnica se buscaría evitar o disminuir la frecuencia de estas situaciones.

La MTF está adquiriendo cada vez más relevancia a raíz de la introducción de los nuevos fármacos biológicos, en los que la determinación de los niveles de fármacos y de anticuerpos antifármaco parece que guarda una gran relación con la mejoría del paciente y la remisión o mantenimiento de la enfermedad a tratar, aunque también se están determinando los niveles de fármacos biológicos y anticuerpos antifármaco para la investigación de los niveles óptimos de estos en cada situación y las repercusiones de la variación de estos niveles en el paciente. Del mismo modo, cobra importancia la MTF de antibióticos y terapia antirretroviral con el fin de minimizar la aparición de cepas resistentes a estas terapias y se refuerza la utilidad de esta práctica en fármacos que por sus características requieren de la determinación de los valores plasmáticos o situaciones del paciente en las que se sabe con seguridad que la MTF tiene un beneficio directo en la eficacia y la seguridad del tratamiento prescrito.

A pesar de los beneficios que promete, la monitorización de fármacos no es una práctica rutinaria en todos los hospitales, ni se realiza en todos los fármacos mencionados en el presente trabajo. La necesidad de estandarización de las técnicas de determinación de fármaco en sangre y el desconocimiento de niveles óptimos de algunos fármacos en distintas situaciones especiales son algunas de las limitaciones que se encuentra la MTF a la hora de ponerla en marcha en determinados hospitales, aunque es una práctica en la que se debe seguir investigando debido a la cantidad de ventajas que puede ofrecer en los diferentes campos.

Por otro lado, esta práctica tiene un carácter claramente multidisciplinar, ya que debe incluir no solo la valoración de los niveles séricos de fármaco, sino que debe englobar otros aspectos como la clínica del paciente, el tratamiento concomitante, los factores fisiológicos y patológicos de este, etc. Esto pone de manifiesto lo que se puede considerar que es el eje central de la monitorización, la labor del farmacéutico que interpreta los valores obtenidos en el contexto clínico del paciente.

6 Bibliografía

Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm. Hosp.* [Internet]. Published by Elsevier; 1 de noviembre de 2011;35(6):326-39.

Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. Elsevier Doyma; 1 de abril de 2008;26(4):230-9.

Armijo JA. *Farmacología clínica: objetivos y metodología*. 2003. Disponible en: <http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/etch/68059352/03050326.pdf>

Baños Diez J-E, Farré Albaladejo M. *Principios de farmacología clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos* [Internet]. Barcelona [etc.]: Masson; 2002.

Calvo M, García M, Martínez J, Fernández M. *Farmacología Hospitalaria- Tomo 1*. I ed. Madrid: SEFH; 2002.

Escobar QFL. Fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética therapeutic drug monitoring and practical aspects of pharmacokinetics. *Rev. Clínica Las Condes* [Internet]. Clínica Las Condes; 2016;27(5):605-14.

Fernández E, Martínez DG, Farmacia S De. *Monitorización clínica de medicamentos*. 2011;22.

García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Tratamiento con fármacos anti-TNF: utilidad de la monitorización de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en la práctica clínica. *Med. Clin. (Barc.)* [Internet]. SEGO; 2016;147(9):410-6.

García B. *Manual del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica*. 1ª Ed. Madrid: SEFH; 2011.

González de Requena D. Monitorización de concentraciones plasmáticas y farmacocinética del tratamiento antirretroviral. En: Codina C, García B. *Coordinadores. Actualización terapéutica en el tratamiento antirretroviral*. SEFH; 2003 p.73-96.

Guillén E. Monitorización de la concentración de fármacos en suero. *Catlab Informa* *Bulletí* 43. 2013.

Hedaya MA. *Basic pharmacokinetics* [Internet]. Boca Raton : CRC Press; 2007.

Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J. Intern. Med.*

[Internet]. Korean Association of Internal Medicine; 2009;24(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270474>

López-Ibañez M, Marín-Jiménez I. Nivles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología (Madrid)*. [Internet]. 2016;39(8).

Lorenzo-Velázquez B 1901-1985., Lorenzo Fernández P de. *Farmacología básica y clínica*. 18{u00AA}. Buenos Aires ; Madrid [etc.] : Médica Panamericana; 2008.

Lorenzo Velázquez B, Lorenzo Fernández P. *Manual de farmacología básica y clínica* [Internet]. Madrid [etc.] : Médica Panamericana; 2012.

Pascual Salcedo D, García Ruíz de Morales JM. Monitorización de fármacos biológicos, presente y futuro. Artículo incluido en *Cuadernos de Autoinmunidad AADEA*. n° 1 año 9. 2016.

Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V, et al. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral: Papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med. Clin. (Barc)*. [Internet]. Elsevier; 2003;120(18):701-3.

Quirós-Roldán E, Torti C, Carosi G. La utilidad de la farmacocinética en la gestión del tratamiento antirretroviral. *Med. Clin. (Barc)*. [Internet]. Elsevier; 2005;124(18):695-6.

Sánchez Romero A, García Delgado R, Durán Quintana J, Onsurbe Ramírez I. Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. *Semer. Med. Gen. / Fam.* [Internet];31:424-33. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S1138359305729622/1-s2.0-S1138359305729622-main.pdf?_tid=4c426f0d-8061-4181-843c-](https://ac.els-cdn.com/S1138359305729622/1-s2.0-S1138359305729622-main.pdf?_tid=4c426f0d-8061-4181-843c-89dc08e8131e&acdnat=1526916587_dd86dddc2c7e3f67541bf8d1a13df4d1)

[89dc08e8131e&acdnat=1526916587_dd86dddc2c7e3f67541bf8d1a13df4d1](https://ac.els-cdn.com/S1138359305729622/1-s2.0-S1138359305729622-main.pdf?_tid=4c426f0d-8061-4181-843c-89dc08e8131e&acdnat=1526916587_dd86dddc2c7e3f67541bf8d1a13df4d1)

Tarinas Reyes A, Rabeiro Martínez C, Gravier Hernández R, Yusimit Bermudez A, Gil del Valle L. Monitoreo terapéutico de fármacos antirretrovirales en VIH y su utilidad en la práctica clínica. *Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias* . 2017.

Vergara Chozas JM. *Guía para el buen uso de la monitorización analítica de fármacos*. Cádiz. Editorial: Syva; 2008.