



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo fin de grado

Monitorización farmacocinética de anticuerpos monoclonales

Sonia Heras Rosa

16 de junio de 2016

Editor: Editorial copistería de la facultad de farmacia

Autor: Sonia Heras Rosa

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES



Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia por la Universidad de Sevilla

Dpto. Prácticas tuteladas, Facultad de Farmacia

Tutora: María del Mar Orta Cuevas

TFG de carácter bibliográfico

Realizado por: Sonia Heras Rosa

En Sevilla a 7 de julio de 2016.

Agradecimientos

En primer lugar deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, la profesora Dña. María del Mar Orta Cuevas, por su interés en el tema y toda la ayuda prestada para gestionar y pulir las páginas de este proyecto.

Quiero agradecer asimismo al Prof. D. José Ignacio Pérez Martínez (Nacho) por haberme transmitido sus conocimientos sobre farmacocinética y por su gran entusiasmo en la docencia que me han motivado a profundizar en las aplicaciones de esta ciencia.

A mi tutora del hospital Virgen del Rocío que me ha aportado sus conocimientos y experiencia en el área de farmacocinética clínica y por la ayuda que me ofreció para enfrentarme a este proyecto, gracias, Cristina.

Finalmente quiero agradecerle su ayuda, paciencia y dedicación a mi padre, porque sin su apoyo y trabajo este proyecto no habría sido posible.

A todos, muchas gracias.

Índice general

1	Resumen	7
2	Introducción	8
2.1	Origen de una nueva disciplina	8
2.2	Nueva orientación de la farmacocinética clínica	9
2.3	Objetivos e indicaciones de la monitorización farmacocinética	11
2.4	Monitorización de anticuerpos monoclonales	13
3	Objetivos	15
4	Metodología	15
5	Resultados y discusión	16
5.1	Comportamiento PK/PD de los anticuerpos monoclonales	16
5.1.1	Vías de administración	16
5.1.2	Absorción	16
5.1.3	Distribución	17
5.1.4	Eliminación	17
5.1.5	Margen terapéutico	17
5.1.6	Factores que condicionan la farmacocinética	19
5.1.7	Farmacodinamia	21
5.2	Justificación del monitoreo en anticuerpos monoclonales	21
5.3	Metodología para la monitorización	22
5.3.1	Fase preanalítica	22
5.3.2	Determinación analítica	25
5.3.3	Fase postanalítica e interpretación de los resultados:	26
5.3.4	Control de calidad	27
5.4	Causas de invalidez de la monitorización	27
5.5	Coste-efectividad de la monitorización	28
6	Conclusiones	29
7	Bibliografía	31

*No hay rama de la matemática, por abstracta que sea,
que no pueda aplicarse algún día a los fenómenos del mundo real”.*

Nikolai Ivanovich Lobachevski (Matemático ruso, 1792-1856).

1 Resumen

Los fármacos se utilizan habitualmente en base a la experiencia clínica (estrategia de "acierto-error"), sin embargo, este empirismo no es posible generalizarlo en todos los casos, ya que el principio activo no se comporta con un patrón idéntico en la totalidad de los organismos vivos, es por esto que nace la farmacocinética clínica a finales de la década de los sesenta cumpliendo el reto de adaptarse a la situación individual de cada paciente. Recientemente la farmacocinética clínica se aplica a la monitorización de medicamentos biotecnológicos como los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, sin embargo actualmente no es fácil su incorporación a la práctica clínica.

El objetivo primario de esta revisión bibliográfica es poner de manifiesto la metodología a seguir desde el área de farmacocinética clínica para llevar a cabo la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los anticuerpos monoclonales.

Para elaborar esta revisión bibliográfica se procedió a la búsqueda de información en distintas bases de datos científicas para obtener una idea general del tema y extraer todo tipo de datos que me permitieran desarrollar el trabajo. También se ha hecho uso de un gestor de referencias bibliográficas que facilitara la elaboración de la bibliografía en el formato Vancouver.

La farmacocinética clínica como servicio de colaboración aumentaría la productividad del clínico, simplificando y añadiendo efectividad al proceso de decisión terapéutica, asegurando la utilización eficiente del medicamento biológico. Los anticuerpos monoclonales se podrían monitorizar mediante el test ELISA u otros métodos como el HPLC, sin embargo, aún hay mucho por hacer para integrar estos fármacos a los programas de monitorización farmacocinética.

Palabras claves:

Monitorización, farmacocinética clínica, concentraciones plasmáticas, anticuerpos monoclonales, inmunoanálisis.

2 Introducción

2.1 Origen de una nueva disciplina

El término farmacocinética es introducido por primera vez en la literatura científica en el año 1953 por un profesor alemán de pediatría, el Dr Friedrich Hartmut Dost (Domínguez-Gil, 2015), sin embargo los primeros antecedentes de la farmacocinética se sitúan a finales del siglo XIX con la aportación de numerosos trabajos desarrollados en el campo de la química, fisiología y farmacología (Mariño y cols., 1998). Buchanan describe en el 1847 la actividad anestésica del éter en su obra “Physiologic effects of the inhalation of ether” donde se establece por primera vez la relación dosis-efecto, entendiendo que la acción del éter dependía de la cantidad inhalada y de la concentración arterial (Cáceres, 2007), lo que facilitó la utilización de este fármaco en la práctica de la anestesia (Domínguez-Gil, 2015). En 1862, Proctor afirma que «la razón por la cual las píldoras podían atravesar el estómago sin disolverse dependía del estado del paciente, de la composición de la píldora y de la naturaleza de la cubierta». Más tarde en 1897, Noyes y Whitney publican las leyes sobre los factores que afectan a la velocidad de disolución y que ha supuesto un avance muy importante en el desarrollo de la galénica, ya que a partir de ellas se desarrollaron los ensayos de disolución que actualmente se emplean en la industria farmacéutica para el control de calidad y poder determinar el parámetro de bioequivalencia (Dokoumetzidis y Macheras, 2006).

En 1902, Hance sugiere que el hecho de que un comprimido contenga la dosis de fármaco apropiada no significa necesariamente que se vaya a producir el efecto terapéutico previsto (Mariño y cols., 1998).

L. Michaelis y M. Menten, en 1913, publicaron la ecuación que lleva sus nombres y que describe el comportamiento cinético de las enzimas, esta fue inicialmente empleada para caracterizar la eliminación del etanol, los salicilatos y la difenilhidantoína (Wagner, 1981).

El investigador sueco E. M. Widmark, en el año 1919, expresa matemáticamente la relación entre concentración plasmática y actividad farmacológica y durante los años 20 desarrolla las primeras ideas sobre el análisis cinético de la eliminación de fármacos y de la cinética de dosis múltiples, para en 1932 publicar una monografía sobre la cinética del metanol y los procesos saturables donde identifica un proceso farmacológico de eliminación de orden cero (velocidad de eliminación constante), introduciendo conceptos que resultarían básicos para el desarrollo de la cinética no lineal (Cáceres, 2007). En 1924, Widmark junto al también sueco J. Tandberg publican las ecuaciones del modelo monocompartmental, tanto para la infusión intravenosa como para dosis múltiples en bolo intravenoso (Wagner, 1981). En marzo de ese año (1924), Howard Haggard escribe sus

hoy clásicos artículos que son parte de la historia contemporánea de la fisiología y la farmacocinética, analizando los mecanismos de absorción, distribución y eliminación del éter etílico, profundizando en los procesos de redistribución en el sistema nervioso central y en su relación cinético-dinámica (Cáceres, 2007).

De especial relevancia fueron los trabajos publicados por Torsten Teorell en 1937, donde se establecieron los principios de los modelos fisiológicos claves en la interpretación farmacocinética-farmacodinámica en diferentes áreas de la terapéutica. Por estas aportaciones el científico sueco es considerado uno de los «padres» de la farmacocinética (Domínguez-Gil, 2015).

En 1945 se desarrollan los primeros estudios sistemáticos sobre biodisponibilidad en el área de las vitaminas entendiendo que la normativa de calidad entonces vigente de las formas de dosificación basada en estándares de contenido, pureza y potencia era insuficiente, e introducen el concepto de «disponibilidad fisiológica» que hoy conocemos como Biodisponibilidad. En 1950 se producen las primeras aportaciones sobre la relación matemática de los regímenes de dosificación con la respuesta terapéutica y la toxicidad para diversos medicamentos (Mariño y cols., 1998), estos trabajos serían los primeros que aplican la modelización farmacocinética/farmacodinámica, siendo precursores en optimización de regímenes farmacoterapéuticos (Cáceres, 2007).

En 1960, Krüger-Thiemer establece las bases cinéticas para la dosificación de fármacos en quimioterapia, publicando varios artículos relacionados con la teoría y aplicación de la Farmacocinética a los regímenes de dosificación de sulfonamidas y antibióticos. El impulso que en estas últimas décadas había tenido la farmacocinética hizo que en 1962 tuviera lugar, en Borstel (Alemania), el primer simposio que incorpora en su título el término «farmacocinética» y puede ser considerado como la primera reunión científica internacional de interés en esta disciplina. Durante muchos años numerosos autores realizan importantes aportaciones que contribuyen decisivamente a la consolidación definitiva de la Farmacocinética (Mariño y cols, 1998).

La Farmacocinética comienza así a reconocerse claramente en forma diferenciada por estudiar los procesos cinéticos de los fármacos en los seres vivos y se define hoy como la sucesión de procesos tales como la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) de los fármacos, estableciendo leyes que rigen estos comportamientos. La farmacocinética básica encontraría su desarrollo más aplicado a la terapéutica de la mano de la Farmacocinética Clínica, acercando elementos de Biofarmacia y Farmacotecnia (Cáceres, 2007).

2.2 Nueva orientación de la farmacocinética clínica

A finales de la década de los sesenta se produjeron numerosos avances en el campo de la química analítica (distintos tipos de cromatografía) y de la informática (nuevos microprocesadores) (Cáceres, 2007), esto se tradujo en un sustancial aumento

de métodos más precisos, sensibles y reproducibles que permitieron definir los modelos farmacocinéticos con mayor precisión. Finalmente se reconoció la relevancia de la farmacocinética en el campo clínico con la demostración de que una misma dosis en distintos sujetos presenta una gran variabilidad en cuanto a los procesos del LADME, de modo que la única manera de alcanzar una dosis segura y efectiva en determinados fármacos y para pacientes concretos, era a través de la medición de las concentraciones plasmáticas, todo esto llevo a que se desarrollaran los primeros servicios de Farmacocinética Clínica en los hospitales de Estados Unidos durante la década de los sesenta (González, 1997) y a lo largo de los setenta la farmacocinética se consolida como una nueva disciplina clínica en nuestro país, pudiendo observarse cada vez más hospitales españoles que incorporaban la farmacocinética clínica entre su cartera de servicios desde entonces hasta nuestros días (Puente y cols., 2008).

En esta década de los setenta se integra a los programas de seguimiento farmacoterapéutico la monitorización de antiepilépticos, aminoglucósidos, digoxina y teofilina con el objetivo principal de reducir los efectos tóxicos producidos por estos medicamentos. A partir de los años noventa se incorporan a los programas de monitorización nuevos grupos terapéuticos como los inmunosupresores, los antifúngicos y los antirretrovirales. Los métodos bayesianos se introdujeron en las unidades de farmacocinética clínica, lo que facilitó la programación posológica mejorando el rendimiento de los programas de monitorización (Domínguez-Gil, 2015).

Gerhard Levy, considerado uno de los principales impulsores de la farmacocinética clínica, ya adelantó que las aplicaciones de esta nueva disciplina son diversas dependiendo del propio paciente (Mariño y cols., 1998), la primera de ellas es el diseño inicial de regímenes de dosificación en pacientes concretos y en función de diversos parámetros (perfil cinético del fármaco, variables demográficas y fisiopatológicas, objetivo terapéutico perseguido, etc.), la segunda función de la farmacocinética clínica es el control de las concentraciones séricas en el paciente individual o monitorización para adaptar la terapia a las necesidades de cada paciente como se refleja en la Figura 1 (Calvo y cols., 2002).

Además existen otras funciones no tan conocidas de la farmacocinética clínica, como herramienta para obtener información y consultar ante problemas terapéuticos que presentan una base farmacocinética, por ejemplo intoxicaciones medicamentosas, o para la detección diagnóstica (Domínguez-Gil, 2015).

Actualmente la farmacocinética clínica se ha convertido en una de las actividades asistenciales más importantes del farmacéutico hospitalario, además ha facilitado la incorporación de éste al equipo asistencial, lo que ha supuesto una reorientación de nuestra profesión dirigida cada vez más a la atención farmacéutica (Puente y cols., 2008).

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa básica de que hay una relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a niveles

2.3 Objetivos e indicaciones de la monitorización farmacocinética

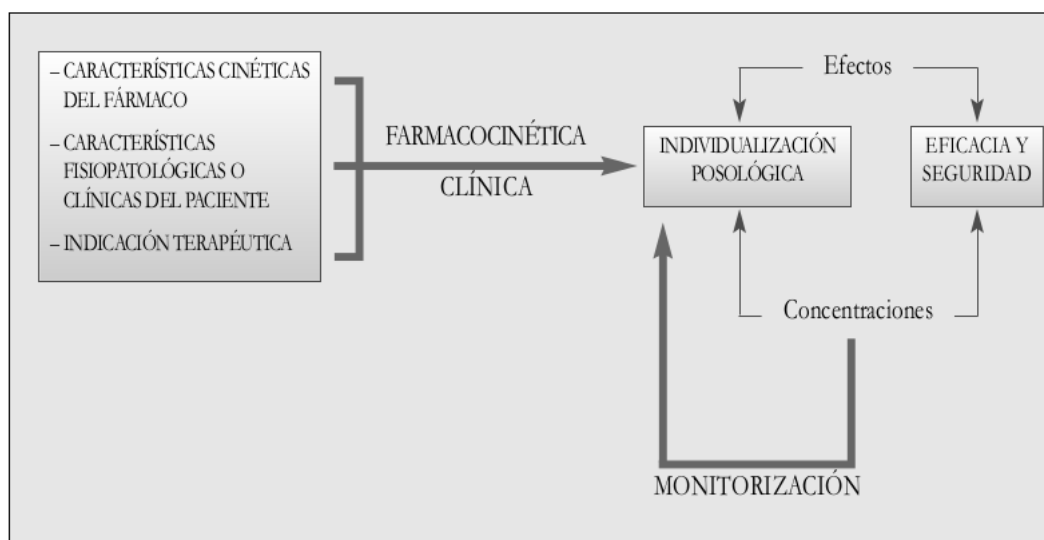


Figura 1: Papel de la farmacocinética clínica en el diseño y control de la posología (Calvo y cols., 2002).

de receptores, y por tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice fiable de la respuesta al tratamiento.

En ocasiones, los términos farmacocinética clínica y monitorización de fármacos se usan indistintamente o se consideran equivalentes. Ambos términos, aunque diferentes, presentan sin embargo un objetivo común: aumentar la eficacia y seguridad de la terapia en pacientes concretos, pero en ese objetivo común la monitorización supone un paso más, al integrar datos de dosis, efectos y concentraciones obtenidas en el mismo paciente, lo que supone conocer con mayor precisión las características farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) en el mismo (Calvo y cols., 2002).

2.3 Objetivos e indicaciones de la monitorización farmacocinética

El área de farmacocinética clínica de un hospital tiene como objetivo principal conseguir la mejor pauta posológica en un paciente concreto basándose en la aplicación de los principios teóricos de la farmacocinética, para alcanzar tal objetivo el farmacéutico clínico debe sugerir al médico el régimen de dosificación más seguro y efectivo, apoyándose en la interpretación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, en lugar de basarse en decisiones empíricas como habitualmente se hace a través del peso corporal y de la altura (González, 1997). Por ello, este área de la farmacia clínica se identifica con la práctica asistencial del Monitoreo Terapéutico de Drogas (MTD o TDM). El MTD es una especialidad clínica multidisciplinaria (Cáceres, 2007) que consiste en un sistema de seguimiento y control de la terapéutica utilizando determinaciones analíticas para obtener datos de concentraciones de fármacos en el paciente, junto con criterios PK y PD, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos e individualizar la terapia. En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto, intentar conseguirla

2.3 Objetivos e indicaciones de la monitorización farmacocinética

lo más rápidamente posible estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular (Figura 2) (Domínguez-Gil, 2015).

Además tras un programa de monitorización se puede obtener información sobre errores de medicación, problemas de biodisponibilidad, incumplimiento, interacciones, disfunción de algún órgano, o polimorfismos genéticos que podrán resolverse gracias a esta herramienta (Arriola y cols., 2009).

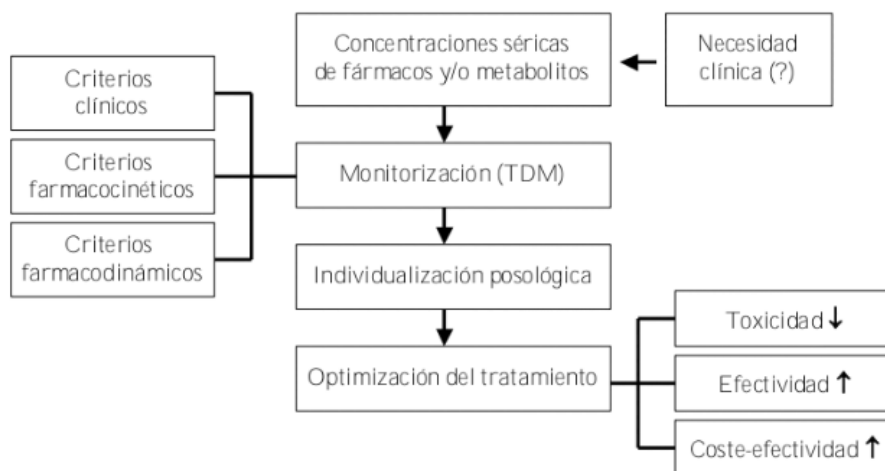


Figura 2: Representación esquemática del concepto de monitorización de fármacos (Domínguez-Gil, 2015).

La monitorización no está justificada para todos los fármacos, ni en todos los pacientes o circunstancias, sólo en aquellos casos en que el beneficio de la determinación supera su coste. Para que la monitorización de un fármaco esté justificada debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles plasmáticos, unos requisitos que justifiquen que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente (Pozo, 2003).

La decisión de monitorizar las concentraciones de un fármaco puede basarse en las propiedades del mismo fármaco (por ejemplo: margen terapéutico estrecho), en el estado clínico y características del paciente (por ejemplo: intoxicación aguda), o en ambas circunstancias (Domínguez-Gil, 2015). De forma general la monitorización de concentraciones de fármacos presenta una mayor efectividad clínica en ciertas circunstancias, denominadas generalmente como indicaciones clínicas de la monitorización y que son:

1. Individualización de la posología de aquellos fármacos en los que la monitorización aparece justificada y especialmente cuando se usan en pacientes que por sus características presentan un mayor riesgo (tabla 1).
2. Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético donde no existe correlación entre la dosis y el efecto farmacológico.

3. Cuando existe sospecha de toxicidad o de intoxicación aguda debida al fármaco, para confirmar o descartar la implicación del mismo y decidir las medidas a adoptar (disminuir dosis, interrumpir la terapia, emplear hemodiálisis o hemoperfusión, etc.).
4. En presencia de fracaso terapéutico o modificaciones en la respuesta observada, para descartar si dicha situación obedece a infradosificación, interacciones, resistencia al tratamiento, incumplimiento, alteraciones farmacocinéticas o problemas en la biodisponibilidad.
5. Existe correlación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y su respuesta.
6. Cuando el fármaco presenta un estrecho margen terapéutico como ocurre con la digoxina (Bayer, 1986) (Mangues, 2013) (González, 1997).

Dado nuestro enorme arsenal de medicamentos, sorprendentemente hay pocos que cumplan con estos criterios, la mayoría de los medicamentos son bastante seguros, o presentan otros parámetros indicativos de la respuesta terapéutica (como el tiempo de protrombina con la warfarina) (Bayer, 1986).

Tabla 1: Pacientes en los que se recomienda la monitorización (Domínguez-Gil, 2015).

- Pacientes pediátricos y geriátricos
- Pacientes sometidos a politerapia
- Riesgo alto de incumplimiento con graves consecuencias clínicas (ej.: tuberculosis, SIDA, asma, trasplantes)
- Respuestas anómalas o inusuales con dosis convencionales
- Pacientes con anormal funcionalismo (ej.: insuficiencia renal, hepática, cardíaca)
- Riesgo de infradosificación con graves consecuencias (ej.: pacientes críticos, oncológicos, neonatos)

2.4 Monitorización de anticuerpos monoclonales

Actualmente la monitorización de fármacos está plenamente implantada en la práctica clínica de algunas patologías crónicas como la epilepsia y la insuficiencia cardíaca, o en los trasplantes donde la monitorización de inmunosupresores está incorporada a los protocolos de tratamiento como prevención tanto de efectos adversos atribuidos a estos medicamentos como del rechazo del órgano trasplantado. El MTD también está indicado en determinados fármacos que pueden ser tóxicos como la digoxina, o en algunos antibióticos como la vancomicina (Domínguez-Gil, 2015), sin embargo el desarrollo clínico de la monitorización se limita a un grupo reducido de fármacos para la mayoría de los hospitales españoles, siendo deseable su extensión, en el futuro, al resto de fármacos (Álvarez-Lerma, 2008).

2.4 Monitorización de anticuerpos monoclonales

El principal reto de la actualidad es extender los programas de monitorización farmacocinética a los fármacos biológicos y en concreto a los anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales utilizados en farmacoterapia son proteínas globulares, con estructura análoga a las inmunoglobulinas (Ig) endógenas producidas por los linfocitos B. Su estructura tetramérica cuaternaria se basa en dos cadenas proteicas idénticas de unos 50KD, llamadas cadenas pesadas y otras dos cadenas proteicas iguales entre sí de unos 25KD, denominadas cadenas ligeras, que contienen entre 211 y 217 aminoácidos. Además, existen puentes disulfuro para unir tanto a las dos cadenas pesadas entre sí, como a cada cadena ligera con su correspondiente cadena pesada como se puede ver en la figura 3 (Mould y Sweeney, 2007)(Janeway y cols., 2004).

Los anticuerpos monoclonales ejercen sus actividades de forma muy diversa y variada en función de las dianas afectadas. Los anticuerpos dirigidos contra receptores de factores de crecimiento, como el del factor de crecimiento epidérmico, impiden la unión de ligandos con sus receptores y, en consecuencia, impiden sus funciones, dando como resultado inhibición de la proliferación celular y apoptosis. Los anticuerpos también generan actividad antitumoral por medio de mecanismos inmunológicos, induciendo anticuerpos antiidiotipo, citotoxicidad dependiente de células y citotoxicidad mediada por complemento (Mould y Sweeney, 2007).

Los medicamentos de origen biológico son extremadamente más complejos que la mayoría de los medicamentos convencionales obtenidos por síntesis química (tabla 2) y han supuesto una revolución para el tratamiento de diversas enfermedades de carácter oncológico, hematológico, autoinmune o inflamatorio. (Domínguez-Gil, 2015).

Esta complejidad en su estructura hace imposible que puedan sintetizarse dos fármacos idénticos al original, con lo cual no existen medicamentos biotecnológicos que sean bioequivalentes, sino que a estos se les llama biosimilares, de manera que las características farmacocinéticas del fármaco pueden variar entre distintos pacientes, lo que justifica una posible monitorización para estos medicamentos.

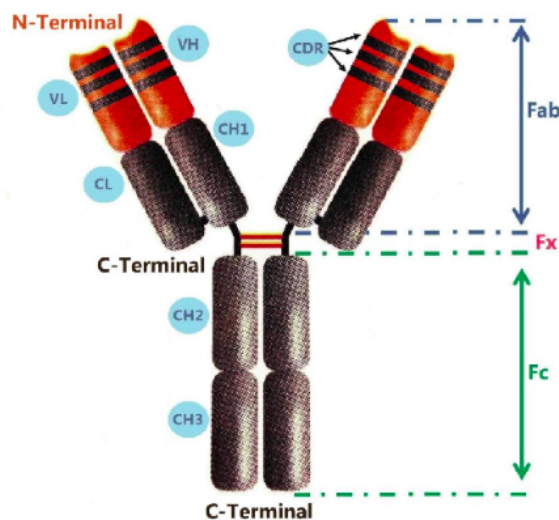


Figura 3: Estructura de un anticuerpo monoclonal (Janeway, 2004).

Hoy ya se dispone de las herramientas analíticas necesarias para la monitorización de los medicamentos anti-TNF α utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias (infliximab, adalimumab, rituximab, etc.). Además la empresa proteomika ha desarrollado un programa (Promonitor) que permite la determinación de las concentraciones séricas de estos fármacos así como de los anticuerpos capaces de neutralizar sus efectos y responsables de fracasos terapéuticos. Este programa de monitorización, desarrollado para fármacos biológicos, facilita la parametrización farmacéutica y tiene un elevado poder predictivo de la respuesta al tratamiento. La cinética de poblaciones y los métodos bayesianos permiten la optimización de dosis también en fármacos biológicos (Domínguez-Gil, 2015).

Tabla 2: Diferencias entre medicamentos biotecnológicos y químicos (Domínguez-Gil, 2015).

Características	Medicamento biológico	Medicamento químico
Propiedades físico-químicas	Tamaño	Grande
	Estructura	Compleja
	Estabilidad	Inestable
Producción	Línea única de células vivas imposible copia idéntica	Proceso químico predecible posibilidad de copias idénticas
Caracterización	Imposible debido a la mezcla de moléculas relacionadas	Fácil caracterización
Farmacología	ADME interrelacionados PKPD simultáneo	ADME independiente PKPD secuencial

3 Objetivos

El objetivo de este trabajo es poner de manifiesto el papel tan relevante que juega la farmacocinética clínica en los centros hospitalarios y en concreto analizar la posibilidad de implantar la monitorización farmacocinética como práctica asistencial para determinar las concentraciones plasmáticas de anticuerpos monoclonales como el infliximab o el adalimumab, que aunque aún no está incorporada en los programas de monitoreo de nuestros hospitales, podría tener utilidad para pacientes en tratamiento crónico con estos fármacos, principalmente en la enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y en reumatología.

4 Metodología

Para la revisión del presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes fuentes de información:

- Bases de datos especializadas en ciencias de la salud: PubMed, Medline, Scielo y Cuiden.
- Portales de Internet y buscadores: Google y Google académico.

- Revistas de salud: revistas de la editorial Elsevier.
- Guías terapéuticas y manuales obtenidos para la documentación.
- Legislación: Boletín Oficial del Estado (BOE).

Para la citación de las referencias bibliográficas y la realización de la bibliografía final se ha utilizado un gestor de referencias como apoyo (JabRef reference manager).

Los criterios de búsqueda se han establecido en función de las bases de datos o recursos utilizados, alternando descriptores y lenguaje libre en inglés y en castellano. Respecto a los términos utilizados se han escogido y adaptado al recurso utilizado: Monitorización farmacocinética, farmacocinética clínica, anticuerpos monoclonales, inmunoanálisis, etc.

5 Resultados y discusión

5.1 Comportamiento PK/PD de los anticuerpos monoclonales

A continuación se revisarán los distintos procesos que constituyen la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos.

5.1.1 Vías de administración

Aunque la vía oral es la más común para la administración de fármacos de síntesis química, esta vía no puede ser utilizada para la administración de anticuerpos monoclonales debido a su escasa, a veces nula, biodisponibilidad.

En este sentido, la vía intravenosa es la más común para la administración de anticuerpos monoclonales y garantiza la máxima biodisponibilidad porque la totalidad de la dosis administrada alcanza el torrente circulatorio.

La vía subcutánea o intramuscular puede ser utilizada para administrar anticuerpos monoclonales cuya potencia permita administrar dosis eficaces y seguras inferiores al umbral de precipitación (Keizer y cols., 2010).

También es posible utilizar otras vías para la administración de anticuerpos monoclonales con efecto local como la administración intravítrea del ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular (Gaudreault, 2005) o la administración intraperitoneal de catumaxomab para la ascitis maligna (Ruf y cols., 2010).

5.1.2 Absorción

La vía extravascular más común es la subcutánea, por tanto nos centraremos en describir los principales determinantes de la biodisponibilidad y velocidad de absorción para esta vía (Domínguez-Gil, 2015).

La biodisponibilidad de los anticuerpos monoclonales administrados por vía subcutánea es incompleta debido a la degradación proteolítica del principio activo en el fluido intersticial o en el sistema linfático. A pesar de ello, la biodisponibilidad absoluta de

los anticuerpos monoclonales administrados por vía subcutánea se encuentra entre el 50% y el 100%, y generalmente no existen diferencias relevantes en la biodisponibilidad en función del lugar de administración (deltoides, glúteo o abdomen) (Wang y cols., 2008).

Se piensa que los anticuerpos monoclonales se absorben principalmente a través del sistema linfático (Dostalek y cols., 2013) (Leveque y cols., 2005), con lo cual el flujo linfático (1-2 ml/kg/h) determina que la absorción linfática sea lenta, por este motivo los anticuerpos monoclonales alcanzan sus concentraciones séricas más elevadas entre 1 y 8 días desde su administración subcutánea (Wang y cols., 2008).

5.1.3 Distribución

La capacidad de los anticuerpos monoclonales para atravesar membranas celulares está limitada por su gran tamaño y elevada polaridad. El comportamiento farmacocinético de los anticuerpos monoclonales ha sido frecuentemente caracterizado por modelos bicompartimentales, donde el volumen de distribución del compartimento central es similar al volumen plasmático y el volumen periférico es inferior al volumen del agua extracelular, por tanto la interpretación de los volúmenes de distribución estimados debe realizarse con extrema precaución (Wang y cols., 2008)(Keizer y cols., 2010).

5.1.4 Eliminación

La excreción de los anticuerpos moleculares por vía urinaria es prácticamente nula debido al elevado peso molecular de estos, por tanto, no es necesario individualizar su pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal.

La principal vía de eliminación de los anticuerpos monoclonales es por degradación proteolítica intracelular por el sistema del retículo endotelial, con lo cual tampoco es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Dostalek y cols., 2013) (Leveque y cols., 2005).

Es importante tener en cuenta que al administrar anticuerpos monoclonales se puede desencadenar una respuesta inmunológica que genere anticuerpos contra el fármaco administrado neutralizando así su actividad, esto dependerá de diversos factores, entre ellos la dosis (Domínguez-Gil, 2015), por eso es importante monitorizar las concentraciones plasmáticas de anticuerpos monoclonales.

Un ejemplo claro es el infliximab, cuya administración genera anticuerpos contra el fármaco en la mitad de los pacientes, lo que se traduce en una reducción en la tasa de respuestas clínicas (Dostalek y cols., 2013).

5.1.5 Margen terapéutico

El margen terapéutico es el intervalo de concentraciones del fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la máxima eficacia con una mínima toxicidad (figura 4). El margen terapéutico se considera un factor crítico en la monitorización. La

5.1 Comportamiento PK/PD de los anticuerpos monoclonales

relación concentración-efectos para un fármaco dado puede ser diferente dependiendo de la respuesta buscada o tipo de enfermedad y en consecuencia, un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes para diferentes indicaciones. Además, otros factores metodológicos, como técnica analítica usada o fluido biológico muestreado, o clínicos, como número y características de los pacientes o tipo de terapia recibida, pueden afectar a la magnitud y reproducibilidad del margen terapéutico. Por ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En definitiva, el margen terapéutico, no debe ser considerado en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular.

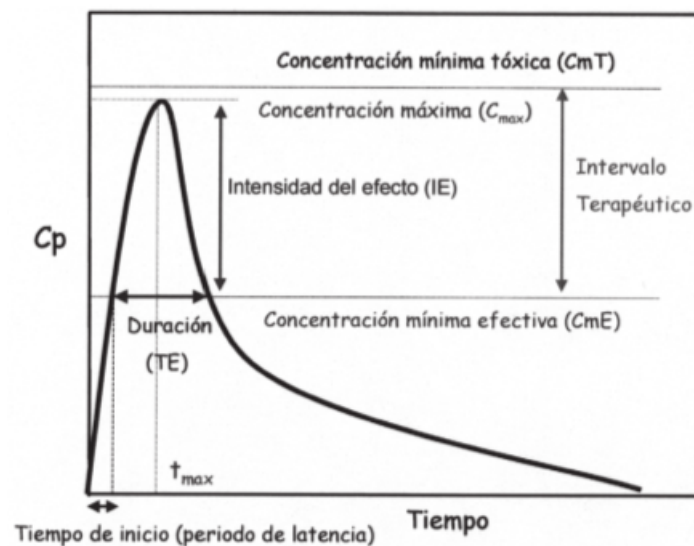


Figura 4: Intervalo terapéutico (IT): rango de concentraciones entre las cuales el tratamiento es eficaz (TE). (C_p = concentración plasmática) (Díaz, 2007).

En este contexto la monitorización pretende la búsqueda de un intervalo o unos valores de concentración que constituyen una referencia para la interpretación del resultado en cada paciente individual, lo cual puede resultar útil especialmente para aquellos fármacos en los que no está bien definido el margen terapéutico, como ocurre por ejemplo en la terapéutica antirretroviral o psicofarmacológica.

La relación concentración-efecto es determinante, especialmente para medicamentos con estrecho margen terapéutico (figura 5) (Domínguez-Gil, 2015).

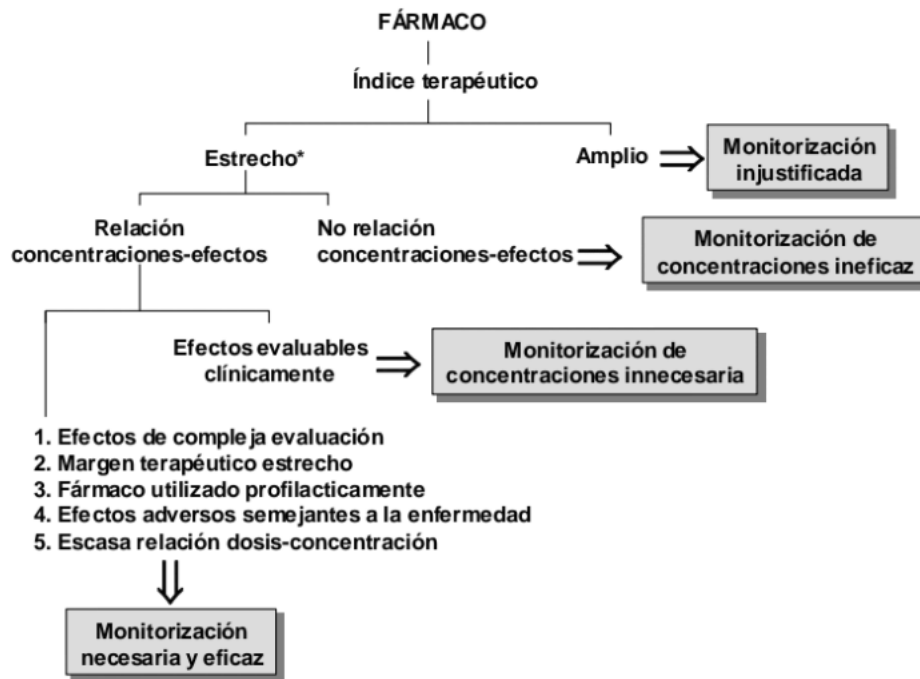


Figura 5: Algoritmo que recoge los puntos críticos de la monitorización de fármacos (Calvo y cols., 2002).

5.1.6 Factores que condicionan la farmacocinética

Las diferencias tanto cualitativas como cuantitativas que pueden presentarse en la relación dosis-respuesta son el resultado de variaciones interindividuales en los procesos cinéticos del LADME que experimentan los fármacos en el organismo, por este motivo la respuesta obtenida cuando se administra una dosis fija de un medicamento es variable de unos pacientes a otros, e incluso en un mismo paciente en el curso del tratamiento (Calvo y cols., 2002).

Esta variabilidad es debida a diferentes factores que afectan a la relación entre la dosis administrada y la intensidad y duración de los efectos farmacológicos observados. Los factores responsables de las alteraciones en la respuesta a los medicamentos a nivel interindividual son principalmente fisiopatológicos, genéticos y debidos a interacciones farmacológicas (figura 6) (Lorenzo y cols., 2008).

La variabilidad intraindividual es menos conocida y a menudo ignorada como causa responsable de la aparición de cambios inesperados en la respuesta que se manifiestan preferentemente en tratamientos crónicos.

El efecto de la edad en la farmacocinética es conocido desde hace décadas, especialmente en la población pediátrica, ante la frecuencia de intoxicaciones por sobredosificación, aunque la alteración farmacocinética dependiente de la edad que ha sido mejor documentada es el descenso en la excreción renal para pacientes ancianos (Arriola y cols., 2009).

5.1 Comportamiento PK/PD de los anticuerpos monoclonales



Figura 6: Factores que modifican la farmacocinética (Domínguez-Gil, 2015).

En la práctica y con objeto de facilitar las labores de monitorización, así como de procesar la información obtenida, los laboratorios de farmacocinética clínica elaboran hojas específicas para la petición de monitorización como en el ejemplo de la tabla 3 (Álvarez y cols., 2008).

Tabla 3: Variables a considerar para la interpretación de las concentraciones séricas de un fármaco (Álvarez y cols., 2008).

Paciente	
Características biométricas	Edad, peso, altura y sexo
Datos bioquímicos	Funciones hepática y renal, proteínas plasmáticas y electrolitos
Hábitos de vida	Alcohol, tabaco
Enfermedad	
Situación clínica	Respuesta al tratamiento, toxicidad y/o intoxicación aguda
Tratamiento	
Actual	Dosis, intervalo posológico, horario, vía y método de administración, fecha de inicio y horario de la última dosis. Medicación concomitante
48-72 h previas	Cambios en el régimen posológico
Monitorización	
Motivo	Individualización posológica, sospecha de toxicidad, fracaso terapéutico, incumplimiento o control periódico

El peso corporal es la variable demográfica de mayor impacto en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. Diversos estudios han confirmado la relación alométrica entre el volumen de distribución y el aclaramiento de los anticuerpos monoclonales con el peso corporal de los pacientes tratados. Este hecho justifica la controversia existente en relación a la necesidad de individualizar las dosis de anticuerpos monoclonales en función

del peso corporal. En este sentido algunos autores han propuesto un algoritmo que, con parámetros PK/PD, permite identificar aquellas situaciones donde el ajuste de la dosis en función del peso corporal puede ser de utilidad clínica (Bai y cols., 2012).

5.1.7 Farmacodinamia

La actividad farmacodinámica de los anticuerpos monoclonales, así como su eficacia y toxicidad, dependen mayoritariamente de la unión a su diana molecular y a los receptores.

Dada la elevada afinidad y especificidad de los anticuerpos monoclonales por su diana terapéutica, y el efecto que sobre su farmacocinética acarrea la unión a la diana terapéutica, no es raro encontrar publicaciones científicas que establecen correlaciones longitudinales entre la exposición del organismo a un determinado anticuerpo monoclonal y su actividad farmacológica, eficacia terapéutica o toxicidad. Un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 428 pacientes en tratamiento con infliximab a la dosis de 3mg/kg cada 8 semanas, demostró que los pacientes con concentraciones séricas en estado estacionario entre 1 y 10 mg/l conseguían una tasa de respuesta superior a los pacientes con concentraciones inferiores a 1 mg/l (Carreño y cols., 2002).

En otro estudio en fase II prospectivo en un paciente con linfoma folicular se estableció una correlación entre las concentraciones séricas de rituximab y el beneficio clínico alcanzado en los pacientes, que permitió definir una concentración mínima umbral de 25 mg/l.

En pacientes con cáncer colorectal metastásico, tratados con cetuximab según el régimen de dosificación establecido en la ficha técnica, se observó que el tiempo medio de progresión libre de la enfermedad era 4,5 meses mayor en los pacientes que presentaban una concentración sérica mínima igual o superior a 20 mg/l tras dos semanas de tratamiento (Dostalek y cols., 2013).

Los ejemplos anteriores demuestran la existencia de una correlación entre la exposición a los anticuerpos monoclonales y su eficacia, una de las premisas básicas para justificar la monitorización terapéutica de las concentraciones de los fármacos (Lorenzo y cols., 2008) y, por tanto, podría sustentar la monitorización e individualización de las dosis de estos fármacos, si bien todavía no es una herramienta difundida y aplicada en la rutina clínica asistencial.

5.2 Justificación del monitoreo en anticuerpos monoclonales

La eficacia del servicio ya está demostrada para los anticuerpos monoclonales son varias las razones que justifican su uso.

En primer lugar, el uso concomitante de otros inmunomoduladores como el metotrexato, la azatioprina o la prednisona reducen la inmunogenicidad de los anticuerpos terapéuticos (formación de anticuerpos contra los monoclonales) en la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la artritis idiopática juvenil, con lo cual más pacientes tienen

niveles de fármaco en el intervalo terapéutico y una mejor respuesta al tratamiento, por esto se necesita un consenso basado en la evidencia clínica sobre la prescripción de inmunomoduladores concomitantes y en este aspecto la monitorización puede ser relevante (Krieckaert y cols., 2010) (Krieckaert y cols., 2011).

Además se ha estudiado que los pacientes tratados con infliximab tienen mayor riesgo de padecer eventos adversos debido a las reacciones de infusión que pueden llegar a ser graves e incluso mortales para aquellos que han desarrollado anticuerpos anti-infliximab. Así mismo el riesgo de eventos tromboembólicos aumenta en pacientes con una reacción inmunogénica frente a productos biológicos (Wrieckaert y cols., 2010) (García y cols., 2014).

5.3 Metodología para la monitorización

La monitorización se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su biofase, y que ésta a su vez, guarda mejor relación con la concentración plasmática que con la dosis administrada, debido a la variabilidad farmacocinética individual. Para llevar a cabo un programa de monitorización hay que seguir un proceso protocolizado que pasa por tres fases bien diferenciadas: la preanalítica, analítica (determinación de las concentraciones) y postanalítica (interpretación de los resultados) (Calvo y cols., 2002).

5.3.1 Fase preanalítica

En esta fase se receptionan y revisan las solicitudes y las muestras y se realiza la toma de muestra al individuo en tratamiento farmacológico

Las peticiones se realizarán en vales de Farmacología Clínica cumplimentando a ser posible los diferentes apartados: datos del paciente (edad, sexo, peso, talla y enfermedades que padece), datos sobre la enfermedad (a rellenar por el médico), datos sobre el tratamiento (a rellenar por enfermería) como la dosis, o la vía de administración, datos sobre la muestra (a rellenar en el momento de la extracción) como la fecha, hora de administración de la muestra y hora de administración de la última dosis. Además el médico debe rellenar el motivo por el que se necesita la determinación que puede ser o bien para individualizar la dosis, por una sospecha de toxicidad, para controlar el cumplimiento terapéutico, o por ineficacia (Pozo, 2003).

Los errores o las omisiones en los datos de estas hojas pueden dar lugar a informes incompletos e incluso erróneos. En la figura 8 se expone un ejemplo de hoja de petición para la monitorización farmacocinética (Calvo y cols., 2002).

Para la obtención de la muestra en primer lugar hay que tener en cuenta el momento de extracción que debe ser siempre justo antes de administrar la dosis (nivel basal o valle) (Díaz, 2007), realmente el muestreo en suero de los niveles de un fármaco puede hacerse cuando éstos son máximos, mínimos o cuando se ha conseguido un estado estable (figura

7), sin embargo es más fácil hacerlo en el nivel basal de un fármaco porque se determina inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis, en cambio el momento de efectuar un muestreo de nivel máximo (pico) requiere conocer cuándo presentará el valor máximo en el suero cada fármaco concreto (Pozo, 2003).

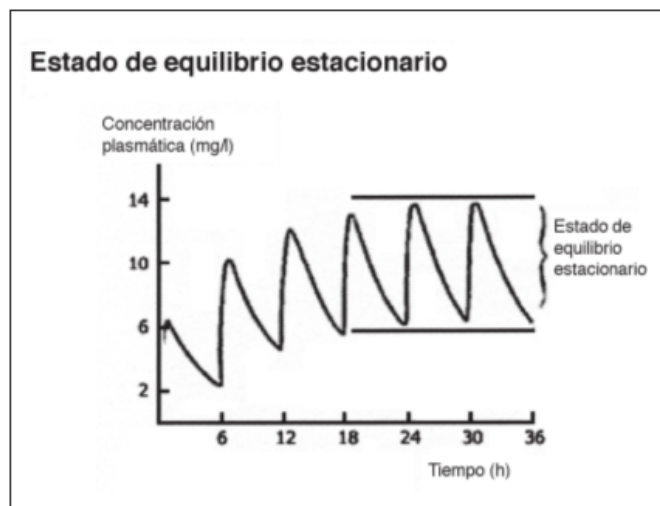



Figura 7: Estado de equilibrio estacionario (Díaz, 2007).

Finalmente las muestras obtenidas serán enviadas al servicio de farmacología clínica y se conservarán en nevera (nunca congelar las muestras de sangre) si va a pasar mucho tiempo entre la extracción y la determinación analítica de la muestra (Díaz, 2007).

SERVICIO DE FARMACIA-FARMACOCINETICA CLINICA


 INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
 Paseo de San Vicente, 58-182
 37007 SALAMANCA

N.º REGISTRO: _____

PACIENTE	(Apellidos y nombre)			Edad _____	PETICIONARIO	Dpto./Servicio: _____	
	POLICLINICAS <input type="checkbox"/> HOSPITALIZADO <input type="checkbox"/> Cama _____			Peso (Kg) _____		Médico: _____	
N.º Historia _____ Sexo: H/M			Talia (cm) _____	Fecha: _____ Firma: _____		Ordinario <input type="checkbox"/> Urgente <input type="checkbox"/>	
					¿Desea corrección posológica? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
DATOS CLINICOS	DIAGNOSTICO _____ Otras Patologías: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> I. Renal <input type="checkbox"/>					I. Hepática <input type="checkbox"/>	
	Motivo del tratamiento: _____					I. Cardíaca <input type="checkbox"/>	
Respuesta al tratamiento: Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/>					Diarrea y/o vómitos <input type="checkbox"/>		
Efectos secundarios: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____							
MOTIVO DE LA PETICION	Sospecha intoxicación o control niveles tóxicos <input type="checkbox"/>			DATOS ANALITICOS	Creatinina sérica (mg %) _____ Aclaramiento Cr (ml/min) _____		
	Sospecha de interacciones <input type="checkbox"/>				Urea (g/dl) _____ K (meq/l) _____		
Inicio tratamiento o control tras cambio dosis <input type="checkbox"/>			Balance de líquidos _____ Albúmina (g/dl) _____				
Sospecha infradosificación <input type="checkbox"/>			Nutrición enteral: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>				
Sospecha incumplimiento <input type="checkbox"/>							
Control periódico <input type="checkbox"/>							
			TIEMPO DE MUESTREO	Fecha y hora de la última dosis: _____			
¿Es cambio de dosis? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				Fecha y hora de extracción: _____			
Dosis anterior: _____			Nombre enfermera responsable: _____				
Desde: _____ Hasta: _____			¿Es perfusión? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Continua? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
Observaciones: _____			Hora inicio perfusión: _____ Hora fin perfusión: _____				
DATOS FARMACOTERAPEUTICOS	MEDICAMENTO	NOMBRE COMERCIAL	VIA	DOSIS (mg) HORARIO DE ADMINISTRACION	¿DESDE EL DIA?	MARGEN TERAPEUTICO	CONCENTRACIONES DETERMINADAS
	Amicacina					Cmax: 20-25 µg/ml Cmin.: 1-4 µg/ml	C _{2h} Cmax Cmin.:
	Carbamacepina					4-12 µg/ml	
	Ciclosporina					100-300 ng/ml (Sangre)	
	Digoxina					0,8-2,0 ng/ml	
	Fenitoína					10-20 µg/ml	
	Fenobarbital					15-40 µg/ml	
	Gentamicina					Cmax: 6-10 µg/ml Cmin.: 0,5-2 µg/ml	C _{2h} Cmax Cmin.:
	Metotrexato					C _{24h} < 10 - 5M C _{48h} < 10 - 4M C _{72h} < 10 - 7M	
	Salicilatos					150-300 µg/ml	
	Tacrolimus					8-15 ng/ml (Sangre)	
	Teofilina					10-20 µg/ml	
	Valprolico					50-120 µg/ml	
Vancomicina					Cmax: 30-40 µg/ml Cmin.: 5-10 µg/ml	C _{2h} Cmax Cmin.:	
TOXICOLOGIA	A. TRICICLICOS					< 300 ng/ml	
	PARACETAMOL					C _{4h} < 150 µg/ml C _{8h} < 75 µg/ml C _{12h} < 40 µg/ml	
	DROGAS ABUSO ORINA	BENZODIACEPINAS COCAINA OPIACEOS	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			< 200 ng/ml < 300 ng/ml < 300 ng/ml	
OTRA MEDICACION ADMINISTRADA							
INFORME FARMACOCINETICO	Parámetros farmacocinéticos estimados: Cl _____, Vd _____, t _{1/2} _____						
	Nombre Farmacéutico		Firma			Fecha	

Mod. 19-482

Figura 8: Ejemplo de impreso de solicitud de monitorización (Calvo y cols., 2002).

El paciente debe de haber alcanzado el estado estacionario (5 vidas medias) para una completa distribución del fármaco, es entonces cuando se determinan los niveles plasmáticos de fármacos (ingestión y excreción constantes) (Figura 7) (Díaz, 2007).

5.3.2 Determinación analítica

Tradicionalmente la cuantificación de los anticuerpos monoclonales en suero se ha realizado mediante inmunoensayos, entre los cuales el ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) tipo sándwich es el más extendido y utilizado (Damen y cols., 2009).

Para realizar este tipo de ELISA, se requieren pocillos de placas de plástico diseñadas para ser leídas en un lector de placas de ELISA, se siembran con un primer anticuerpo anti-fármaco o bien un antígeno. Después de lavar el exceso de anticuerpo se aplica la muestra problema donde se encuentra el fármaco, que será retenido en el pocillo al ser reconocido por el anticuerpo o el antígeno de captura. Después, un segundo lavado elimina el material de la muestra no retenido, y la adición de un segundo anticuerpo anti-fármaco permite detectar el fármaco inmobilizado (amplificación de señal), ya que el anticuerpo anti-fármaco está marcado con un isótopo radiactivo o se encuentra unido a una enzima capaz de generar un cambio de color que puede medirse por espectrofotometría (figura 9) (González, 2010) (Soto y cols., 2015) (Hagman, 2008).

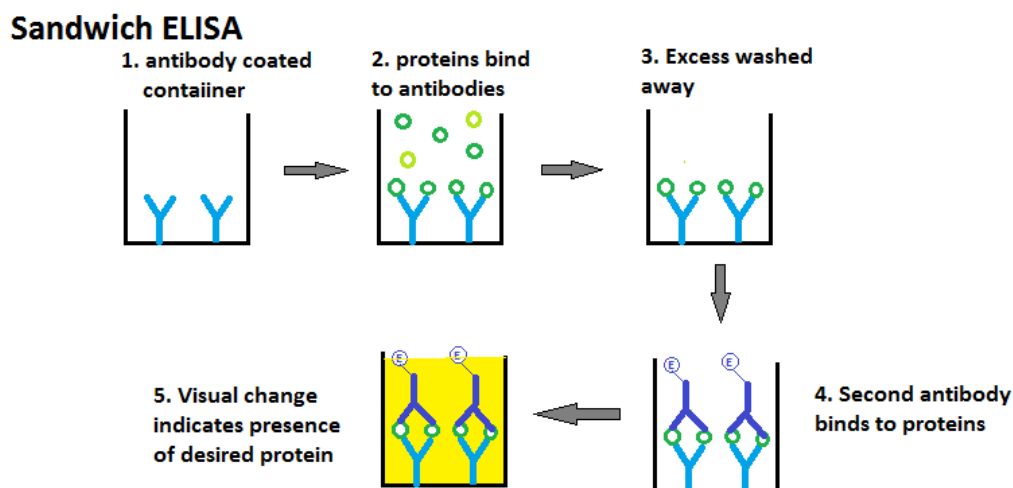


Figura 9: Esquema del test ELISA tipo sandwich (Watanabe y cols., 2013).

Como inconvenientes del test ELISA hay que destacar las dificultades que presenta para la estandarización y reproducibilidad en distintos laboratorios y la consecución de los anticuerpos anti-fármaco no comercializados. Además el ELISA presenta interferencias derivadas de la existencia de uniones no específicas del fármaco y/o los reactivos. Como ventajas el test ELISA es un método económico, rápido y de simple realización.

El método alternativo al ELISA para la cuantificación de anticuerpos monoclonales es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, acrónimo del inglés: high performance liquid chromatography) con detección por espectrometría de masas. La muestra se inyecta en columnas de diferentes materiales que aportan una gran superficie de absorción, y se hace circular por la columna aplicando presión constante, que aumenta el flujo. Las moléculas atraviesan la columna a diferente velocidad según sus características de solubilidad y polaridad. Posteriormente, mediante un detector (espectrometría de masas) unido a un ordenador, se mide el tiempo de retorno, que es característico de cada molécula en las mismas condiciones de presión y temperatura. La identificación se realiza comparando el tiempo de retorno obtenido con estándares internos. La concentración del analito se relaciona con el tamaño del pico de actividad que mide el detector (Díaz, 2007)

Los resultados deben estar disponibles lo más rápidamente posible, preferiblemente en las primeras 24 horas después de la recepción de la muestra, ya que los usos más importantes de la monitorización son el ajuste de las dosis y el diagnóstico de toxicidad, que requieren una rápida toma de decisiones (Pozo, 2003).

5.3.3 Fase postanalítica e interpretación de los resultados:

Para terminar el proceso de monitorización hay que elaborar un informe donde se realiza una interpretación farmacocinética y farmacodinámica del resultado analítico teniendo en cuenta las características del paciente, su enfermedad y su tratamiento, así como las condiciones en que se han extraído las muestras. De acuerdo con ambas, se da una orientación terapéutica sobre los cambios de tratamiento que se consideran necesarios teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento actual y a los tratamientos previos (Pozo, 2003).

Para la interpretación de las concentraciones de fármaco obtenidas en la práctica del MTD es necesario utilizar un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo. Se tendrán en cuenta los métodos individualizados y los métodos bayesianos (tabla 4) que son los que se basan en las concentraciones plasmáticas de los fármacos en suero sanguíneo. Los métodos a priori y los poblacionales están basados en el comportamiento PK/PD de los fármacos en la población se utilizan cuando se desconocen las concentraciones plasmáticas que alcanza el fármaco tras su administración (Domínguez-Gil, 2015).

Tabla 4: Diseño farmacocinético de regímenes posológicos (Calvo y cols., 2002).

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
“A priori”	Valores medios de parámetros cinéticos y características somatométricas de los pacientes. (ej.: peso, superficie, creatinina...)	- Cálculo de Dosis/Intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas - Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población y fármaco concretos	- Nomogramas específicos - Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente en cada paciente a partir de concentraciones séricas.	- Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales	- Programas informáticos

5.3.4 Control de calidad

Asegurar la calidad en el servicio de farmacocinética clínica es muy importante, puesto que sólo así estaremos ofreciendo un servicio de expertos, aumentando el grado de aceptación de nuestras recomendaciones. El control se llevará a cabo en los siguientes aspectos: indicaciones de la monitorización, tiempos de muestreo, técnicas analíticas y en los criterios de utilización de los resultados.

El manual de procedimientos sirve como herramienta para el logro de estos objetivos de calidad, así mismo el personal implicado en la monitorización deberá conocer perfectamente este documento y asumir sus responsabilidades.

El personal del laboratorio conocerá la importancia de los tiempos de muestreo y los objetivos de calidad del ensayo. El médico se informará de los beneficios y limitaciones de la monitorización. Finalmente, el personal de enfermería conocerá las implicaciones de la administración correcta de los fármacos, así como la necesidad de especificar la hora exacta de obtención de la muestra y los tiempos de muestreo más adecuados para cada uno de los fármacos monitorizados.

Otro aspecto de la calidad a controlar es la efectividad y eficiencia de todas las actuaciones llevadas a cabo. La disminución de ingresos derivados de la ineficacia o toxicidad, constituyen claros ejemplos de la eficiencia del servicio de farmacocinética clínica.

Si aseguramos y mantenemos estos niveles de calidad, el paciente percibirá el incremento de la calidad asistencial al estar controlada su enfermedad en ausencia de efectos adversos y reingresos por recurrencia de la enfermedad (González, 1997) (Calvo, 2002).

5.4 Causas de invalidez de la monitorización

Las causas que pueden interferir negativamente en una monitorización son las siguientes:

1. Errores en la recogida de la muestra: Es fundamental que quede claramente recogida la hora de extracción de la muestra de sangre, la hora de la última toma y la fecha de inicio del tratamiento.

2. Errores en la determinación de niveles séricos inducidos por enfermedades: Determinadas patologías interfieren con algunos fármacos o sus metabolitos dando lugar a mediciones falsamente bajas o elevadas.

3. Alteraciones de la unión a proteínas y de la fracción de fármaco activo: No se debe olvidar que el fármaco activo es el fármaco libre.

4. Alteraciones farmacodinámicas: La respuesta al tratamiento está en función no sólo de la concentración del fármaco, sino también de la patología a tratar.

5. Interacciones medicamentosas: Las interacciones farmacocinéticas entre medicamentos administrados simultáneamente pueden alterar la absorción, distribución o eliminación, siendo particularmente importante el desplazamiento de los sitios de UPP, lo que incrementa la fracción libre del fármaco (Calvo, 2002).

5.5 Coste-efectividad de la monitorización

La justificación de nuevos programas es una responsabilidad del jefe del servicio de farmacia. La estrategia más utilizada para cumplir con este fin, es el análisis costo-beneficio que lleva implícito el instaurar un nuevo servicio en el hospital. Este, es un instrumento que sirve para efectuar decisiones analíticas que relacionan los beneficios que dan los servicios para el cuidado del paciente, y los costos económicos que conlleva entregar estos servicios. En otras palabras, el análisis costo-beneficio es un método de expresar los beneficios y los costos del programa en un común denominador: un valor económico. El monitoreo de las concentraciones séricas es un servicio relativamente nuevo y significa un costo adicional para el hospital. Por lo tanto, es de mucha importancia evaluar e investigar el costo-efectividad que significa implantar un servicio de esta naturaleza en el hospital o centro asistencial. En la tabla 5 se resume los principales beneficios que se pueden esperar de la aplicación de la monitorización de los medicamentos por concentraciones séricas que se deben considerar cuando se intenta evaluar la relación costo-beneficio.

Tabla 5: Beneficios de la monitorización de fármacos (González, 1997).

Directos	Indirectos
<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la sobrevida del paciente • Reduce la duración del tratamiento • Mejora el tiempo de recuperación • Reduce el costo de tratamiento • Mejora los síntomas del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación médica • Cumplimiento de tratamiento • Datos farmacocinéticos

Los beneficios pueden ser directos o indirectos. Estos parámetros deberían teóricamente expresarse en dinero ahorrado para obtener el costo-beneficio directo. Los

efectos indirectos son más difíciles de evaluar. Se puede esperar que la implantación de los servicios de farmacocinética clínica redundará en un mejoramiento de los hábitos de prescripción de los médicos. En el paciente, una educación con relación a su terapia mejorará la adhesión al tratamiento con medicamentos, y si la información entregada y los datos del paciente son cuidadosamente obtenidos, se podrá formar una base de datos que sirva para conformar los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Los servicios de farmacocinética clínica tienen también un costo para el paciente y para el hospital. Éstos pueden dividirse en directos e indirectos. Entre los primeros están el costo de la metodología analítica y los del servicio mismo (personal, insumos, etc.). Entre los segundos, los costos que significa obtener la muestra sanguínea y los datos clínicos del paciente. Otros aspectos a considerar serían el aumento en los costos del tratamiento por reacciones adversas al medicamento que se está monitoreando, y el incremento en el período del tratamiento (Calvo y cols., 2002).

6 Conclusiones

La monitorización farmacocinética esta adquiriendo cada vez mayor tendencia en la farmacia hospitalaria, sin embargo aún parece lejos el desarrollo definitivo de este servicio, ya que su uso está muy limitado a unos pocos fármacos.

El monitoreo de las concentraciones séricas de anticuerpos monoclonales mediante inmunoanálisis y métodos cromatográficos es una realidad muy reciente, sin embargo, aún queda mucho por hacer para integrar esta práctica clínica en nuestros hospitales, sería conveniente para ello hacer estudios de coste-efectividad que corroboren el beneficio de la monitorización para estos fármacos, evitando de este modo la falta de eficacia de los tratamientos biológicos en pacientes con enfermedades inflamatorias.

La eficacia del servicio ya está demostrada para los anticuerpos monoclonales, son dos las razones que sustentan su uso, en primer lugar los anticuerpos se han asociado con eventos adversos en aquellos pacientes tratados con infliximab debido a reacciones a la infusión que pueden ser graves y potencialmente mortales para pacientes que han desarrollado anticuerpos anti-infliximab. En segundo lugar el riesgo de eventos tromboembólicos aumenta en pacientes con una reacción inmunogénica frente a productos biológicos.

Además en pacientes con niveles de fármaco por debajo del rango terapéutico, la detección de la formación de anticuerpos podría revelar la razón de estos bajos niveles del fármaco, aunque las mediciones de anticuerpos y las concentraciones de fármaco séricas mínimas no están ampliamente disponibles (en particular para las nuevas terapias biológicas), la evidencia de que estas mediciones son clínicamente relevantes para los pacientes individuales es gradual y constantemente creciente.

Así mismo la monitorización puede ser muy útil para crear un consenso sobre la prescripción de inmunomoduladores concomitantes reduciendo al máximo la inmunogenicidad.

El papel de la industria farmacéutica en este campo es decisivo, aunque ambivalente. Por un lado, la realización de ensayos clínicos en las fases iniciales del desarrollo de un nuevo fármaco puede permitir establecer el riesgo/beneficio asociado a determinados valores de concentración, proporcionando, de este modo, una base mucho más rigurosa de la monitorización que la tradicional metodología de analizar retrospectivamente la relación concentraciones-resultados de tratamiento. Este tipo de ensayos supondrá, además, la temprana utilización de la monitorización en el uso clínico de los nuevos medicamentos y con ello una mayor eficacia y seguridad. En la otra cara de la moneda encontramos que a la industria farmacéutica no le interesa la necesidad de monitorización para los nuevos fármacos, ya que ello incrementará el coste de los tratamientos y, supuestamente, repercutirá negativamente en la prescripción.

Creo que aunque, para el Sistema Nacional de Salud, los fármacos biológicos, supongan gran parte del presupuesto, los cambios realizados tras llevar a cabo un programa de monitorización suponen una optimización de los recursos sanitarios, ya que el ajuste de dosis ha permitido espaciar administraciones de dosis y modificar o suspender tratamientos inefectivo. Los tratamientos con fármacos biológicos forma una parte fundamental de la terapia de enfermedades inmunológicas crónicas y su uso está incrementando en los últimos años, por lo que una optimización de su uso es imprescindible para la sostenibilidad del sistema.

Por todo esto, en mi opinión, ha llegado el momento de iniciar la monitorización terapéutica en pacientes con terapias biológicas, es necesario por tanto continuar con el desarrollo de metodologías tanto para cuantificar las concentraciones de nuevos fármacos de gran potencia y origen biotecnológico como para evaluar los efectos farmacológicos de los mismos.

7 Bibliografía

- Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la Monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(4):230–239.
- Arriola Riestra I, Santos Marino J, Martínez Rodríguez N, Barona Dorado C, Martínez-González J. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico. *Av Odontoestomatol* 2009;25(1):29–34.
- Bai S, Jorga K, Xin Y, Jin D, Zheng Y, Damico-Beyer L, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(1):119–135.
- Bayer WH. Therapeutic drug monitoring. *West J Med* 1986;145(1):524–527 Disponible en. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1307007/pdf/westjmed00158-0094.pdf>.
- Cáceres Guido PA. El inicio de la farmacocinética clínica. *Lat Am J Pharm* 2007;26(3):462–467.
- Calvo M, García M, Martínez J, Fernández M. Farmacia hospitalaria - Tomo I. 1ª ed. Madrid: SEFH; 2002.
- Carreño L, Monteagudo I, López FJ, Ariza A, García A, González C, et al. Experiencia con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria en el Hospital Gregorio Marañón (HGUGM) frente a los resultados del estudio ATTRACT. *Rev Esp Reumatol* 2002;29(3):112–115 Disponible en. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13029545&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=29&ty=29&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=29v29n03a13029545pdf001.pdf.
- Damen C, Schellens J, Beijnen J. Bioanalytical methods for the quantification of therapeutic monoclonal antibodies and their application in clinical pharmacokinetic studies. *Hum Antibodies* 2009;8(1):47–73.
- Díaz Portillo J. Monitorización de fármacos. *Ed Cont Lab Clín* 2007;10(1):41–49.
- Dokoumetzidis A, Macheras P. century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *Int J Pharm* 2006;321(2):1–11 Disponible en. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920290>.
- Domínguez-Gil Hurlé A. Monitorización de fármacos. 1ª ed. Salamanca: Amazon; 2015.

-
- Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(1):83–124.
- García Martínez T, Bellés Medall M, Ferrando Piqueres R, Gallego Iglesias B, Liñana Granell C, Ibáñez Benages E. Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *Rev OFIL* 2014;24(3):139–147 Disponible en. <http://www.revistadelaoofil.org/wp-content/uploads/2014/08/ORG-1-Monitorizacion-farmacocinetica.pdf>.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):726–733 Disponible en. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671306>.
- González Hernández A. Metodología analítica II. Técnicas inmunoquímicas y de biología molecular. In: *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*, 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 33–35.
- González Marín G. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Farmacocinética Clínica 1997;.
- Hagman C, Ricke D, Ewert S, Bek S, Falchetto R, Bitsch F. Absolute quantification of monoclonal antibodies in biofluids by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2008;80(1):1290–1296.
- Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology*. 6ª ed. New York and London: Garland Science; 2004.
- Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(8):493–507.
- Krieckaert C, Bartelds G, Lems W, Wolbink G. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):217 Disponible en. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991013/>.
- Krieckaert C, Lems W. Are we ready for therapeutic drug monitoring of biologic therapeutics? *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):120 Disponible en. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3395>.
- Leveque D, Wisniewski S, Jehl F. Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. *Anticancer Res* 2005;25(1):2327–2344.

-
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Monitorización terapéutica de los fármacos. In: Carcas A, Frías J, editors. *Farmacología básica y clínica*, 18ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p. 1077–1086.
- Mangues M. Monitorización de niveles de fármacos. In: Villa L, editor. *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*, 18ª ed. Madrid: Adis; 2013. p. 14–18.
- Marino Hernández EL, Fernández Lastra C, Modamio Charles P. Desarrollo y tendencias recientes en farmacocinética clínica. *Farm Hosp* 1998;22(4):197–204 Disponible en: <http://www.sefh.es/revistas/vol22/n4/2204197.PDF>.
- Mould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies – mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2007;10(1):84–96.
- Pozo Gómez EM. Recomendaciones en la toma de muestras para Monitorización de niveles plasmáticos de fármacos. *Enferm Docente* 2003;78(1):16–19.
- Puente V, Almendros R, Prada J. Situación actual de la farmacocinética clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Farm Hosp* 2008;32(2):124–34 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-situacion-actual-farmacocinetica-clinica>.
- Ruf P, Kluge M, Jager M, Burges A, Volovat C, Heiss M, et al. Pharmacokinetics, immunogenicity and bioactivity of the therapeutic antibody catumaxomab intraperitoneally administered to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(1):617–625.
- Soto D, Silva C, Andresen V M, Soto N, Wong KY, Andresen M. Monitorización terapéutica de antibióticos. Nuevas metodologías: biosensores. *Rev Med Chile* 2015;143(1):1050–1057.
- Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmac Ther* 1981;12(1):537–562.
- Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(5):548–557.
- Watanabe E, Miyake S, Yogo Y. Review of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) for Analyses of Neonicotinoid Insecticides in Agro-environments. *J Agric Food Chem* 2013;61(51):12459–12472.