Tratamiento de datos en farmacocinética clínica

A. Domínguez-Gil y D. Santos

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca.

Introducción

La proyección de la farmacocinética clínica en la terapéutica farmacológica presenta dos áreas de gran interés: el desarrollo de nuevos medicamentos y la optimización de las pautas de dosificación.

En las distintas fases de la investigación clínica, la legislación sanitaria establece los estudios que deben realizarse para llegar a definir el perfil farmacocinético de un nuevo medicamento. Así, el Food and Drug Admisnistration (FDA) señala cómo debe ser establecida la cinética en dosis única y múltiple en los ensayos en fase I, identificados los posibles metabolitos y estudiada la biodisponibilidad de la forma de dosificación. Los resultados obtenidos, conjuntamente con los aportados por los estudios de tolerancia, eficacia y efectos adversos, van a permitir establecer las bases para la utilización de un medicamento en la práctica clínica. El diseño y la metodología de estos estudios es similar a la establecida en la farmacocinética experimental, con las limitaciones propias de un ensayo clínico.

El balance beneficio/riesgo puede ser considerado un parámetro adecuado para evaluar la calidad de un tratamiento. La farmacocinética, conjuntamente con otras especialidades, contribuye a garantizar la eficacia y seguridad de la terapéutica farmacológica. Así, durante los últimos años, los principios farmacocinéticos se han incorporado a otros criterios clínicos que presidían tradicionalmente la implantación de un tratamiento.

La aplicación de la farmacocinética en el control de la terapéutica farmacológica se apoya en dos hechos que han sido verificados experimentalmente:

1. Existe una correlación aceptable entre las concentraciones séricas que alcanza un medicamento en el curso de un tratamiento y su eficacia y/o toxicidad[1]. Así, la individualización posológica ha permitido un mejor control de las crisis epilépticas, una evolución más favorable de los pacientes asmáticos o una menor incidencia de nefrotoxicidad en pacientes tratados con antibióticos aminoglucósidos. Ello ha llevado a establecer un margen terapéutico de concentraciones séricas para diferentes medicamentos, asociado a la máxima eficacia con una mínima incidencia de efectos tóxicos.

2. Existe una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos[2], especialmente en medicamentos ampliamente metabolizados como los antiepilépticos o los antidepresivos tricíclicos.

Como consecuencia de estos hechos existen grandes diferencias en las dosis necesarias para obtener una respuesta clínica óptima[2]. Por tanto, la selección de las pautas de dosificación so-

TABLA I
RESULTADOS CON TRES MÉTODOS DE PROGRAMACIÓN DE LA POSOLOGÍA DE TEOFILINA

	PACIENTES (%)		
MÉTODO DE DOSIFICACIÓN	*NIVELES SUBTERAPÉUTICOS*	*NIVELES TERAPÉUTICOS*	*NIVELES TÓXICOS*
Sawchuk-Zaske	11	85	4
Piafsky-Ogilvie	10	42	48
Koup-Jusko (nomograma)	19	68	12

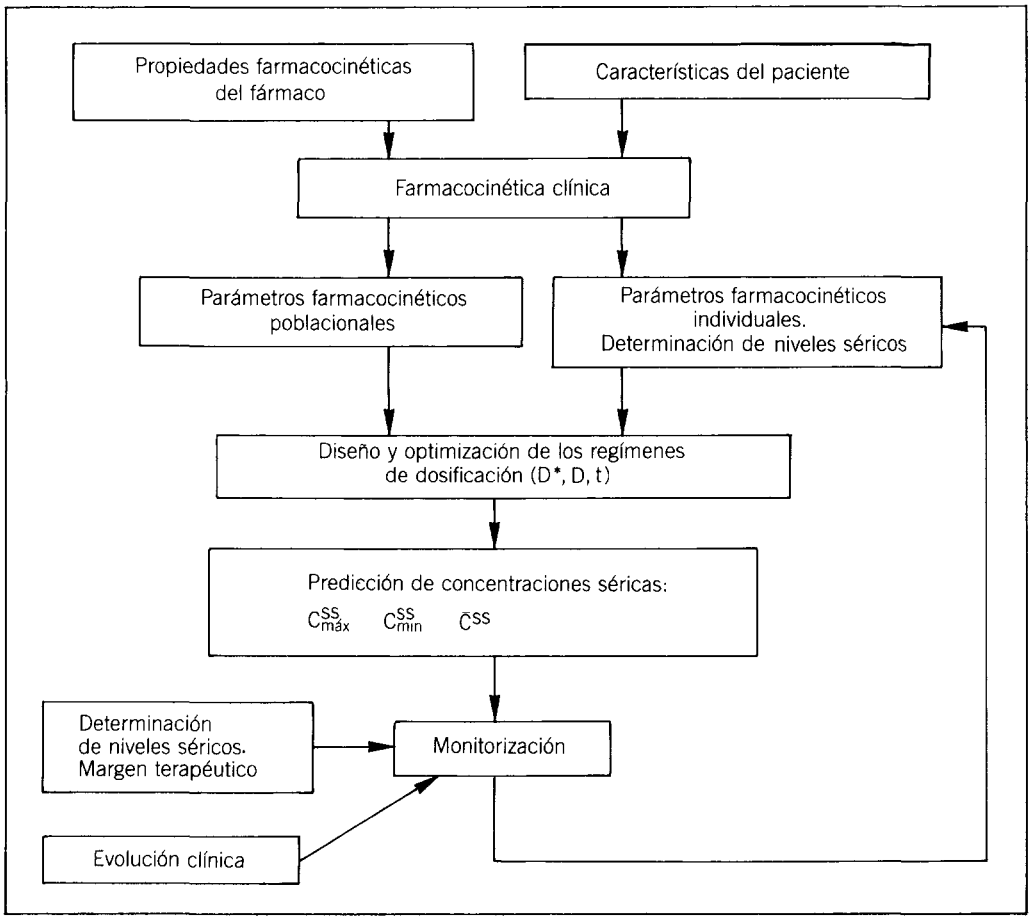

Fig. 1. Esquema para establecer o corregir la posología de medicamentos sobre la base de sus características farmacocinéticas.

bre la base de los parámetros farmacocinéticos poblacionales y de las características del paciente (edad, peso, función renal, etc.) no garantiza que las concentraciones séricas se encuentren dentro del margen terapéutico. Por ello, es preciso determinar las concentraciones séricas del medicamento o de sus metabolitos para poder optimizar las pautas de dosificación en función de las características farmacocinéticas individuales[3].

En la tabla I están recogidos los resultados de un estudio en el que se componen tres métodos de programación de la posología de teofilina. Los mejores resultados se han obtenido cuando la individualización posológica se ha realizado a partir de la determinación de los niveles séricos.

En la figura 1 se recoge un esquema para establecer o corregir la posología de medicamentos utilizando información sobre sus características farmacocinéticas.

Los métodos de individualización posológica utilizados en clínica emplean una información muy limitada, habitualmente sólo de uno a tres datos de concentración sérica obtenidos a tiempos no siempre programados. Así mismo, estos métodos deben permitir establecer rápidamente la dosis óptima, evitando interferencias en el tratamiento e inconvenientes para el paciente y personal sanitario.

Selección del tiempo de muestreo

Debido a la limitada información habitualmente disponible debe realizarse una cuidadosa elección de los tiempos de muestreo basada en el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos de la población. Esta elección dependerá de si se desean monitorizar las concentraciones séricas en el máximo, en el mínimo o en algún tiempo intermedio[4], así como de si se pretende caracterizar la cinética de eliminación del medicamento o solamente predecir un régimen de dosificación.

Cuando se proceda a controlar las concentraciones mínimas, la obtención de muestras debe ser realizada en la fase de posdistribución. Sólo después de alcanzado el equilibrio de distribución, las concentraciones séricas pueden reflejar la evolución de las concentraciones en los distintos compartimientos corporales.

Cuando se pretende determinar los parámetros farmacocinéticos individuales (aclaramiento, volumen de distribución o semivida de eliminación) deben obtenerse dos o más muestras de suero en la fase terminal de eliminación. La variación del aclaramiento es mínima cuando el tiempo medio de muestreo (t*) es igual al inverso de la constante de eliminación (1/Ke) y por tanto t* = 1,44 t½, independientemente del número de muestras obtenidas (Dossing et al, 1983, citado por J.T. Slattery et al[2]). No obstante, el tiempo óptimo de muestreo solamente puede ser estimado de una forma aproximada debido a la necesidad de utilizar parámetros farmacocinéticos poblacionales. Los valores establecidos para los parámetros farmacocinéticos individuales se utilizan para modificar, si fuese necesario, el régimen posológico establecido.

Con objeto de reducir el número de muestras necesarias para poder predecir las concentraciones séricas alcanzadas en el transcurso de un tratamiento y poder corregir las pautas de dosificación, se han propuesto diferentes métodos aplicables en clínica. Todos ellos se basan en la relación existente entre la concentración sérica mínima que se alcanza después de la administración de una dosis inicial y la que se alcanza en el estado de equilibrio estacionario. Este hecho fue aplicado inicialmente a medicamentos como el litio y la nortriptilina que presentaban valores elevados de la semivida de eliminación. Posteriormente, esta relación fue comprobada con medicamentos de semivida más corta como teofilina y cloramfenicol[4,5]. Estas relaciones permiten predecir, utilizando las ecuaciones farmacocinéticas clásicas, la dosis de mantenimiento necesaria para alcanzar una

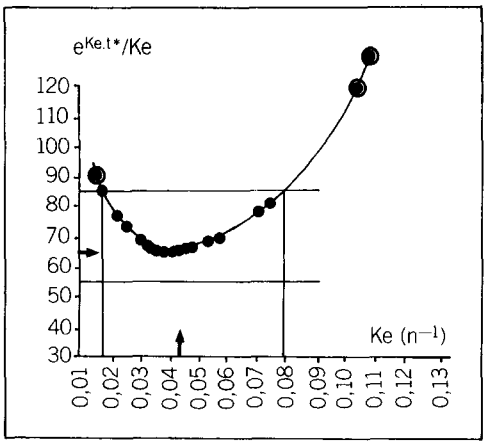

Fig. 2. Trazado de $e^{Ke.t}/Ke$ frente a Ke para un tiempo de muestreo de 24 horas tras la administración de la primera dosis en una población de 22 niños tratados con imipramina.

Determinada concentración en el estado de equilibrio estacionario.

La relación entre la concentración sérica en el estado de equilibrio (Css) y la obtenida tras la administración de una dosis (Dm) es la siguiente[2]:

$$\frac{C^{ss}}{C} = \frac{Dm \,.\, e^{Ke.t*}}{Ke \,.\, \tau \,.\, D}$$

siendo D la dosis inicial, Ke la constante de eliminación, τ el intervalo de dosificación y t* el tiempo.

Debe señalarse que aunque Css y C* están condicionadas por el volumen de distribución, la relación entre ambas es independiente de dicho parámetro. En la ecuación anterior, las variaciones interindividuales solamente pueden venir condicionadas por las variaciones de Ke. Para que las fluctuaciones del término (EXP[Ke.t])/Ke sean mínimas, el tiempo de muestreo t* debe ser igual a 1/Ke. En efecto el término permanece razonablemente constante para un margen de valores de Ke de tres a cuatro veces.

En la figura 2 se muestra el trazado de $e^{Ke.t}/Ke$ frente a Ke para un tiempo de muestreo de 24 horas después de la administración de la primera dosis en una población de 22 niños tratados con imipramina. En la figura se ilustran los límites teóricos de un 20% de error en la predicción de los valores de la semivida de elimi-

nación comprendidos entre 9 y 34 horas. Para aquellos niños en los que la semivida de eliminación sea inferior a 8 horas será difícil predecir las concentraciones séricas a partir de un único dato tras la administración de la primera dosis[6].

La selección de este tiempo de muestreo presenta algunas limitaciones[4]: *a)* la relación utilizada es modelo dependiente; *b)* no es posible predecir las concentraciones máximas o mínimas en el estado de equilibrio, y *c)* asume que los procesos de absorción y distribución son más rápidos.

Con el fin de salvar estas limitaciones, Love et al[7] desarrollaron una base teórica general, válida para medicamentos que se ajustan a una cinética lineal, independiente del modelo y de la vía de administración y que permiten predecir concentraciones séricas en el estado de equilibrio estacionario diferentes a la concentración media. Este método no está limitado por la semivida del medicamento y es menos sensible a las variaciones interindividuales de este parámetro con respecto a los valores de la población.

Métodos de predicción de dosis

Los diferentes métodos propuestos utilizan un número escaso de datos de nivel sérico, determinados en la iniciación del tratamiento o una vez alcanzado el estado de equilibrio. Esta información permite caracterizar los parámetros farmacocinéticos individuales y, por tanto, optimizar la posología.

El método propuesto por Ritschel[10] permite estimar la dosis necesaria para alcanzar una determinada concentración mínima en el estado de equilibrio, utilizando un único dato de nivel sérico obtenido tras la administración de una dosis inicial. Este método puede ser aplicado a medicamentos que sigan una cinética lineal, que se ajusten a un modelo mono o bicompartimental y que se administren por vía intravenosa o extravasal. La principal limitación de este método es que no permite calcular los parámetros farmacocinéticos individuales, utilizando un valor de Ke poblacional con fines predictivos.

Ritschel y Thompson[9] propusieron el método denominado del «punto repetido» que, basándose en el principio de superposición, permite determinar el valor de Ke en un paciente y establecer el régimen de dosificación utilizando dos datos de concentraciones séricas obtenidas en los dos primeros intervalos. Las muestras deben obtenerse en la fase monoexponencial de eliminación y estar separadas por un intervalo de dosificación. En estas condiciones, el valor de Ke se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$Ke = \frac{1}{\tau} \cdot \ln \frac{C1}{C2-C1}$$

En 1980, Slattery[8] propuso un método de predicción de dosis, utilizando dos o tres datos de concentraciones séricas obtenidos tras la administración de una dosis inicial, permitiendo el cálculo de los parámetros cinéticos individuales. El método basado en las ecuaciones farmacocinéticas clásicas, es aplicable a medicamentos que se ajustan a una cinética lineal, y a modelos mono y bicompartimentales con administración intravenosa o extravasal.

En este caso, la concentración sérica (C) se ajusta a la siguiente ecuación general:

$$C = D\,(Z) \cdot e^{-\beta . t}$$

siendo D la dosis administrada, β la constante que define la fase se eliminación terminal y t el tiempo transcurrido desde la administración, una vez que se han completado los procesos de absorción y distribución, y Z el factor que depende del modelo cinético y de la vía de administración utilizada.

A partir de tres concentraciones determinadas en la fase de eliminación, es posible establecer la constante β y predecir las concentraciones séricas que se alcanzarán en el estado de equilibrio. Por tanto, puede establecerse la dosis de mantenimiento para alcanzar un valor deseado de concentración sérica en el estado de equilibrio, mediante la siguiente ecuación:

$$Dm = \frac{Cmindes}{Z}\,(1 - e^{-\beta t}) \cdot e^{\beta \tau}$$

La validez de este método está condicionada por la exactitud en la determinación de los valores de β y Z.

La capacidad predictiva del método fue evaluada en un estudio realizado en 95 pacientes asmáticos que recibían teofilina por vía oral. El error medio de predicción fue establecido en —0,005 ± 1,44 μg/ml, que pone de manifiesto una excelente correlación entre las concentraciones predichas y observadas[3].

Los métodos anteriormente descritos permiten estimar el régimen de dofisicación óptimo en un paciente a partir de la información obtenida en la iniciación del tratamiento, situación planteada habitualmente con aminoglucósidos, teofilina o lidocaína. En otras situaciones, como ocu-

rre con los antiepilépticos o antidepresivos, la corrección de la dosis debe realizarse frecuentemente una vez alcanzado el estado de equilibrio. En estos casos se recomienda, de forma general, realizar la extracción de la muestra al final del intervalo de dosificación. La concentración sérica se correlaciona con la dosis administrada mediante la siguiente ecuación:

$$C^{SS} = \frac{F \cdot Dm}{Clp \cdot \tau}$$

Lógicamente, la precisión del método aumenta cuando los parámetros han sido establecidos en una población análoga, pero pueden ser muy inexactos cuando se utilizan otros grupos de población. Por ello, es preciso comprobar la bondad de las predicciones mediante nuevas determinaciones de las concentraciones séricas.

De esta forma se va acumulando información sobre el comportamiento cinético del medicamento en el paciente, lo que permitirá determinar los parámetros individuales y ajustar de forma más precisa el régimen de dosificación.

La combinación de la información procedente del paciente conjuntamente con datos poblacionales se realiza en la actualidad mediante la aplicación del método bayesiano. De esta forma se atenúa la escasa precisión de los parámetros determinados de forma individualizada a partir de un número limitado de datos de concentraciones séricas.

Mediante el método bayesiano, los parámetros de población predichos, asociados a una determinada varianza, actuarán como factor de corrección en la optimización de la posología.

Un algoritmo de regresión no lineal basado en el método bayesiano estima los parámetros minimizando la siguiente función objetivo:

$$\Sigma \frac{(Cobs - Cp)^2}{De^2_{Cobs}} + \Sigma \frac{(Pobs - Pp)^2}{DE^2_{Pp}}$$

Siendo Cobs la concentración sérica observada, Cp la concentración sérica predicha, Pobs los parámetros farmacocinéticos observados del modelo, Pp los parámetros predichos, calculados en cada interacción y de DE^2_{Cobs} y DE^2_{Pp} las varianzas de las concentraciones séricas y de los parámetros poblacionales, actuando $1/DE^2_{Cobs}$ y $1/DE^2_{Pp}$ como factores ponderales de ambos tipos de variables.

En este método es preciso fijar la contribución cuantitativa de cada término mediante la introducción de un factor de ponderación (FF) que puede ser evaluado estadísticamente en el caso de que exista información suficiente de una amplia población de pacientes. Su cálculo se realiza a partir de la varianza de las concentraciones séricas determinadas, de acuerdo con la siguiente expresión:

$$FF = \frac{1}{1 + DE^2_{Cobs}}$$

siendo DE^2_{Cobs} la varianza de la población, calculada a partir de la ecuación:

$$DE^2 = \frac{1}{N - mK} \cdot \sum_{i=1}^{k} SSi$$

siendo N el número total de datos de paciente, m el número de parámetros de la ecuación del modelo, K el número de pacientes y SSi la suma de cuadrados residual obtenida en la curva de ajuste de los datos de cada paciente.

El valor de FF oscila entre 0 y 1. Cuando no se dispone de ningún dato de concentración plasmática, los métodos bayesianos ignoran el comportamiento cinético individual y los parámetros del paciente coincidirán con los de la población en la cual se encuadra. Cuando el valor de FF tiende a 1, el peso de los datos individuales del paciente aumenta frente a los parámetros farmacocinéticos de la población. Por tanto, el grado de utilidad del método bayesiano es limitado, aceptándose su validez para un número restringido de muestras.

Otra cuestión de interés es la correcta caracterización de los grupos poblacionales, ya que una incorrecta selección de la población cuyos parámetros van a ser utilizados como información previa puede conducir a importantes errores.

En la tabla II se muestran los parámetros farmacocinéticos medios, así como la varianza en un estudio sobre gentamicina en poblaciones con diferente grado de función renal[11].

TABLA II
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS Y VARIANZA EN UN ESTUDIO CON GENTAMICINA EN MUESTRAS DE PACIENTES CON DISTINTOS GRADOS DE DISFUNCIÓN RENAL

Clcr (ml/min)	*Ke (h—1)*	*CV (%)*	*Cl (l/h)*	*CV (%)*
> 100	0,284	36,62	4,160	29,60
60—100	0,228	19,29	3,742	32,57
20—60	0,088	38,63	2,227	62,28
10—20	0,054	79,630	0,720	56,66
< 10	0,021	71,429	0,467	57,02

Estos resultados demuestran que en situaciones de fallo renal no solamente se modifican los parámetros farmacocinéticos que expresan la eliminación sino también la varianza de dichos parámetros, lo que implica una mayor variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de la gentamicina y que afecta al ajuste de los datos por un método bayesiano.

La caracterización farmacocinética poblacional exige la determinación de tres tipos de parámetros[12-16]:

1. Parámetros farmacocinéticos de efectos fijos, que cuantifican el comportamiento cinético medio de un medicamento en una población (por ejemplo, valores medios del aclaramiento, volumen de distribución, etc) y su relación con parámetros fisiológicos (por ejemplo, variación de la constante de eliminación con el aclaramiento de creatinina).

2. Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética interindividual aleatoria de los parámetros. Son aleatorias porque las desviaciones se ajustan a una distribución de probabilidad.

3. Parámetros de efectos aleatorios intraindividuales, que cuantifican la magnitud típica de la variabilidad residual incluyendo errores de medida y errores en la especificación del modelo.

La exactitud y precisión en la estimación de estos parámetros, fijos y aleatorios, es importante, por razones de trascendencia clínica.

Mientras que los valores medios de los parámetros son útiles en el desarrollo de pautas de dosificación, la variabilidad de estos parámetros permite estimar el grado de confianza del régimen propuesto y determinar la urgencia y la frecuencia del seguimiento del paciente. Además, la interpretación de los niveles séricos y el posterior ajuste de la dosis con el uso de técnicas de predicción bayesiana requieren el conocimiento de ambos tipos de parámetros.

Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales

Tradicionalmente se han utilizado dos métodos para determinar los parámetros farmacocinéticos de un medicamento en una población[12,13,15,16].

1. Método de *Naive pooled data* (NPD) que considera en conjunto todos los datos de concentración de todos los individuos. Este método es inexacto e impreciso, e ignora las diferencias cinéticas existentes entre individuos de una población. Por tanto, no puede distinguir la variabilidad interindividual de la variabilidad residual debida tanto a la variabilidad intraindividual como al error de medida.

2. Método *Standard two-stage* (STS) es el más utilizado y que, como su nombre indica, se realiza en dos etapas.

En la primera se estiman los parámetros básicos individuales correspondientes al modelo adoptado y obtenidos por métodos de regresión lineal o no lineal.

En la segunda se combinan los resultados de la primera para obtener los parámetros farmacocinéticos de población. La media geométrica de las estimadas individuales de los distintos parámetros del modelo es utilizada para estimar el parámetro medio de la población.

Este método, de forma opuesta al anterior, considera a cada individuo totalmente aislado de los demás y la elección de la forma de combinación de los parámetros individuales debe ser cuidadosa para que puedan obtenerse estimadas razonables de los parámetros de efectos fijos. Un problema que se presenta frecuentemente es la sobrestimación de los parámetros de efectos aleatorios individuales, debido a que se acumulan errores de diverso origen. Esta aproximación es de gran utilidad en farmacocinética experimental, donde pueden hacerse exhaustivos muestreos de acuerdo con métodos experimentales, a diferencia de las limitaciones ya comentadas en la práctica clínica.

En el caso de que se disponga de muchos datos por individuo y cuando el error residual sea bajo, puede utilizarse este método de cálculo. En caso contrario, el error contaminará de forma apreciable los valores estimados de la variabilidad interindividual que serán más imprecisos a medida que dicho error aumente.

Los datos procedentes del cuidado rutinario del paciente requieren, dadas sus características, métodos de análisis muy sofisticados. Hay que considerar que dichos datos están sometidos a los efectos de variables concomitantes desconocidas, por lo general poco fiables en cuanto a tiempo de toma de dosis, muestreo, grado de cumplimiento, etc., y por otra parte suele existir correlación de variables, lo que constituye un problema desde el punto de vista estadístico.

Para salvar el problema de obtener unas estimadas razonables (exactas y precisas) de los parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de los datos de rutina clínica, se han propuesto algunas alternativas a los métodos tradicionales. De éstas, quizá las de mayor proyección son los programas Nonmen (acrónimo de

Non-Linear Mixed Effect Model) (Sheiner y Beal, 1980) y MULTI (ELS)[17] para su uso en macro y microordenadores, respectivamente. Ambos utilizan el método de regresión no lineal con mínimos cuadrados expandidos y permiten evaluar en conjunto los datos de todos los pacientes pero con diferenciación expresa de cada uno de ellos, por lo cual estiman de forma más precisa los parámetros de efectos fijos aleatorios.

El problema de estos programas, y en general de los mínimos cuadrados expandidos, reside en el uso del modelo a utilizar, puesto que al introducir un modelo de varianza aumenta el número de «candidatos». Si el modelo se selecciona incorrectamente se pueden producir considerables errores en la estimación de los parámetros que son muy difíciles de identificar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez-Gil A, García Sánchez MJ. Monitorización de niveles séricos de medicamentos. El farmacéutico 1984; 9: 33-45.
2. Slattery JT, Gibaldi M, Koup JR. Prediction of maintenance dose required to attain a desired drug concentration at steady-state from a single determination of concentration after an initial dose. Clin Pharmacokin 1980; 5: 377-385.
3. Otero MJ. Eficacia del control de niveles séricos de teofilina en pacientes con asma bronquial crónica. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. Salamanca, 1987.
4. Schumacher GE. Choosing optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. Clin Pharm 1985; 4: 84-92.
5. Koup JR, Sack CM, Smith AL, Gibaldi M. Hypotesis for the individualisation of drug dosage. Clin Pharmacok 1979; 4: 460-469.
6. Fernández de Gatta MM, Tamayo M, Rey F, García MJ, Domínguez-Gil A. Design of a nomogram for dosage individualization on starting treatment with imipramine in eneuretic children. Troisième Journées Mediterranéennes de Pharmacocinétique. Montpellier 19-21 de mayo, 1988.
7. Love BL, Tsuei JE, Thomas J, Nation RL. The single-point method of dosage prediction; parmacokinetics basis and method optimization. Biopharm Drug Dispos 1982; 3: 191-201.
8. Slattery JT. A pharmacokinetics model-independent approach for estimating dose required to give desired stady-state trougnh concentrations of drug in plasma. J Pharmacokin Biopharm 1980; 8: 105-110.
9. Ritschel WA, Thompson GA. The one-point method for prediction dosage regimen in case of hepatic and/or renal failure in presence or absence of change of volumen of distribution. J Clin Pharmacokin 1979; 19: 350-356.
10. Ritschel WA. The one-point method as clinical tool to calculate and/or adjust dosage regimen. Drug Development and industrial pharmacy 1977; 3: 547-553.
11. Berrocal A, Lanao JM, Domínguez-Gil A. Diseño y aplicación de un método bayesiano en la individualización posológica de gentamicina en pacientes renales. XXXII Congreso Nacional de la Asociación de Farmacéuticos de Hospitales. Salamanca 23-26 de septiembre, 1987.
12. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. J Pharmacokin Biopharm 1980; 8: 553-571.
13. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating populations pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetics data. J Pharmacokin Biopharma 1981; 9: 635-651.
14. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. J Pharmacokin Biopharm 1983; 11: 303-319.
15. Grasela TH. Population pharmacokinetic: Application of clinical trials. En: Smith RB, Kroboth PD, Juhl RP, eds. Pharmacokinetics and phamacodynamics. Research desing and analysis. Cincinati, Harvey Whitney Books, 1986.
16. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetics data analysis and standard data analysis methods. Drug Metab Rev 1984; 15: 153-171.
17. Yamaoka K, Tanaka H, Okumura K, Yasuhara M, Hori R. An analysis program MULTI (ELS) based on extended nonlinear least squares method for microcomputers. J Pharmacobiodyn 1986; 9: 167-173.

DISCUSIÓN

J. DOMÉNECH: Es obvio que existen diversos métodos de monitorización de fármacos, por ejemplo, métodos de un punto, de dos puntos, de tres puntos o de un punto repetido. Ello condiciona la cronología de la toma de muestras y aplicando los conceptos farmacocinéticos se desarrollan fórmulas distintas para la realización del cálculo de las dosis de mantenimiento. ¿Qué criterio cree usted que debería seguirse a la hora de elegir un tipo u otro de método para un determinado fármaco?

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Depende fundamentalmente de las características según se trate de medicamentos con una semivida relativamente corta, como por ejemplo la teofilina o la gentamicina o con una semivida larga, como por ejemplo algunos antidepresivos tricíclicos. Es obvio que no podemos tener un paciente esperando durante 24 o 48 horas en el hospital para hacer tres determinaciones. Entonces la metodología aconseja recurrir, por ejemplo, al método del punto repetido que es el que utilizamos inicialmente en la monitorización de antidepresivos. Por supuesto existen también otros condicionantes como la presencia de metabolitos activos, etc., que pueden complicar mucho más el tratamiento. Otro factor adicional a tener en cuenta es la precisión de la técnica analítica teniendo en cuenta el límite de concentraciones séricas en las cuales nos tenemos que mover para caracterizar con precisión los parámetros correspondientes.

J. DOMÉNECH: Este hecho limita en gran medida la utilización del método de un punto, que en principio sería el más versátil en cuanto a facilidad y maniobrabilidad hospitalaria.

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Indudablemente. Hay que adaptarse a condicionamientos posiblemente prosaicos y poco científicos como horarios de enfermería, viajes desde la periferia de la ciudad, que deben ser tenidos en cuenta.

R. OBACH: ¿Tienen ustedes experiencia en estudios comparativos para un mismo fármaco utilizando distintos métodos? Me refiero a la paradoja del esfuerzo que representa la monitorización cuando se trata de fármacos que deben administrarse por vía oral con una forma de dosificación, la dificultad ulterior en adaptar esta posología. Si las diferencias no son muy notables, y el esfuerzo es muy distinto según los métodos, quizás no sea tan discriminativo utilizar un método u otro.

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Nosotros intentamos gradualmente simplificar al máximo los métodos porque la carga asistencial es brutal. Téngase en cuenta que la realización de 100 determinaciones diarias de fármacos exige no solamente una tecnología sino que tiene también una incidencia económica muy importante. Un equipo de monitorización funcionando en un hospital supone al año entre 15 y 30 millones de pesetas, aunque lógicamente hay que evaluar los costes. Nosotros hemos comprobado que en pacientes asmáticos monitorizados el número de episodios agudos disminuye drásticamente. Es una cuestión de coste-beneficio.

J. FLÓREZ: Por no hablar del beneficio para el propio paciente, que es independiente del coste.

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Obviamente, pero incluso hablando en términos de economía hospitalaria es un hecho que un elevadísimo porcentaje de pacientes asmáticos que ingresan en las unidades de urgencia presentan concentraciones séricas de teofilina subterapéuticas. Esto tiene implicaciones no tan sólo sanitarias sino también sociales.

F. BARTUREN: Quisiera hacer una pregunta de tipo práctico ¿Cómo aborda la farmacología clínica, tanto en el hospital como especialmente a nivel de asistencia primaria, el problema del incumplimiento de la terapéutica y su relación con las pautas de tratamiento?

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Creo que una aplicación muy importante de la farmacocinética es la detección del grado de incumplimiento aunque lógicamente lo más importante es la evolución clínica del paciente.

J. FLÓREZ: Ahondando un poco más en esta cuestión, pienso que no ha habido todavía una aproximación al médico práctico por parte de los laboratorios de farmacocinética clínica. Lo cual no es de extrañar teniendo en cuenta que la situación tampoco es satisfactoria a nivel hospitalario, a escala nacional.

A. DOMÍNGUEZ-GIL: Estoy de acuerdo, pero en cualquier caso hay que tener presente que para favorecer el cumplimiento conviene que exista siempre una concordancia entre los intervalos posológicos y los hábitos de la persona.

S. ERILL: Quería solamente hacer un comentario anecdótico. Quizá debería contemplarse no tan sólo la falta de cumplimiento sino también el sobrecumplimiento en determinados casos. Me estoy refiriendo en concreto a una carta que apareció en British Medical Journal en la que un distinguido farmacólogo de aquel país comentaba que con algunos medicamentos de reciente introducción que se administran una vez al día se ha planteado un problema derivado de la actitud del gobierno británico con respecto a los gastos del National Health Service. Dado que ha habido recortes importantes promovidos por el gobierno, algunos pacientes han pensado que cuando el médico les prescribía un medicamento a razón de una dosis diaria el motivo era el ahorro económico, con lo cual se han detectado casos de sobredosificación al decidirse el paciente a no respetar esta presunta restricción.