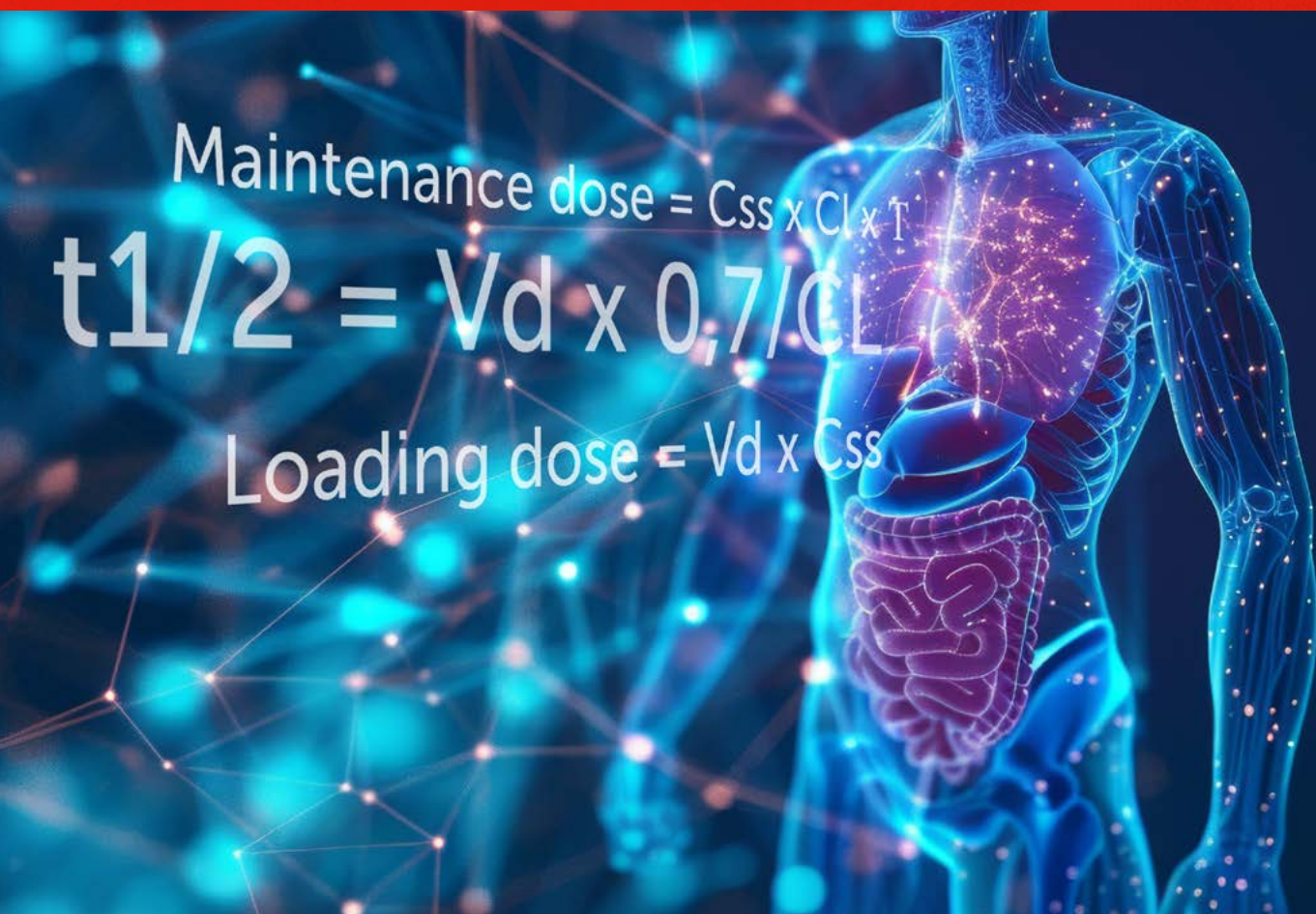



$$\text{Maintenance dose} = C_{ss} \times Cl \times \tau$$
$$t_{1/2} = V_d \times 0,7 / Cl$$
$$\text{Loading dose} = V_d \times C_{ss}$$

## Individualización terapéutica I: aspectos prácticos de la monitorización farmacocinética



Bol Inf Farmacoter Navar. 2025;32 (3):1-34  
<https://doi.org/10.54095/BITN20253203>

**María Calvo Arbeloa**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Navarra.  
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

# índice

---

## **Introducción**

---

## **Principios fundamentales de la farmacocinética**

- > Proceso ADME
  - > Conceptos básicos de farmacocinética
  - > Modelos farmacocinéticos
- 

## **Optimización basada en farmacocinética clínica**

- > Antibióticos
  - > Antifúngicos
  - > Antiepilépticos
  - > Inmunosupresores
  - > Anticuerpos monoclonales
- 

## **Recomendaciones prácticas para la monitorización farmacocinética**

---

## **Actividad realizada en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea**

---

## **Conclusiones**

---

## **Anexo**

---

## **Bibliografía**

---

## > Resumen

La monitorización terapéutica de fármacos o, del inglés, *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) es una actividad clínica multidisciplinar que ajusta las dosis de medicamentos de cada paciente con el fin de mejorar los resultados clínicos, considerando factores como la genética y la función renal, entre otros. Este proceso incluye la determinación de niveles séricos y su interpretación, siendo crucial la calidad de la información y la técnica analítica utilizada.

La farmacocinética clínica es una disciplina que aplica principios teóricos para optimizar la farmacoterapia en pacientes, buscando una terapia personalizada, segura y efectiva. Su enfoque se basa en el seguimiento del paciente, interpretando los resultados analíticos en conjunto con su estado clínico y su tratamiento concomitante.

La individualización posológica es fundamental en determinados grupos de pacientes y/o de fármacos, ya que la respuesta a los medicamentos varía a nivel interindividual debido a diferencias en los procesos farmacocinéticos influenciados por factores como la edad, el sexo y la función renal. Esta individualización permite alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

Por tanto, la farmacocinética clínica es especialmente relevante para fármacos con un margen terapéutico estrecho y gran variabilidad interindividual. Ejemplos de fármacos que se monitorizan incluyen antibióticos, como la vancomicina y aminoglucósidos, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, antifúngicos, antiepilépticos y digoxina. En conclusión, es una herramienta clave para optimizar la farmacoterapia, mejorar la atención al paciente y su seguridad, siendo esencial para avanzar hacia una medicina personalizada

## > Palabras clave

Farmacocinética, medicina individualizada, optimización posológica, niveles plasmáticos



## Introducción

La monitorización terapéutica de fármacos o TDM (del inglés “*therapeutic drug monitoring*”) se define, según la *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT), como una especialidad clínica multidisciplinar orientada a mejorar el cuidado del paciente mediante el ajuste personalizado de las dosis de los fármacos para los cuales la experiencia clínica, o los ensayos clínicos, han demostrado que mejora el resultado, bien en la población general, o bien en subpoblaciones específicas. Esta personalización de dosis puede estar basada en información previa de tipo farmacogenético, demográfico o clínico y/o información obtenida a posteriori a partir de las concentraciones sanguíneas o plasmáticas (monitorización farmacocinética o PK) y/o biomarcadores (monitorización farmacodinámica o PD)<sup>1</sup>.

**La monitorización farmacocinética consta de dos etapas: la determinación de los niveles del fármaco y su interpretación, elaborando un informe que proponga un ajuste de dosis.**

La farmacocinética estudia el comportamiento de un fármaco en el organismo en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción que se conocen como ADME. Estos procesos influyen en las concentraciones del fármaco en sangre o tejidos a lo largo del tiempo<sup>2</sup>. En este boletín nos centraremos en la farmacocinética, mientras que la farmacogenética se tratará en un BIT posterior.

La farmacocinética clínica es una disciplina que se basa en la aplicación de los principios teóricos farmacocinéticos y farmacodinámicos en la práctica clínica con el fin de optimizar la farmacoterapia en pacientes candidatos y fármacos seleccionados. Para lograrlo, es fundamental un seguimiento adecuado del paciente por parte de un equipo multidisciplinar donde se interpreten los resultados analíticos obtenidos en el contexto de la situación clínica y tratamiento farmacológico en cada momento.

La monitorización farmacocinética consta de dos etapas: la determinación de los niveles séricos o plasmáticos del fármaco y la interpretación de esos niveles y elaboración de un informe farmacocinético, proponiendo un ajuste de dosis individualizado. La fiabilidad de esta herramienta depende de la calidad de la información obtenida, la técnica analítica empleada para la determinación de los niveles sanguíneos y la adecuada interpretación de los índices PK/PD. La creación de unidades de farmacocinética clínica en los hospitales es fundamental para avanzar hacia una medicina personalizada, garantizando la seguridad y efi-



cacia de los tratamientos farmacológicos, y según el RD legislativo 1/2015, estas unidades son necesarias para asegurar el uso racional del medicamento<sup>3,4</sup>.

La respuesta a los medicamentos puede variar entre los individuos, debido a las diferencias en los procesos ADME que influyen en sus niveles plasmáticos. Estos procesos se ven influenciados por la genética, sexo, edad, función renal, hepática, presencia de comorbilidades o interacciones medicamentosas. Como consecuencia de ello, las dosis estándar de determinados medicamentos pueden no ser adecuadas para todos los pacientes.

Por tanto, conseguir optimizar la pauta posológica de los medicamentos a las características individuales de los pacientes contribuye a la mejora de los resultados clínicos. No solo en términos de efectividad terapéutica, sino también porque conseguimos una disminución en la incidencia y gravedad de los efectos adversos que, a su vez, influye en la mejora de la adherencia terapéutica y en la calidad de vida de los pacientes<sup>2,5</sup>.

**Adaptar la pauta posológica a las características individuales de los pacientes contribuye a la mejora de los resultados clínicos.**

La farmacocinética clínica tiene otras aplicaciones, como la determinación e interpretación de las concentraciones de fármacos en las intoxicaciones medicamentosas (por ejemplo, paracetamol o digoxina) para la instauración de un tratamiento seguro y eficaz, y como método directo para la monitorización de la adherencia terapéutica o de las interacciones medicamentosas<sup>2</sup>.

Los objetivos de este boletín son:

- Dar a conocer la utilidad de la farmacocinética clínica como herramienta de apoyo para la mejora asistencial del paciente.
- Conocer las principales características farmacocinéticas de los fármacos monitorizados de rutina.
- Concretar qué pacientes podrían beneficiarse de la monitorización farmacocinética.



## Principios fundamentales de la farmacocinética

### Proceso ADME

Como se ha mencionado previamente, la farmacocinética estudia la influencia de las características del paciente en los niveles séricos del medicamento dentro del proceso ADME<sup>2</sup>.

#### Absorción

Es el paso de un medicamento desde el lugar de administración a la circulación sistémica. En ocasiones, algunos fármacos administrados por vía oral también sufren un proceso conocido como liberación, en el que se libera el principio activo del medicamento en el lugar de absorción.

#### Distribución

Es el paso del medicamento desde la circulación sistémica a los tejidos corporales donde puede ejercer su acción farmacológica. El parámetro farmacocinético que describe este proceso es el volumen de distribución (Vd). Los factores que influyen en el proceso son la unión a proteínas plasmáticas, como la albúmina, y la liposolubilidad del fármaco, que determina la capacidad del mismo para atravesar las membranas celulares.

#### Metabolismo

Es el proceso de transformación del fármaco en metabolitos menos activos para su eliminación o bien en metabolitos más activos, como es el caso de los profármacos. El hígado es el principal órgano encargado de la actividad metabólica porque en él se encuentran los principales sistemas enzimáticos, pero también participan otros órganos como los riñones o el intestino. Es importante tener en cuenta que, a partir de los 40 años, el flujo sanguíneo hepático se reduce en un 1% a 2% por año.

#### Excreción

Se trata del proceso por el cual los fármacos y sus metabolitos se eliminan del organismo. La principal vía de excreción es la renal, aunque también pueden verse eliminados por la bilis o por la vía respiratoria. De la misma forma que la función hepática, a partir de los 40 años, la tasa de filtración glomerular, disminuye alrededor de un 1% por año.

La eliminación comprende los procesos de metabolismo y excreción y se define con el parámetro farmacocinético del aclaramiento plasmático (Cl)<sup>2,5</sup>.



## Conceptos básicos de farmacocinética<sup>2,5,6</sup>

### Aclaramiento plasmático (Cl)

Cantidad de sangre o plasma que queda libre de fármaco por unidad de tiempo.

### Área bajo la curva de niveles plasmáticos en 24 horas (AUC24h)

Área que describe la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco en relación al tiempo transcurrido y representa, de forma general, la exposición al fármaco en el organismo en un tiempo determinado.

### Biodisponibilidad (F)

Fracción de dosis que llega a la circulación sistémica. Se expresa en porcentaje de la dosis administrada (%F). Los preparados intravenosos presentan disponibilidad del 100% y sirven de referencia para calcular la biodisponibilidad relativa del resto de formas farmacéuticas.

### Cinética no lineal

Se trata de la situación en la que los procesos del ADME de un fármaco no siguen una relación proporcional con la dosis administrada. Es decir, cambios en la dosis no resultan en cambios proporcionales en las concentraciones plasmáticas del fármaco.

### Concentración máxima o pico (C<sub>máx</sub>)

Concentración máxima de un fármaco en sangre que se alcanza después de su administración.

### Concentración mínima o valle (C<sub>min</sub>)

Concentración mínima de un fármaco en sangre que se alcanza tras un intervalo de dosificación, es decir, la que existe inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis.

### Estado de equilibrio estacionario

Momento que se alcanza, tras la administración continuada de un fármaco, en el que la concentración plasmática se mantiene constante debido a que la cantidad de fármaco eliminado en cada intervalo de administración es igual a la cantidad del mismo que llega al plasma. De forma general, esto ocurre cuando transcurren 5 semividas de eliminación. Este tiempo puede acortarse administrando una dosis de carga inicial.



## Intervalo terapéutico (IT)

Intervalo de concentraciones dentro del cual se espera obtener un efecto terapéutico. Por encima del mismo es más probable que se produzcan efectos tóxicos y, por debajo, ineficacia. Al ser un concepto probabilístico, 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.

## Peso total (PT)

Peso real del paciente que se obtiene mediante medición directa del mismo o es reportado por el propio paciente o su cuidador.

## Peso ideal (PI)

Peso que representa la masa magra corporal y se calcula a partir de fórmulas matemáticas como la de Devine<sup>7</sup>.

## Peso ajustado o de dosificación (PA)

Peso intermedio entre el peso real y el ideal, que considera que el exceso de peso de un paciente con obesidad no se debe únicamente al tejido lipófilo. Se utiliza para calcular las dosis de los fármacos para los cuales disponemos de estudios indicando cuál es la fórmula de peso ideal que da resultados más adecuados (por ejemplo, aminoglucósidos).

## Semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ )

Tiempo en el que un fármaco, tras administrarse y alcanzar su concentración máxima, esta disminuye a la mitad.

## Volumen de distribución (Vd)

También llamado volumen aparente de distribución, es un volumen hipotético de líquido en el que sería necesario disolver la cantidad total de fármaco para que la concentración sea la misma que en sangre. Es un volumen teórico, no se corresponde con un volumen corporal real. Un Vd pequeño (5-10 L en un adulto) sugiere que el fármaco se distribuye en sangre y, si es grande (500 L), significa que también se distribuye en otros tejidos.

## Modelos farmacocinéticos

Los modelos farmacocinéticos son una herramienta fundamental que nos ayuda a predecir la evolución de las concentraciones de un fármaco en el organismo a lo largo del tiempo. Sirven para diseñar regímenes de dosificación personalizados en función de las características individuales de cada paciente y de la



farmacocinética poblacional. Usan los datos individuales del paciente, como el peso, talla, sexo, edad o nivel de creatinina sérica, el nivel o niveles plasmáticos determinados del fármaco y los modelos poblacionales, para estimar, mediante ajuste estadístico bayesiano, cómo cambiarían los parámetros farmacocinéticos y los niveles plasmáticos del paciente si modificamos la pauta posológica.

Los programas informáticos que se basan en esta metodología bayesiana son cruciales en las unidades de farmacocinética clínica. En su manejo se selecciona un modelo poblacional que se ajuste de la mejor manera posible a las características de cada población, lo que dará fiabilidad a la hora de interpretar los resultados obtenidos<sup>5,6</sup>.

## Optimización basada en farmacocinética clínica

Los fármacos seleccionados para este boletín son los que con más frecuencia se monitorizan por y de los cuales hay más experiencia reportada.

Las recomendaciones sobre su TDM aparecen recogidas en la [tabla 1](#).

## Antibióticos

En primer lugar, comenzaremos definiendo varios conceptos relacionados con este grupo de medicamentos<sup>8,9</sup>:

### Farmacodinamia (PD)

Estudio de la relación entre la exposición a un fármaco y los efectos clínicos o microbiológicos (respuesta o toxicidad). La respuesta del patógeno al antibiótico se estima con la concentración mínima inhibitoria (CMI).

### Concentración mínima inhibitoria (CMI)

Concentración más baja de fármaco que inhibe completamente el crecimiento microbiológico en un periodo de incubación de 18 a 24 horas con un inóculo de 105 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Es un parámetro que determina la sensibilidad de un microorganismo al tratamiento antibacteriano.

### Efecto postantibiótico (EPA)

Capacidad de determinados antimicrobianos para mantener su efecto después de que los niveles séricos se sitúen por debajo de la CMI del agente patógeno.



## Índices farmacocinético (PK)/ farmacodinámico (PD)

Existen tres relaciones entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos con aplicabilidad en el seguimiento y optimización de los tratamientos antimicrobianos:

- » **C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub>** Es útil para los antimicrobianos cuya eficacia se basa en conseguir una concentración elevada en el lugar de acción (concentración-dependiente), como aminoglucósidos y daptomicina.
- » **%T>C<sub>MI</sub>** Porcentaje del tiempo del intervalo durante el cual las concentraciones de antibiótico permanecen por encima de la CMI del microorganismo. Se utiliza para antibióticos cuya eficacia es tiempo-dependiente, como  $\beta$ -lactámicos y macrólidos.
- » **AUC<sub>24h</sub>/C<sub>MI</sub>** Es útil para los antimicrobianos en los que, al aumentar su concentración, la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento bacteriano (concentración dependientes dependientes del tiempo). Se utiliza para glucopéptidos, fluoroquinolonas, linezolid, tigeciclina y otras tetraciclinas.

## Vancomicina

Se trata de un antibiótico glucopéptido utilizado en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias Gram + como son *S. aureus* meticilin resistente, *Clostridioides difficile*, enterococos y estreptococos<sup>10</sup>.

Su actividad es bactericida y su patrón de actividad es concentración dependiente con dependencia del tiempo<sup>11</sup>. Por tanto, el parámetro PK/PD de eficacia es el AUC<sub>24h</sub>/C<sub>MI</sub><sup>8</sup>.

Las reacciones adversas catalogadas como frecuentes según su ficha técnica son, entre otras, disminución de la presión arterial, disnea, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo o síndrome del hombre rojo, exantema, prurito o urticaria. Se relacionan con la velocidad de infusión, la presencia de insuficiencia renal y aumento de creatinina, relacionadas a su vez con la dosis y la presencia de niveles tóxicos<sup>12</sup>.

Para pacientes adultos con función renal preservada se recomienda una administración intravenosa (IV) de 15-20 mg/kg/8-12 horas, utilizando el peso corporal total y con una dosis máxima diaria de 4 g<sup>10</sup>.

En pacientes graves con infecciones por *S. aureus* meticilin resistente o pacientes críticos se recomienda administrar una dosis de carga de 20-35 mg/kg que permita alcanzar rápidamente el IT objetivo (15-20 mg/L)<sup>13</sup>.



## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Hay que tener en cuenta las siguientes situaciones fisiopatológicas:

### Pacientes con obesidad

Las guías terapéuticas recomiendan dosificar en función del peso real del paciente, aunque existe mayor riesgo de toxicidad, por lo que se debe realizar una monitorización de los niveles séricos de manera más estrecha<sup>14,15</sup>.

### Grandes quemados

Se produce un aumento del aclaramiento por lo que se requerirán dosis más frecuentes.

### Pacientes politraumatizados o shock séptico

Son procesos hipermetabólicos que presentan un aclaramiento elevado, especialmente en pacientes jóvenes<sup>14</sup>.

### Técnicas de reemplazo renal

También aumentará el aclaramiento, aunque hay que tener en cuenta varios factores: tipo de membrana, flujo y duración de la sesión de diálisis. El aclaramiento se ve afectado principalmente con las membranas de alto flujo<sup>16</sup>.

## Aminoglucósidos: amikacina y gentamicina

Esta familia de antibióticos es activa especialmente frente a bacilos aerobios Gram negativos, como la familia de las Enterobacterias y también frente a algunas bacterias Gram positivas. Se utilizan en infecciones graves como endocarditis, bacteriemia, neumonía nosocomial, neutropenia febril, pielonefritis, infecciones de pacientes con fibrosis quística, intraabdominales y postquirúrgicas<sup>10</sup>.

Son antibióticos bactericidas concentración dependiente (índice PK/PD:  $C_{\text{máx}}/C_{\text{MI}}$ ) y presentan un efecto post-antibiótico prolongado<sup>8,11</sup>.

Sus reacciones adversas más frecuentes se relacionan con la dosis. Pueden producir toxicidad renal, auditiva, vestibular y bloqueo neuromuscular<sup>12</sup>. Estas reacciones adversas se relacionan con la concentración mínima alcanzada.

Se administran únicamente por vía intravenosa, ya que no se absorben por vía oral y se eliminan por vía renal debido a su carácter hidrófilo<sup>10</sup>.

Para su correcta dosificación hay que tener en cuenta el peso ideal del paciente, excepto en pacientes de bajo peso ( $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ) en los que utilizaremos el peso real, y en los obesos, donde se empleará el peso ajustado = peso ideal +  $0,4 \times (\text{Peso real} - \text{peso ideal})$  para evitar una sobredosificación y, por tanto, el desarrollo de efectos adversos<sup>10,17</sup>.



Las pautas posológicas estándar son:

- **Amikacina:** Dosis de inicio de 20 mg/kg (incluso hasta 30 mg/kg si se trata de shock séptico, politraumatismos, grandes quemados, fibrosis quística) y una dosis de mantenimiento de 15-20 mg/kg/día.
- **Gentamicina:** Dosis de inicio de 5-7 mg/kg (incluso hasta 9 mg/kg en shock séptico) y una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día (3 mg/kg en endocarditis si hay sinergia con otros antibióticos)<sup>10,12</sup>.

Los aminoglucósidos se pueden administrar de dos formas: la forma convencional o dosis múltiple diaria (2-3 dosis), o con ampliación de intervalo, en una dosis única diaria. Esta última opción es la de elección debido a que, al administrar una dosis mayor, la concentración en el lugar de acción aumenta y, con ello, la eficacia del fármaco. Además, dado el prolongado efecto postantibiótico que presentan, se consigue reducir la resistencia adaptativa de los microorganismos y una menor acumulación del fármaco, al no saturar la secreción tubular renal<sup>18,19,20</sup>.

## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

A la hora de establecer un régimen posológico hay que tener en cuenta las siguientes situaciones clínicas:

### Pacientes críticos

En pacientes sometidos a ventilación mecánica o shock séptico el Vd puede aumentar hasta un 50%<sup>21</sup>, disminuyendo así la Cmax del fármaco.

### Pacientes con enfermedad hepática avanzada

En pacientes con ascitis el Vd de los aminoglucósidos aumenta porque, al ser fármacos hidrófilos, se distribuirán también en el líquido ascítico. En pacientes con cirrosis hepática disminuirá el aclaramiento<sup>22</sup>.

### Pacientes con alteración de la función renal

Disminuirá su aclaramiento y, por tanto, los niveles plasmáticos aumentarán con el consiguiente riesgo de toxicidad. En pacientes con hemodiálisis deberemos ajustar la pauta en función de variables como el tipo de diálisis, tipo de membrana de filtración o duración de la diálisis.

### Pacientes con alteración de los parámetros farmacocinéticos

Grandes quemados (aumento del Cl), fibrosis quística (aumento del Cl y Vd).



## Pacientes en edades extremas

En los neonatos y sobre todo en prematuros, se verá disminuido el aclaramiento debido a su inmadurez renal. En los ancianos también estará disminuido el aclaramiento debido a la pérdida progresiva de la función renal<sup>11,23</sup>.

## Linezolid

Se trata de un antibiótico perteneciente al grupo de las oxazolidinonas, activo frente a bacterias Gram + como *Staphylococcus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), *Streptococcus*, bacterias anaerobias e intracelulares, como *Nocardia*.

Se utiliza principalmente en infecciones graves como neumonías, sepsis e infecciones de piel y partes blandas<sup>10</sup>.

Es un antibiótico con actividad bactericida y el mejor índice PK/PD predictor de su eficacia es el cociente AUC24h/CMI ya que, como vancomicina, es un antibiótico concentración dependiente con dependencia del tiempo<sup>8,11</sup>.

Las reacciones adversas de linezolid van desde leves como diarrea, náuseas, vómitos o cefalea, que son las más frecuentes, hasta reacciones más graves, especialmente relevantes en tratamientos prolongados como infecciones fúngicas, mielosupresión (siendo más frecuentes la trombocitopenia y la anemia), aumento de la tensión arterial o alteraciones de la función hepática o electrolíticas<sup>12</sup>.

Además, linezolid presenta interacciones farmacológicas importantes. Al ser un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) no se recomienda administrarlo junto con otros inhibidores de la misma (tabla 2). También interacciona con vasopresores aumentando la tensión arterial, antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y duales (IRSN), triptanes o alimentos ricos en tiramina (como quesos curados, levadura, soja...) con riesgo de síndrome serotoninérgico<sup>12,24</sup>.



TABLA 2. Interacciones farmacológicas que pueden causar síndrome serotoninérgico<sup>24</sup>.

| Grupo A                                                                                             | Grupo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IMAO</b><br>Linezolid<br>Selegilina, rasagilina<br>Moclobemida<br>Isoniazida<br>Azul de metileno | <b>ANTIDEPRESIVOS</b><br>ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina<br>ISRN: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina<br>ATC: imipramina, clomipramina<br>Otros: bupropion, trazodona, mirtazapina<br><b>OPIOIDES</b><br>Tramadol, meperidina, metadona, fentanilo<br><b>PARA RESFRIADO Y ALERGIA</b><br>Dextrometorfano, clorfeniramina<br><b>OTROS</b><br>Triptanes<br>Antieméticos: antagonistas 5HT3 (ondansetrón, granisetron, palonosetrón).<br>Metoclopramida<br>Anfetamina y sus derivados<br>Hierba de San Juan |

**Recomendaciones** Evitar dos IMAO ó IMAO + Fármaco grupo B. **Precaución** Dos o más fármacos del grupo B (sobre todo cuando uno es usado con altas dosis). **Monitorizar** Si se añade un fármaco grupo B a otro fármaco grupo B. Comenzar a dosisbajas e incrementar lentamente vigilando posibles síntomas.

Linezolid se utiliza a dosis estándares de 600 mg/12 horas independientemente de la función renal. Su biodisponibilidad es del 100%. Por tanto, la dosis oral coincide con la intravenosa<sup>12</sup>.

FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Linezolid presenta una enorme variabilidad interindividual, que puede comprometer su eficacia clínica y toxicidad.

Las siguientes situaciones clínicas son las que más frecuentemente influyen en esta variabilidad:

Pacientes con función renal alterada

Aunque la ficha técnica del medicamento sugiere que no es necesario ajustar la dosis de linezolid a la función renal del paciente<sup>12</sup>, estudios recientes han demostrado lo contrario. La patología renal puede provocar niveles supratераpéuticos y como consecuencia, mayor riesgo de toxicidad, especialmente hematológica (trombocitopenia)<sup>25,26</sup>. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, de forma general, linezolid se elimina por la membrana de diálisis, por tanto, se debe administrar después de la sesión<sup>12</sup>.

Paciente con cirrosis

Un estudio realizado en el Hospital del Mar de Barcelona ha demostrado que la alteración de la función hepática y el desarrollo de cirrosis aumenta los niveles del fármaco pudiendo desarrollar toxicidad<sup>27</sup>.



## Paciente crítico

Se ha visto que en este tipo de pacientes la posología estándar puede ser insuficiente llevando a niveles infraterapéuticos y, por tanto, a una pérdida de eficacia. Pacientes con síndrome de distrés respiratorio podrían beneficiarse de pautas posológicas con intervalos cada 6 horas, en perfusión extendida o incluso continua<sup>28</sup>.

## Pacientes en edades extremas

En pacientes pediátricos y ancianos se produce una disminución del Cl del fármaco por tener menor actividad hepática.

## Pacientes con alteraciones del comportamiento farmacocinético

Obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (aumento del Cl y Vd), grandes quemados (aumento de Cl), pacientes con fibrosis quística (aumento del Cl y Vd), pacientes sépticos o con ventilación mecánica (se ve aumentado el Vd)<sup>29</sup>.

## Antifúngicos

### Voriconazol

Es un antifúngico triazólico de amplio espectro activo frente a *Candida albicans* y otras especies de *Candida* como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Además, es activo frente a *Aspergillus* y *Cryptococcus neoformans*. No presenta actividad frente a hongos mucorales<sup>10</sup>.

Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas producidas por especies sensibles incluso en pacientes con patologías hematológicas y como profilaxis de estas infecciones en pacientes sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas.

Sus reacciones adversas más frecuentes son alteraciones de la visión (visión borrosa, fotofobia o cambios en la percepción de los colores) que son habitualmente reversibles, erupciones cutáneas y fotosensibilidad, vómitos, náuseas y diarrea, dolor de cabeza, elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubina. Además, se han notificado casos de toxicidad hepática grave asociadas al tratamiento<sup>12</sup>.

Además, voriconazol interacciona con numerosos fármacos debido a un metabolismo vía CYP2C19 y puede prolongar el intervalo QT<sup>12,30</sup>.

Su enorme variabilidad interindividual, su cinética no lineal y su estrecho margen terapéutico justifican, entre otros factores, su monitorización farmacocinética.



Voriconazol se puede administrar por vía oral o intravenosa. Es importante tener en cuenta que, para su correcta absorción oral, se debe separar de la toma de alimentos.

La dosis inicial en paciente adulto es de 6 mg/kg/12 horas vía intravenosa o 400 mg/12 horas vía oral durante las primeras 24 horas, para pasar posteriormente a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/12 horas vía intravenosa o 200-300 mg/12 horas vía oral<sup>12</sup>.

## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Voriconazol es uno de los fármacos que presenta más variabilidad interindividual, afectada por los siguientes factores:

### Función hepática alterada

Parece que hay una asociación significativa entre disfunción hepática o colestasis grave y una eliminación más lenta de voriconazol. Tratamientos prolongados aún con concentraciones en rango terapéutico pueden provocar lesión hepática y esta, a su vez, elevación de las concentraciones plasmáticas, generando una retroalimentación positiva<sup>30</sup>.

### Función renal alterada

La insuficiencia renal no influye en la eliminación de voriconazol, pero en pacientes que lo reciben vía intravenosa es importante ajustar la dosis en casos de Cl por debajo de 50 ml/min para evitar la acumulación del excipiente tóxico hidroxipropilbetadex<sup>12</sup>.

### Obesidad

En el caso de pacientes que presentan obesidad debemos recurrir a su dosificación basándonos en el peso ajustado o de dosificación ( $\text{peso de dosificación} = \text{peso ideal} + 0,4 \times [\text{peso real} - \text{peso ideal}]$ ). En cualquier caso, existe controversia entre el uso del peso ideal o el ajustado<sup>31</sup>.

### Inflamación

En casos de sepsis y procesos inflamatorios disminuye la expresión de las enzimas del CYP450 que metabolizan voriconazol. Según un estudio, la inflamación reflejada por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) se asocia con un aumento de la concentración mínima de voriconazol. En el análisis de regresión lineal múltiple se observó que por cada aumento de 1 mg/L de la concentración de PCR, la concentración mínima de voriconazol se elevó 0,015 mg/L a partir de niveles de PCR de 2,5 mg/L<sup>32</sup>.



## Edades extremas

La edad influye en el metabolismo y la eliminación del fármaco. En pediatría se necesitan dosis más elevadas o intervalos de dosificación más cortos para alcanzar concentraciones séricas similares a los adultos. En el caso de los pacientes ancianos, presentan menor capacidad metabólica y de eliminación<sup>33</sup>.

## Marcadores farmacogenéticos y polimorfismos

Está muy estudiada la variabilidad de las concentraciones séricas de voriconazol en función de cuál sea la isoforma de la enzima que lo metaboliza (CYP2C19). La presencia del alelo CYP2C19\*1 se asocia a una actividad enzimática normal, el alelo CYP2C19\*17 con mayor actividad enzimática (mayor eliminación del fármaco y menor concentración), mientras que el resto de alelos presentan menor actividad (menor eliminación del fármaco y mayor concentración)<sup>34</sup>.

## Interacciones farmacocinéticas

Relacionadas con su inhibición potente del CYP450<sup>12</sup>.

## Digoxina

La digoxina es un glucósido cardiotónico que presenta actividad inotrópica positiva y cronotrópica negativa.

Sus indicaciones terapéuticas son la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con disfunción sistólica y el tratamiento de arritmias como la fibrilación auricular (FA) por su capacidad frenadora del marcapasos cardiaco.

Se puede administrar por vía oral o intravenosa. La dosis depende de varios factores: edad, indicación, función renal, peso corporal total, enfermedades concomitantes y el uso concomitante de otros fármacos.

La biodisponibilidad oral es menor. Por tanto, si un tratamiento pasa de vía oral a intravenosa se debe reducir la dosis en un 33%<sup>12,36</sup>.

## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Los niveles séricos de digoxina pueden verse afectados por varios factores:

### Pacientes con función renal alterada

Se elimina principalmente por vía renal. Por tanto, habría que ajustar la posología al grado de función renal del paciente a partir de un filtrado glomerular  $\leq 50$  ml/min. En estos casos se ve disminuido tanto el Cl como el Vd. Además, se debe tener en cuenta las alteraciones hidroelectrolíticas causadas por la enfermedad renal, ya que éstas contribuyen a sus potenciales efectos tóxicos. La hemodiálisis no tiene ningún efecto en la eliminación de digoxina<sup>12</sup>.



### **Pacientes con obesidad**

Existe riesgo de sobredosificación y toxicidad debido a que, aunque la distribución de digoxina al componente graso es baja, este retiene agua. Por tanto, se debe dosificar la digoxina teniendo en cuenta el peso magro del paciente o peso ajustado, reduciendo un 25% del peso real<sup>37</sup>.

### **Pacientes de edad avanzada**

Se debe valorar utilizar dosis menores ya que, la filtración glomerular disminuye con la edad.

### **Pacientes con patología tiroidea**

Se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Pacientes hipotiroideos pueden requerir dosis menores e hipertiroideos podrían ser refractarios al tratamiento<sup>12</sup>.

### **Pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas**

La hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia pueden aumentar la exposición al fármaco<sup>12</sup>.

### **Interacciones farmacológicas**

Es muy importante valorar las interacciones farmacológicas que pueden darse a nivel de la absorción (eritromicina y tetraciclinas aumentan la concentración y antiácidos o carbón activo la disminuyen), de la expresión de la glicoproteína P (amiodarona, ciclosporina o verapamilo la inhiben y rifampicina aumenta su expresión) y del aclaramiento (amfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos y aminoglucósidos lo disminuyen)<sup>36</sup>.

## **Antiepilépticos**

En este boletín nos centraremos en aquellos fármacos antiepilépticos de los que se tiene más experiencia de TDM: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina.

Cuando la enfermedad no se controla puede ser necesario la combinación de varios antiepilépticos, que aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, empeoramiento de la adherencia y aumento de efectos adversos.

Estos fármacos presentan gran variabilidad intra e interindividual y, por tanto, el TDM es clave para individualizar la pauta posológica.



## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

A continuación, se resumen en la tabla 3 las principales indicaciones de los antiepilépticos seleccionados, su posología y forma de administración.

**TABLA 3. Indicaciones, posología y forma de administración de los antiepilépticos seleccionados**<sup>12,38</sup>.

| Antiepiléptico  | Indicación                                                                                                             | Forma de administración | Posología                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ácido valproico | Crisis epilépticas generalizadas o parciales.                                                                          | VO o IV                 | <b>VO</b><br>D. inicial: 15 mg/kg/día.<br>D. mantenimiento: 30-60 mg/kg/día cada 12 o 24 horas.<br><b>IV</b><br>15 mg/kg de peso corporal, para continuar después de 30 minutos con una perfusión continua a 1 mg/kg/h hasta un máximo de 25 mg/kg. |
| Carbamazepina   | Crisis epilépticas parciales, tónico-clónicas y mixtas.                                                                | VO                      | D. inicial: 100-200 mg cada 12 o 24 horas.<br>D. mantenimiento: 400 mg cada 8 o 12 horas hasta máximo de 1600 mg/día.                                                                                                                               |
| Fenitoína       | Crisis epilépticas parciales, tónico-clónicas generalizadas, tratamiento y prevención de convulsiones en neurocirugía. | VO o IV                 | <b>VO</b><br>D. inicial: 100 mg cada 8 horas.<br>D. mantenimiento: 100 mg cada 6-8 horas hasta un máximo de 600 mg.<br><b>IV</b><br>D. inicial: 18 mg/kg/día.<br>D. mantenimiento: 5-7 mg/kg/día.<br>En 3-4 dosis.                                  |
| Fenobarbital    | Crisis epilépticas parciales, tónico-clónicas generalizadas o status epiléptico.                                       | VO o IV                 | <b>VO</b><br>D. inicial: 1-3 mg/kg/día en 2 dosis.<br><b>IV</b><br>100-320 mg/24 horas hasta máximo de 600 mg/día.                                                                                                                                  |
| Lamotrigina     | Crisis epiléptica generalizadas, parciales o crisis producidas por el síndrome de Lennox-Gastaut.                      | VO                      | D. inicial: 25 mg/día.<br>D. mantenimiento: 100-200 mg/día en una o dos tomas (si se utiliza en monoterapia).                                                                                                                                       |

D Dosis. VO Vía oral. IV Vía intravenosa.

## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

La variabilidad farmacocinética puede ser una de las causas de falta de respuesta al tratamiento antiepiléptico. Así mismo, las interacciones farmacológicas y los marcadores farmacogenéticos también contribuyen a esta variabilidad.



Los niveles plasmáticos de los antiepilépticos pueden verse influenciados por varios factores:

### **Función renal alterada**

En pacientes sometidos a hemodiálisis puede ser útil el TDM ya que los antiepilépticos se ven afectados por la misma.

### **Función hepática alterada**

Afecta al Cl de los fármacos metabolizados por esta vía, como carbamazepina, que necesita convertirse a su metabolito activo. También un deterioro de la función hepática origina hipoalbuminemia, aumentando la fracción libre de los fármacos de alta unión a la albúmina (ácido valproico y fenitoína).

### **Desnutrición**

Se producen situaciones de hipoalbuminemia, lo que hace que aumente la fracción de fármaco libre de aquellos con alta unión a proteínas plasmáticas como la albúmina y aumente el riesgo de toxicidad.

### **Edad avanzada**

En estos pacientes se reduce el Cl de todos los antiepilépticos en un 30-50%. Además, se puede ver afectada la distribución, el metabolismo y la eliminación<sup>39</sup>.

### **Embarazadas**

Se produce una disminución de la unión a las proteínas plasmáticas como la albúmina. También aumenta el metabolismo hepático (CYP450 y UGT) y la excreción renal<sup>40</sup>.

## **Inmunosupresores**

Los fármacos inmunosupresores son fármacos que suprimen o reducen la actividad del sistema inmunológico. Se utilizan en enfermedades autoinmunes y en los trasplantes para asegurar la viabilidad del injerto y prevenir su rechazo. Clásicamente, el esquema inmunosupresor consta de un fármaco anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus), un fármaco antiproliferativo (derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR: sirolimus o everolimus) y esteroides<sup>2</sup>.

En cuanto a sus efectos adversos, ciclosporina, tacrolimus, everolimus y en menor medida sirolimus causan toxicidad renal e hipertensión e incrementan el riesgo de desarrollo neoplasias (como linfomas). Los derivados del ácido micofenólico pueden causar trastornos gastrointestinales y leucopenia y todos, aumentan el riesgo de infecciones graves por la disminución de la función inmunitaria<sup>12</sup>.



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

TABLA 4. Forma de administración y posología inicial de los inmunosupresores<sup>12</sup>.

| Fármaco            | Forma de administración                                                                                                                                                                     | Posología estándar                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporina       | VO<br>IV<br>1/3 de la dosis oral                                                                                                                                                            | 10-15 mg/kg/día cada 12 horas inicialmente hasta 2-6 mg/kg/día                                                                                                                                         |
| Tacrolimus         | VO<br>2 presentaciones:<br>Liberación inmediata cada 12 horas (Prograf®)<br>Liberación prolongada cada 24 horas (Advagraf® y Envarsus®)<br>IV<br>1/5 o 1/3 de la oral en perfusión continua | VO<br>0,1-0,2 mg/kg/ día<br>La dosis total de las formulaciones orales es igual excepto con Envarsus® que requiere un 70% de la dosis<br>IV<br>0,05-0,10 mg/kg/día                                     |
| Ácido micofenólico | VO<br>Micofenolato de mofetilo y micofenolato de sodio<br>IV                                                                                                                                | VO<br>Micofenolato de mofetilo:<br>500-1000 mg/12 horas<br>Micofenolato de sodio:<br>360-720 mg/12 horas<br>IV<br>Micofenolato de mofetilo:<br>1000-1500 mg/12 horas en función del tipo de trasplante |
| Sirolimus          | VO                                                                                                                                                                                          | 6 mg (dosis de carga) seguida de 2 mg/día                                                                                                                                                              |
| Everolimus         | VO                                                                                                                                                                                          | 0,75 mg/12 horas o 1,5 mg/12 horas cuando se combina con ciclosporina o tacrolimus, respectivamente.                                                                                                   |

VO Vía oral. IV Vía intravenosa.

FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Los inmunosupresores presentan una elevada variabilidad intra e interindividual que condiciona su farmacocinética. Los principales factores que afectan a la misma son:

Función hepática alterada

Todos los inmunosupresores presentan metabolismo hepático y eliminación biliar. En el caso de la ciclosporina la insuficiencia hepática disminuye su aclaramiento (Cl) aumentando la exposición de 2 a 3 veces. El ácido micofenólico presenta circulación enterohepática generándose un segundo pico de concentración sanguínea a las 6-12 horas postadministración<sup>2,6</sup>.



## Función renal alterada

El deterioro de la función renal produce una disminución de la excreción del glucurónido inactivo del ácido micofenólico<sup>41</sup>.

## Hipoalbuminemia

Se produce un aumento del aclaramiento plasmático del tacrolimus y micofenólico al existir más fármaco libre en sangre<sup>42</sup>.

## Edades extremas

En el caso de pacientes ancianos, por alteración en el metabolismo hepático y eliminación. En los pacientes pediátricos, la semivida de eliminación de ciclosporina disminuye y a veces requiere la administración cada 8 horas<sup>12</sup>.

## Polimorfismos genéticos

Está muy estudiada la relación entre los polimorfismos en el CYP3A5 y el tacrolimus<sup>42</sup>.

## Interacciones farmacológicas

Con fármacos que se metabolizan por el CYP3A y la glicoproteína P<sup>12</sup>. Con respecto al ácido micofenólico hay que tener en cuenta los fármacos que pueden romper la circulación enterohepática, como la colestiramina<sup>41</sup>.

## Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (Acm) de los que existe mayor evidencia en la monitorización farmacocinética son los anti-TNF $\alpha$  infliximab y adalimumab. En los últimos años también ha aumentado la monitorización de ustekinumab (anti interleukinas IL12/23) y vedolizumab (anti integrina  $\alpha4\beta7$ )<sup>44</sup>.



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

TABLA 5. Indicación, posología y forma de administración de los principales Acm<sup>12</sup>.

| Fármaco     | Indicación                                                   | Forma de administración | Dosis de inicio                                                                | Dosis de mantenimiento                         |
|-------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Infliximab  | Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa                         | IV/SC                   | 5 mg/kg IV en semana 0, 2 y 6                                                  | 5 mg/kg IV c/8 semanas o 120 mg SC c/2 semanas |
|             | Artritis reumatoide                                          |                         | 3 mg/kg IV en semana 0, 2 y 6 o 120 mg SC en semana 0, 1, 2, 3 y 4             | 3 mg/kg IV c/8 semanas o 120 mg SC c/2 semanas |
|             | Psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante   |                         | 5 mg/kg IV en semana 0, 2 y 6                                                  | 5 mg/kg IV c/8 semanas o 120 mg SC c/2 semanas |
| Adalimumab  | Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa                         | SC                      | 160 mg SC en semana 0 (o 80 mg en E. Crohn) y 80 mg en semana 2                | 40 mg SC c/2 semanas                           |
|             | Artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis psoriásica |                         | 40 mg SC c/2 semanas                                                           | 40 mg SC c/2 semanas                           |
|             | Hidradenitis supurativa                                      |                         | 60 mg SC en semana 0 y 80 mg en semana 2                                       | 40 mg SC semanal o 80 mg c/2 semanas           |
|             | Uveitis y psoriasis                                          |                         | 80 mg SC en semana 0                                                           | 40 mg SC c/2 semanas desde semana 1            |
| Ustekinumab | Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa                       | IV/SC                   | 6 mg/Kg IV (≤ 55 kg: 260 mg IV, > 55 kg a ≤ 85 kg: 390 mg IV, > 85 kg: 520 mg) | 90 mg SC c/8 o 12 semanas desde semana 8       |
|             | Psoriasis y artritis psoriásica                              | SC                      | 45 mg SC en semana 0 y 4 (pacientes > 100 kg dosis de 90 mg sc)                | 45 mg SC c/12 semanas                          |
| Vedolizumab | Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa                        | IV/SC                   | 300 mg IV en semana 0, 2 y 6                                                   | 300 mg IV c/8 semanas o 108 mg SC c/2 semanas  |

IV Vía intravenosa. SC Vía subcutánea.



## FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Existen varios factores que influyen en la variabilidad interindividual a la exposición al tratamiento con fármacos biológicos en enfermedades inflamatorias crónicas:

### Obesidad

Presentan un aclaramiento y volumen de distribución aumentado. Para el caso de los fármacos de administración subcutánea, aquellos pacientes con mayor índice de masa corporal presentan una menor biodisponibilidad<sup>44</sup>.

### Alta carga inflamatoria

Una elevada carga inflamatoria hace que se expresen más citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, ...) las cuales son la diana de estos medicamentos. Los complejos fármaco-diana son solubles, aumentando la eliminación del fármaco<sup>44</sup>.

### Hipoalbuminemia

Podría tener como consecuencia un aumento de la eliminación del fármaco<sup>44</sup>.

### Inmunogenicidad

Existe mayor probabilidad de desarrollo de inmunogenicidad cuanto menos componente humano contenga la estructura del fármaco. Aquellos con estructura quimérica formado por una región variable de ratón y una región constante de humana, como infliximab, presentan un potencial inmunogénico superior que aquellos con estructura completamente humana como ustekinumab o adalimumab, o estructura humanizada como vedolizumab. Además, utilizar inmunosupresores concomitantes como azatioprina o metotrexato disminuye el riesgo de desarrollo de anticuerpos antifármaco, por lo que es habitual encontrarlos asociados al tratamiento con infliximab<sup>45</sup>.

### Marcadores farmacogenéticos

El polimorfismo HLA-DQA1\*05 aumenta casi al doble la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-infliximab y anti-adalimumab, por lo que puede resultar útil determinarlo al inicio del tratamiento<sup>46</sup>.



## Recomendaciones prácticas para la monitorización farmacocinética

### ¿Es mi paciente candidato a monitorización farmacocinética?

De forma general, los pacientes que se pueden beneficiar de monitorización farmacocinética son aquellos con patologías que puedan afectar a los procesos ADME y los pacientes en edades extremas de la vida, que pueden tener inmaduros o deteriorados estos procesos.

Es importante tener en cuenta que, si la duración del tratamiento es corta, por ejemplo, inferior a 48 horas, no será necesaria la monitorización farmacocinética<sup>47</sup>.

**Si la duración del tratamiento es inferior a 48 horas, no será necesaria la monitorización farmacocinética.**

### ¿Cómo debo solicitar la monitorización farmacocinética?

Cuando se detecte un paciente considerado candidato para la monitorización farmacocinética, se deberá contactar con el Servicio de Farmacia Hospitalaria que responderá explicando cómo realizar la determinación y las horas de toma de muestras.

### ¿Cuándo se debe hacer la primera determinación de niveles?

La determinación de niveles plasmáticos de un fármaco debe realizarse cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario. En la tabla 1 se indica el momento adecuado para hacer la primera determinación de nivel de cada fármaco.

### ¿Cuál es el momento adecuado de extracción de los niveles plasmáticos?

En la tabla 1 se indica el momento idóneo de extracción de las muestras para cada fármaco (antes de la dosis o  $C_{min}$ , concentración intermedia, o después de la dosis o  $C_{máx}$ ). En algunos casos como los aminoglucósidos es necesaria la obtención de dos concentraciones.



Para una correcta interpretación de los resultados, es fundamental conocer el momento exacto de extracción de estos niveles, así como el de la administración de la dosis.

## ¿Cómo se interpretan y comunican los resultados?

Para la interpretación de los resultados el farmacéutico necesita conocer con exactitud los siguientes parámetros del paciente: peso, talla, indicación del fármaco, enfermedad de base, posología, hora de administración del fármaco, duración de la infusión (si es administración intravenosa), fecha de comienzo del tratamiento y fecha y hora de extracción de las muestras. Además, habrá que tener en cuenta parámetros bioquímicos como electrolitos, enzimas hepáticas o función renal y el tratamiento concomitante, por si hubiese alguna interacción farmacológica.

**La determinación de niveles plasmáticos de un fármaco debe realizarse cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario.**

Con todos estos datos el farmacéutico realizará una recomendación al clínico que dependerá del objetivo terapéutico buscado. Esta recomendación reflejará, además de un posible cambio en la pauta posológica para adecuarse al objetivo, instrucciones para realizar la siguiente determinación analítica si fuese necesario.



## Actividad realizada en el Servicio Navarro de Salud- Osasunbidea

Durante el año 2024, se realizaron los siguientes informes de monitorización farmacocinética en el SNS-O:

| Fármaco      | Pacientes  | Determinaciones |
|--------------|------------|-----------------|
| Vancomicina  | 163        | 359             |
| Amikacina    | 42         | 58              |
| Linezolid    | 74         | 128             |
| Voriconazol  | 9          | 36              |
| Digoxina     | 3          | 6               |
| <b>Total</b> | <b>291</b> | <b>587</b>      |

Todas las recomendaciones realizadas los servicios de farmacia hospitalarios fueron aceptados por los clínicos responsables. De estos pacientes, 7 (5 de voriconazol y 2 de linezolid) fueron monitorizados en régimen ambulatorio y el resto durante su ingreso hospitalario, de los que 110 fueron pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos.



## CONCLUSIONES

- La farmacocinética clínica es una disciplina que tiene como objetivo optimizar la farmacoterapia. Requiere conocer a fondo los parámetros farmacocinéticos y los diferentes modelos poblacionales.
- Para su aplicación se debe tener una visión integral que tenga en cuenta el estado y características clínicas del paciente y los objetivos farmacoterapéuticos.
- Los fármacos más habitualmente monitorizados son antimicrobianos, digoxina, antiepilépticos e inmunosupresores.
- La monitorización farmacocinética resulta especialmente útil en poblaciones o situaciones clínicas específicas como alteraciones de la función renal o hepática, edades extremas de la vida o hipoalbuminemia.
- Las unidades de farmacocinética clínica en los hospitales son esenciales para avanzar hacia una medicina personalizada.



Anexo

TABLA 1. TDM de los fármacos que se monitorizan más habitualmente en la práctica clínica diaria.

| Fármaco                                                     |                    | Pacientes candidatos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Primera determinación                                                                                                                                        | Tipo de muestra | Tiempo de muestreo                                                                                                         | Objetivos farmacoteráuticos                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Monitorización farmacocinética en el SNS-O |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Vancomicina <sup>1,2,3</sup>                                |                    | Alteración función renal, ancianos, críticos, enfermedades hematológicas, tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos o terceros espacios (obesos, ascitis).                                                                                                                                                                                 | A partir de la tercera dosis. (En pacientes con función renal alterada se puede realizar tras dos dosis para asegurarnos que no se alcanzan niveles tóxicos) | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes) Se puede, además, extraer un nivel postdosis En perfusión continua, en cualquier momento. | AUC/CMI: 400-600 mg h/L Cmin: 10-15 mg/L Cmin: 15-20 mg/L (osteomielitis, meningitis y endocarditis) TDM basándose únicamente en la determinación de este nivel valle (15-20 mg/L) puede conducir a mayor riesgo de toxicidad y fallo terapéutico                                                              | Si                                         |
| Aminoglucósidos <sup>3,24</sup><br>Amikacina<br>Gentamicina |                    | Alteración de la función renal, ancianos, críticos, tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos o terceros espacios (obesos, ascitis), infecciones por multirresistentes.                                                                                                                                                                    | Monitorización en la 2ª-3ª dosis. En situaciones de insuficiencia renal, monitorizar en la 2ª dosis                                                          | Suero o plasma  | Cmáx: 1 hora post fin de la infusión C intermedia: 7 horas post fin de la infusión5                                        | Cmáx/CMI ≥10 Amikacina (En dosis única) Cmáx: 45-60 mg/L Cmin <1 mg/L Gentamicina (En dosis única) Cmáx: 15-25 mg/L Cmin<0,5 mg/L                                                                                                                                                                              | Si                                         |
| Linezolid <sup>2,8</sup>                                    |                    | Inmunodeprimidos, toxicidad hematológica, ancianos, alteraciones de la función renal.                                                                                                                                                                                                                                                        | Monitorización previa a la 7ª dosis                                                                                                                          | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | AUC/CMI: 80-120 mg h/L Cmin: 2-7 mg/L Cmin>7,5 mg/L y/o AUC/CMI>300 mg h/L se relacionan con trombocitopenia                                                                                                                                                                                                   | Si                                         |
| Voriconazol <sup>15</sup>                                   |                    | Alteración de la función renal y/o hepática, ancianos, críticos.                                                                                                                                                                                                                                                                             | Al 3ª- 5ª día de tratamiento                                                                                                                                 | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | AUC/CMI > 100 mg h/L (No utilizado en la práctica clínica) Cmin: 1,5-5 mg/L Profilaxia 0,5-1 mg/L                                                                                                                                                                                                              | Si                                         |
| Digoxina <sup>24</sup>                                      |                    | Alteraciones de la función renal, sospecha de sobredosificación, ancianos, FA e impregnación digitalica, alteraciones tiroideas, alteraciones hidroelectrolíticas.                                                                                                                                                                           | Al 7ª día de tratamiento                                                                                                                                     | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | FA: Cmin: 0,8-1 ng/mL ICC: Cmin: 0,6-0,8 ng/mL Alteraciones hidroelectrolíticas, hipotirodismo, hipoxia, acidosis ≤1,5 ng/mL                                                                                                                                                                                   | Si                                         |
| Antiepilépticos <sup>24</sup>                               | Ácido valproico    | Crisis epilépticas mal controladas, sospecha de sobre o infradosificación, embarazo, ancianos, hipalbuminemia.                                                                                                                                                                                                                               | Al 2ª-4ª día de tratamiento                                                                                                                                  | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 50-100 mg/L ≥175 mg/L se asocia con riesgo de neurotoxicidad Cuidado situaciones de hipalbuminemia                                                                                                                                                                                                       | No                                         |
|                                                             | Carbamazepina      | Crisis epilépticas mal controladas, sospecha de sobre o infradosificación, embarazo, ancianos, medicación concomitante con otros inductores enzimáticos.                                                                                                                                                                                     | Al 2ª-4ª día de tratamiento                                                                                                                                  | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 4-12 mg/L (metabolito) Si se toma con inductores enzimáticos no sobrepasar los 8 mg/L                                                                                                                                                                                                                    | No                                         |
|                                                             | Fenitoína          | Crisis epilépticas mal controladas, sospecha de sobre o infradosificación, embarazo, ancianos, hipalbuminemia.                                                                                                                                                                                                                               | Al 6ª día de tratamiento                                                                                                                                     | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 10-20 mg/L (forma libre)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | No                                         |
|                                                             | Fenobarbital       | Crisis epilépticas mal controladas, sospecha de sobre o infradosificación, embarazo, ancianos.                                                                                                                                                                                                                                               | Al 15ª día de tratamiento                                                                                                                                    | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 10-40 mg/L Las crisis parciales pueden requerir concentraciones mayores que las generalizadas                                                                                                                                                                                                            | No                                         |
|                                                             | Lamotrigina        | Crisis epilépticas mal controladas, sospecha de sobre o infradosificación, embarazo, ancianos, medicación concomitante con inductores o inhibidores enzimáticos.                                                                                                                                                                             | Al 3ª-7ª día de tratamiento                                                                                                                                  | Suero o plasma  | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 3-14 mg/L ≥15 mg/L se asocia a toxicidad                                                                                                                                                                                                                                                                 | No                                         |
| Inmunosupresores <sup>2,43</sup>                            | Ciclosporina       | Se recomienda monitorizar a todos los pacientes.                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Al 2- 3ª día de tratamiento                                                                                                                                  | Plasma          | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 100-400 ng/mL (variable según tipo de trasplante y tiempo transcurrido desde el mismo)                                                                                                                                                                                                                   | No                                         |
|                                                             | Tacrolimus         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Al 2- 3ª día de tratamiento                                                                                                                                  | Plasma          | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 5-10 ng/mL (variable según tipo de trasplante, tiempo transcurrido desde el mismo e inmunosupresor asociado)                                                                                                                                                                                             | No                                         |
|                                                             | Ácido micofenólico |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Al 3-5ª día de tratamiento                                                                                                                                   | Plasma          | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 1-3,5 µg/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                              | No                                         |
|                                                             | Sirolimus          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Al 4-7ª día de tratamiento                                                                                                                                   | Plasma          | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 12-20 ng/mL en monoterapia Cmin: 4-12 ng/mL en terapia combinada con anticalcineuríticos                                                                                                                                                                                                                 | No                                         |
|                                                             | Everolimus         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Al 4-5ª día de tratamiento                                                                                                                                   | Plasma          | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Cmin: 3-8 ng/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No                                         |
| Anticuerpos monoclonales <sup>44,45</sup>                   | Infliximab         | Clásicamente pacientes que presentan pérdida de respuesta al tratamiento en la fase de mantenimiento. Cada vez existe mayor evidencia con estos tratamientos de realizar una monitorización proactiva tanto en fase de mantenimiento como en inducción. La evidencia es mayor para enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. | Inducción y mantenimiento                                                                                                                                    | Suero           | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa Inducción: Cmin >20-25 mg/L semana 2, Cmin >20-25 mg/L semana 6 y Cmin > 5 mg/L semana 14 Mantenimiento en función del objetivo. Respuesta clínica: Cmin 3-7 mcg/mL. Curación mucosa: Cmin 5-10 mg/L. Enfermedad perianal: Cmin 10-15 mg/L. Monoterapia: Cmin 5-10 mg/L | No                                         |
|                                                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mantenimiento                                                                                                                                                |                 |                                                                                                                            | Artritis reumatoide Mantenimiento: Cmin 2-10 mg/L                                                                                                                                                                                                                                                              | No                                         |
|                                                             | Adalimumab         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Inducción y mantenimiento                                                                                                                                    | Suero           | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa Inducción: Cmin > 12 mc/L en semana 2 Mantenimiento en función del objetivo. Respuesta clínica: Cmin 5-10 mg/L. Curación mucosa: Cmin 8-14 mg/L                                                                                                                         | No                                         |
|                                                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mantenimiento                                                                                                                                                |                 |                                                                                                                            | Artritis reumatoide Mantenimiento: Cmin 5-8 mg/L                                                                                                                                                                                                                                                               | No                                         |
|                                                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                              |                 |                                                                                                                            | Uveítis y psoriasis Mantenimiento: Cmin 3-7 mg/L                                                                                                                                                                                                                                                               | No                                         |
|                                                             | Ustekinumab        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mantenimiento                                                                                                                                                | Suero           | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa Mantenimiento en función del objetivo. Respuesta clínica: Cmin >2-2 mg/L. Curación mucosa: Cmin >4,5 mg/L                                                                                                                                                               | No                                         |
|                                                             | Vedolizumab        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Inducción y mantenimiento                                                                                                                                    | Suero           | Cmin predosis (30 minutos antes)                                                                                           | Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa Inducción: Cmin > 20-22 mg/L en semana 6 Mantenimiento: Cmin > 12-14 mg/L                                                                                                                                                                                               | No                                         |



## BIBLIOGRAFÍA

1. International association of Therapeutic Drug Monitoring and clinical toxicology. Consultado el 10/01/2025. <https://iatdmct.org/about-us/>
2. Domínguez-Gil, Hurlé A. *Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica*. 2015.
3. Tévar-Alfonso E, Belles-Medall MD, Aumente-Rubio MD, Blanco-Dorado S, Edo-Peñarrocha J. *Mapping the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetic units operating in Spanish hospitals*. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1): S102-8.
4. Real Decreto Legislativo 1/2015, del 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 177 (25 de julio de 2015). <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con>
5. Sims PJ. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Am J Pharm Educ. 2006 Dec 15;70(6):148.
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Manual de farmacocinética y farmacogenética clínica para residentes en Farmacia Hospitalaria: Manual PKGen*. 2ª edición. Consultado el 10/01/2025. Disponible en: <https://manual-pkgen.sefh.es/>
7. M.P. Pai, F.P. Paloucek. *The origin of the "ideal" body weight equations*. Ann Pharmacother, 34 (9) (2000), pp. 1066-1069. <https://doi.org/10.1345/aph.19381>
8. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. *Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis antimicrobial agents*. J Infect Chemother. 2015; 21 (5): 319-29. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
9. Balouiri M, Sadiki M, Ibensouda SK. *Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review*. J Pharm Anal. 2016 Apr; 6(2):71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
10. Soriano Viladomiu, A., Mensa Pueyo, J., López Suñé, E., Zboromyrska, Y., Llinares Mondejar, P., & Barberán López, J. (2022). *Guía de terapéutica antimicrobiana: 2022: Mensa Gatell*. Editorial Antares.
11. Murphy JE American Society of Health-System Pharmacists. *Clinical Pharmacokinetics*. 6th ed. Bethesda MD: ASHP Publications; 2017.
12. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buscador para profesionales sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
13. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. *Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists*,



the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19; 77(11):835-864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>

14. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. *Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 May; 63(5):1050-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp085>

15. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, et al. *Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients*. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69:944-50. <https://doi.org/10.2146/ajhp110324>

16. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. *Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics*. *Pharmacotherapy*. 2015; 35:1063-75. <https://doi.org/10.1002/phar.1653>

17. Equipo PROA Hospital Universitario de Navarra (HUN). Comisión de infecciones, profilaxis y política infecciosa. *Guía de terapia antimicrobiana Hospital Universitario de Navarra (Adultos)*. Julio 2024.

18. Bertino JS, Rotschafer JC. *Editorial response: single daily dosing of aminoglycosides. A concept whose time has not yet come*. *Clin Infect Dis* 1997; 24:820-3. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.820>

19. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. *Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(3):650-5. <https://doi.org/10.1128/aac.39.3.650>

20. Urban AW, Craig WA. *Daily dosage of aminoglycosides*. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1997; 17:236-55.

21. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper*. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6):1127-53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>

22. Rodríguez Esquíroz A. *Uso seguro de medicamentos en pacientes con cirrosis*. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2023;31 (2):1-22. DOI: <https://doi.org/10.54095/BITN20233102>

23. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. *Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing*. *Pharmacotherapy*. 2018 Dec; 38(12):1229-1238. <https://doi.org/10.1002/phar.2193>

24. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. *Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity)*. *Canadian Family Physician* Oct 2018, 64 (10) 720-727.

25. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. *Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2):179-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.02.019>



26. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S, Morita K, Kamimura H, Karube Y. *Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction*. J Infect Chemother. 2011 17(1):70-5. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0080-6>
27. Luque S, Muñoz-Bermúdez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L, Campillo N, Martínez-Casanova J, González-Colominas E, Álvarez-Lerma F, Horcajada JP, Grau S, Roberts JA. *Linezolid Dosing in Patients with Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity*. Ther Drug Monit. 2019 Dec; 41(6):732-739. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000665>
28. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. *Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens*. J Antimicrob Chemother 2017; 1; 72(8):2304-2310. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx149>
29. Simon P, Busse D, Petroff D, Dorn Ch, Ehmann L, Hochstädt S et al. *Linezolid concretations in plasm and subcutaneous tissue are reduced in obese patients, resulting in a higher risk of underdosing in critically ill patients: a controlled clinical pharmacokinetic study*. J Clin Med. 2020; 9(4):1067. <https://doi.org/10.3390/jcm9041067>
30. Carmo A, Rocha M, Pereirinha P, Tomé R, Costa E. *Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice*. Antibiotics 2023; 12:1–26. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050884>
31. Diller E, Krekel T, Spec A, Klaus J. *Evaluation of Total Body Weight versus Adjusted Body Weight Voriconazole Dosing in Obese Patients*. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65. <https://doi.org/10.1128/aac.02460-20>
32. Van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, et al. *Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations*. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:7098–7101. <https://doi.org/10.1128/aac.03820-14>
33. Shi C, Xiao Y, Mao Y, Wu J, Lin N. *Voriconazole: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses*. Clin. Pharmacokinet. 2019; 58:687–703. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00735-7>
34. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. *Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes*. Biol Pharm Bull. 2005; 28:1805–1808. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1805>
35. Perreault S, McManus D, Anderson A, Lin T, Ruggero M, Topal JE. *Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies*. J Oncol Pharm Pract. 2019 Sep;25(6):1305-1311. <https://doi.org/10.1177/1078155218786028>
36. Bauer LA. *Digoxin*. In: Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill.2001.pp. 265-307.



37. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. *Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation*. Am Heart J. 1981 Oct;102(4):740-4. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90100-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90100-9)

38. *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019*. © 2019, Sociedad Española de Neurología. Actualizado en junio de 2023. ISBN: 978-84-17372-96-5. Depósito Legal: M-6539-2020.

39. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. *Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update*. Ther Drug Monit. 2018;40(5):526-548. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000546>

40. Arfman IJ, Wammes-van del Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. *Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during and after pregnancy*. Clinical Pharmacokinetics. 2020; 59:427-445. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>

41. Staatz CE, Tett SE. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients*. Clin Pharmacokinet. 2007; 46(1):13-58. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746010-00002>

42. Brunet M y col. *Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report*. Ther Drug Monit. 2019 Jun; 41(3):261-307. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000640>

43. Holt, David W.; Armstrong, Victor W.; Griesmacher, Andrea; Morris, Raymond G.; Napoli, Kimberly L.; Shaw, Leslie M. International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* 24(1): 59-67, February 2002. <https://doi.org/10.1097/00007691-200202000-00011>

44. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). *Guía de practica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal*. 2022. [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_EII/guiaEII\\_.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_EII/guiaEII_.pdf)

45. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Muñoz F, Martín-Suárez A, Calvo MV. *Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases*. Ann Clin Biochem. 2019; 56(1):28-41. <https://doi.org/10.1177/0004563218782286>

46. Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. *HLADQA1\*05 genotype predicts antidrug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 356-63. <https://doi.org/10.1111/apt.15563>

47. Warner A, Biddinger P, Macpherson C, Retzinger G. *Effective use of therapeutic drug monitoring: part 1. Timing issues*. Lab Lines 1999; 5.





**Servicio Navarro de Salud**  
Osasunbidea



## COMITÉ EDITORIAL

# BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA

### **Presidenta**

María Cristina Agudo Pascual

### **Vocales**

Natalia Alzueta Istúriz  
Sonia Asenjo Segovia  
Amaya Echeverría Gorriti  
Covadonga de Agapito Vicente  
Patricia García González  
Ruth González Santo Tomás  
Oihane Goñi Zamarbide  
Javier Gorricho Mendivil  
Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray  
Marta Marín Marín  
Yolanda Martínez Cámara  
Iván Méndez Lopez  
Andrea Rodríguez Esquíroz  
Luis Carlos Saiz Fernández  
Lorea Sanz Álvarez  
Bianka Tirapu Nicolás

### **Editor**

Javier Garjón Parra



### **ISSN**

1138-1043

### **Depósito legal**

NA-1263/1997

### **Información y suscripciones**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429026  
F 848429010

### **E-mail**

[sinfomed@navarra.es](mailto:sinfomed@navarra.es)

### **Web**

[www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)