

Datos del Participante			Recomendaciones para la medición de niveles plasmáticos de fármacos inmunopresores en el monitoreo de drogas terapéuticas en el laboratorio clínico			Respuesta ISP	
Nombre de la persona que observa u opina	Institución, Organización o Empresa	Correo Electrónico2	Indique el número de línea o líneas correspondiente a su observación u opinión	Indique la observación o sugerencia	Señale su justificación	Respuesta (Se acoge o No se acoge)	Justificación
			Respecto a los puntos 1. Resumen, 2. Alcance, 3. Introducción, ¿Tiene observaciones?				
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	77-81	Reemplazar 77–81 por: "Los inmunosupresores de índice terapéutico estrecho presentan alta variabilidad PK/PD intra e interindividual. Por ello, la monitorización terapéutica (TDM) basada en concentraciones en sangre total (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) y/o plasma (MPA) es un componente clave para la individualización posológica, siempre integrada al contexto clínico."	Corrige matriz analítica y evita una afirmación categórica ("la base") sustituyéndola por un enfoque de integración clínica; alinea con práctica en trasplante	No se acoge	La redacción presentada en el documento cumple con los objetivos propuestos del documento.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	83-86	Reemplazar 83–86 por: "Este documento entrega recomendaciones para el equipo clínico y el laboratorio clínico orientadas a: (i) estandarizar la toma y manejo de muestra, (ii) apoyar la selección/validación del método, (iii) definir requisitos mínimos de aseguramiento de calidad, e (iv) optimizar la interpretación y reporte del resultado."	Hace explícitos los "productos" del documento (lo que debe normalizarse).	Se acoge	
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	92-100	Reemplazar 92–100 por: "Se presentan recomendaciones técnicas para laboratorios que realizan o implementan la determinación de concentraciones de inmunosupresores de uso frecuente en Chile (ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus y MPA), incluyendo consideraciones preanalíticas, analíticas y postanalíticas, y aspectos de control de calidad interno/externo. Este documento no sustituye guías clínicas de inmunosupresión ni define objetivos terapéuticos específicos por tipo de trasplante."	Delimita el alcance y evita expectativas incorrectas (p. ej., que aquí estarán "las metas").	Se acoge parcialmente.	Se mejora lo que estaba redactado y se incluyen algunas sugerencias.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	106-112	Reemplazar 106–112 por: "Según IATDMCT, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) es una disciplina clínica multidisciplinaria orientada a mejorar resultados mediante el ajuste individual de dosis en fármacos donde la evidencia respalda beneficio. Puede basarse en información a priori (clínica, demográfica, farmacogenética/modelos) y/o en mediciones a posteriori de concentraciones en sangre y/o biomarcadores."	Alinea con definición formal y moderniza el enfoque (MIPD/TDM ampliado).	No se acoge	La redacción presentada en el documento cumple con los objetivos propuestos del documento.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	114-119	Reemplazar 114–119 por: "La farmacocinética clínica utiliza concentraciones medidas como biomarcadores de exposición, interpretadas junto a dosis, horario de administración, tiempo exacto de muestreo, formulación, adherencia, comorbilidades y comedición. El resultado adquiere valor clínico cuando se integra en una decisión multidisciplinaria de ajuste posológico y seguimiento."	Fortalece la interpretabilidad (qué datos deben acompañar la muestra/resultado).	No se acoge	La redacción presentada en el documento original es concordantes con nuestros objetivos.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	208-214	Reemplazar 208–214 por: "El TDM permite individualizar la dosis integrando: (i) historia posológica y momento exacto de toma de muestra, (ii) cuantificación analítica, y (iii) interpretación clínica-farmacocinética. Cuando se requiere evaluar con mayor precisión la exposición, el parámetro de referencia es el área bajo la curva concentración–tiempo (AUC). En escenarios de alto riesgo (p. ej., post-trasplante temprano, cambios de formulación, sospecha de no adherencia o interacciones, disfunción orgánica o toxicidad), se recomienda considerar estimación de AUC mediante muestreo limitado y/o modelamiento bayesiano."	Introduce el marco moderno de TDM orientado a exposición; mejora seguridad en escenarios donde CO puede ser insuficiente y habilita estrategias implementables (LSS/Bayes).	Se acoge parcialmente.	Se elimina del texto propuesto lo siguiente: "En escenarios de alto riesgo (p. ej., post-trasplante temprano, cambios de formulación, sospecha de no adherencia o interacciones, disfunción orgánica o toxicidad), se recomienda considerar estimación de AUC mediante muestreo limitado y/o modelamiento bayesiano.", ya que no es una guía clínica y las decisiones las debe tomar el médico especialista.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	215-217	Agregar al final del párrafo (215–217): "La interpretación debe realizarse en un marco multidisciplinario, con participación formal de un farmacéutico clínico/profesional entrenado en TDM, para asegurar coherencia entre exposición, objetivos terapéuticos y seguridad."	Reduce errores post-analíticos; institucionaliza la interpretación experta y mejora trazabilidad/consistencia de decisiones.	Se acoge parcialmente.	Se redacta un nuevo párrafo con la mezcla del que estaba originalmente en el documento y el propuesto.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	250-255	Reemplazo por "Las concentraciones se determinan como fármaco total en la matriz recomendada por el método (habitualmente sangre total para CNI/mTOR; plasma para MPA). Aunque la fracción libre es la farmacológicamente activa, los rangos terapéuticos clínicos se han establecido usando concentraciones totales en matrices estandarizadas."	Problema: "la mayoría... droga total en el plasma (droga libre + unida)" es inconsistente con lo que después se indica (sangre completa) y es inexacto para CNI/mTOR.	Se acoge parcialmente.	Se mejora el párrafo original con la observación propuesta.
			Respecto al punto 4. Desarrollo, ¿Tiene observaciones?				

Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	208-214	Reemplazar 208–214 por: “El TDM permite individualizar la dosis integrando: (i) historia posológica y momento exacto de toma de muestra, (ii) cuantificación analítica, y (iii) interpretación clínica-farmacocinética. Cuando se requiere evaluar con mayor precisión la exposición, el parámetro de referencia es el área bajo la curva concentración–tiempo (AUC). En escenarios de alto riesgo (p. ej., post-trasplante temprano, cambios de formulación, sospecha de no adherencia o interacciones, disfunción orgánica o toxicidad), se recomienda considerar estimación de AUC mediante muestreo limitado y/o modelamiento bayesiano.”	ntroduce el marco moderno de TDM orientado a exposición; mejora seguridad en escenarios donde CO puede ser insuficiente y habilita estrategias implementables (LSS/Bayes).		Observación repetida
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	215-217	Agregar al final del párrafo (215–217): “La interpretación debe realizarse en un marco multidisciplinario, con participación formal de un farmacéutico clínico/profesional entrenado en TDM, para asegurar coherencia entre exposición, objetivos terapéuticos y seguridad.”	Reduce errores post-analíticos; institucionaliza la interpretación experta y mejora trazabilidad/consistencia de decisiones.		Observación repetida
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	250-255	Reemplazo por “Las concentraciones se determinan como fármaco total en la matriz recomendada por el método (habitualmente sangre total para CNI/mTOR; plasma para MPA). Aunque la fracción libre es la farmacológicamente activa, los rangos terapéuticos clínicos se han establecido usando concentraciones totales en matrices estandarizadas.”	Problema: “la mayoría... droga total en el plasma (droga libre + unida)” es inconsistente con lo que después se indica (sangre completa) y es inexacto para CNI/mTOR.		Observación repetida
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	281-282	Sugerencia: agregar “preferentemente en EE para interpretación valle; en situaciones críticas puede requerirse antes, consignando cambios recientes.”	“estado estacionario” es correcto, pero falta una excepción relevante: sospecha de toxicidad, cambios de dosis/interacciones, o fase temprana post-trasplante donde se monitoriza igual.	Se acoge	
Respecto al punto 5. Recomendaciones Generales, ¿Tiene observaciones?							
5.2 Fase examen							
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	516-533	Insertar después de “Metabolización...” (línea 530): “Interacciones relevantes: CsA es susceptible a interacciones que incrementan su exposición. Inhibidores potentes de CYP3A4 y/o P-gp, como antifúngicos azoles (p. ej., voriconazol, posaconazol, itraconazol, fluconazol), pueden aumentar significativamente las concentraciones de CsA. Ante inicio, cambio de dosis o suspensión de azoles, se recomienda ajuste posológico anticipado según protocolo local e incremento de la frecuencia de TDM para reducir riesgo de nefrotoxicidad y otras reacciones adversas.”	Conecta información farmacocinética con seguridad y acción concreta (cuándo intensificar TDM). Reduce eventos adversos prevenibles por interacción y mejora estandarización clínica-laboratorio.	Se acoge	Se agrega el párrafo en el punto mecanismo de acción.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	609-611	Agregar al final de 610–611: “Esta interacción es clínicamente relevante también para ciclosporina A, por lo que el inicio, ajuste o suspensión de antifúngicos azoles requiere monitorización estrecha y eventual ajuste de dosis del inhibidor de calcineurina.”	Corrige una omisión con alto impacto clínico: los azoles inhiben CYP3A4/P-gp y pueden aumentar exposición de CNI (incluida CsA), elevando riesgo de toxicidad si no se intensifica TDM	Se acoge	
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	648-687	Agregar inmediatamente después de 687: “Nota sobre formulaciones y AUC: En tacrolimus, el intervalo del AUC debe corresponder al intervalo posológico. En formulación convencional (liberación inmediata, cada 12 h) se utiliza AUC0–12; en formulaciones de liberación prolongada/una vez al día (p. ej., XL/LP) se utiliza AUC0–24. Los protocolos de muestreo limitado y/o modelos bayesianos deben ser específicos por formulación y su objetivo es estimar el AUC del intervalo completo, no un AUC parcial (p. ej., 0–4 h) como desenlace en sí mismo.”	Evita un error operativo frecuente: aplicar ecuaciones/LSS de tacrolimus BID a formulaciones QD y viceversa. Refuerza el concepto correcto: AUC del intervalo es la medida de exposición de referencia cuando se requiere mayor precisión	Se acoge parcialmente.	Se agregar al final del párrafo original “lo que dependerá del tipo de formulación del fármaco”
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	578-585	Sugerencia: asociar toxicidad a tipo de muestra/momento o reemplazar por “concentraciones por sobre el rango objetivo se asocian a mayor riesgo de toxicidad; interpretar con clínica”.	Problema: presenta rangos por escenario (C0 hematopoyético y C2 hepático) pero el “nivel de toxicidad >350” no especifica si corresponde a C0 o C2; así puede inducir error.	Se acoge parcialmente.	Nivel de toxicidad: dependiente del momento del muestreo (C0 o C2), concentraciones por sobre el rango objetivo se asocian a mayor riesgo de toxicidad y se interpretan con clínica.
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	753-763	Sugerencia: corregir “sirolimus” de forma consistente y revisar vida media pediátrica con fuente actual (o dejarla como “menor que en adultos”).	Problemas: errores ortográficos (“sirolimus”) y dato pediátrico de vida media potencialmente discordante.	Se acoge	
Respecto al punto 7. Principales características de los fármacos inmunopresores y recomendaciones para su monitoreo, ¿Tiene observaciones?							
7.5 Microfenolato							
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	940-948	Reemplazar “toxicidad” por “concentraciones fuera de rango objetivo requieren interpretación clínica” e incorporar recomendación de AUC y/o muestreo limitado cuando esté disponible; además, advertir que distintos métodos (p.ej., IA vs HPLC) pueden diferir.	toxicidad >12 µg/mL” es una simplificación riesgosa; para MPA, el mejor correlato suele ser exposición (AUC) y el valle C0 es menos robusto.	Se acoge parcialmente.	Se elimina el nivel de toxicidad > 12ug/mL y se agrega lo siguiente: “La toxicidad es dosis-dependiente, siendo el rango terapéutico estrecho para prevenir el rechazo de órganos sin causar efectos adversos graves. Es altamente teratogénico, provocando malformaciones fetales y abortos, y aumenta el riesgo de infecciones y ciertos cánceres. Las concentraciones fuera de rango objetivo requieren interpretación clínica.”
¿Tiene otra observación?							
Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	1	Glosario operativo: C0, C2, AUC, LSS, LC-MS/MS, IA, matriz (sangre total vs plasma), LLOQ, CV, sesgo.	(Se evitarán ambigüedades como ABC/AUC y plasma/sangre total).	No se acoge	Se considera que no es necesario hacer un glosario, ya que el documento va a dirigido a profesionales que realizan la determinación de niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores.

Daniel Muñoz Pichuante	Farmacéutico, Hospital Base Valdivia	dfmunozp@gmail.com	1	Checklist de solicitud y de informe:	Solicitud mínima: dosis, hora última dosis, hora toma muestra, tipo de nivel (C0/C2), tipo de trasplante, co-terapia, cambios reciente. Informe mínimo: matriz, método/plataforma, unidades, rango objetivo usado y su dependencia de método, comentario interpretativo estándar.	No se acoge	No se acoge incluir un checklist, pero se incluye dentro de las Recomendaciones generales el punto 5.3 Fase Post examen donde se incluye lo que debe incluir el Informe de resultados.
------------------------	--------------------------------------	--------------------	---	--------------------------------------	---	-------------	--