

Revisiones

Bases e indicaciones de la monitorización del tratamiento farmacológico

M. Riesco

La monitorización de fármacos es el ajuste de la dosis de un fármaco, administrada a un paciente en concreto (individualización de la terapia), basándose en la medida de la concentración plasmática. Su finalidad es conseguir la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad.

La obtención de un efecto terapéutico está en relación con la presencia de una concentración adecuada de fármaco en su lugar de acción (receptores farmacológicos). Puesto que estas concentraciones tisulares no podemos valorarlas, medimos las plasmáticas, que están en íntima relación con ellas.

Los fármacos que por sus características se monitorizan con más frecuencia son: teofilina, digoxina, fenobarbital, fenitoína, valproato, carbamazepina, antidepresivos, ciclosporina, aminoglucósidos y metrotexate a dosis altas.

La necesidad de monitorizar es discutible, y de hecho, el empirismo terapéutico clásico sigue resolviendo la mayoría de las situaciones, pero la monitorización es muy útil en algunos casos, y tiene unas indicaciones

concretas basadas en hechos farmacocinéticos.

La farmacocinética¹ valora los factores que determinan la concentración plasmática y tisular de un fármaco. No haremos un estudio exhaustivo, pero para comprender las indicaciones de la monitorización, es imprescindible mencionar estos factores, que se resumen en la tabla I y en la figura 1.

La biodisponibilidad² (F) es el porcentaje de principio activo que, después de la administración, alcanza la circulación sistémica. Por vía intravenosa es obviamente el 100 %, (F = 1). La vía con mayor variabilidad de absorción es la oral. Así, la absorción del Theolair es pH dependiente, por lo que tomado en ayunas puede dispararse su eliminación y dar concentraciones tóxicas. La ingestión de alimentos produce generalmente modificaciones en la absorción, al afectar al pH, tiempo de tránsito intestinal, secreción de CIH, encimas, bilis, etc. (tabla II).

Entre las propiedades del producto, destacan el pH del medio en que va disuelto, la lipo o hidrosolubilidad, tamaño de la molécula, el excipiente, la forma farmacéutica (comprimidos, solución, etc), y si se trata de mono o politerapia,³ en cuyo caso se producen interacciones medicamentosas.

El efecto de primer paso se presenta en algunos fármacos (tabla III), que por vía portal, y antes de alcanzar la circulación sistémica, son en parte metabolizados en el hígado por lo que se pierde parte de la dosis administrada. Aun con una buena absorción la biodisponibilidad será baja, y habrán de darse dosis mayores que por vía parenteral.

La distribución es la difusión del fármaco del plasma a los tejidos. Cada fármaco tiene un «volumen de distribución» (Vd), que se expresa en L/Kg, y es una constante que relaciona la cantidad de medicamentos

Hospital Virgen de Lluç. Servicio de Análisis Clínicos. Palma de Mallorca.

TABLA I
FACTORES FARMACOCINÉTICOS

| | | | |
|-------------------|---|----------------------------|--|
| BIODISPONIBILIDAD | → | determinada por | { La absorción { Vía de administración Propiedades del producto El efecto de primer paso { Capacidad de difusión del fármaco La unión a proteínas plasmáticas |
| DISTRIBUCIÓN | → | determinada por | |
| ELIMINACIÓN | → | { Metabolismo Excreción | |

en todo el cuerpo con la concentración plasmática. La cantidad de fármaco en el organismo en un momento es: $Q = C_p \cdot V_d$ siendo C_p la concentración plasmática. Dicho volumen de distribución depende de:

- La capacidad de difusión del fármaco: los de fácil difusión como la antipirina o la warfarina, se dice que se ajustan a modelos monocompartimentales (figura 2). Otros, como la digoxina o los aminoglucósidos, presentan cinéticas más complejas o actúan en tejidos poco irrigados (compartimentos más profundos). Esto se dice que se ajustan a modelos bicompartimentales, su difusión es más lenta y alcanzan el equilibrio plasma-tejidos más lentamente.

- La unión del fármaco a proteínas:⁴ es un factor fundamental. La fracción útil del fármaco es la libre, por lo que cuanto mayor sea su afinidad por las proteínas será menos activo. Esta

unión varía de unos movimientos a otros, y en casos de asociaciones medicamentosas se establece una lucha por ella, lo que produce «interacciones por desplazamiento». Por otra parte, dicha unión se ve afectada por la acidosis, y por supuesto en casos de hipoproteinemia.

La eliminación: comprende el metabolismo, fundamentalmente hepático,⁵ y la excreción, principalmente renal. En relación a la eliminación encontramos dos conceptos importantes:

- La vida media ($T_{1/2}$), o tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca al 50 % de la concentración inicial. Condiciona el intervalo de administración, y el tiempo que en un tratamiento continuado se tarda en alcanzar el «estado estacionario» (figura 3), en el que la concentración plasmática está en equilibrio con la de los tejidos.

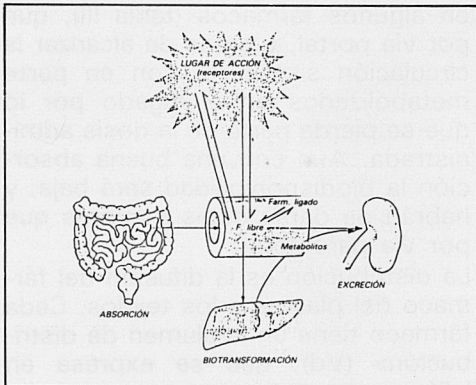


Figura 1

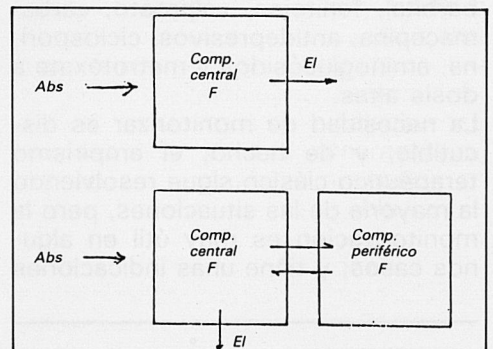


Figura 2

TABLA II

EFFECTO DE LA INGESTIÓN DE COMIDAS SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD DE ALGUNOS FÁRMACOS

| Aumentada | Disminuida | No modificada |
|--|--|---|
| Hidralacina Propranolol Metoprolol Canrenoma Dicumarol Griseofulvina Litio Nitrofurantoína Riboflavina | Isoniacida Atenolol Ácido valproico Estearato de critromicina | Sulfisoimida Oxacepam Metronidazol Espiramicina Pindolol Clopamida |

● El *clearance*, o volumen de sangre que es completamente depurado de fármaco en la unidad de tiempo, y que es la suma de los clearances metabólico y renal. Este parámetro condiciona la dosis de mantenimiento.

Otro aspecto a considerar en la eliminación es la posible formación de «metabolitos activos», cuyas acciones farmacológica y tóxica se suman a la del fármaco circulante, tal como ocurre, por ejemplo, con los antidepresivos tricíclicos.

Control de terapias sostenidas

La mayor parte de medicamentos se administran, al menos durante un tiempo, en forma continuada. La figura 3 representa los niveles plasmáticos de un fármaco administrado a dosis iguales y en idénticos intervalos de tiempo. Se va produciendo una acumulación, que determina que los niveles sanguíneos después de cada dosis vayan aumentando, hasta un momento a partir del cual se establece un equilibrio y los niveles alcanzados tras las distintas dosis son iguales. Es el llamado «estado estacionario», y el tiempo que tarda en alcanzarse depende de la vida media (T 1/2) del medicamento, siempre que se mantengan las mismas dosis.

Es en esta etapa cuando debe realizarse la extracción sanguínea para la monitorización y, dentro de ella en el momento de máxima concentración (pico) si se sospecha toxicidad, y en el de mínima (valle), es decir antes de una administración de dosis, si se trata de confirmar eficacia terapéutica. En algunos medicamentos como los antibióticos deberán medirse niveles en el pico y en el valle. Si el efecto no es el deseado, ni las concentraciones plasmáticas las adecuadas, habrá que reajustar dosis y/o intervalo y esperar que vuelva a alcanzarse el nuevo estado estacionario para repetir la determinación.

Indicaciones de la monitorización

La conveniencia de una monitorización pueden enfocarse según varios criterios, pero ha de estar en base a las siguientes indicaciones:^{6,7}

- 1) Situaciones de fracaso terapéutico sin causa aparente, o de mala correlación dosis-respuesta.
- 2) Si se sospecha incumplimiento terapéutico por parte del paciente.
- 3) Ante sospecha o posibilidad de toxicidad.
- 4) En asociaciones medicamentosas (politerapia), en las que un medicamento influye en los factores farmacocinéticos habituales de otro.

TABLA III
FÁRMACOS CON UN IMPORTANTE EFECTO
«PRIMER PASO»

| | |
|------------------------|----------------|
| Ácido acetilsalicílico | Lidocaína |
| Aldosterona | Naloxona |
| Alprenolol | Nitroglicerina |
| Clormetiazol | Nortriptilina |
| Desmetilimipramina | Oxifenbutazona |
| Dopamina | Propoxifeno |
| Hidralacina | Propranolol |
| Isoproterenol | Reserpina |
| Labetalol | |

5) En los casos en que se produzcan metabolitos activos. Habrán de medirse los niveles plasmáticos del fármaco y los de los metabolitos. (Ej: metrotexate o antidepresivos).

6) Si concurren circunstancias que pueden alterar la farmacocinética, por parte del producto o por parte del paciente.

a) Por parte del producto: deben monitorizarse los fármacos que se ajustan a modelos bicompartimentales o tienen cinéticas de orden cero, en las que pequeñas variaciones de

dosis, llega un momento que producen grandes cambios en la concentración plasmática (ej: fenitoína o valproato). También aquellos fármacos en los que el margen entre la concentración terapéutica y la toxicidad sea estrecha, como la digoxina.

b) Por parte del paciente son circunstancias que alteran la farmacocinética habitual de un fármaco:

- La edad: tanto los recién nacidos y prematuros, como los niños y los ancianos presentan distinta rapidez que los adultos en los procesos metabólicos, lo que altera la vida media de los medicamentos.

- El embarazo: en el que cambia la distribución del agua en el organismo, y los cambios hormonales interfieren en los procesos metabólicos.

- Factores genéticos: la acetilación domina el metabolismo de algunos fármacos, se ha demostrado un polimorfismo de acetilación que varía de unos países a otros, por diferencias genéticas.

- Procesos patológicos: es fácil comprender como afectan al meta-

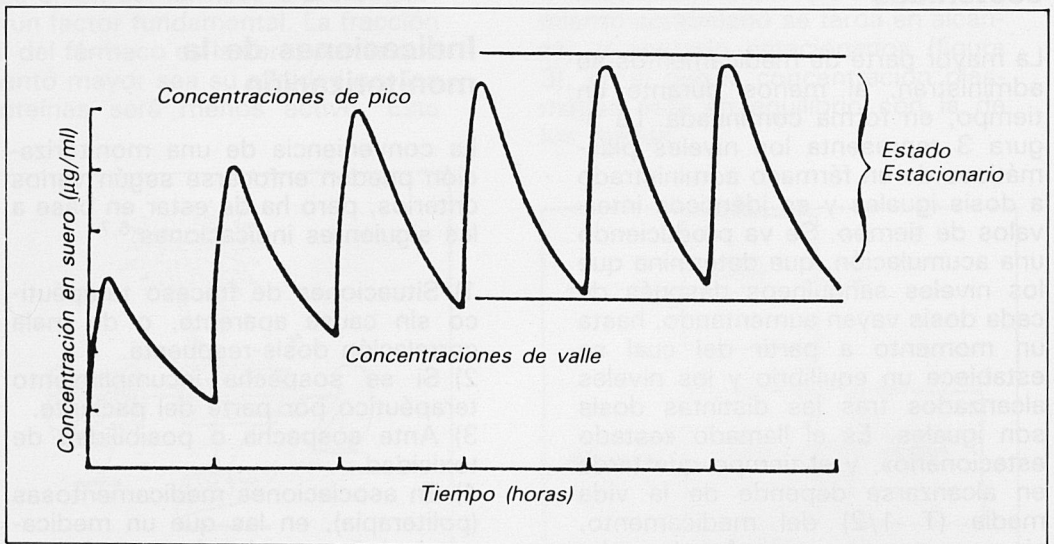


Figura 3

bolismo o a la unión de proteínas de distintos fármacos la malabsorción, hipoproteinemia, alteraciones hepáticas, renales o metabólicas, la insuficiencia cardíaca congestiva, la obesidad, etc.

● Otros: el alcohol y el tabaco.

En resumen: la monitorización tiene unas indicaciones concretas relacionadas con factores farmacocinéticos.

Los fármacos más monitorizados por sus características son: teofilina, digoxina, fenobarbital, valproato, carbamacepina, antidepresivos, ciclosporina y metrotexate a dosis altas, así como algunos aminoglucósidos. No puede interpretarse la concentración plasmática de un fármaco, sin conocer el momento de extracción, que ha de ser el adecuado.

Bibliografía

1. Arboix M. Farmacocinética y Pautas de dosificación. *Medicine* 1984; 9: 29-35.
2. Martínez Espada MP. Biodisponibilidad de los fármacos. *Medicina* 1984; 9: 36-44.
3. Taylor WJ, Finn AL. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. Vol. I Gross Townsend Frank, New York 1981.
4. Rowland M. Plasma Protein Binding and Therapeutic Drug Monitoring. *Terap. Drug. Monitoring* 2 1980; 29-37.

5. Farrel GC, Cooksley WGE, Hart P, Powell LW. Drug Metabolism in liver Disease: Identification of patients with impaired hepatic drug metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75: 580-588.
6. Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring: An Overview. *Terap. Drug Monitoring* 1, 1979; 3-9.
7. Furnalut M. Guía para el control de las concentraciones sanguíneas de fármacos. Miles Martin Laboratorios S.A. E. 1983.