



SUMARIO

<i>Monitorización terapéutica de fármacos</i>	17
<i>¿Quién protege a los pacientes frente a los ensayos clínicos?</i>	19

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS

Introducción

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

El propósito del presente artículo es proporcionar una orientación práctica y precisa sobre dos aspectos, de especial importancia para una adecuada monitorización terapéutica, que no dependen del analista sino del clínico que hace la solicitud: cuándo está indicado y en qué condiciones se ha de efectuar la obtención de las muestras de sangre para una adecuada interpretación de los niveles plasmáticos de medicamento. En próximos boletines proporcionaremos información referente a las pautas de dosificación y a los diversos factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de fármacos.

Concepto y objetivos

La magnitud de la respuesta farmacológica, terapéutica o tóxica, es proporcional a la concentración de fármaco en el lugar de acción. No siendo generalmente factible la determinación de la concentración de fármaco a ese nivel, se recurre a la medición de su concentración plasmática pues ésta refleja la concentración de fármaco en el lugar de acción. Con la monitorización terapéutica se pretende individualizar la dosis del medicamento a partir de la interpretación de los valores de su concentración plasmática. Se trata de conseguir la mayor probabilidad de una respuesta terapéutica y reducir la probabilidad de una reacción tóxica, ajustando la dosis de tal modo, que las concentraciones sanguíneas del fármaco estén comprendidas dentro de los márgenes de seguridad -rango terapéutico-, lo que permitirá controlar el tratamiento de acuerdo con criterios clínicos de eficacia y seguridad.

El ajuste de dosis mediante el nivel plasmático de fármacos es útil en el estado de concentraciones en equilibrio y casi siempre, con el valor en el valle.

Para obtener el valor en el valle la extracción de la sangre se debe realizar justo antes de la próxima dosis.

En la hoja de solicitud de niveles es imperativo proporcionar la pauta de administración, el momento de la última dosis y el momento de la extracción de la sangre.

No obstante, la magnitud y el tipo de respuesta farmacológica, para un nivel plasmático determinado, está sometida a una variabilidad biológica que se manifiesta inter e intraindividualmente y además está sometida a la influencia de múltiples factores fisiológicos (edad, embarazo, etc.) patológicos (fallo renal, hepático, cardíaco, EPOC, etc.), situaciones ambientales, interacciones farmacológicas, etc. Por lo tanto, un valor de nivel plasmático de un fármaco que esté comprendido en el rango terapéutico, no implica necesariamente una respuesta terapéutica o la ausencia de toxicidad, simplemente refleja una predicción probabilística de que la respuesta debe ser terapéutica. La probabilidad es tanto mayor cuanto mas "normal" sea el paciente y mas sujeta a variaciones cuanto mas se aleje de esta "normalidad". De ahí que el dato del nivel plasmático de fármaco deberá ser interpretado valorando debidamente el contexto clínico y éste contexto debe ser conocido (cumplimentando correctamente la solicitud de monitorización) por el profesional que interpreta el nivel plasmático y realiza el informe.

Indicaciones

Sólo unos cuantos fármacos son susceptibles de monitorización clínica. La indicación de monitorización, se planteará en aquellos casos en los que se sospeche toxicidad o falta de respuesta terapéutica o sea imperativo asegurarla de manera profiláctica (p. ej. antiepilépticos), y de un modo especial para aquellos medicamentos que presenten un reducido margen terapéutico (p. ej., digoxina, teofilina, antibióticos aminoglucósidos, antiepilépticos, antiarrítmicos), o se caractericen por presentar una gran variabilidad individual o interindividual en su perfil farmacocinético (p. ej., en sus velocidades de absorción, metabolismo o excreción).

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

Algunos conceptos básicos de farmacocinética

Para la mejor comprensión de este artículo es imperativo clarificar algunos conceptos farmacocinéticos

1.- El *rango terapéutico* representa el intervalo de niveles sanguíneos de fármaco comprendido entre la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT) (ver figura 1). El límite superior del rango terapéutico puede ser definido como el nivel al cual la mayoría de los pacientes no presentan toxicidad, y su límite inferior representaría la concentración mínima a la cual la mayoría de los pacientes presentan respuesta terapéutica. Existen pocos datos fiables de los rangos terapéuticos de muchos fármacos empleados en clínica. Un requisito imprescindible para poder realizar monitorización de niveles plasmáticos es que esté definido el rango terapéutico para ese fármaco

2.- *Estado de concentraciones en equilibrio*. Cuando administramos un medicamento de manera repetida o crónica hay un periodo de tiempo en el que los niveles van aumentando (se elimina menos de lo que se aporta) hasta llegar a un momento en que la cantidad de fármaco que elimina el organismo es igual a la que se aporta con la administración de la dosis. Sólo en este momento los niveles plasmáticos devienen estables y permanecerán así mientras no se modifique la pauta o la situación del paciente (ver figura 1). Este estado se denomina estado de concentraciones en equilibrio o concentración de equilibrio estacionario (CEE) y es la fase cuando es más procedente solicitar monitorización de niveles plasmáticos (en general no antes pues los niveles no son definitivos). El tiempo necesario para alcanzar este estado no depende de la dosis sino del tiempo de vida media del fármaco y se alcanza cuando han transcurrido 4-5 veces este tiempo de vida media. Para la carbamacepina se tarda 3-4 días (tiempo de vida media de 12-20 horas) y para la digoxina 8-10 días (tiempo de vida media de 38-48 horas) en pacientes con una eliminación de fármaco normal (por ejemplo la insuficiencia renal aumenta sustancialmente el tiempo de vida media de la digoxina y, consecuentemente, el tiempo de demora del CEE). Si en el contexto de un tratamiento crónico variamos la dosis de un

medicamento, el nivel plasmático también variará pero volverá a necesitar 4-5 tiempos de vida media para alcanzar el nuevo estado de concentraciones en equilibrio. Debemos esperar este tiempo para volver a solicitar monitorización y conocer el nivel plasmático que proporciona la nueva pauta.

3.- *Nivel en el valle y nivel en el pico*. El nivel plasmático en el estado de concentraciones en equilibrio presenta unas oscilaciones (ver figura 1) que son el resultado del predominio de la fase de absorción de la nueva dosis sobre la eliminación (el nivel asciende) o el predominio de la eliminación sobre la absorción de medicamento cuando ésta ha terminado (el nivel descende). Así esta oscilación presenta un mínimo (valle) justo antes de la próxima dosis y un máximo (pico) cuando se igualan las velocidades de absorción y de eliminación. Esta oscilación depende del intervalo de administración y de la dosis y siempre existe excepto en caso de perfusión continua (pues no hay dosis múltiples)

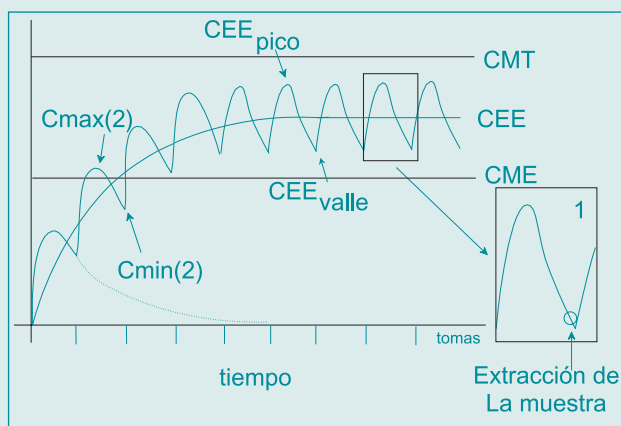


Figura 1.- *Curva de concentración plasmática de medicamento en función del tiempo, cuando es administrado en dosis múltiples*. La fase horizontal o de meseta (CEE), suele alcanzarse alrededor de las 5 vidas medias biológicas del fármaco, si no se administra dosis de choque o de impregnación. En 1, el círculo indica el momento generalmente recomendado para la obtención de las muestras de sangre: Un momento anterior a la correspondiente toma (p. ej., en la hora previa a la administración de la correspondiente dosis). En el caso de la figura, el medicamento se administra por una vía extravascular (p. ej., oral) a intervalos de tiempo similares a su vida media biológica ($t_{1/2}$). La interpretación de los niveles plasmáticos será errónea si no se indican los momentos precisos en los que fue efectuada la obtención de las muestras. CEE: Concentración de equilibrio estacionario (de meseta), con sus correspondientes fluctuaciones máxima (CEE_{pico}) y de mínima (CEE_{valle}). CME: Concentración mínima efectiva. CMT: Concentración mínima tóxica. CME y CMT delimitan el rango terapéutico.

Obtención de las muestras de sangre

Salvo sospecha de toxicidad, el momento adecuado de la obtención de la muestra de sangre debe ser en la fase de equilibrio estacionario (CEE) y cuando el fármaco haya completado las fases de absorción y distribución (fase postdistributiva) (ver figura 1).

Para la mayor parte de los fármacos administrados por vía oral la consideración de si un determinado nivel plasmático está o no comprendido en el rango terapéutico se fundamenta, en general, en la concentración de valle.

Por tanto, en administración oral, es recomendable que la muestra se obtenga dentro de la hora previa a la siguiente dosis de mantenimiento. Si la administración es por infusión i.v., es suficiente la obtención de las muestras en cualquier momento de la fase de equilibrio.

Si la administración es de modo intermitente por infusión i.v. rápida (p. ej., el caso de los antibióticos aminoglucósidos o la vancomicina), es aconsejable obtener dos muestras: una próxima al pico (valor generalmente asociado a la eficacia terapéutica) y la otra próxima al valle. El momento de la toma para estimar la concentración máxima de pico dependerá de la duración de la fase de distribución una vez concluida la infusión: Para los antibióticos aminoglucósidos es de alrededor de 1 h de duración, y para la vancomicina oscila entre 2 y 3 h. Por lo tanto, la muestra para la estimación del valor de pico se obtendrá transcurrida 1 hora del final de la infusión, en el caso de los aminoglucósidos, o transcurridas 3 h en el caso de la vancomicina. Si se toman las muestras en un momento más próximo a la finalización de la infusión (dentro de la fase postdistributiva) se obtendrán concentraciones plasmáticas equívocamente elevadas, lo que podría llevar a una reducción de la dosis inapropiada. La obtención de dos puntos de concentración plasmática-tiempo permitirá calcular el $t_{1/2}$ biológico individual del fármaco.

La extracción de las correspondientes muestras de sangre se llevará a cabo de la forma habitual. El volumen de la muestra será de 3-5 ml, que se recogerá en un tubo de ensayo sin ningún aditivo (tapón rojo) excepto cuando el fármaco es ciclosporina, que se emplean tubos con EDTA (tapón lila) o heparina. Seguidamente, se enviará,

bien la muestra con sangre completa, o la de suero, prevista de la correspondiente identificación a la Unidad de Monitorización de Fármacos para su análisis.

Solicitud de monitorización

Se cubrirá el correspondiente formulario de 'solicitud de monitorización de niveles plasmáticos', indicando los correspondientes datos del paciente, como los antropométricos (edad, peso y talla), los bioquímicos (sobre todo los relativos a la función renal o hepática, según el/los tipo/s de fármaco/s a evaluar) y el diagnóstico. Se especificarán la/s pauta/s de dosificación relativas al/los medicamentos objeto del estudio (dosis/ intervalo, vía, duración estimada del tratamiento).

Es **esencial especificar los momentos de la extracción y de la última administración**, precisando la hora exacta de la(s) extracción(es) y de la última administración, con el fin de poder efectuar una adecuada interpretación de los valores de niveles plasmáticos del medicamento (ver más adelante). Si no se ha podido realizar la extracción antes de la próxima dosis de mantenimiento, esta información permite realizar estimaciones del valor en el valle y por tanto la posibilidad de proporcionar al clínico el servicio requerido sin información equívoca

¿QUIEN PROTEGE A LOS PACIENTES FRENTE A LOS ENSAYOS CLÍNICOS (ECC)?

La pregunta puede parecer escandalosa y la respuesta obvia. Un ensayo clínico es un entorno mucho más controlado y protector para el paciente que la práctica clínica habitual. El organismo encargado de velar por los intereses de los pacientes, en el contexto del ensayo clínico, es el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) que debe rechazar los ensayos que no cumplan todos los requisitos que aseguran los intereses de los pacientes y realizar un seguimiento de los ensayos en marcha. Vamos pues a explicar nuestro interrogante.

La calidad de los ECC ha aumentado sustancialmente en los últimos 15-10 años aunque han cambiado poco los fundamentos metodológicos y filosóficos. Hay diferencias de índole práctica como la tendencia creciente a preferir ensayos multicéntricos, megaensayos, ensayos pragmáticos frente a explicativos, se ha enriquecido la discusión de cuando se debe y se puede utilizar placebo, ha evolucionado positivamente el consentimiento informado del paciente, etc. En España se ha vivido un gran desarrollo desde el punto de vista legislativo^{1,2,3} y práctico de los ensayos clínicos y los CEIC son actualmente órganos que funcionan con gran eficiencia, por lo menos de manera general. A nivel internacional (incluida España) se pactaron, se exigen y se cumplen en general las "Normas de Buena Práctica Clínica"⁴ y se ha actualizado la normativa de la "Declaración de Helsinki"⁵, documentos que aseguran que la investigación clínica cumpla unos requisitos metodológicos y éticos orientados a proteger a los pacientes y a asegurar la calidad y fiabilidad de la información que proporcionan los ensayos clínicos. Uno de los resultados de esta evolución es que, actualmente, los protocolos de ensayos clínicos que somete la industria farmacéutica a la aprobación de las autoridades sanitarias para poner en marcha los ensayos clínicos, son irreprochables desde el punto de vista metodológico y formal.

Buena legislación, buen funcionamiento, buen diseño... ¿donde falla entonces?: Este parece un buen ejemplo de "los árboles no dejan ver el bosque". Entre tanto ensayo metodológicamente correcto hay muy pocos, poquísimos, que respondan a preguntas realmente importantes desde el punto de vista científico, del bienestar para los enfermos y del interés sanitario. Una de las causas de esta situación es que, el 95% de los ECC son promocionados por la industria farmacéutica que los necesita para cumplir los requisitos de las autoridades sanitarias que exigen, con toda razón, ensayos clínicos para autorizar la comercialización de nuevos fármacos. Por tanto, el objetivo principal (y muchas veces el único) de la mayoría de ensayos clínicos es conseguir esta autorización pero casi nunca encontrar respuesta a interrogantes sanitarios que no tengan repercusiones económicas.

No debemos olvidar que un ECC es una situación de riesgo para los sujetos del ensayo y que, la legislación actual sobre investigación clínica y la función de los CEIC, giran en torno a proteger a los seres humanos frente a esos riesgos. La primera premisa ética de los ECC es: ¿es lícito someter a un grupo de personas a un riesgo (exposición a un fármaco todavía poco conocido) para obtener un supuesto beneficio para toda la población (los enfermos de la enfermedad que se estudia)? La respuesta es afirmativa solamente si se cumplen una serie de principios éticos como el de autonomía (conocimiento preciso y libre elección), el de justicia (evitar desequilibrios en los beneficios y en los riesgos) y el de beneficencia (y no maleficencia).

El principio de beneficencia, asegura que el ensayo debe proporcionar algún beneficio al sujeto de experimentación. Esto implica que si un ensayo clínico es incorrecto desde el punto de vista metodológico, no se podrán extraer conclusiones válidas y por tanto la exposición al riesgo no se acompaña de ninguna utilidad por parte del ensayo.

O sea, el análisis riguroso de los aspectos metodológicos es claramente un ejercicio de ética. En el peor de los casos, el ensayo debe asegurar la no maleficencia, que consiste en que un paciente no debe tener peor trato por el hecho de estar en un ensayo respecto a la práctica clínica habitual. Y aquí llegamos al meollo del asunto.

Muchas veces, no se consideran incorrecciones metodológicas (y por tanto éticas) aspectos que vulneran claramente ese último principio como, la falta de utilidad sanitaria del objetivo del ensayo (¿la nueva dihidropiridina baja la tensión arterial en la misma cuantía que el resto de dihidropiridinas? cuando lo que buscamos al bajar la tensión arterial es la prevención cardiovascular), la utilización incorrecta o incluso peligrosa del grupo control (en la bronquitis aguda extrahospitalaria ¿es igual de efectiva mi nueva quinolona que la ceftriaxona?) y otras muchas incorrecciones que son consideradas menores pero que, en ocasiones, invalidan totalmente la pertinencia o necesidad del ensayo clínico. Un grado más allá va el no cumplir el principio de no maleficencia: el ensayo no debe suponer para el paciente ningún daño mayor del que se derive de su propia enfermedad tratada de manera estándar. Es decir, es una trasgresión ética que un paciente que acude al médico con bronquitis aguda sea tratado con ceftriaxona, o que se le practique una broncoscopia para obtener un esputo para microbiología, o que un hipertenso y diabético sea tratado con algo que no es un IECA por el hecho de que sean incluidos en ensayos clínicos cuyos protocolos exigen esta actuación.

Un aspecto llamativo es la poca capacidad de maniobra que tiene el investigador en este aspecto. Los investigadores que participan en un ensayo clínico pueden y deben colaborar en el diseño del protocolo pero, en la práctica, no se les permite modificaciones de esta índole, modificaciones que afectan a la estrategia del laboratorio con su producto. No olvidemos que un ensayo clínico, independientemente del resultado, tiene implicaciones de mercado (la mera realización del ensayo implica utilizar el nuevo medicamento -aunque lo pague el laboratorio- con el impacto que origina en la prescripción posterior, temporal y geográficamente), pero el fabricante busca resultados positivos en el contexto en que quiere promocionar su medicamento y no puede permitir que el diseño se aleje de esas condiciones. Cuando un investigador no está de acuerdo con estos aspectos del protocolo tiene sólo dos opciones: aceptarlo como está o negarse a participar, viendo como el resto de sus compañeros de especialidad en otros hospitales continúan adelante y, cómo él, es excluido de los circuitos habituales de investigación privada multicéntrica.

Hay un ejemplo reciente de estas reflexiones que comentamos muy sucintamente. Nuestros lectores seguramente ya saben que los IECAs en general, pero sobre todo el enalapril y el captopril, han demostrado en dece-

nas de ensayos clínicos que pueden enlentecer la progresión de la nefropatía diabética en diabéticos hipertensos y normotensos. Esto ha sido demostrado utilizando variables intermedias: proteinuria y creatinina plasmática pero también, por el captopril, con variables tan contundentes como mortalidad por fallo renal, necesidad de diálisis y trasplante. Esto ha motivado que todos lo consensos, grupos de trabajo y guías de práctica clínica recomienden a los IECAs como tratamiento de elección de la hipertensión en diabéticos con o sin nefropatía. Pues bien, en el número de hace pocas semanas, el NEJM ha publicado tres ensayos clínicos donde se ha evaluado el efecto de dos antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en hipertensos con nefropatía diabética (los tres incluyen investigadores y centros españoles). El primero aleatoriza 1715 pacientes hipertensos con nefropatía por diabetes tipo II a recibir irbersartan, amlodipina o placebo⁶. El segundo aleatoriza 1513 pacientes con diabetes tipo II y nefropatía a recibir losartan o placebo⁷. El tercero aleatoriza 590 pacientes hipertensos con diabetes tipo II y microalbuminuria a recibir irbersartan o placebo⁸. Todos ellos evaluaban la progresión de la nefropatía y todos ellos demuestran que son efectivos en disminuir la progresión de microalbuminuria y el nivel de creatinina plasmática frente al grupo control. Estos resultados han sido muy festejados y prolijamente comentados y presentados por agentes de promoción de ventas del laboratorio correspondiente.

Lo que nos ha llamado la atención es que estos ensayos no utilizan, como sería lo correcto, de grupo control el tratamiento de referencia, el más efectivo hasta la fecha, los IECAs. En todos los ensayos se utiliza como control el placebo, y en uno de ellos, además el amlodipino lo que sería jocoso en otro contexto. Esto es un defecto metodológico importante, para nosotros invalida la necesidad del estudio, pero coherente si lo que se pretende es hacer un estudio con resultados positivos que sustenten el "marketing" del producto. Desde el punto de vista científico y sanitario lo que interesa conocer es si los ARA-II tienen ventajas o no sobre el tratamiento de referencia, los IECAs, en esta indicación, pero este diseño resultaría muy arriesgado para el fabricante de los ARA-II.

Lo más grave es que estos ensayos incurren claramente en defectos éticos: todos ellos en la fase de introducción al ensayo interrumpieron la administración de IECAs en los pacientes y permitieron tratamiento antihipertensivo con cualquier fármaco excepto IECAs y ARA-II. Es decir, activamente sustrajeron a los sujetos de un beneficio demostrado por el mero hecho de ser incluidos en los ensayos. Por lo tanto estos ensayos vulneran el derecho de los enfermos a recibir el mejor tratamiento posible y no cumplen los principios éticos de beneficencia y no maleficencia ¿Quién protege a estos enfermos de esos ensayos clínicos? Resulta que la pregunta no es tan incongruente.

Referencias bibliográficas

- 1.- Ley 25/1990 del Medicamento. Boletín Oficial del Estado (BOE) 306 de 22 de diciembre de 1990.
- 2.- Real Decreto 561/1993 sobre Medicamentos. Ensayos Clínicos. Boletín Oficial del Estado (BOE) 114 de 13 de mayo de 1993.
- 3.- Decreto 32/1996 sobre Ensayos Clínicos. Diario Oficial de Galicia (DOG) 26, 26 de febrero de 1996.
- 4.- ICH harmonised tripartite guideline: Guías de buena práctica clínica, 1 de mayo de 1996 y actualizaciones (disponible en www.ifpma.org)
- 5.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª Asamblea General. Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 (disponible en www.wma.net)

- 6.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA y cols. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2001; 345:851.
- 7.- Lewis EJ, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE y cols. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9
- 8.- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Adenrsen S y cols. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 870-8.