



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EFICACIA DE LA MONITORIZACIÓN  
FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS EN  
PACIENTES HOSPITALARIOS**

**Autores: Raquel Espinosa de la Peña y Rubén González Alpuente**

**Tutor: Benito García Díaz**

**Convocatoria: Junio**

# Índice

## Contenido

Resumen.....	3
Introducción y Antecedentes .....	4
Objetivos .....	8
Metodología.....	8
Resultados.....	12
Discusión .....	15
Conclusiones .....	17
Bibliografía .....	18

## Resumen

El área de monitorización farmacocinética se encarga de mejorar los resultados clínicos de los pacientes hospitalarios, llevando un seguimiento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, con el fin de asegurar la eficacia del tratamiento y evitar reacciones adversas. Revisamos 388 historias clínicas de pacientes ingresados durante 2016 en el Hospital Universitario Severo Ochoa de la Comunidad de Madrid, que hubieran sido tratados con fármacos de estrecho margen terapéutico, para demostrar la eficacia de esta herramienta y el beneficio que tiene la monitorización para los pacientes. Se utiliza el programa farmacocinético Medeware® para el ajuste posológico, que se basa en la farmacocinética poblacional de cada fármaco en particular, utilizando métodos de regresión no lineal y bayesianos. Se resalta en este trabajo que la monitorización de fármacos en pacientes hospitalarios ayuda a evitar reacciones adversas, mejorar la calidad de vida, y, como consecuencia, acortar la estancia hospitalaria de los pacientes, logrando directamente la reducción de los costes sanitarios.

## Introducción

La farmacocinética estudia la evolución temporal de las concentraciones de un fármaco y/o metabolitos en un organismo y de las relaciones matemáticas necesarias que permitan interpretar los datos a través de los modelos definidos teniendo en cuenta la serie ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de cada fármaco (1).

La monitorización farmacocinética o monitorización terapéutica de los fármacos (“Therapeutic Drug Monitoring (TDM)”) es el proceso de cuantificación de las concentraciones de fármacos en pacientes y su utilización para diseñar regímenes de dosificación individualizados con el objetivo de conseguir un mejor cuidado del paciente aumentando el beneficio terapéutico y/o disminuyendo los riesgos de toxicidad. La monitorización tiene su pilar fundamental en la farmacocinética. Es una ciencia que introdujo una nueva práctica clínica que data de la década de 1960, pero no fue hasta los años 70, cuando se demostró que la monitorización era de gran ayuda en la reducción de la toxicidad de los fármacos (12).

La finalidad del TDM es individualizar el tratamiento farmacológico adaptándolo a las necesidades de cada paciente, como ya se ha dicho anteriormente. En muchos fármacos la relación entre la concentración y efecto es mucho mejor que la relación entre dosis y efecto. Al situar dentro del intervalo terapéutico las concentraciones de los pacientes, se puede mejorar la eficacia y reducir la toxicidad. Sin embargo, no todos los fármacos pueden ser monitorizados, ya que deben cumplir unas condiciones determinadas.

### **1. Características que debe presentar un fármaco para que sea útil la monitorización de sus concentraciones séricas.**

Para que un fármaco sea candidato a ser monitorizado debe cumplir los requisitos que se describen a continuación:

*A.- Buena correlación entre las concentraciones del efecto terapéutico:* Este criterio es básico e imprescindible aunque no suficiente. Esta relación concentración efecto es difícil establecer en casos de activación indirecta del fármaco, procesos de autorregulación fisiológica o presencia de metabolitos activos que no se determinen. La monitorización tampoco es aplicable cuando las concentraciones séricas del fármaco no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de los efectos farmacológicos, lo que ocurre, por ejemplo, en el caso de fármacos cuyos efectos farmacológicos son

irreversibles (citotóxicos) o se manifiestan con retraso (inhibidores enzimáticos).

*B.- Existencia de un intervalo terapéutico definido:* es el intervalo de concentraciones dentro del cual es posible predecir un efecto terapéutico en el que por encima o por debajo del mismo se producirán efectos tóxicos e ineficacia, respectivamente. El intervalo terapéutico es un concepto probabilístico, de manera que no necesariamente todos los pacientes que presenten concentraciones en dicho intervalo van a tener la eficacia garantizada, ni todos los pacientes con concentraciones por encima de él presentarán toxicidad.

*C. Intervalo terapéutico estrecho:* eso significa que existen pocas diferencias entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas, por lo que es frecuente que con la dosis habitual puedan producirse intoxicaciones. En el caso contrario, aquellos fármacos con un amplio intervalo terapéutico o amplio margen de seguridad, como las penicilinas, benzodiazepinas o vitaminas, la monitorización de los niveles plasmáticos no es de utilidad, ya que es posible aumentar las dosis para asegurar su eficacia sin incrementar sustancialmente el riesgo. En estos casos, la dosis eficaz y la tóxica muy dispares, por lo que pueden utilizarse dosis altas para conseguir la máxima eficacia en todos los pacientes con una toxicidad mínima.

*D. Alta variabilidad interindividual:* debido a las diferencias que presentan los pacientes en los procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción). Algunos fármacos, tienen una variabilidad interindividual muy pronunciada en los niveles séricos y los parámetros farmacocinéticos, lo que determina que la dosis necesaria para conseguir un efecto terapéutico es muy diferente de un individuo a otro. Otros factores que aumentan la variabilidad son la presencia de otros fármacos o de enfermedades asociadas. En estos casos la monitorización de las concentraciones plasmáticas es imprescindible.

*E. Dificultad para reconocer los efectos beneficiosos y los efectos tóxicos:* en algunos casos es fácil reconocer los efectos beneficiosos de los fármacos, como ocurre con los antihipertensivos o los anticoagulantes orales, cuya respuesta es fácil de medir con la presión arterial o con el tiempo de protrombina, respectivamente. En otros casos, la utilización de criterios clínicos definidos (por ejemplo, desaparición de la fiebre o dolor, grado de anestesia, etc.) o bien de determinados parámetros o pruebas alternativos (diuresis, glucemias, etc.) pueden ser intrínsecamente mejores que el dato de concentraciones séricas. En este grupo se incluyen fármacos como analgésicos, anestésicos, anticoagulantes, antihipertensivos, diuréticos, hipnóticos, hipoglucemiantes,

hipolipemiantes, hormonas o agentes uricosúricos. Por ello, y a modo de resumen, se pueden utilizar:

- Criterios clínicos (p.e. ausencia de dolor)
- Constantes vitales (p.e. presión arterial)
- Parámetros analíticos (p.e. tiempo de protrombina, glucemias, etc)

Cuando no es posible emplear estos criterios, pueden utilizarse las concentraciones séricas o de fármacos para individualizar el tratamiento. En efecto, existen múltiples situaciones en las que la respuesta deseada no puede medirse tan fácilmente y en las que la determinación de las concentraciones plasmáticas es muy útil para individualizar el tratamiento. La típica situación es la utilización profiláctica de los fármacos (teofilina en crisis asmáticas, antiepilépticos en convulsiones, litio en la enfermedad maniaco-depresiva) o cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de un síntoma (por ejemplo, desaparición de síntomas del rechazo en un trasplante)

En cuanto a los efectos tóxicos puede existir dificultad en la evaluación de la toxicidad: Hay signos y síntomas que pueden deberse a la propia enfermedad o a la toxicidad de los fármacos (hiperexcitabilidad en asmático por hipoxia o por intoxicación por teofilina, arritmias por digoxina, convulsiones por la propia fenitoína, náuseas y vómitos pueden deberse a una gastritis o a una intoxicación por teofilina o digoxina)

*F. Disponibilidad de técnicas analíticas* para la determinación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos cumplen algunas exigencias fundamentales (especificidad, sensibilidad, exactitud, precisión, etc). Las técnicas inmunoenzimáticas son las habitualmente utilizadas aunque en algunas situaciones específicas debe recurrirse a otras técnicas como las cromatográficas y la espectroscopía de masas.

Los fármacos que habitualmente se monitorizan son:

- Fármacos de uso común:

Digoxina, Teofilina

Antiinfecciosos: Aminoglucósidos y vancomicina

- Fármacos de utilización especializada, entre los que se encuentran:

Antiepilépticos: Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico

Psicofármacos: Antidepresivos y neurolépticos (rara vez) y litio (con frecuencia)

Antiarrítmicos (para casos aislados): Lidocaína

Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrólimus, Micofenolato

Antineoplásicos: Metotrexato

- Fármacos de interés toxicológico

Benzodiazepinas

Barbitúricos

Opioides

Paracetamol

Salicilatos

## **2.- Indicaciones para la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos**

No obstante, no está justificada la monitorización sistemática de todos los fármacos sino que existen una serie de requisitos. Estos pueden basarse en las propiedades del fármaco como que presente un estrecho margen terapéutico (digoxina), en el estado clínico y características del paciente (por ejemplo una intoxicación) o en ambas circunstancias (ejemplo: neonato prematuro tratado con gentamicina). De manera general, las indicaciones de la monitorización de concentraciones de fármacos son las siguientes:

- Individualización de la posología de aquellos fármacos que presentan un mayor riesgo de infra o sobredosificación
- Cuando existe sospecha de toxicidad o de intoxicación aguda debida al fármaco para confirmar o descartar la implicación del mismo y decidir las medidas a adoptar (disminuir dosis, interrumpir la terapia, emplear hemodiálisis o hemoperfusión...)
- En presencia de fracaso terapéutico o modificaciones en la respuesta observada para comprobar si se deba a infradosificación, interacciones, resistencia al tratamiento o incumplimiento del mismo, alteraciones farmacocinéticas o problemas en la biodisponibilidad
- Establecer la concentración de equilibrio tras inicio del tratamiento o cambio en el régimen de dosificación (9)

La monitorización farmacocinética es, por ello, una herramienta que permite mejorar los resultados clínicos, basándose en leyes bayesianas y modelos ajustados para cada fármaco teniendo en cuenta las características de cada individuo y dejando atrás la práctica de “ensayo-error”, con la que se buscan dos objetivos principales: aumentar la eficacia del tratamiento y limitar los efectos adversos (2). Estos objetivos se consiguen por las múltiples aplicaciones de la farmacocinética en la farmacología clínica: interacciones entre fármacos, factores farmacogenéticos y ambientales que influyen en el metabolismo de los fármacos; el diagnóstico y manejo de pacientes intoxicados y sobredosificados, evaluación del cumplimiento por parte del paciente de los regímenes de medicación y la selección de las vías, dosis e intervalos de dosificación más adecuadas (3).

## Objetivo

El objetivo de este trabajo es evaluar la necesidad y relevancia de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica habitual en los pacientes hospitalizados. Para ello, se han estudiado los ajustes posológicos de los pacientes monitorizados por la Unidad de Farmacocinética del Hospital Universitario Severo Ochoa de la Comunidad de Madrid.

## Metodología

### *Diseño del estudio*

Estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Severo Ochoa, que estaban en tratamiento con fármacos candidatos a monitorización durante el año 2016 y de los que se obtuvieron concentraciones plasmáticas de fármacos.

### *Recogida de datos*

Se realizó consultado los datos del programa Farhos® (programa de prescripción médica), Mediware Pharm® (programa farmacocinético) e Infnit® (resultados de los análisis clínicos). Se han recogido los siguientes parámetros: concentración plasmática del fármaco, sexo, edad, peso, concentración de creatinina y polimedicación así como las enfermedades de base de los pacientes.



### *Extracción de la muestra*

Es importante controlar el proceso de recolección de la muestra, la manipulación, el transporte y la estabilidad del analito en la matriz bajo diferentes condiciones de almacenamiento. La muestra debe ser tomada a un tiempo correcto respecto a la dosis que se requiere monitorizar. Para monitorizar un pico debe tomarse entre 0.5-1h después de alcanzar el equilibrio de distribución. Si se quiere monitorizar un valle, la muestra debe tomarse justo antes de la siguiente dosis o 30 min antes (9).

### *Modelos farmacocinéticos*

Los modelos en los que se basa Medivare Pharm® siguen una farmacocinética poblacional de cada fármaco particular lo que nos permite estimar los parámetros individuales utilizando métodos de regresión no lineal y métodos bayesianos, que han demostrado ser los más exactos y poseer la mayor capacidad de predicción. Para varios fármacos, estos parámetros farmacocinéticos ya han sido modificados en el programa de acuerdo al genotipo, al fenotipo o a los parámetros farmacocinéticos específicos de los diferentes grupos de pacientes (neonatos, adultos, diferentes diagnósticos, pacientes dializados, etc). (4)

Las técnicas de ajuste bayesianas propuestas inicialmente por Sheiner et al en 1942, constituyen una aplicación del teorema de Bayes en la estimación de los parámetros farmacocinéticos de forma individualizada. Este método, como se refleja en la figura 1 (5), combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población (incluyendo variabilidad interindividual e intraindividual) con los datos de concentración observados en el paciente para obtener la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales (6). La estimación de estos parámetros debe obtenerse a partir de datos procedentes de poblaciones con características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas.

## STATUS

Weight	92.2 kg	Bsa	1.91 m <sup>2</sup>
Height	156 cm	Bmi	37.9 kg/m <sup>2</sup>
Sex	Female	Lbm	48.8 kg
Race	Caucasian	Lbmc	48.8 kg
RF Weight Measure	Lbm	Ffm	47.4 kg
RF Schwartz Constant k	0.55 -	Age	68 years
Renal Function	Jelliffe II - 1 serum creatinine level		
Serum Creatinine	0.59 mg/dL	Liver Function	100 %
Creatinine Clearance	62.8 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 69.4 mL/min		
Pathology			

Imagen1. Ejemplo de datos incluidos en Mediware Pharm® para realizar un perfil farmacocinético

HISTORY															
vancomycin [#vancomycin_adult_C2]															
F3=Exact		F4=User		F5=Status		F10=Sim		F11=Min		F12=Max		Sort	Clear	Export	Store
Date	Time	Roa	Value	Unit	No	Interv	T(inf)	Conc.	Weight	Creat.	Liver	Note			
						[h]	[h]	[mg/L]	[kg]	[mg/dL]	[%]				
14/03/2016	09:00		500	mg		5	12	0.5	92.2	0.50904					
16/03/2016	06:57								7.2	0.50904					
16/03/2016	21:00	iv	1000	mg		4	12	0.5	92.2	0.588224					
18/03/2016	07:11								20.3	0.588224					

Imagen2. Introducción de datos de las concentraciones séricas del fármaco y creatinina

### Interpretación del resultado

En el Hospital Universitario Severo Ochoa, el ajuste farmacocinético se realiza teniendo en cuenta numerosos parámetros clínicos de cada paciente, como son: aclaramiento renal, volumen de distribución aparente, área bajo la curva, constante de velocidad de eliminación y tiempo de vida medio de eliminación. Estos parámetros son valorados por programas farmacocinéticos para llevar a cabo una correcta dosificación futura de los fármacos y una adecuada interpretación de los resultados por el personal farmacéutico.

El proceso de monitorización de fármacos no se podría llevar a cabo sin la cualificación de los farmacéuticos de la sección de farmacocinética. Los cuales introducen cada uno de los datos específicos de cada paciente y escogen el modelo farmacocinético que más se adapte a cada uno de ellos, extrapolando e interpretando los resultados clínicos, para posteriormente realizar un ajuste de dosis que mejor se adecue a la persona.

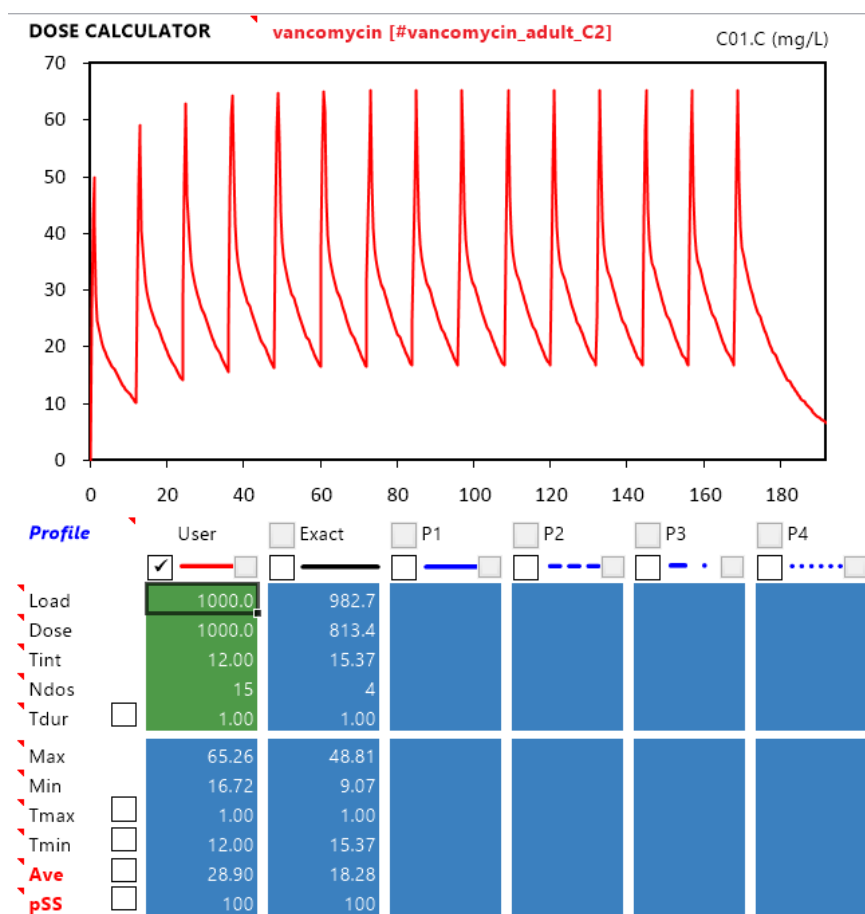


Imagen3. Resultados proporcionados por Mediware Pharm®

## Intervalos terapéuticos

Los fármacos monitorizados se ajustaron a los intervalos que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Intervalos terapéuticos del Manual del residente de farmacocinética clínica (7)

<b>Fármaco</b>	<b>Intervalo terapéutico</b>	
<b>Ácido valproico</b>	50-100 mg/l	
<b>Fenitoína</b>	10-20 mg/l	
<b>Carbamazepina</b>	4-12 mg/l	
<b>Vancomicina</b>	Valle: 10-15 mg/l (Bacteriemia, infección de tejidos blandos) Valle: 15-20 mg/l (Endocarditis, neumonía, meningitis y osteomielitis) AUC0-24h/CMI>400	
<b>Gentamicina</b>	Dosis convencional (1,7 mg/kg/8h) Pico: > 5 mg/l Valle: < 2 mg/l	Dosis ampliación intervalo (5-7 mg/kg/24h) Pico: 15 – 25 mg/l Valle: < 1 mg/l
<b>Amikacina</b>	Dosis convencional (7,5 mg/kg/12h) Pico: 20 -30 mg/l Valle: 1-4 mg/l infecciones leves* 4-8 mg/l infecciones graves	Dosis ampliación intervalo (15 mg/kg/24h) Pico: 55 – 65 mg/l Valle: < 1 mg/l
<b>Digoxina</b>	0,8-2 ng/ml en FA 0,5 – 1 ng/ml en ICC	
<b>Teofilina</b>	10-20 mg/l	
<b>Litio</b>	0,6 – 1,2 mmol/l	

## Resultados

Tras el análisis de la población de estudio constituida por 388 pacientes hospitalizados durante el año 2016 en el Hospital Universitario Severo Ochoa con perfiles farmacocinéticos en los que se ha analizado el ajuste o no ajuste de dosis llevado a cabo tras la obtención del primer nivel (concentración plasmática del fármaco), se ha observado que el fármaco más monitorizado es la digoxina (133 pacientes) mientras que 45 pacientes estuvieron en tratamiento con ácido valproico, 14 con fenitoína, 13 con carbamazepina, 99 con vancomicina, 13 con gentamicina, 31 con amikacina, 21 con teofilina y 19 con litio, tal y como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Pacientes hospitalizados en el HUSO durante el 2016 con nivel de fármaco

<b>FÁRMACO</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>AJUSTE DE DOSIS</b>	<b>NO AJUSTE DE DOSIS</b>
Ácido Valproico	45	20 (44,4%)	25 (55,5%)
Fenitoína	14	11 (78,5%)	3 (21,5%)
Carbamazepina	13	1 (7,69%)	12 (92,31%)
Vancomicina	99	53 (53,54%)	46 (46,46%)
Gentamicina	13	5 (38,46%)	8 (61,54%)
Amikacina	31	15 (48,39%)	16 (51,61%)
Digoxina	133	23 (17,29%)	110 (82,71%)
Teofilina	21	13 (61,90%)	8 (38,10%)
Litio	19	9 (47,37%)	10 (52,63%)
<b>TOTAL</b>	<b>388</b>	<b>150 (38,66%)</b>	<b>238 (61,34%)</b>

El fármaco que requirió mayor intervención para el ajuste dosis fue la fenitoína, seguido de la teofilina. Por el contrario, el fármaco que tuvo menos ajustes de dosis fue la carbamazepina.

Tras ese primer análisis de la población de estudio, se seleccionaron a los pacientes que requirieron un ajuste de dosis tras el valor del primer nivel farmacocinético y los datos se han recogido en la tabla 2.

Los resultados obtenidos muestran que, dentro de los antiepilépticos, del total de pacientes en tratamiento con ácido valproico, el 26,7% se encontraban infradosificados mientras que el 2,2% presentaba sobredosificación. Asimismo el 6,7% de los pacientes necesitaron ajuste de dosis por interacciones farmacológicas y el 8,8% por características fisiológicas. De esta manera, en total un 44,4% de los pacientes en tratamiento con ácido valproico precisaron reajuste de dosis. En el caso de la fenitoína, 11 pacientes que estuvieron en tratamiento con dicho fármaco, precisaron ajuste de dosis. De ellos, el 35,5% se encontraban infradosificados, el 14,3% sobredosificados y el 28,6% necesitaron reajuste de dosis por características fisiológicas. Por último, para la carbamazepina sólo 1 paciente requirió ajuste de dosis debido a sobredosificación de 13 pacientes monitorizados con dicho fármaco.

En cuanto a los antibióticos, tenemos que en el caso de la vancomicina, el 57,3% de los pacientes que recibieron este antibiótico requirieron ajuste de dosis debido, en el

37,4% de los casos, a infradosificación y sobredosificación en el 16,2%. Por otro lado, 13 pacientes estuvieron en tratamiento con gentamicina de los cuales el 38,5% requirieron ajuste de dosis, debido a infradosificación en el 23,1% de los casos y sobredosificación en el 15,4% de ellos. Para la amikacina, el 48,4% de los pacientes tratados con este antibiótico requirieron ajuste de dosis debido a que un 9,7% estaba infradosificado y un 38,7% se encontraban sobredosificados.

De los 133 pacientes en tratamiento con digoxina, el 17,3% requirieron ajuste de dosis de los cuales el 6% fue debido a infradosificación, y el 11,3% a sobredosificación.

De los 21 pacientes tratados con teofilina, el 61,9% requirieron ajuste de dosis. Todos ellos debido a infradosificación.

Por último, el 47,4% de los pacientes tratados con litio requirieron un ajuste de dosis siendo en el 31,6% de los casos por infradosificación y el 15,8% restante debido a sobredosificación.

Tabla 2. Pacientes hospitalizados en el HUSO durante el 2016 que requirieron ajuste de dosis tras el primer nivel farmacocinético

FÁRMACO	INFRADOSIFICADOS (%)	SOBREDOSIFICADOS (%)	AJUSTE POR INTERACCIONES (%)	AJUSTE POR CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS (%)	TOTAL PACIENTES (%)
Ácido Valproico	12 (26,7)	1 (2,2)	3 (6,7)	4 (8,8)	20 (44,4)
Fenitoína	5 (35,7)	2 (14,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	11 (78,6)
Carbamazepina	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Vancomicina	37 (37,4)	16 (16,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (53,7)
Gentamicina	3 (23,1)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,5)
Amikacina	3 (9,7)	12 (38,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (48,4)
Digoxina	8 (6,0)	15 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (17,3)
Teofilina	13 (61,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (61,9)
Litio	6 (31,6)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (47,4)
<b>TOTAL</b>	<b>84 (21,6)</b>	<b>52 (13,4)</b>	<b>3 (0,8)</b>	<b>8 (2,1)</b>	<b>150 (38,7)</b>

En rasgos generales, en referencia a la población de estudio, se observa que en el 38,7% de los pacientes se requirió un ajuste de dosis en su tratamiento. En el 21,6% de los casos fue debido a que se encontraban infradosificados, en el 13,4% de los casos estaban sobredosificados, un 0,8% por interacciones farmacológicas y un 2,1% debido a características fisiológicas.

## Discusión

Tras analizar los resultados, se ha observado cómo el riesgo de obtener concentraciones plasmáticas supraterapéuticas es de un 13,4%. Pudiendo afirmar de esta manera que por cada 388 pacientes monitorizados, se pudieron prevenir 52 potenciales intoxicaciones farmacológicas como consecuencia de esta sobredosificación.

En el 21,6% de los casos no se alcanzaban niveles terapéuticos adecuados. Por cada 388 pacientes, se evitaron 84 infradosificaciones.

En la revisión realizada por Aldaz et al., donde se analiza la monitorización de antiepilépticos, se concluye que la determinación de las concentraciones séricas de los antiepilépticos tiene un papel importante en la optimización del tratamiento de la epilepsia, debido principalmente a la gran variabilidad farmacocinética que presentan estos fármacos y su estrecho margen terapéutico (8). En nuestro caso, se observa cómo el 78,6% de los pacientes en tratamiento con fenitoína requirieron ajuste. Este fármaco presenta gran variabilidad de respuesta en cada paciente en función de sus características y además presenta farmacocinética no lineal, por lo que se justifica la monitorización en este tipo de fármacos.

En el estudio realizado por Panday DR et al se determina que los niveles plasmáticos de carbamazepina están afectados por factores tales como la edad y el estado de embarazo. Es beneficioso en pacientes que además toman otros anti epilépticos susceptibles de interacciones farmacocinéticas así como en insuficiencia renal. La eliminación de carbamazepina está relacionada con polimorfismos genéticos de enzimas encargadas de la metabolización de fármacos y de los transportadores implicados. Niveles tóxicos de carbamazepina causan disfunciones neurológicas y cardiovasculares (10).

En el estudio realizado por Sánchez-Rubio et al se demuestra que, en el caso de la vancomicina los pacientes ancianos presentan diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos en relación a la población joven. La nefrotoxicidad de la vancomicina puede verse aumentada debido a que presentan reducción del aclaramiento de vancomicina aunque el de creatinina sea normal. Además el riesgo de sobredosificación inicial es mayor (11).

La digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico. En el estudio realizado por Puche et al (14), 5623 test realizados por laboratorios para digoxina, 2849 pacientes adultos fueron analizados y el 55,4% de ellos presentaron niveles inapropiados de digoxina. De nuestra población de estudio, el 17,3% necesitaron ajuste de dosis y de ellos el 11,3% fueron debido a sobredosificación, es decir, presentaba niveles tóxicos de digoxina en plasma.

Asimismo en el estudio realizado por Rich et al se concluye que los niveles de digoxina tienden a ser mayores en pacientes de edad avanzada (15). En nuestro estudio todos los pacientes tratados con digoxina presentan una edad superior a 65 años por lo que forman parte de la población diana en la monitorización de este fármaco.

La ausencia de esta práctica actualmente en los hospitales nacionales conlleva el uso de la práctica de la dosificación por ensayo y error por parte de los médicos. Sin embargo, en el Hospital Universitario Severo Ochoa los pacientes se benefician de un estudio farmacocinético y de un mejor seguimiento, permitiendo de esta manera un tratamiento óptimo alcanzando los niveles terapéuticos, teniendo en cuenta características fisiológicas individuales tales como hipoalbuminemia, insuficiencia renal así como las posibles interacciones farmacológicas que puedan darse.



## Conclusiones

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede concluir que la monitorización farmacocinética es una práctica útil que además presenta claras ventajas tanto para el paciente como para el personal sanitario.

El uso y manejo de programas farmacocinéticos por profesionales especializados en esta área, que conozcan las distintas causas de la variabilidad en la respuesta a fármacos y la aportación de la farmacocinética y de la farmacogenética a la individualización posológica de los pacientes, tiene como fin la mejora de la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos.

El área de farmacocinética en los hospitales posibilita la mejora de la calidad en la prescripción médica, ajustando individualmente las dosis, previniendo intoxicaciones o infradosificaciones, y pudiendo prevenir y reducir del número de medidas de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, mejorando la calidad de la estancia de los pacientes.

La previsión de la dosificación óptima gracias al uso de programas farmacocinéticos nos ayuda a evitar reacciones adversas hospitalarias, mejorar la calidad de vida, y como consecuencia acortar la estancia hospitalaria de los pacientes, logrando directamente la reducción de los costes sanitarios.

## Bibliografía

1. Lorenzo, P.; Moreno, A.; Leza, J.C.; Lizasoain, I.; Moro, M.A. y Portolés, A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed., Médica Panamericana, Madrid, 2008.
2. Fernández de Gamarra, R et al. Monitorización clínica de medicamentos; Vol.22, núm.9, 2011. ISSN 0213-7801
3. Reynold Spector MD, Glen D Park PharmD, George F Johnson PhD and Elliot S Vesell MD. Therapeutic drug monitoring. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1988; Volume 43, Issue 4, pages 345–353.
4. MediPharm®
5. Debord J, Charmes JP, Marquet P, Merle L, Lachâtre G. Population pharmacokinetics of amikacin in geriatric patients studied with the NPEM-2 algorithm. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997 Jan 35(1):24–7.
6. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1992 Jun; 22(6):447–67.
7. García B. Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1st ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
8. Aldaz, Ferriols, Aumente, Calvo, Farre, García, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Farm Hosp. 2011;6(35):326-39
9. Calvo, M. V., et al. 2.12. Farmacocinética clínica.
10. Panday et al., Int J Neurorehabilitation Eng 2017, 4:1. Therapeutic Drug Monitoring of Carbamazepine
11. Sánchez Rubio et al. Idoneidad de la dosificación inicial de vancomicina en el paciente geriátrico; Atención Farmacéutica vol.7, núm5, sept-oct 2005
12. Kang, Ju-Seop; Lee, Min-Ho. Overview of therapeutic drug monitoring. The Korean journal of internal medicine, 2009, vol. 24, no 1, p. 1-10
13. Ghiculesco R. Abnormal laboratory results: Therapeutic drug monitoring: wich drugs, why, when and how to do it. Australian Prescriber. 2008;31(2):42-44

14. Puche Canas E, Aomar Millan I, Carrillo Santos JC. Inappropriate blood levels of digoxin in a study of 2849 patients from teaching hospital: the influence of age and sex. *An Med Interna*, 2004; 21: 412-415
15. Rich M, McSherry F, Williford W, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):806-813
16. Filiz Ozyigit et al. A retrospective analysis about the quality of therapeutic drug monitoring of digoxin. *Sch. Acad. J. Pharm.* September 2015; 4(6):331-336
17. de Dios García, M. J.; Enríquez-Torres, M.; Broto, P. Lalueza. Cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos en el paciente crítico: implicaciones en el tratamiento farmacológico. *El Farmacéutico Hospitales*. oct2013, Issue 201, p6-17.  
11p