

CONTENIDO:

Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos.....	Pág 1-3
Actualización de la Guía Farmacoterapéutica.....	Pág 4
Alertas de Medicamentos.....	Pág 5
Notas Breves.....	Pág 6

MONITORIZACION DE NIVELES PLASMATICOS DE FARMACOS

Introducción:

La determinación de niveles plasmáticos de fármacos es un instrumento adicional de racionalización de su uso clínico. Un margen terapéutico estrecho, una acusada variabilidad en las características farmacocinéticas (p. ej., absorción, aclaramiento, volumen de distribución), y otras circunstancias relativas al fármaco o a la situación clínica del paciente, determinan que, a menudo ciertos fármacos se administren en condiciones de seguridad y eficacia dudosas. En estas circunstancias, puede ser útil la **monitorización terapéutica del fármaco**.

Concepto y objetivos:

La magnitud de la respuesta farmacológica, terapéutica o tóxica, es proporcional a la concentración del fármaco en el lugar de acción. Puesto que su determinación a este nivel no es factible, se recurre a la medición de su concentración plasmática (Cp), ya que ésta refleja la concentración del fármaco en el lugar de acción.

No obstante, la magnitud y el tipo de respuesta farmacológica, para un nivel plasmático determinado, está sometida a una variabilidad biológica que se manifiesta inter e intraindividualmente y además está sometida a la influencia de múltiples factores fisiológicos (edad, embarazo, etc.) patológicos (fallo renal, hepático, cardíaco, EPOC, etc.), situaciones ambientales, interacciones farmacológicas, etc.

Con la monitorización terapéutica se pretende individualizar la dosis del medicamento a partir de la interpretación de los valores de su Cp. Se trata de conseguir la mayor probabilidad de una respuesta terapéutica y reducir la probabilidad de una reacción tóxica, ajustando la dosis de tal modo, que las concentraciones sanguíneas del fármaco estén comprendidas dentro de los márgenes de seguridad -rango terapéutico- del mismo, lo que permitirá controlar el tratamiento de acuerdo con criterios clínicos de eficacia y seguridad.

Indicaciones:

Solo unos cuantos fármacos son susceptibles de monitorización clínica. La indicación de monitorización, se planteará en aquellos casos en los que se sospeche toxicidad o falta de respuesta terapéutica o sea necesario asegurarla de manera profiláctica (p. ej. antiepilépticos), y de un modo especial para aquellos medicamentos que presenten un reducido margen terapéutico (p. ej., digoxina, teofilina, antibióticos aminoglucósidos, antiepilépticos, antiarrítmicos), o se caractericen por presentar una

gran variabilidad individual o interindividual en su perfil farmacocinético (p ej., en sus velocidades de absorción, metabolismo o excreción).

La determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco sólo está justificada si existe dificultad de controlar el tratamiento mediante criterios de eficacia o toxicidad, si existe una pobre relación entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado, y si hay evidencia clínica de una relación aceptable entre niveles plasmáticos y efectos terapéuticos y/o tóxicos.

Relación de pruebas disponibles en el Servicio de Farmacología

ANTIPILEPTICOS	ANTIBIOTICOS	INMUNOSUPRESORES	OTROS
Ac. Valproico Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Etosuximida* Primidona*	Amikacina Gentamicina Tobramicina Vancomicina	Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Digoxina Litio Metotrexato Paracetamol Salicilatos Teofilina

*Estas determinaciones se realizan en laboratorio externo

**Para Atención Primaria están disponibles las determinaciones de antiepilépticos, digoxina, litio y teofilina.

Para solicitar una determinación analítica de concentraciones séricas de fármacos es necesario rellenar correctamente la hoja de petición, señalando: obtención de muestra, motivo de la petición, características del paciente, enfermedad y tratamiento seguido. Se pueden consultar las normas para monitorización de niveles de fármacos en la intranet del hospital, <http://hospital/www/direccionMedica/farmacologia/doc/normas>

Debe de transcurrir un tiempo mínimo desde el inicio del tratamiento con el fármaco a la actual dosis. El momento de la extracción se realiza generalmente a primera hora de la mañana. Para obtener el valor en el valle la extracción de sangre se debe realizar justo antes de la próxima dosis. Esta toma se conoce como C_{min}, pre-dosis, o C_{valle}. Para los antibióticos suele ser necesario extraer dos muestras, antes y después de la administración. Esta segunda dosis se conoce como C_{max}, post-dosis o C_{pico}. Se dispone de distintos modelos de hojas de petición (los anexos para Atención Especializada están clasificados por grupos terapéuticos).

Condiciones de extracción, envío y conservación de la muestra.

A/ Tipo de muestra:

TAPON ROJO (tubo de suero sin separador)	TAPON MALVA (tubo con EDTA para sangre total)
Antiepilépticos Antibióticos Digoxina Litio Metotrexato Paracetamol Salicilatos Teofilina	Inmunosupresores

B/ Volumen: en general 3-5ml.

*En neonatos, extraer 8 capilares pequeños para suero.

**Para peticiones de más de un fármaco no es necesario extraer más de una muestra, excepto para antibióticos administrados en momentos distintos.

El envío de las muestras debe realizarse al CERM (Centro emisor y receptor de muestras) de los laboratorios. Para salicilatos, ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, se debe enviar la muestra inmediatamente. En caso de demora, guardar en frigorífico a 4-8°. Si el envío se retrasa más de 24 horas, centrifugar la muestra a 4000 rpm durante 10 minutos.

Para peticiones urgentes incluídas en la cartera de servicios de 24 horas, contactar telefónicamente con el farmacólogo para comentar el caso (extensión: 37234). Si la determinación resulta útil, extraer la muestra y enviar al Laboratorio de Urgencias para el procesamiento analítico. Posteriormente el farmacólogo contacta con el laboratorio y emite el informe correspondiente.

Los tiempos de respuesta son:

a) urgencias y críticos: 1 hora

b) hospitalización ordinaria: 3 horas

c) resto de peticiones: dentro del mismo día de entrada de la petición.

El tipo de prueba, el tipo de muestra, las condiciones de extracción, el rango terapéutico y las unidades de expresión de los resultados se recogen en la siguiente tabla:

TIPO DE PRUEBA	MUESTRA	Tiempo de tto a la misma dosis ¹	Hora de extracción ²	RANGO TERAPÉUTICO	Unidades
Acido valproico	Suero	30	V	50 – 100	µg/ml
Amikacina	Suero	1	V y P	2-5 (V); 15-30 (P)	µg/ml
Carbamacepina	Suero	30	V	4-8 (monoterapia); 8-12 (politerapia)	µg/ml
Ciclosporina	Sangre total	3-5	V	³	ng/ml
Digoxina	Suero	7	V	0'5-2	ng/ml
Etosuximida	Suero	10	V	40-100	µg/ml
Fenitoína	Suero	10	V	10-20	µg/ml
Fenitoína libre	Suero	10	V	1-2'5	µg/ml
Fenobarbital	Suero	30	V	15-35	µg/ml
Gentamicina	Suero	1	V y P	0'5-2 (V); 5-10 (P)	µg/ml
Litio	Suero	7	V ⁴	0'5-1'3	mmol/l
Metotrexato	Suero		⁵		M/l
Netilmicina	Suero	1	V y P	0'5-2 (V); 5-10 (P)	µg/ml
Paracetamol	Suero	1	V	10-20	µg/ml
Primidona	Suero	3	V	5-10	µg/ml
Salicilatos	Suero	5	⁶	150-300	µg/ml
Sirolimus	Sangre total	7	V	4-20	ng/ml
Tacrolimus	Sangre total	5-7	V	5-20	ng/ml
Teofilina	Suero	2	V	10-20	µg/ml
Tobramicina	Suero	1	V y P	0'5-2 (V); 5-10 (P)	µg/ml
Vancomicina	Suero	1	V y P	5-10 (V); 20-40 (P)	µg/ml

¹: Tiempo necesario para alcanzar una concentración estable (en días)

²: Hora de extracción: V = valle (extracción de la muestra antes de la administración del fármaco);

P = pico (extracción de la muestra media hora después de la administración intravenosa del antibiótico o una hora después de la inyección intramuscular).

³: depende de la indicación terapéutica o tipo de trasplante y tiempo de tratamiento inmunosupresor.

⁴: 12 horas tras la última administración.

⁵: 24 y 48 horas tras la administración.

⁶: 2 horas tras la administración.

La información ha sido obtenida del Servicio de Farmacología.

ACTUALIZACION DE LA GUIA FARMACOTERAPEUTICA

Relación de medicamentos INCLUIDOS en la GFT del hospital por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT):

FARMACO EVALUADO	ACTIVIDAD	INDICACION PARA LA CUAL SE SOLICITA	AÑO DE REGISTRO EN ESPAÑA
Bevacizumab (<i>Avastin</i> ®)	Ac monoclonal Antiangiogénico	Ca de colon y recto en combinación con los esquemas FOLFIRI o FUFA	2005
Adalimumab (<i>Humira</i> ®)	Inmunosupresor Anti-TNF	Artritis reumatoide	2004
Ferroglicina sulfato (<i>Ferro Sanol</i> ®)	Antianémico	Anemia ferropénica	2003
Fentanilo citrato transmucoso (<i>Actiq</i> ®)	Opioides: derivados de fenilpiperidina	Tto. del dolor irruptivo en pacientes con cáncer	2001
Valsartan (<i>Diovan</i> ®)	Antagonista de la angiotensina II	Tto. de la hipertensión en 2ª línea ante intolerancia a IECAs	2001
Bortezomib (<i>Velcade</i> ®)	Otros citostáticos	Tto. del mieloma múltiple en progresión tras otra línea de tratamiento anterior	2004
Dexketoprofeno (<i>Enantyum</i> ®)	Antiinflamatorio: derivado del ácido propiónico	Dolor agudo leve-moderado. Analgesia multimodal	1996
Pegaptanib (<i>Macugen</i> ®)	Agentes neovascularizantes	Degeneración macular neovascular exudativa	2006
Oxido nítrico (<i>Inomax</i> ®)	Vasodilatador Relajante del músculo liso vascular	Insuficiencia respiratoria hipóxica en neonatos \geq 34 semanas	2002
Levosimendan (<i>Simdax</i> ®)	Estimulante cardíaco	Insuficiencia cardíaca descompensada donde el tratamiento convencional no es suficiente	2001
Budesonido/formoterol	Adrenérgicos en combinación con corticoides	Asma EPOC	2001
Acido gadobénico (<i>Multihance</i> ®)	Medios de contraste paramagnéticos	Contraste para resonancia magnética nuclear (RMN)	2004
Micofenolato de sodio (<i>Myfortic</i> ®)	Inmunosupresor	Rechazo de órganos trasplantados	2004

*HBPM. Se procede a la retirada de la especialidad *Fraxiparina*® de la GFT del hospital, quedando como únicas especialidades *Clexane*® e *Hibor*®. Se mantiene la especialidad *Arixtra*® (*fondaparinux sódico*) como antitrombótico en el Sº de Traumatología.

ALERTAS DE MEDICAMENTOS

Alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre riesgo de medicamentos.

1. Uso de contrastes de gadolinio:

Aparición de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) asociada a la administración de los contrastes para RMN basados en sales de gadolinio.

Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio. Por estos motivos no se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal (IR) grave y en

aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en menores de 1 año debe hacerse después de una cuidadosa valoración. Para los demás contrastes con gadolinio, deben extremarse las precauciones. En pacientes con IR grave, sólo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo en cada paciente individual.

Las especialidades que contienen contrastes de gadolinio son las siguientes: *Omniscan®*, *Multihance®*, *Gadovist®*, *Gadograf®*, *Vasovis®*, *Magnograf®*, *Magnevist®*, *Dotarem®*, *Prohance®* y *Primovist®*.

2. Uso de agentes estimulantes de eritropoyesis:

La FDA alerta a los profesionales sanitarios sobre las condiciones de uso de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, debido a los diferentes estudios publicados sobre los problemas relacionados con estos agentes cuando no se utilizan en las indicaciones aprobadas o se supera unos valores de hemoglobina de 12 g/dL.

Los médicos y otros profesionales sanitarios deberán tener en cuenta las siguientes consideraciones cuando prescriban agentes estimulantes de la eritropoyesis:

- El tratamiento de la anemia en pacientes que no reciben quimioterapia con agentes estimulantes de la eritropoyesis puede no ofrecer beneficios y por el contrario ser peligroso.

- Seguir las recomendaciones de dosificación para conseguir unos valores de hemoglobina que no excedan de 12 g/dl.

- Realizar determinaciones de hemoglobina dos veces por semana durante 2 a 6 semanas después de cualquier ajuste de dosis para asegurar que la hemoglobina se ha estabilizado en respuesta a un cambio de dosis.

- Disminuir la dosis de eritropoyetina recombinante humana si el incremento de hemoglobina excede 1g/dl en un período de 2 semanas.

- Para pacientes con insuficiencia renal crónica valorar la hemoglobina 2 veces por semana hasta que la hemoglobina se estabilice.

- Para pacientes con cáncer y pacientes con VIH tratados con zidovudina, valorar la hemoglobina una vez a la semana después de iniciar el tratamiento hasta que se estabilice.

- Para pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o hipertensión, monitorización estrecha y control de la presión arterial.

3. Uso de linezolid (*Zyvoxid®*):

La AEMPS restringe la utilización de linezolid:

Los datos de seguridad proceden de un ensayo clínico, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina/dicloxacilina/oxacilina en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular. Los resultados mostraron un incremento de mortalidad en pacientes tratados con linezolid respecto a los que recibieron el antibiótico comparador. En consecuencia la AEMPS, de forma coordinada con otras autoridades sanitarias europeas, ha restringido las condiciones de uso de linezolid a las siguientes situaciones:

1. Infección complicada de piel y tejidos blandos
2. Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad cuando se sospecha de gram (+) sensibles a linezolid.

NOTAS BREVES

Ya está disponible en la página web del Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete, www.chospab.es, la nueva Guía Farmacoterapéutica del Hospital actualizada.