



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**INDIVIDUALIZACIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA
DE LA VANCOMICINA, MEDIANTE UN MODELO
FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO (PK/PD),
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA E INTERMEDIA.
ESTUDIO RETROSPECTIVO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

OMAR GONZÁLEZ MARCOS

ASESOR:

M. EN F.C. MARÍA EUGENIA ROSALÍA POSADA GALARZA

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Individualización de la terapia farmacológica de la Vancomicina, mediante un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD), en pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva e Intermedia. Estudio retrospectivo.

Que presenta el pasante: Omar González Marcos

Con número de cuenta: 305241715 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de junio de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	MFC. Cecilia Hernández Barba	
1er. SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	M. en C. Jazmín Flores Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HHH/pm

AGRADECIMIENTOS.

Quiero dedicar este trabajo a mis padres, pues es por ellos, por su esfuerzo, lucha y mucho, mucho más, que he logrado cumplir esta meta.

A mi madre, por ser el pilar que formó, guió y cuidó mi camino, porque a ella le debo todo lo que soy, por la incondicionalidad de su ser y por demostrarme que el querer es poder, que la vida está en manos de quien tiene la fe, el coraje y la valentía de vivir sus sueños. ¡Gracias mamá!

A mi padre por hacer que sus sacrificios fueran mis victorias, por ser incondicional, por creer en mi y apoyarme en todas mis decisiones.
¡Gracias!

A mis hermanitas Elvi y Mari, por estar siempre a mi lado, apoyarme y cuidarme, porque juntos hicimos travesuras y juntos recibimos los castigos... sin importar que tan enojados estemos siempre seremos ¡incondicionales!

A todos mis amigos, con quienes compartí grandes momentos y etapas de mi vida, aunque algunos ya no estén tan cerca, siempre existirá un gran recuerdo... Francisco, Hugo, Faustino, Erik, Roko, Elizabeth, Ana, Rosa con quienes vivimos esa cosa llamada adolescencia; a la banda Rouch (Bety, Juan Carlos, Itsel, Marisol, Chikita, Lupe, Miguel, César, Marco, Oscar, Mopet, Belén) porque hicieron de mi paso por el CCH toda una experiencia inolvidable. Y sin duda alguna a todos mis amigos de la FESC; Fer, Windy, Sandra, Gabriel, a los Chacales y en especial a los Q.F.B. FARMA: Leti, Marisol, Karen, Carlos, Alejandro, Juan, Gloria, Giovanna, Alan, Miriam, Raque.

A la M. en F.C. María Eugenia R. Posada y a el M. en F.C. Ricardo Oropeza
por su tiempo, confianza y apoyo incondicional, ¡muchas gracias!

A Dios, por permitirme vivir esta experiencia, porque sin ti nada es posible,
¡GRACIAS!

ÍNDICE.

ÍNDICE.	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIII
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	XV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. GENERALIDADES.....	5
3.1 FARMACIA HOSPITALARIA.....	5
3.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	14
3.2.1 SURGIMIENTO DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	15
3.2.2 RESPONSABILIDADES DEL PROFESIONAL FARMACÉUTICO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.	18
3.2.2.1 Dispensación.....	18
3.2.2.2 Consulta o indicación farmacéutica.....	19
3.2.2.3 Seguimiento farmacoterapéutico.....	20
3.2.2.4 Educación para la salud.....	21
3.2.3 METODOLOGÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA AF.....	21
3.2.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT), METODOLOGÍA DE SEGUIMIENTO. SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO.....	26
3.2.5 PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM) Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM).....	27
3.2.6 ERRORES DE MEDICACIÓN, ORIGEN Y TIPIFICACIÓN.....	29
3.2.7 METODOLOGÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	31
3.2.7.1 Seguimiento prospectivo.....	32
3.2.7.2 Seguimiento retrospectivo.....	32
3.2.7.3 Método Dáder.....	33
3.2.7.4 Método IASER.....	38
3.2.7.5 Método SOAP.....	41
3.2.8 IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	43

3.2.9 SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO.	45
3.3 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.	52
3.3.1 FARMACOCINÉTICA.	52
3.3.1.1 ETAPAS DE LA FARMACOCINÉTICA.	52
3.3.1.1.1 Absorción.	53
3.3.1.1.2 Distribución.	54
3.3.1.1.3 Eliminación.	55
3.3.1.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS.	56
3.3.1.2.1 Modelo Abierto Unicompartimental (MAUC).	58
3.3.1.2.2 Modelo Abierto Bicompartimental (MABC).	64
3.3.2 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.	66
3.3.2.1 Concepto de farmacocinética clínica.	66
3.3.2.2 Funciones de la farmacocinética clínica.	68
3.3.2.3 Metodología de la asistencia clínica.	70
3.3.2.4 Personal.	70
3.3.2.5 Beneficios de la farmacia clínica.	71
3.3.2.6 Factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la farmacocinética.	72
3.3.2.6.1 Factores fisiológicos.	73
Edad.	73
Pediatria.	74
Geriatría.	76
Peso.	77
Obesidad.	77
Desnutrición y bajo peso.	79
Embarazo.	80
Lactancia.	81
Factores genéticos.	83
Género.	84
3.3.2.6.2 Factores patológicos.	85
Insuficiencia hepática.	85
Insuficiencia cardiaca.	86
Insuficiencia renal.	87

Otras patologías.....	88
3.3.2.6.3 Factores Clínicos.....	89
3.3.2.7 PERSPECTIVAS FUTURAS EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.....	90
3.4 FARMACODINAMIA.....	92
3.4.1 MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.....	92
3.4.2 CÓMO SE MIDE EL EFECTO FARMACOLÓGICO.....	94
3.4.2.1 Curvas dosis-respuesta.....	94
3.4.2.2 Curva de concentración-porcentaje o de concentración de todo o nada.....	99
3.4.2.3 Gráfico de lineweaver-burk.....	100
3.4.3 VARIABILIDAD BIOLÓGICA.....	100
3.4.4 CURSO TEMPORAL DE LOS EFECTOS.....	101
3.5 MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	102
3.5.1 CONCEPTO DE MONITORIZACIÓN.....	103
3.5.2 NECESIDAD DE MONITORIZAR FÁRMACOS.....	105
3.5.3 REQUISITOS DE UN FÁRMACO PARA SER MONITORIZADO.....	107
a) Fármacos con un margen terapéutico estrecho.....	108
b) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia y/o toxicidad.....	108
c) Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.....	109
d) Existencia de una relación concentración-respuesta.....	109
e) Existencia de amplia variabilidad interindividual entre la dosis y la concentración plasmática o el efecto.....	110
f) Fármacos que no se metabolizan a metabolitos activos.....	110
3.5.4 CONCEPTO DE MARGEN TERAPÉUTICO.....	112
3.5.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES A LOS CUALES SE LES DEBE HACER MEDICIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FÁRMACOS.....	113
3.5.6 INDICACIONES GENERALES DE LA MONITORIZACIÓN.....	114
3.5.7 BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA MONITORIZACIÓN.....	116
3.5.8 MÉTODOS DE EVALUACIÓN EN LA MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS.....	119
3.5.8.1 Metodología de la monitorización.....	119
3.5.8.2 Información necesaria para la correcta interpretación de las concentraciones plasmáticas de fármacos.....	119
3.5.8.3 Tiempos de muestreo.....	122

3.5.8.4 Interpretación analítica.....	124
3.5.8.5 Interpretación farmacocinética.....	126
3.5.8.6 Métodos de ajuste de datos.	129
3.5.8.6.1 Programas informáticos.....	132
3.5.8.7 Errores en la interpretación de resultados	133
3.6 MODELOS FARMACOCINÉTICOS – FARMACODINÁMICOS (PK/PD) APLICADOS AL USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS.	135
3.6.1 RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA.	136
3.6.1.1 Objetivos de la respuesta farmacológica.....	137
3.6.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS Y RESPUESTA FARMACOLÓGICA.	137
3.6.3 PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN.....	140
3.6.4 IMPORTANCIA DE LA ELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO Y LA DOSIS APROPIADA.....	140
3.6.5 PRINCIPIOS DEL MODELADO PK/PD.....	143
3.6.5.1 Índices de eficacia que mejor se correlacionan con la respuesta.	145
3.6.5.1.1 Descripción de los índices PK/PD relacionados con eficacia terapéutica.	150
3.6.5.2 Métodos de dosificación basados en criterios PK/PD.	154
3.6.5.3 Limitaciones prácticas para la aplicación de los conceptos PK/PD.	155
3.6.5.4 Del laboratorio a la clínica: evidencias, aplicaciones y limitaciones de los parámetros PK/PD en la práctica real.	158
3.6.5.5 Evidencias observacionales, estudios de intervención y ensayos clínicos.....	159
3.6.5.6 Simulación de Montecarlo.	161
3.6.5.7 Optimización de la terapia antibacteriana mediante un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD): predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo.	165
3.6.6 APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS MODELOS PK/PD.....	172
3.7 VANCOMICINA.....	173
3.7.1 ORIGEN Y ESTRUCTURA QUÍMICA.....	173
3.7.2 MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA BACTERIANA.....	174
3.7.3 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.....	175
3.7.4 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS.	176
3.7.5 FACTORES FISIOPATOLÓGICOS QUE ALTERAN LA DISPOSICIÓN DE LA VANCOMICINA.....	180
3.7.6 REACCIONES ADVERSAS.	182
3.7.7 DOSIFICACIÓN.....	185

3.7.8 MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA.....	186
4. METODOLOGÍA.....	188
5. RESULTADOS.....	191
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	209
7. CONCLUSIONES.....	237
8. REFERENCIAS.....	239

LISTA DE ABREVIATURAS.

[A]	Concentración de fármaco
Aa	Cantidad en el sitio de absorción
Ac	Cantidad dentro del organismo
AT	Atención Farmacéutica
CFT	Comité de Farmacia y Terapéutica
Cl	Depuración
C _{max}	Concentración máxima
CMB	Concentración Mínima Bactericida
CMB	Concentración Mínima bactericida
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
C _p	Concentración plasmática
D	Dosis (cantidad administrada)
DE ₅₀	Dosis o concentración efectiva media
DGCES	Dirección General de Calidad y Educación en Salud
DGPLaDeS	Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud
DL ₅₀	Dosis letal media
e	Eficacia
Ea	Efecto causado por una concentración determinada del fármaco
EM	Errores de Medicación
Emáx	Efecto máximo
ES	Estado de Situación
f	Vinculado con los fenómenos de transducción que siguen a la activación del receptor
F	Fracción absorbible
GF	Gravedad Final
GFT	Guía Farmacoterapéutica
GI	Gravedad Inicial
GPC	Guías de Práctica Clínica
K _a	Constante de absorción
Ka	Constante de absorción
Kb	Constante de biotransformación
K _D	Constante de disociación en equilibrio
Ke	Constante de eliminación global
Kh	Constante de excreción hepática
Ki	Constante de excreción de otras formas de eliminación
Kr	Constante de excreción renal
MFT	Morbilidad Farmacoterapéutica
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
PRM	Problemas Relacionados con los Medicamentos
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa

RNM	Resultados Negativos Asociados a la Medicación
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
$t_{1/2a}$	Semivida de absorción
t_{max}	Tiempo en que se alcanza la C_{max}
Vd	Volumen de distribución aparente
X	Cantidad de fármaco

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Esquema general del proceso de Atención Farmacéutica	25
Figura 2. Fuentes de EM y procesos multidisciplinares para su prevención y/o resolución.....	30
Figura 3. Diagrama de flujo de proceso del Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico..	35
Figura 4. Ficha del paciente o historia de melificación	36
Figura 5. Diagrama de flujo de la fase de evaluación	37
Figura 6. Algoritmo laser para la identificación de pacientes con PRM y su prevención o resolución	40
Figura 7. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización	46
Figura 8. Evolución del paciente con respecto a la evolución del paciente tratado con DFH.....	50
Figura 9. Mecanismo de la interacción farmacológica entre DFH y ácido fólico.....	51
Figura 10. Representación de las concentraciones plasmáticas tras la administración oral en las cuales se señalan los procesos dominantes en cada porción de la curva.....	53
Figura 11. Modelos compartimentales.	57
Figura 12. Modelo Esquemático del MAUC de una administración inmediata (intravenosa) y de una administración mediata (oral, sublingual, rectal, intramuscular, subcutánea).....	58
Figura 13. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa en el MAUC.....	60
Figura 14. Representación grafica del MAUC _{EXTRAVENOSO}	61
Figura 15. Estimación de los parámetros farmacocinéticos t _{max} (tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima) y C _{max} (valor que alcanza la concentración)	63
Figura 16. Modelo Esquemático del MUAC de una administración endovenosa y extravasal.	64
Figura 17. Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución bicompartimental.....	65
Figura 18. Administración de una dosis única por vía extravascular	65
Figura 19. Papel de la Farmacocinética Clínica en el diseño y control de la posología	68
Figura 20. Modelo farmacocinético	83
Figura 21. Curvas teóricas dosis-respuesta en las que el efecto se representa como porcentaje de la respuesta máxima	95
Figura 22. Parámetros que se pueden obtener de una curva dosis-respuesta.....	96
Figura 23. Obtención de la DL ₅₀ y DE ₅₀	98
Figura 24. Curva de concentración-porcentaje o de concentración de todo o nada	99
Figura 25. Gráfico de Lineweaver-Burk.....	100
Figura 26. Curva de concentración-efecto: variabilidad	101
Figura 27. Representación esquematizada del concepto de monitorización de concentraciones sérica de fármacos	103
Figura 28. Algoritmo para determinar si la monitorización de las concentraciones plasmáticas de un fármaco pueden ser una guía terapéutica	111
Figura 29. Representación del margen terapéutico	112

Figura 30. Esquema general de interpretación farmacocinética y utilización de concentraciones séricas en monitorización.....	129
Figura 31. Esquema de la utilización correcta de la monitorización	133
Figura 32. Principios del modelado PK/PD de fármacos antihipertensivos	143
Figura 33. Parámetros farmacodinámicos de los antibióticos	149
Figura 34. Esquema ilustrativo de la simulación de Montecarlo.....	156
Figura 35. Relación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo	162
Figura 36. Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de infección por SARM	163
Figura 37. Probabilidad de alcanzar distintos valores de (ABC/CMI) _{24h} cuando se administran 500 mg/24 horas de levofloxacino a pacientes con distintas características.	170
Figura 38. Probabilidad de alcanzar distintos valores de (ABC/CMI) _{24h} cuando se administran 750 mg/24 horas o 250 mg/24 horas a un paciente tipo A o B.	170
Figura 39. Estructura de la vancomicina	173
Figura 40. Mecanismo de acción de la vancomicina.....	174

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación	28
Tabla 2. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) según el Tercer Consenso de Granada.	29
Tabla 3. Procesos que conforman el Método laser	39
Tabla 4. Notas SOAP del PRM en un paciente	42
Tabla 5. Notas SOAP del PRM en un paciente con interacción farmacológica.	47
Tabla 6. Factores que afectan la absorción oral de medicamentos en el recién nacido	75
Tabla 7. Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos.....	75
Tabla 8. Alteraciones hepáticas que modifican la farmacocinética de los fármacos.	85
Tabla 9. Mecanismos generales de Acción de los fármacos.	93
Tabla 10. Criterios que justifican la monitorización.....	105
Tabla 11. Fármacos monitorizados	106
Tabla 12. Paciente que requieren monitorización de fármacos.....	114
Tabla 13. Pacientes en los que se recomienda la monitorización	116
Tabla 14. Beneficios directos e indirectos de la monitorización	117
Tabla 15. Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos.....	120
Tabla 16. Modelos farmacocinéticos utilizados en la farmacocinética clínica.....	127
Tabla 17. Métodos de ajuste de datos farmacocinéticos	129
Tabla 18. Principales parámetros farmacocinéticos	146
Tabla 19. Índices farmacodinámicos asociados a eficacia terapéutica y efecto postantibiótico ...	153

Tabla 20. Distribución de valores de CMI de SARM, expresada como porcentaje de cepas frente a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina en cuatro países europeos.....	164
Tabla 21. Valores de fracción de respuesta acumulada (CFR) de los cuatro antibióticos estudiados por régimen posológico y por cada país	164
Tabla 22. Características y parámetros estimados en los supuestos casos considerados.	169
Tabla 23. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Bactericida (CMB) de vancomicina frente a microorganismos susceptibles	176
Tabla 24. Características farmacocinéticas de la vancomicina.....	179
Tabla 25. Factores fisiopatológicos que alteran la disposición de la vancomicina.....	180
Tabla 26. Factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad.....	184
Tabla 27. Dosificación de la vancomicina.....	185
Tabla 28. Criterios para la monitorización de vancomicina.	187
Tabla 29. Selección de pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital privado, que utilizaron vancomicina por vía intravenosa como parte de su tratamiento farmacológico en el periodo julio-diciembre de 2012, datos generales.....	191
Tabla 30. Dosis y niveles séricos de vancomicina de los pacientes seleccionados de la unidad de terapia intensiva e intermedia.	199
Tabla 31. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina calculados para la población seleccionada del periodo julio – diciembre 2012 de la unidad de terapia intensiva e intermedia.....	200
Tabla 32. Parámetro PK/PD $ABC_0 - 24h/MIC$ (mg·h/L) para diferentes valores de MIC de vancomicina.....	202
Tabla 33. Pacientes con niveles séricos de vancomicina medidos y depuración de creatina, en base a días de hospitalización.	205
Tabla 34. Comparación de la C_{minss} (mg/L) estimada con el valor de la concentración de vancomicina medido.....	208
Tabla 35. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina del paciente 10 y su relación con la función renal.....	214
Tabla 36. Pacientes que presentaron una alteración en el tiempo de vida media de vancomicina $t_{1/2}$	215
Tabla 37. Parámetro PK/PD $ABC_0 - 24h/MIC$ (mg·h/L) para pacientes con una dosis de vancomicina de 1 g cada 12 horas.	226
Tabla 38. Dosis recomendada de vancomicina (mg) al día, para obtener $ABC_0 - 24h/MIC$ igual a 400 mg·h/L.....	228
Tabla 39. Dosis de vancomicina (mg) al día recomendada, considerando una MIC igual a 1.5 mg/L y un $ABC_0 - 24h/MIC$ igual a 400 mg·h/L.....	229
Tabla 40. Ajuste de dosis de vancomicina para una MIC igual a 1.5 mg/L y un $ABC_0 - 24h/MIC$ igual a 400 mg·h/L.....	233
Tabla 41. Comparación de la C_{minss} (mg/L) estimada con el valor de la concentración de vancomicina medido.....	233

ÍNDICE DE GRÁFICAS.

Gráfica 1. Edad (años) de pacientes seleccionados de la unidad de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre de 2012.....	209
Gráfica 2. Tiempo de vida media de vancomicina $t_{1/2}$ (h) de los pacientes de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre 2012. Las líneas remarcadas en negro son el rango de $t_{1/2}$ reportado para pacientes con función renal normal.....	223
Gráfica 3. Constante de eliminación de vancomicina K_{el} (h^{-1}), de los pacientes de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre 2012.....	224
Gráfica 4. Porcentaje de MIC (mg/L) que cubre con un $ABC_{0-24}/MIC > 400$	225

1. INTRODUCCIÓN.

La Farmacia Hospitalaria surge a partir de la necesidad de ofrecer una medicación más segura a los pacientes, donde se garantice que esta sea recibida de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado y al menor coste posible (Jiménez Torres y Climente Martí, 2005); y está definida según Núñez Pérez (2009) como aquella especialidad de la farmacia, que provee de servicios farmacéuticos a los pacientes; es decir consiste en la evaluación, selección, almacenaje, control, información y utilización de medicamentos en hospitales y en la comunidad. Es precisamente en la individualización, donde la farmacocinética y la farmacocinética clínica son una herramienta útil para lograr dicho objetivo, la primera se encarga de estudiar el transcurso de los fármacos a través de un organismo, así como los factores que lo alteran (Arias, 1999), mientras que la segunda su principal objetivo es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos (Calvo, García, Martínez, Y Fernández, 2002). Estos estudios se basan en la creación de modelos que permitan describir física y matemáticamente el transcurso de los fármacos, tales como los Modelos Abiertos de Uno, Dos y Tres Compartimentos; además de otros como los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD), los cuales son de amplia aplicación para la individualización de tratamientos farmacológicos.

Los modelos PK-PD crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética (PK), y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). El enlace se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros como la concentración efectiva que produce el 50% de la respuesta máxima (CE50) y el efecto máximo (Emax) (Hocht, Mayer, Opezzo, Bertera y Taira, 2008). Este tipo de modelos puede mejorar perceptiblemente la terapia farmacológica con el establecimiento del fármaco óptimo y el régimen de dosificación adecuado en cada paciente, además

contribuye para estudiar las fuentes de la variabilidad de la respuesta a esos agentes terapéuticos.

Por ende, resulta importante establecer un modelo PK-PD aplicable para el antimicrobiano vancomicina, ya que como mencionan DeRyke & Alexander (2009), este glucopéptido obtenido del *Streptomyces orientalis*, ha cobrado importancia en la terapéutica antiinfecciosa de la última década, debido al incremento en la aparición de *Staphylococcus aureus* resistentes a cloxacilina. Además de la alta incidencia de infecciones estafilocócicas poco sensibles a otros grupos de antibióticos. Este antibiótico cuyo mecanismo de acción es alterar la permeabilidad de la membrana celular e inhibir la síntesis de ARN; cuenta con una elevada toxicidad.

Las variaciones observadas en la farmacocinética de la vancomicina cuando se administra a niños, especialmente prematuros, o a ancianos y las modificaciones halladas en la insuficiencia renal, debido a que el 90% de la vancomicina se excreta por filtración glomerular, obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión, donde los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-10 $\mu\text{g/ml}$ en el mínimo y 25-40 $\mu\text{g/ml}$ en el máximo, siendo tóxicas las concentraciones $>50 \mu\text{g/ml}$ (Flórez, 2003).

Ante esto la aplicación de un modelo PK/PD en la individualización de la dosificación de la vancomicina, resulta imprescindible, ya que se ha demostrado claramente que los valores de la vancomicina, determinados bajo la relación del Área Bajo la Curva/Concentración Mínima Inhibitoria (ABC/MIC), pueden establecer la dosificación de la terapia antibacteriana, dando un éxito clínico siete veces más probable.

2. OBJETIVOS.

GENERAL.

Aplicar un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) del antibacteriano vancomicina, mediante el uso y la relación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, con la finalidad de obtener un procedimiento que permita individualizar la terapia farmacológica de dicho antimicrobiano en pacientes de la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital.

ESPECÍFICOS.

Emplear la farmacocinética y farmacodinamia de la vancomicina, mediante la relación de parámetros tales como la depuración, el área bajo la curva, la constante de eliminación, el tiempo de vida media y la concentración mínima inhibitoria, para la individualización de la terapia farmacológica del antibacteriano.

Obtener un procedimiento posológico que permita individualizar la terapia farmacológica de la vancomicina en pacientes de la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital.

Determinar los factores que pueden alterar la farmacocinética de la vancomicina, mediante el análisis de los parámetros farmacocinéticos, las características individuales de cada paciente y la medicación concomitante, con la finalidad de establecer un seguimiento y monitoreo acorde a las necesidades de cada paciente.

Hacer una revisión bibliográfica sobre los Modelos Farmacocinéticos-Farmacodinámicos (PK/PD) de los antimicorbianos, mediante la recaudación de información en diversa fuentes, para la actualización de este tema hasta el año 2013.

3. GENERALIDADES.

3.1 FARMACIA HOSPITALARIA.

La Farmacia Hospitalaria surge a partir de la necesidad de ofrecer una medicación más segura a los pacientes, donde se garantice que esta sea recibida de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado y al menor coste posible (Jiménez Torres y Climente Martí, 2005); y está definida según Núñez Pérez (2009) como aquella especialidad de la farmacia, que provee de servicios farmacéuticos a los pacientes; es decir consiste en la evaluación, selección, almacenaje, control, información y utilización de medicamentos en hospitales y en la comunidad. Otra definición propuesta por la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria establece la Farmacia Hospitalaria en los siguientes términos: es una especialización farmacéutica que se ocupa de servir a la población en sus necesidades farmacéuticas, a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y costo-efectiva de los medicamentos y productos sanitarios, en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y en su ámbito de influencia (Giráldez, y Aldaz, 2002). Dicho concepto ha sido resultado de la evolución de una profesión, ya que en un inicio los farmacéuticos estaban orientados a la elaboración de los medicamentos, los cuales dieron un salto hacia el control de sus efectos sobre los pacientes. De este modo surgió primero el concepto de Farmacia Clínica (parte de la farmacia que trata del cuidado del enfermo con particular énfasis en la terapia con fármacos, sus efectos adversos e interacciones indeseables) en 1960 y, en 1990, el de atención farmacéutica (provisión de cuidados integrales relacionados con la medicación con el propósito de alcanzar resultados que mejoren la calidad de vida del paciente) (Peretta, 2005).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) preocupada por el uso irracional de los medicamentos, la falta de accesibilidad de la mayoría de la población a medicamentos de calidad, eficaces, seguros y aun precio accesible (como por ejemplo los genéricos), la debilidad de los sistemas de salud para detectar y prevenir la fabricación, importación,

exportación y venta de medicamentos y demás insumos para la salud falsificados, robados o de contrabando y la falta de información objetiva, útil, clara, precisa y documentada sobre el uso correcto y racional de los medicamentos a la sociedad en general y al paciente en particular, estableció “Las bases para el Desarrollo y Aprovechamiento Sanitario de la Farmacia Hospitalaria” (1987) y redefinió “El papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud” (1988 y 1993) (México. Secretaría de Salud, 2010).

El primer documento contiene las bases estructurales, organizativas y de funcionamiento de las farmacias hospitalarias. Describe las funciones básicas relacionadas con la adquisición, elaboración, control, almacenamiento y conservación de medicamentos; su distribución y control de consumo; educación sanitaria sobre medicamentos; estudios sobre utilización de medicamentos; control de tratamientos; colaboración en los programas de nutrición y dietética; participación en el diseño de protocolos institucionales en los aspectos de tratamiento; participación en los programas de farmacovigilancia en el hospital; farmacocinética clínica y aspectos relacionados con la adaptación y aplicación de la experiencia de la farmacia hospitalaria a la asistencia primaria. Mientras que en el segundo documento examinan las responsabilidades del farmacéutico en relación con las necesidades asistenciales del paciente y de la comunidad, es decir, el concepto de atención farmacéutica, así como también los factores que influyen en la prestación de asistencia sanitaria, el uso racional de los medicamentos y el desarrollo de la atención farmacéutica; además deja en claro la misión de la práctica farmacéutica (suministrar medicamentos y otros productos y servicios para el cuidado de la salud, y ayudar a la gente y a la sociedad para emplearlos de la mejor manera posible) (Oficina Regional de La Organización Mundial de la Salud, 1993).

Retomando la historia sobre el surgimiento de la farmacia hospitalaria, es importante recalcar, como lo menciona Peretta, 2005, el desarrollo de la farmacia es inseparable de la historia de la civilización ya que satisface una necesidad básica de las sociedades humanas. Los libros de historia de la medicina y de antropología registran que, desde los inicios de la civilización, se emplearon remedios para el tratamiento de los enfermos. A principios del siglo XX y hasta la Primera Guerra Mundial (1914-1918), las farmacias mantuvieron el reino de la elaboración de los medicamentos recetado por los

médicos. Las fórmulas magistrales insumían el 90 % del trabajo del farmacéutico en su laboratorio farmacéutico, mientras que el resto incluía la dispensación de especialidades medicinales provistas por la industria. Después de la Primera Guerra Mundial comenzó a producirse una profunda transformación en la fabricación de drogas y medicamentos, la que se aceleró aun más después de la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y que continúa hasta la actualidad. La producción industrial de medicamentos, asociada con un aumento revolucionario en su efectividad farmacológica, hizo que aumentara la producción de las especialidades medicinales dispensadas a expensas de una correlativa disminución de las formulas magistrales.

Rápidamente se planteó la crisis de la receta magistral, pues el médico recetaba cada vez más productos de marcas registradas producidos por la industria que en la actualidad, constituyen casi la totalidad de los usados. Es justo mencionar que los nuevos remedios ya no eran simples paliativos sino que curaban o prevenían las enfermedades o, por lo menos las aliviaban con gran efectividad, disminuyendo drásticamente el número de afecciones que se consideraban incurables. El incremento progresivo de la farmacia industrial a expensas del papel técnico de la farmacia tradicional u oficial disminuyó la actividad elaboradora del farmacéutico, convirtiéndolo en un mero intermediario entre el laboratorio y el paciente. La crisis de identidad del farmacéutico, marcada tanto por su desaprovechada formación y pericia, como por su escaso reconocimiento social preocupó a los líderes y pensadores de la farmacia de los Estados Unidos, quienes desarrollaron conceptualmente un nuevo papel para este universitario, que estaba siendo considerado por algunos como un vendedor costoso y un profesional frustrado, con gran devaluación social y científica (Peretta, 2005).

Fue así que, por iniciativa de los farmacéuticos hospitalarios se propuso orientar la actividad del farmacéutico desde la elaboración de los medicamentos hacia el control de sus efectos en los pacientes. De ese modo surgió el concepto de Farmacia Clínica. Esta nueva área aunque fue muy provechosa y permitió el despegue inicial de la farmacia hacia un destino más profesional, su aplicación se reducía al ámbito hospitalario, se entendió que limitar al farmacéutico a funciones informativas y de asesoramiento, realizadas exclusivamente en el ámbito hospitalario, no permitiría explotar el máximo beneficio de los

servicios farmacéuticos dirigidos al público ni lograr un lugar de prestigio para el farmacéutico junto al médico y los otros profesionales de la salud. Posteriormente como consecuencia del éxito de la Farmacia Clínica, nació la atención farmacéutica; un concepto más amplio y evolucionario. Este concepto extendió a la atención ambulatoria del paciente, es decir a la farmacia comunitaria u oficial, ha determinado nuevas misiones y funciones para la farmacia, así como nuevos papeles y responsabilidades profesionales para el farmacéutico; orientado al cuidado y al asesoramiento de la población en todos los aspectos relacionados con el uso de los medicamentos (Peretta, 2005).

Mientras que en México la historia de la farmacia se remonta hasta la farmacia tradicional, en donde el personaje encargado de la elaboración de los medicamentos era el boticario, para el cual estos no eran más que las formulas magistrales que había aprendido como un oficio, en el cual el uso de plantas era una parte importante, pero con el paso del tiempo, ya para el siglo XIX, se exigía que el ejercicio de la Farmacia se encontrara en manos de personal calificado, es decir profesionales que contara con un título legal. No obstante en 1898 el Código Sanitario, fue reformando desprofesionalizando el ejercicio de la Farmacia, que hizo reformas que permitían a cualquier ciudadano, aún sin tener estudios profesionales, adquirir una farmacia. Como resultado de la reforma, proliferaron las boticas en manos de gente sin la preparación adecuada, quienes despachaban erróneamente los medicamentos solicitados o vendían preparaciones deficientes y de dudosa calidad, provocando con ello varios accidentes. La gente confundió a los dependientes con los verdaderos farmacéuticos. Así las farmacias se convirtieron en establecimientos donde la presencia del farmacéutico era tan indispensable como inútil (México. Secretaría de Salud, 2010). Aunado a esto, con la introducción de medicamentos de patente así como sus estrategias publicitarias, hicieron decaer este oficio y con ello la farmacia tradicional.

Todos los factores se conjuntaron e hicieron decaer a la Farmacia tradicional en nuestro país. Era evidente, la práctica profesional del farmacéutico estaba en crisis. La actividad farmacéutica en las farmacias quedó en manos de comerciantes, la labor profesional del farmacéutico se redujo a la elaboración de fórmulas magistrales y a la venta de las mismas. Con la irrupción de las medicinas de patente la actividad clásica del

farmacéutico desapareció en un proceso lógico y normal (México. Secretaría de Salud, 2010).

En 1955 la Ciudad de México crecía, la población de la capital iba en aumento. Paralelo a la expansión urbana y demográfica, la demanda por los servicios de salud, también se incrementó. La gente consumía medicinas de patente, ya sea por automedicación o recetadas por el médico. Las antiguas boticas o droguerías casi habían desaparecido y dieron paso a las modernas farmacias, atendidas en su mayoría por personal sin estudios profesionales en Farmacia. En las últimas décadas del siglo XX la presencia del farmacéutico fue nula en las farmacias, sólo figuraba como responsable en aquellos establecimientos que venden medicamentos controlados y en algunas farmacias que intentaron recuperar el papel del farmacéutico dentro del esquema de dispensación de los medicamentos (México. Secretaría de Salud, 2010).

En el inicio del siglo XXI, la situación de las farmacias continúa con pequeños cambios; surgen cadenas de farmacias en donde la presencia del Profesional Farmacéutico durante toda la jornada ha enriquecido y profesionalizado la dispensación de medicamentos. Paradójicamente, esto mismo ha traído como consecuencia la desaparición o cierre de las pequeñas farmacias de la esquina del barrio. Por otra parte, en los últimos años grupos académicos interesados en el desarrollo de la Farmacia han creado e impulsado en diversa instituciones de educación superior del país la carrera universitaria de Farmacia, con el objetivo de rescatar el perfil profesional del auténtico farmacéutico, cuyo ejercicio profesional incidirá en el campo de la Farmacia comunitaria y hospitalaria (México. Secretaría de Salud, 2010).

Con la creación de nuevos y diversos medicamentos que se incorporan día con día al arsenal terapéutico para combatir las enfermedades que aquejan al ser humano, es necesario que el Profesional Farmacéutico recupere su papel protagónico en los establecimientos que distribuyen todo tipo de medicamentos y demás insumos para la salud. Su preparación profesional al frente de estos establecimientos garantizará un adecuado y eficaz control, almacenamiento, manejo y distribución de medicamentos, al mismo tiempo que brindará información veraz y confiable tanto al médico como al paciente cuando se lo requiera. La presencia del farmacéutico en las farmacias debe ser necesaria

para recuperar la función original de estos establecimientos y constituirse en verdadero profesional de la salud, capaz de evitar tragedias, previniendo interacciones medicamentosas, efectos adversos de los medicamentos, administración equivocada de los mismos (México. Secretaría de Salud, 2010), es decir disminuir la presencia de Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM) de los cuales según Pérez Menéndez-Conde, (2010) un 88% son evitables o prevenibles.

En México, el uso de medicamentos en el ámbito hospitalario representa una gran oportunidad para los directivos en los hospitales del Sector Salud y privados, ya que actualmente se cuenta con diversas alternativas para mejorar notablemente los procesos asociados a su utilización, tanto desde el punto de vista terapéutico, como desde el punto de vista de gestión e integración de sistemas de salud eficientes y sustentables. Hasta ahora, la mayor parte de los esfuerzos realizados para garantizar el acceso a los medicamentos se han dirigido a bajar los costos de adquisición y mejorar los sistemas de distribución, sin embargo, ha quedado de lado un aspecto que tiene un impacto desde el punto de vista clínico, el hecho de que los medicamentos son estratégicos para la atención de los problemas de salud de los pacientes. Esto representa un cambio y se vislumbra un largo y arduo camino hacia la modificación de la farmacia hospitalaria actual, hasta la creación e integración funcional de estructuras organizacionales destinadas a implementar y optimizar los procesos inherentes a la actividad farmacéutica hospitalaria, y promover la profesionalización de estas farmacias (México. Secretaría de Salud, 2010).

Desde el año 2003, la Secretaría de Salud ha realizado diversos esfuerzos para atender la demanda de la población relativa al surtimiento completo de medicamentos, por lo que se desarrollaron diversos proyectos para mejorar la prescripción, tanto a nivel ambulatorio como en hospitalización. Para el caso del ámbito hospitalario se detectó la oportunidad de mejorar, en forma integral, el manejo y conservación de los medicamentos, su adquisición y su dispensación hacia el nivel hospitalario, con un enfoque técnico, científico y profesional específico, por lo que en 2006, la Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud (DGPlaDeS) diseñó un Modelo de Gestión de Farmacia Clínica para los Hospitales Regionales de Alta Especialidad. Durante la presente administración, DGPlaDeS en coordinación con la Dirección General de Calidad y Educación en Salud

(DGCES) iniciaron las acciones para definir el futuro de la farmacia hospitalaria en México, dando como resultado la propuesta por parte del grupo de expertos por redefinir el documento emitido por DGPlaDeS en 2006, y adaptarlo al contexto nacional en México. En julio y septiembre de 2008, la DGPlaDeS inició los trabajos para desarrollar un Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria contando con el invaluable apoyo de un grupo de expertos conformado por autoridades en salud, personal profesional en salud, químicos, farmacéuticos, académicos, investigadores, y personas pertenecientes a grupos y asociaciones civiles, con lo cual se logró el objetivo (Reyna, 2012).

El documento del Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria, se divide en dos grandes bloques: el primero, contextualiza e introduce al lector sobre las acciones realizadas por la Secretaría de Salud, así como las que han de realizarse por todos los actores que conforman el Sector Salud, en el largo plazo, para apuntalar la implantación del modelo a nivel nacional, el segundo, contiene toda la información básica necesaria, tanto para el nivel directivo, como para el resto del equipo de salud, sobre la planeación y la operación a desarrollarse en la farmacia del hospital, haciendo énfasis en el personal profesional responsable de realizarlas, apoyándolos con pasos básicos como orientación inicial para que los fortalezcan e impulsen su formalización en el contexto organizacional de sus respectivos hospitales, considerando todos los aspectos operativos que mejoren la oferta de servicios de salud, desde el punto de vista farmacoterapéutico, para los pacientes en México (Reyna, 2012).

A nivel mundial se han elaborado modelos de farmacia de hospital, sobre las necesidades farmacéuticas de la población, a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades dirigidas al uso apropiado, seguro y costo-efectivo de los insumos para la salud, en beneficio de los pacientes atendidos en los hospitales (México. Secretaría de Salud, 2010).

Por ende la presencia de la Farmacia Hospitalaria, representa en el Sector Salud una oportunidad de mejora, ya que ofrece una cartera de servicios farmacéuticos que responde a las necesidades de cada hospital, porque cada servicio requiere un conjunto de recursos humanos, materiales y financiamientos para su aplicación. Una de estas actividades, es la selección de los medicamentos para garantizar, en primer lugar, la seguridad del paciente a

través de una farmacoterapia eficaz y en segundo, promover la sustentabilidad de los recursos asociados a los medicamentos de la institución. Un elemento esencial es el establecimiento del Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT), que es un órgano de carácter técnico de asesoramiento, coordinación e información sobre el uso y manejo de los medicamentos en el hospital. Este comité es fundamental para el buen funcionamiento de la farmacia hospitalaria, ya que en éste se seleccionan los medicamentos, se elabora el Cuadro Básico de Medicamentos del hospital y se prepara la Guía Farmacoterapéutica (GFT), que rige las políticas de prescripción del hospital, así como los protocolos de atención y las Guías de Práctica Clínica (GPC) (México. Secretaría de Salud, 2010).

Es por esto que la presencia del farmacéutico como parte activa del equipo de salud debe fomentarse y promoverse, ya que es el profesional de la salud que cuenta con la preparación, conocimiento y habilidad para emplear la farmacocinética clínica en la individualización de tratamientos farmacológicos, además de los profesionales farmacéuticos están capacitados porque: Conocen los principios de aseguramiento de la calidad de los medicamentos y demás insumos para la salud, manejan la cadena de distribución, almacenamiento y reposición eficientes de insumos para la salud, conocen los esquemas de fijación de precios de los insumos para la salud, pueden dar consejos a los pacientes con enfermedades leves y a menudo a los que tienen afecciones crónicas que reciben terapia de mantenimiento, además, constituyen un eslabón entre la responsabilidad de recetar y la de vender medicamentos y demás insumos para la salud, y al hacerlo se eliminan conflictos de interés entre esas funciones (México. Secretaría de Salud, 2010).

Sin embargo en México el número de profesionistas que se insertan en este campo laboral es sumamente bajo con respecto a las necesidades reales del país, pues Rubio, Frati Munari y González Pier, (2005) dice que tomaría cuando menos 20 años para que existiera el número suficiente de farmacéuticos para todas las farmacias, clínicas y hospitales de México. Afortunadamente, en los últimos años, la farmacia hospitalaria ha cambiado de manera vertiginosa su concepto y desarrollo profesional. Ha pasado de ser gestor de la adquisición, preparación y dispensación de medicamentos, a realiza la dispensación, seguimiento e información de medicamentos a pacientes atendidos ambulatoriamente; la dispensación a pacientes ingresados a través de sistemas de unidosis; tiene una intervención

activa y compartida en la prescripción farmacológica; se han puesto en marcha unidades centralizadas de citostáticos y/o mezclas de administración endovenosa; información de medicamentos activa y pasiva a todo el personal sanitario o a pacientes que la soliciten. Todo ello, sin descuidar su papel en la selección, adquisición, conservación y dispensación de los medicamentos (Molero y Acosta, 2002).

3.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

La Atención Farmacéutica (AF), engloba todas las actividades que realiza el Profesional Farmacéutico orientadas al paciente con el propósito de conseguir el máximo beneficio posible en términos de salud mediante un mejor control y seguimiento de la farmacoterapia (México. Secretaría de Salud, 2010). Este es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. La AF es el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente. Aunque esta definición se centra en la farmacoterapia aplicada al paciente, se acordó extender el carácter de beneficiario de la AF al público en su conjunto y asimismo reconocer al farmacéutico como dispensador de atención sanitaria que puede participar activamente en la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, junto con otros miembros del equipo de atención de la salud. En este informe, las funciones de los farmacéuticos se dividen en las que se refieren al paciente y las relativas a la comunidad. Se consideró que la AF es una actitud profesional primordial a la que todo farmacéutico debe tender. Teniendo en cuenta las fases concretas de desarrollo de la acción asistencial y los servicios farmacéuticos en cada país, los farmacéuticos deberán establecer las prioridades, de acuerdo con su criterio, a fin de alcanzar los objetivos mencionados (Oficina Regional de La Organización Mundial de la Salud, 1993).

Así mismo el Suplemento para Establecimientos Dedicados a la Venta y Suministro de Medicamentos y Demás Insumos para la Salud en su cuarta edición dice que la AF es la práctica farmacéutica que implica la relación directa entre el Profesional Farmacéutico y el paciente (o persona que lo asiste), con el propósito de identificar, resolver y prevenir cualquier problema relacionado con el uso de sus medicamentos, contribuyendo así, a su educación para la salud y fomentando el uso racional de los medicamentos, en beneficio de la salud del paciente y la población.

El objetivo principal de la AF es identificar, prevenir y resolver las desviaciones que provocan que no se alcancen los objetivos terapéuticos, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos. La AF facilita el logro de los resultados esperados en la farmacoterapia y minimiza la aparición de los no deseados, lo que se ve reflejado en un impacto positivo, debido a que (México. Secretaría de Salud, 2010):

- elimina farmacoterapia innecesaria.
- logra la efectividad de los tratamientos.
- minimiza reacciones adversas y toxicidad.
- evita costos por consultas de urgencias y hospitalización.
- disminuye consultas médicas.
- facilita y mejora la relación con el paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia y persistencia a su tratamiento.

La AF no sólo se centra en la farmacoterapia del paciente, sino que se ocupa también de las labores de prevención y educación para la salud junto con el resto del equipo sanitario. Las actividades de la AF se agrupan en el ámbito clínico por estar orientadas a la asistencia del paciente para el uso correcto de los medicamentos. Requiere la participación activa del Profesional Farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando con el médico y otros profesionales de la salud para mejorar la calidad de vida del paciente (México. Secretaría de Salud, 2010).

3.2.1 SURGIMIENTO DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Tradicionalmente el médico ha asumido la responsabilidad del tratamiento farmacológico de sus pacientes. Sin embargo la evolución y diversificación de los sistemas de atención para la salud en nuestro país, aunado a los variados estilos de vida del paciente hacen difícil, que éste asuma por sí solo esta tarea cada vez más compleja. Evidentemente el médico institucional y de la consulta privada, disponen de poco tiempo para los pacientes,

por ende insuficiente para identificar los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) para prevenir y resolver los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) reales o potenciales. La situación se complica más si tenemos en cuenta que es frecuente que los pacientes acudan a más de un médico, sin informar a cada uno de ellos cuales medicamentos tienen prescritos por los otros, multiplicando la posibilidad de PRM que favorezcan la presencia de RNM. No menos importante es el hecho del intenso crecimiento del arsenal farmacéutico, cuyo conocimiento puede quedar fuera del alcance de un solo profesional de la salud (México. Secretaría de Salud, 2010).

Por otro lado el consumo irracional de medicamentos caracterizado por prácticas de automedicación, polifarmacia y falta de adhesión a la terapia se ha incrementado en los últimos tiempos. El fenómeno se agrava si sumamos que no siempre que el paciente utiliza un medicamento el resultado es el óptimo, ya que puede presentar riesgos y en algunas ocasiones presentarse fallas en la farmacoterapia. Esto sucede cuando los medicamentos hacen daño (causen reacciones adversas o efectos tóxicos) y/o cuando no alcanzan el objetivo para el cual fueron prescritos (no son efectivos). La mayoría de las fallas en la farmacoterapia se atribuyen a mala utilización de los medicamentos, lo que daña la salud y provoca pérdidas en la economía del paciente. La AF proporciona una solución para estos problemas de salud pública y la implementación a nivel hospitalario y ambulatorio otorga un beneficio directo al paciente ya que el Profesional Farmacéutico es responsable directo ante las necesidades relacionadas con su medicación (México. Secretaría de Salud, 2010).

En respuesta a las necesidades de la sociedad relacionadas con medicamentos, a partir de 1990 los farmacéuticos comenzaron a asumir responsabilidades adicionales para aumentar la efectividad de los fármacos mediante la provisión de la AF. Cambiaron su centro de atención desde la dispensación, focalizada en el producto farmacéutico, hacia la dispensación, centrada en el paciente, con el objetivo de racionalizar la farmacoterapia. Si bien los farmacéuticos siempre brindaron atención a los pacientes, ésta no fue organizada, constante ni documentada, tampoco era proactiva sino que se hacía a pedido del paciente (prospectiva). La AF necesita un prestador activo de la atención de la salud, que suma

responsabilidades interactivas y participativas con la intención de mejorar los resultados farmacoterapéuticos (Peretta, 2005).

En ese mismo año, en una publicación titulada “*Oportunidades y Responsabilidades en la Atención Farmacéutica*”, los profesores Linda Strand y Douglas Hepler de las Universidades de Minnesota y Florida respectivamente, proponen un nuevo modelo de ejercicio profesional, en el cuál el farmacéutico está implicado en la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas al uso de los medicamentos. Éste modelo profesional es lo que se llama “*Pharmaceutical Care*” y se define como la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente; estos resultados deben ser: la curación de la enfermedad, la eliminación o reducción de la sintomatología de la enfermedad, la interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y la prevención de la enfermedad o sus síntomas (Hall Ramírez, 2003).

Esta nueva filosofía establece específicamente, que la responsabilidad de los farmacéuticos consiste en identificar las necesidades relacionadas con la medicación de los pacientes y aceptar el compromiso de cubrir esas necesidades. En 1993, el concepto del *Pharmaceutical Care* recibió un fuerte respaldo con la publicación del Informe de Tokio por parte de la OMS, en el cual se examinan las responsabilidades del farmacéutico en relación con las necesidades asistenciales del paciente y de la comunidad, englobándolas en el concepto de AF, dicho concepto ha evolucionado a través del años (Hall Ramírez, 2003).

Adoptar esta nueva filosofía es un tema, implementarla en la farmacia es otro. Felizmente, los líderes innovadores de la profesión desarrollaron nuevos estilos de práctica profesional, modificaron el ambiente de trabajo del farmacéutico y validaron métodos de atención al paciente que cambiaron los paradigmas del ejercicio profesional. Entre los métodos, pautas básicas o principios que rigen la atención farmacéutica se encuentran (Peretta, 2005):

- Establecer y mantener una relación profesional con el paciente.

- Recoger, organizar, registra y actualizar la información del paciente.
- Evaluar la información y desarrollar un plan farmacoterapéutico.
- Asegurarse de que el paciente tiene los elementos, la información y los conocimientos necesarios para llevar a cabo el plan farmacoterapéutico.
- Revisar, monitorear y modificar el plan farmacoterapéutico.

3.2.2 RESPONSABILIDADES DEL PROFESIONAL FARMACÉUTICO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Sin perjuicio de otros servicios farmacéuticos profesionales en las farmacias, hay cuatro que son esenciales en la AF: la dispensación, la consulta o indicación farmacéutica, el seguimiento farmacoterapéutico y la educación para la salud.

3.2.2.1 Dispensación.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la dispensación es el acto Profesional Farmacéutico que consiste en proporcionar uno o más medicamentos a un paciente (generalmente como respuesta a la presentación de una receta elaborada por un profesional autorizado) informándole y orientándole sobre el uso adecuado de los medicamentos. La dispensación debe ser parte de la rutina diaria del ejercicio profesional del farmacéutico. Este servicio debe ser aplicado a todos los pacientes (familiar o persona que lo cuida). Cuyos objetivos son la entrega de insumos para la salud en las condiciones óptimas y de acuerdo con la normatividad vigente y la protección del paciente frente a la posible aparición de PRM. Además implica la información al paciente sobre la medicación que va a utilizar, la detección de situaciones en las que hay un riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos y tomar decisiones benéficas para el paciente (México. Secretaría de Salud, 2010).

El ejercicio de la dispensación adecuada en las farmacias debe cumplir con al menos tres requisitos básicos (Díez Rodríguez y Martín Sobrino, 2002):

- a) Ofrecer cobertura al 100% de los pacientes.
- b) Responder a las expectativas del paciente: agilidad suficiente y eficiencia en el servicio.
- c) Poder integrarse en la rutina diaria del ejercicio profesional del farmacéutico.

Durante esta práctica, verificará sistemáticamente al menos que: el paciente conoce el objetivo del tratamiento, el paciente conoce la forma de administración correcta del medicamento y que con la información disponible en ese momento, el medicamento no es inadecuado para ese paciente (medicación concomitante, otras enfermedades, embarazo, etc.). Además se valorarán todos aquellos aspectos que a juicio del farmacéutico sea necesario tener en cuenta para ese paciente y/o ese medicamento concreto (Díez Rodrigálvarez y Martín Sobrino, 2002).

3.2.2.2 Consulta o indicación farmacéutica.

Es el acto profesional que ante la solicitud de un paciente o persona que lo asiste, para adquirir un medicamento para un problema de salud solicitando al farmacéutico y aconsejando las condiciones óptimas de uso; teniendo presente en todo momento que los medicamentos en cuestión siempre son de libre venta y para atender padecimientos menores, el Profesional Farmacéutico (México. Secretaría de Salud, 2010):

- Selecciona el medicamento más adecuado para el síntoma.
- Dispensa con la información necesaria para su correcta utilización, así como la indicación de visitar al Médico si no desaparecen los síntomas.
- Remite al paciente con el Médico, si es de un grupo de riesgo (ancianos, embarazadas, lactantes).
- No aconseja medicamentos de prescripción. Valora las interacciones. Valora las contraindicaciones.
- Revisa que los medicamentos sean para la misma persona.
- Confirma si es un tratamiento nuevo o una modificación (en cuanto a algún medicamento o pauta posológica).

- Evalúa si los medicamentos se toman a la vez o con algún intervalo que evite una posible interacción.
- Revisa la vía de administración de los medicamentos.
- Revisa si el paciente manifiesta una reacción o incidente adverso.

De acuerdo con los objetivos perseguidos ante la consulta de indicación farmacéutica y con relación a los requisitos que deben cumplirse, el servicio debe diseñarse teniendo en cuenta los siguientes elementos (Díez Rodrigálvarez y Martín Sobrino, 2002):

- a) La necesidad de realizar la consulta o indicación farmacéutica con seguridad, eficiencia y profesionalidad, exige la realización de guías clínicas sencillas pero robustas, para el tratamiento de aquellos síntomas para los que la legislación faculta al farmacéutico a indicar un medicamento. Sería muy recomendable que cada farmacia dispusiera de su propia guía farmacoterapéutica de especialidades destinadas a tratar estas situaciones.
- b) Debería disponerse de procedimientos normalizados de trabajo relacionados con la consulta farmacéutica, que respondan a las cinco preguntas básicas: ¿Qué?, ¿Cómo?, ¿Quién?, ¿Cuándo? y ¿Dónde? en cuanto a la realización de esta actividad.
- c) Al ser consultado, el farmacéutico realizará sistemáticamente una entrevista breve al paciente o usuario para recoger la información imprescindible, que es al menos: motivo de consulta, descripción del problema de salud, otros problemas de salud y medicación en uso concomitante; posteriormente hará una evaluación del problema planteado y se dispondrá a la toma de decisión correspondiente, es decir la más apropiada a la situación del paciente.

3.2.2.3 Seguimiento farmacoterapéutico.

Servicio profesional que tiene como objetivo la detección de PRM, para la prevención y resolución de RNM. Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que

mejoren la calidad de vida del paciente. Con este servicio se busca alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando (México. Secretaría de Salud, 2010).

3.2.2.4 Educación para la salud.

Proporciona a la población los conocimientos sobre las causas de las enfermedades y los daños provocados por los efectos nocivos del ambiente. Lo anterior, se lleva a cabo orientando y capacitando a la población preferentemente en materia de nutrición, salud mental, planificación familiar, riesgos de automedicación, prevención de farmacodependencia, uso adecuados de los servicios de salud, entre otros (México. Secretaría de Salud, 2010).

3.2.3 METODOLOGÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA AF.

En el proceso de la AF, el farmacéutico debe obtener información objetiva y subjetiva relacionada con la salud general del paciente, sus hábitos, sus antecedentes clínicos (enfermedades, operaciones, etc.), su medicación, las dietas y ejercicios físicos habituales e incluso su situación económica. Las fuentes de información no deben limitarse al paciente, también deben incluir los informes médicos (historia clínica), los datos que el propio farmacéutico obtenga como agente de salud y la información que la familia del paciente, la obra social, el sistema de cobertura de salud y los otros profesionales de la salud del paciente provean, incluidos médicos, enfermeros, odontólogos, bioquímicos y otros farmacéuticos. Dado que esta información se utilizará como base para la toma de decisiones relacionadas con el diseño y la subsecuente modificación del plan farmacoterapéutico, debe ser oportuna, precisa y completa; además, debe estar organizada y registrada para permitir su fácil recuperación y actualización cuando sea necesario y apropiado. Es importante tener en cuenta que la información del paciente debe manejarse en forma confidencial. Todos estos datos se integran en una ficha de *Historia de medicación* (Peretta, 2005).

El farmacéutico, junto con el paciente y los otros profesionales de la salud del paciente, debe desarrollar un plan farmacoterapéutico con el fin de lograr resultados positivos, basado en la total comprensión del estado de salud del paciente y de su tratamiento. El plan debe contemplar los componentes relacionados con la enfermedad y los de la situación específica del paciente. En el diseño del plan, el farmacéutico debe considerar cuidadosamente tanto los aspectos psicosociales de la enfermedad como la relación entre el costo y la complejidad de la terapia y su aceptación por parte del paciente. Como responsable del paciente, el farmacéutico debe asegurar la coordinación de la terapia medicamentosa entre el enfermo y los otros profesionales vinculados con su salud. Además, el paciente debe estar informado acerca de los aspectos beneficiosos y negativos de las alternativas medicamentosas que constituyen la farmacoterapia (por ejemplo: tiempo en hacer efecto, costo, efectos secundarios, diferentes aspectos del monitoreo, etcétera) así como otra alternativa farmacológica, que pudiera ser más beneficiosa para un tratamiento específico. Se debe explicar al paciente, en forma cuidadosa y completa, los elementos esenciales del plan, incluidas sus responsabilidades. La información debe preverse en un nivel comprensible para el paciente. El plan farmacológico debe ser documentado en los registros farmacéuticos del paciente (historia de medicación) y, cuando fuera necesario, informar a los otros profesionales de la salud involucrados (Peretta, 2005).

El proveedor de la AT debe asumir la responsabilidad de asegurarse que su paciente puede obtener y usar apropiadamente los medicamentos, productos o equipos indicados para su tratamiento. El farmacéutico también debe cerciorarse de que el paciente tiene un completo conocimiento sobre su enfermedad y el tratamiento medicamentoso prescrito. Así mismo es responsable del seguimiento de la evolución del paciente y del logro de los resultados buscados de acuerdo con la estrategia desarrollada en el plan farmacoterapéutico (Peretta, 2005).

En su cuarta edición el Suplemento para Establecimientos Dedicados a la Venta y Suministro de Medicamentos y Demás Insumos para la Salud, establece la metodología para la implementación de la AT en las farmacias, la cual consisten en (Figura 1):

1. Identificar a la población que se va a atender. El número y tipo de pacientes de acuerdo a sus necesidades y disposición para recibir el servicio, la capacidad y experiencia del Profesional Farmacéutico y la infraestructura disponible para otorgarlo.

2. Diagnóstico. Elaborar el diagnóstico situacional de los padecimientos de la población que acude a la farmacia.

3. Selección. Seleccionar al grupo de pacientes de acuerdo a su patología.

4. Información. Enterar al paciente (o persona que lo asiste) acerca de los beneficios de integrarse a la AF y la importancia de continuar el programa una vez iniciado éste.

5. Entrevista con el paciente (o persona que lo asiste). El Profesional Farmacéutico entrevista al paciente (o persona que lo asiste) para obtener sus datos personales y su estado de salud procediendo a elaborar un perfil farmacoterapéutico, indicando: nacionalidad, edad, sexo; antecedentes patológicos (enfermedades) y no patológicos; hábitos de higiene, alimenticios, consumo de alcohol, café y tabaco, otros medicamentos (además del indicado) para el padecimiento actual, cualquier otro padecimiento o automedicación esporádica. Vitaminas, suplementos alimenticios, remedios herbolarios, plantas medicinales, shampoo y cremas que utiliza con el objeto de identificar posibles efectos adversos e interacciones medicamentosas.

6. Análisis de las indicaciones farmacoterapéuticas. La medicación que un paciente puede recibir, dependiendo de su origen se evaluará de la siguiente manera:

a) Revisión de la prescripción médica. Corroborar que el nombre del medicamento, la dosis, intervalo de dosificación y duración del tratamiento, vía de administración y formas farmacéuticas estén bien definidas y sean las adecuadas al diagnóstico médico y características del paciente. Evaluar potenciales interacciones farmacológicas dentro de la prescripción o con otros medicamentos o alimentos.

b) Análisis de la recomendación farmacéutica. Revisar que los medicamentos de venta libre que va a recomendar el Profesional Farmacéutico no tengan interacción con los medicamentos prescritos por el médico, informando al paciente bajo qué circunstancias debe acudir con el

médico; si persisten las molestias, si agravan o surgen nuevos signos y síntomas. Además se deberá tener especial cuidado con pacientes crónicos y de alto riesgo.

7. Identificación y prevención PRM y RNM. El Profesional Farmacéutico evalúa la información proporcionada por el paciente, la incluida en la prescripción y la de su perfil farmacoterapéutico, para determinar problemas reales o potenciales relacionados con el uso de los medicamentos, apoyándose en fuentes de información electrónicas o bibliográficas actualizadas e intercambio de información con otros profesionales de la salud para determinar el plan de AF.

8. Diseño de un programa de AF. Establecer un plan de acción específico o modificar el plan actual de AF, realizando las siguientes actividades:

- a) Orientar acerca del tratamiento prescrito por el médico.
- b) Recomendar un tratamiento farmacológico con medicamentos de venta libre.
- c) Informar la importancia de la adherencia terapéutica.
- d) Identificar y orientar acerca de los tratamientos no farmacológicos (dietas, ejercicios físicos, cambios de estilo de vida, entre otros).
- e) Asegurar el manejo correcto de los medicamentos prescritos a los pacientes con poli- farmacia.

9. Implementación del programa. El Profesional Farmacéutico explica el plan al paciente (o persona que lo asiste) y coordina la provisión de los medicamentos y demás productos para la salud. Informa al paciente (o persona que lo asiste) sobre los objetivos terapéuticos y lo orienta, proporcionando la información necesaria sobre el manejo adecuado de su terapia, asegurándose que no existan dudas para llevar a cabo el tratamiento.

10. Control y seguimiento del plan. El Profesional Farmacéutico establece la frecuencia con que debe acudir el paciente para evaluar el progreso del tratamiento dejando cita abierta en caso de que se presente algún problema o reacción adversa.

11. Documentar los resultados obtenidos. El Profesional Farmacéutico documenta los avances y complicaciones del paciente durante su tratamiento.

12. Evaluar los resultados obtenidos. El Profesional Farmacéutico debe asegurarse que se alcanzaron los objetivos y en caso contrario tomar las medidas oportunas que permitan lograrlos (incluyendo una nueva visita al médico) y reiniciar el proceso de la AF a partir del punto 4.

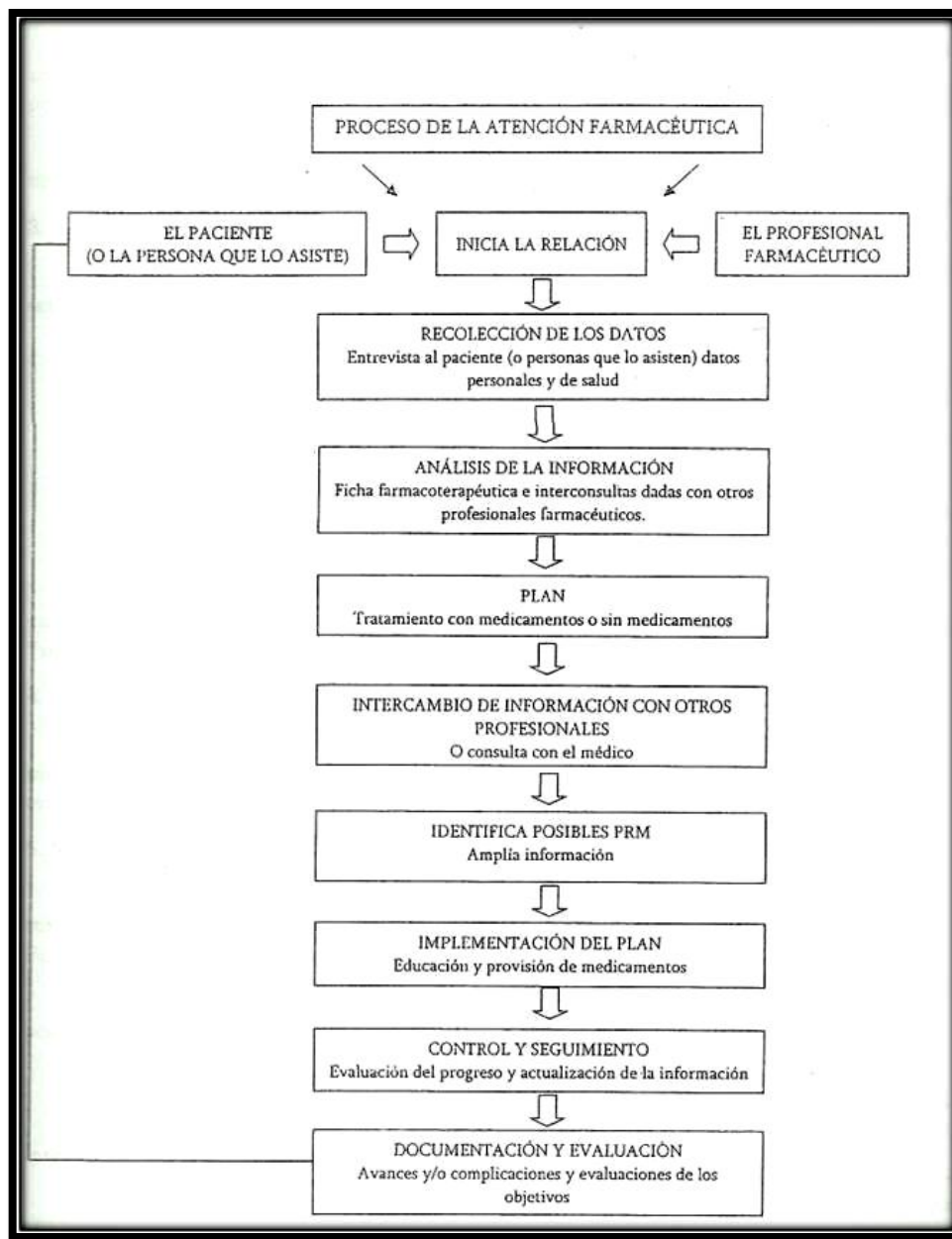


Figura 1. Esquema general del proceso de Atención Farmacéutica (México. Secretaría de Salud, 2010).

3.2.4 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT), METODOLOGÍA DE SEGUIMIENTO. SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO.

El Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) requiere de un método de trabajo riguroso por múltiples razones. Si bien es cierto que es una actividad clínica y, por tanto, sometida como punto final a la decisión libre y responsable de un profesional, no es menos cierto que dicha intervención requiere que sea realizada con el máximo de información posible. Es decir, aspirar a que algo tan poco previsible como la respuesta y el beneficio de una acción en un paciente, se produzca con la mayor probabilidad de éxito. Los profesionales clínicos necesitan de protocolos, de guías de actuación, consensos, etc, para sistematizar aquella parte de su trabajo que pueda realizarse así. El SFT, como cualquier otra actividad sanitaria, necesita para ser realizada con la máxima eficiencia, de unos procedimientos de trabajo protocolizados y validados, a través de la experiencia y que permitan una evaluación del proceso, y sobre todo, de los resultados (Machuca, Fernández-Llimós y Faus, 2003).

El Documento de Consenso en Atención Farmacéutica, auspiciado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, define Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado, como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de PRM. Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (Machuca, et al. 2003).

Los objetivos del SFT son (México. Secretaria de Salud, 2009):

- a) Contribuir a la racionalización del uso de los medicamentos como principal herramienta terapéutica de nuestra sociedad.
- b) Buscar la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos.

- c) Minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, y por tanto mejorar la seguridad de la farmacoterapia.
- d) Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por lo anterior, el SFT es un elemento necesario de la asistencia sanitaria. Este servicio, es proporcionado para el beneficio directo del paciente y por tanto el farmacéutico es responsable directo ante éste, de la calidad de la asistencia. Cabe destacar que el SFT no constituye, en ningún caso, un intento de invadir competencias de otros miembros del equipo de salud, debido a que la colaboración multidisciplinaria es indispensable para proporcionar una asistencia global y completa.

3.2.5 PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM) Y RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN (RNM).

Es imprescindible definir los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM); ya que estos agrupan los problemas que se pueden presentar en la medicación y por lo tanto facilita su detección, estudio y sus posibles soluciones. Ambos conceptos han evolucionado, pues en un inicio únicamente se consideraba la existencia de PRM, pero el crecimiento y desarrollo de la farmacia clínica y hospitalaria han fomentado la necesidad de ampliar este concepto, por lo que en el Tercer Consenso de Granada, en 2007, se planteó un nuevo enfoque, asumiendo la entidad de los PRM, como causas de resultados negativos de la medicación (RNM), donde los RNM son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos (Tabla 1). Mientras que los PRM están definidos como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos, estos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Los PRM por tanto, son elementos de proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del los resultado) que suponen para el usuario de los mismos un mayor riesgo de sufrir un RNM. Así mismo se define como “sospecha de PRM” la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de

medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo.

Según el Tercer Consenso de Granada, 2007, cuando los profesionales sanitarios no alcanzan el objetivo buscado con la utilización de la farmacoterapia, ya sea el diagnóstico, prevención, curación o control de la enfermedad, o bien, cuando aparece un nuevo problema de salud como consecuencia de la utilización de un medicamento, es cuando nos encontramos ante un determinado RNM.

Tabla 1. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada), 2007.	
Necesidad	
<i>Problema de Salud no tratado.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
<i>Efecto de medicamento innecesario.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	
<i>Inefectividad no cuantitativa.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
<i>Inefectividad cuantitativa.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	
<i>Inseguridad no cuantitativa.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
<i>Inseguridad cuantitativa.</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Se admite que las causas de un RNM pueden ser múltiples aceptando la existencia de un listado de PRM que no será exhaustivo ni excluyente, y por tanto, podrá ser modificado con su utilización en la práctica clínica (Tabla 2).

Tabla 2. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) según el Tercer Consenso de Granada. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada), 2007.

Administración errónea del medicamento
Características personales
Conservación inadecuada
Contraindicación
Dosis, pauta y/o duración no adecuada
Duplicidad
Errores en la dispensación
Errores en la prescripción
Incumplimiento
Interacciones
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Probabilidad de efectos adversos
Problema de salud insuficientemente tratado
Otros

3.2.6 ERRORES DE MEDICACIÓN, ORIGEN Y TIPIFICACIÓN.

La National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los Errores de Medicación (EM) como: “Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, productos, procedimientos o sistemas, e incluyen los fallos de prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos”. Aunque son un indicador de baja calidad en la terapéutica, un EM no tiene porque producir un daño en el paciente, considerándose como errores potenciales aquellos que podrían haber causado un daño pero fueron interceptados antes de que llegaran al paciente (Pérez Menéndez-Conde, 2010).

El proceso de detección de EM comprende la identificación de cualquier actuación prevenible que puede causar daño al paciente (morbilidad farmacoterapéutica) o dar lugar a

una utilización inapropiada de los medicamentos (PRM), cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor, y que incluye tanto los errores de omisión como los de actuación (Figura 2) (Jiménez Torres, 2005):

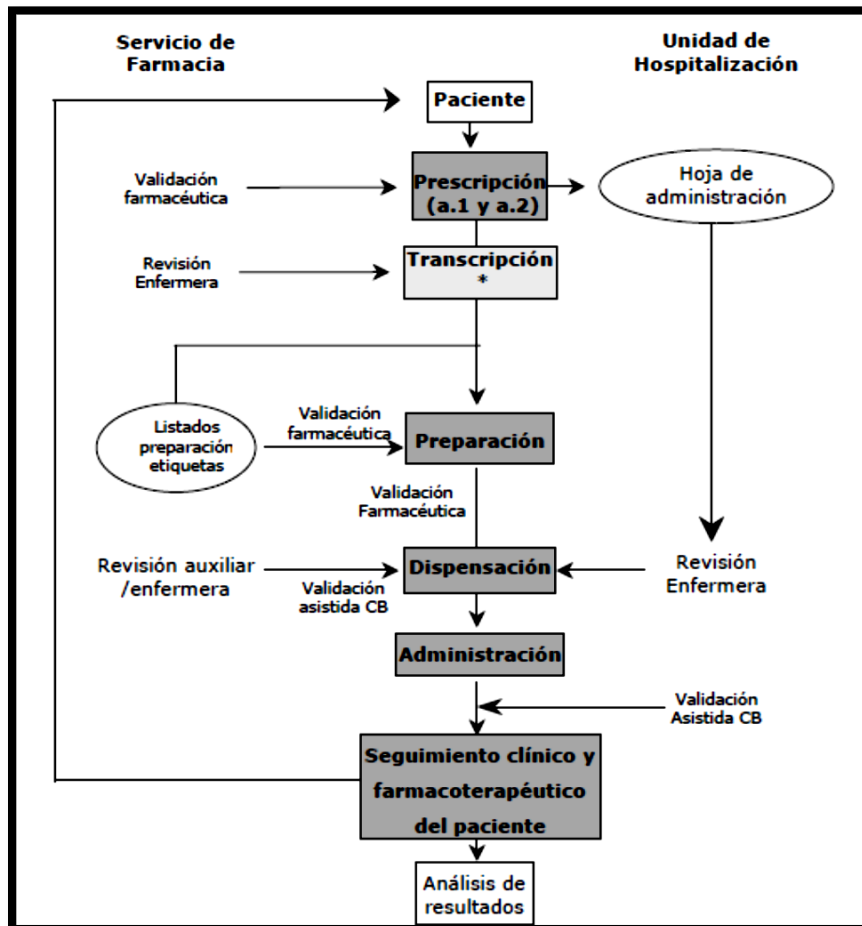


Figura 2. Fuentes de EM y procesos multidisciplinarios para su prevención y/o resolución. a.1) prescripción manual; a.2) prescripción electrónica; * Se omite en prescripción electrónica. CB (código de barras) (Jiménez Torres, 2005).

Un error de medicación puede ser, según su estado (Jiménez Torres, 2005):

- *EM potencial*: circunstancias o acontecimientos con capacidad de causar un error.
- *EM real*: cuando ya se ha producido en cualquiera de las fases del proceso de utilización de medicamentos.

En la fase de identificación del PRM o EM puede registrarse un valor para la gravedad inicial (GI), en función de la morbilidad farmacoterapéutica (MFT) real (presente en el momento de identificación) o la máxima prevista (potencial) en el paciente. Ahora bien, la gravedad que se registrará para el paciente será siempre la máxima gravedad potencial asignada al PRM o EM identificado, de acuerdo con criterios claramente predeterminados y consensuados con todos los profesionales que participan en el Programa de Atención Farmacéutica. Como Gravedad Final (GF) se registrará el valor en el paciente al finalizar el PRM. Este resultado permite evaluar, en términos de gravedad evitada, el impacto del fármaco. Para su clasificación, se propone la escala de 1 a 5 que describen GI y GF (Jiménez Torres, 2005):

1. PRM/EM que no provocaría daño o que provocaría daño reversible (sin cambio en signos vitales) que requeriría aumento de monitorización.
2. PRM/EM que provocaría daño reversible (sin cambio en signos vitales) que requeriría modificación del tratamiento.
3. PRM/EM que provocaría daño reversible que requeriría tratamiento adicional, ingreso hospitalario o aumento de la estancia.
4. PRM/EM que provocaría daño irreversible o discapacitante en el paciente.
5. PRM/EM que provocaría la muerte del paciente.

3.2.7 METODOLOGÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

Una de las importantes funciones del farmacéutico, junto con el resto de los profesionales del equipo de salud, es la evaluación de los esquemas terapéuticos mediante parámetros clínicos, de laboratorio y farmacocinéticos. Para llevar a cabo esta tarea el farmacéutico clínico tiene que poseer conocimientos básicos de patología, interpretación de exámenes de laboratorio y farmacológicos, interacciones y reacciones adversas. Además, debe tener la destreza de extraer y entregar la información al médico, la enfermera y el paciente.

El objetivo de la metodología de seguimiento de pacientes es detectar los problemas relacionados con los medicamentos prescritos por el médico que presenten los enfermos internados en un centro asistencial y los que son atendidos en forma ambulatoria; establecer

prioridades para solucionar y encontrar parámetros para evaluar la terapia desde el punto de vista de efectividad y reacciones adversas. El seguimiento farmacológico del paciente puede hacerse retrospectiva o prospectivamente.

3.2.7.1 Seguimiento prospectivo.

Es aquél en que se sigue a un paciente en el tiempo, hacia el futuro. Por ejemplo, ver la evolución de un paciente hospitalizado, o bien hacer un seguimiento de aquellos pacientes que están en control de su patología crónica en sus respectivos consultorios. Tiene la ventaja de que podemos efectuar la entrevista al paciente, a la enfermera y al médico tratante y podemos apreciar la evolución de la terapia en forma diaria.

Los estudios de cohorte prospectivo es el preferido, y como lo indica su nombre este estudio avanza en el tiempo. Un estudio de cohorte permite obtener información sobre incidencia y a partir de ésta, indicadores de riesgos absoluto y relativo, estos estudios consisten en el seguimiento de una o más cohortes de individuos sanos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio (Martínez Chávez, 2006).

Dentro de los estudios prospectivos, el seguimiento del tratamiento del paciente puede llevarse a cabo de manera objetiva (parámetros medibles) o subjetiva (parámetros no medibles), esto es, mediante el monitoreo de los resultados clínicos, o bien, mediante entrevistas en las cuales se pregunte al paciente sus síntomas, entre otras cuestiones Aunque es conveniente seguir el tratamiento por las dos vías, las cuales nos permitirán respaldar el seguimiento realizado (Cárcamo Sánchez, 2007).

3.2.7.2 Seguimiento retrospectivo.

Se llama retrospectivo porque, si bien es un estudio que hacemos hoy, en el presente, él es el resultado de un proceso que se gestó en el pasado. Generalmente este tipo de seguimiento se hace por medio de la revisión de fichas clínicas de aquellos pacientes que han sido dados

de alta o han fallecido y también mediante análisis de las consultas médicas pasadas de pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios. Según Cárcamo Sánchez (2007), los estudios retrospectivos comprenden el uso de información de historiales clínicos del paciente. Se dice que se estudia "hoy" con datos "pesados", por los cuales es considerado un estudio limitado.

Son opuestos a los de cohorte. Se realizan cuando el resultado de interés es raro. En este estudio se identifica primero un grupo de pacientes con un acontecimiento común o enfermedad; estos son los casos. Por ejemplo, si queremos conocer si cierto fármaco causa anemia aplásica (un efecto raro), primero se deben de identificar los pacientes con esta patología. Los controles serían las personas que son representativos de la población de la cual provienen los casos pero no presentan el resultado de interés (anemia aplásica). La idea de este estudio es comparar la prevalencia de la exposición entre los casos y los controles. Tiene especial aplicación en aquellas situaciones en que los procedimientos diagnósticos para detectar casos son de elevado costo (Martínez Chávez, 2006).

Para la realización de del SFT existen diferentes métodos que permiten realizarlos, entre ellos se encuentran el método Dáder, el Iaser y el SOAP, los cuales se describen a continuación.

3.2.7.3 Método Dáder.

El Método Dáder de SFT tiene un procedimiento concreto, en el que se elabora un Estado de Situación objetivo del paciente, del que luego se deriven las correspondientes intervenciones farmacéuticas, en las que ya cada profesional clínico, conjuntamente con el paciente y su médico, decida qué hacer en función de sus conocimientos y las condiciones particulares que afecten al caso. Se basa en la obtención de la Historia Farmacoterapéutica del paciente, esto es los problemas de salud que presenta y los medicamentos que utiliza, y la evaluación de su Estado de Situación (ES) a una fecha determinada, para identificar y resolver los posibles PRM que el paciente pueda estar padeciendo. Tras esta identificación

se realizan las intervenciones farmacéuticas necesarias para resolver los PRM, tras las que se evalúan los resultados obtenidos (Machuca, et al. 2003).

El procedimiento de SFT consta de las siguientes fases (Machuca, *et al.* 2003), (Figura 3):

1. Ofrecimiento del servicio
2. Primera entrevista
3. Estado de situación (ES)
4. Fase de estudio
5. Fase de evaluación
6. Fase de intervención
7. Resultado de la intervención
8. Nuevo estado de situación
9. Entrevistas sucesivas

En la figura 3 se observa el diagrama de flujo del método Dáder, el cual inicia con la consulta y la oferta del servicio de SFT, recalando que el objetivo de este servicio es conseguir la máxima efectividad de los medicamentos (Machuca, *et al.* 2003), si el paciente acepta, el siguiente paso es la entrevista, la cual tiene como finalidad obtener información sobre los problemas de salud del paciente y los medicamentos que toma o debería tomar (México. Secretaría de Salud, 2010). En la primera entrevista hay que documentar y registrar la información aportada por el paciente. Para ello, se utiliza el modelo de historia farmacoterapéutica del paciente (Figura 4).

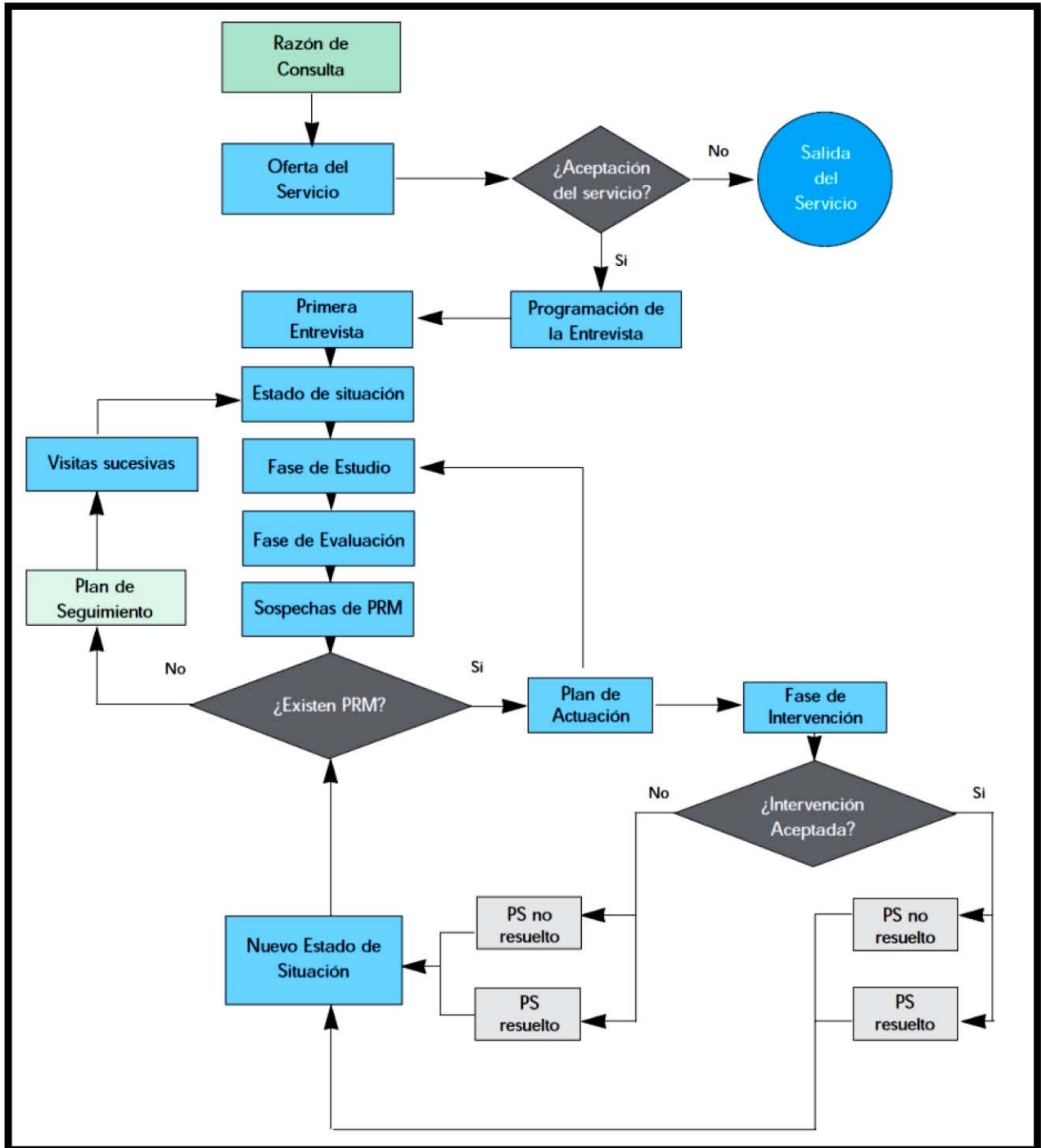


Figura 3. Diagrama de flujo de proceso del Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico. PS: Problema de Salud (Machuca, et al. 2003).

HISTORIA DE MEDICACIÓN		Fecha: ____/____/____	No. _____		
Paciente _____ (Apellido y nombre)		Teléfono _____			
Dirección: _____		Ocupación: _____			
Lugar de procedencia: _____					
Fecha de nacimiento: _____		Edad: _____			
Altura: _____ m.	Peso: _____ kg.	Presión arterial: _____ mm/Hg.			
Escolaridad: a) Primaria	b) Secundaria	c) Medio superior	d) Universidad		
Embarazo actual: Sí ___ No ___		Persona a contactar en caso de necesidad: _____			
Servicio médico: _____		Institución: _____			
Dr.: _____		Particular: _____			
Problema de salud _____		Teléfono: _____			
Se encuentra en tratamiento médico: Sí ___ No ___					
Receta médica: Sí ___ No ___					
Historia de la salud					
<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Epilepsia	<input type="checkbox"/> Osteoporosis	<input type="checkbox"/> _____ ANTECEDENTES		
<input type="checkbox"/> Cáncer	<input type="checkbox"/> Glaucoma	<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/> _____ FAMILIARES		
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Migraña	<input type="checkbox"/> Insuficiencia hepática	<input type="checkbox"/> _____		
<input type="checkbox"/> Infecciones auditivas	<input type="checkbox"/> Úlcera	<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal	<input type="checkbox"/> _____		
Habitos alimenticios y físicos					
<input type="checkbox"/> Cigarrillos	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Ex fumador	<input type="checkbox"/> Menos de 10 / día		
<input type="checkbox"/> Té / café	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Menos de 3 / día	<input type="checkbox"/> 3 / 6 día		
<input type="checkbox"/> Vino / cerveza	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> 1 - 2 vasos / día	<input type="checkbox"/> 3 - 5 día		
<input type="checkbox"/> Licor / whisky	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> 1 vaso / día	<input type="checkbox"/> 2 - 3 día		
<input type="checkbox"/> Ejercicio	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> 1 vez / semana	<input type="checkbox"/> 3 veces / semana		
<input type="checkbox"/> 10 / 20 día	<input type="checkbox"/> Más de 20 / día	<input type="checkbox"/> Más de 6 / día	<input type="checkbox"/> Más de 5 / día		
<input type="checkbox"/> Más de 3 / día	<input type="checkbox"/> Diario				
Alergia a medicamentos					
Medicamento	Cuándo	Explicación	Medicamento	Cuándo	Explicación
<input type="checkbox"/> Penicilinas	_____	_____	<input type="checkbox"/> Aspirina	_____	_____
<input type="checkbox"/> Sulfas	_____	_____	<input type="checkbox"/> Otras	_____	_____
Alergia a medicamentos					
Medicamento	Fecha de inicio	Cantidad diaria	Medicamento	Fecha de inicio	Cantidad diaria
_____	_____	_____	_____	_____	_____
Remedio casero y/o medicina alternativa _____					
Problemas con el uso de medicamentos / Efectos adversos					
Nota: Llenar formato de notificación de Reacciones Adversas					
Motivo de la visita: _____					
Comentarios y plan a seguir: _____					
Seguimiento: fecha próxima visita: ____/____/____				Hora: _____	
Firma y sello del farmacéutico _____					

Figura 4. Ficha del paciente o historia de melificación (México. Secretaría de Salud, 2010).

Posterior a la primera entrevista, se crea el ES de un paciente, el cual está definido como la relación entre sus problemas de salud y medicamentos, a una fecha determinada, analizando la terapia y la evolución del paciente durante el tiempo de atención (México. Secretaría de Salud, 2010), este documento es importante para estudiar la evolución del paciente. Una vez creado el ES, es posible pasar a la fase de estudio, en la cual se realiza el perfil farmacoterapéutico del paciente y se corroboran los datos mediante la revisión de la

historia clínica o la entrevista al paciente que permita conocer la seguridad y eficacia de la terapia (México. Secretaría de Salud, 2010). El objetivo de la Fase de Estudio es obtener la información necesaria de los problemas de salud y medicamentos reflejados en el ES para su evaluación posterior (Machuca, *et al.* 2003).

La información obtenida se evalúa para detectar y clasificar los PRM reales o posibles (México. Secretaría de Salud, 2010), en la fase de evaluación. Para esto se aconseja seguir el siguiente diagrama (Figura 5):

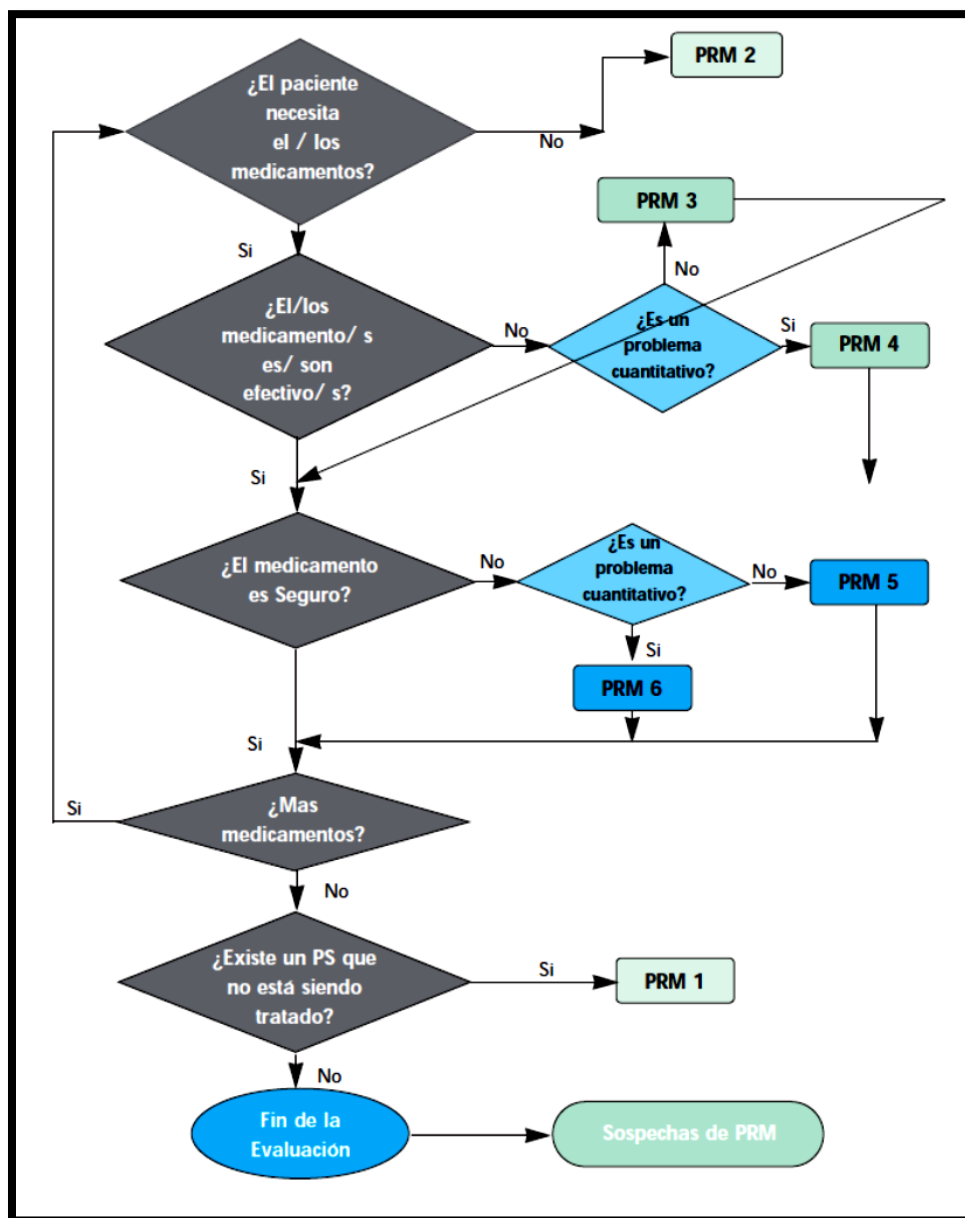


Figura 5. Diagrama de flujo de la fase de evaluación (Machuca, et al. 2003).

Cuando se han establecido los problemas que presenta un paciente, se crean un plan con el cual se les dé solución a estos, esto es posible con la intervención farmacéutica, la cual se ha definido como todas aquellas actuaciones en las que el Profesional Farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y también en la evaluación de los resultados (México. Secretaría de Salud, 2010).

El resultado de las intervenciones farmacéuticas, es una fase donde Machuca, *et al.* (2003) dice que el principal objetivo de esta fase es determinar el resultado de la intervención farmacéutica para la resolución del problema de salud planteado. La valoración de la efectividad de la actuación farmacéutica se hace en función del grado de acierto de las soluciones propuestas a los PRM, la eficacia de la terapia y la mejora de la calidad de vida del paciente (México. Secretaría de Salud, 2010). Finalmente se vuelve a analizar la situación del paciente relacionando sus problemas de salud y medicamentos, a una fecha determinada, evaluando la evolución del paciente durante el tiempo de atención (México. Secretaría de Salud, 2010).

Es importante recalcar que el método Dáder no es un proceso líneal, que se deba seguir paso a paso, sino más bien debe considerarse un proceso cíclico en el cual se pueden retomar ciertos pasos del proceso, ya que durante el proceso se pueden presentar nuevos problemas, así como también pueden solucionarse, por tanto con los cambios que se pueden presentar se iniciará una nueva fase de estudio, en la que se tendrán en cuenta nuevos aspectos que puedan darse, por lo que hay que volver a repasar los medicamentos y estudiar los nuevos, y seguir profundizando en los problemas de salud según las nuevas circunstancias (Machuca, *et al.* 2003).

3.2.7.4 Método IASER.

El Método Iaser facilita la aplicación de los criterios de calidad que sustentan la práctica de la AF, particularmente en el entorno especializado de los hospitales, pero generalizable a la Atención Primaria y la Atención Sociosanitaria. Para el diseño del este método se ha considerado desde el efecto a la causa, de forma prospectiva, por lo que es una herramienta

compatible con los estudios de cohorte al utilizar, como criterio básico para la identificación (selección) de los pacientes, la presencia o no de PRM, es decir, este método permite la investigación de resultados, en las relaciones efecto-causa, tanto en pacientes individuales como en grupos de pacientes que al inicio de tratamiento, al ingreso en un centro, etc., no estaban expuestos a un determinado PRM o PRPS, pero que se les presenta y existe la necesidad de explicar la causa de los mismos y sus riesgos relativos (Jiménez Torres, 2005).

Para la práctica de la AF en nuestro entorno, se ha seleccionado la conformada por cinco procesos secuenciales que, de forma cíclica, permiten la evaluación continuada de los resultados obtenidos con los programas de AF que lo incorporen a su protocolo de actuación. Los procesos que conforman el Método Iaser son (Tabla 3): Identificación de pacientes con oportunidad de mejora en su farmacoterapia, Actuación farmacéutica, Seguimiento farmacoterapéutico, Evaluación (individual) y Resultados (poblacional) del programa de Atención Farmacéutica (Jiménez Torres, 2005).

Tabla 3. Procesos que conforman el Método Iaser (Jiménez Torres, 2005).	
Identificación de pacientes con necesidad de mejora en la calidad de la farmacoterapia.	Este se basa en el análisis de un conjunto mínimo de datos básicos (CMDB), la situación clínica y el tratamiento del paciente. La identificación se realiza a partir de la información disponible en el entorno donde se aplica el programa de Atención Farmacéutica (Historia Clínica, Historia Farmacoterapéutica, etc.) y del algoritmo del Método Iaser (Figura 6). Siguiendo el orden establecido para las preguntas, se valida la idoneidad o consistencia de la prescripción con la situación del paciente y la potencialidad de mejora en su tratamiento.
Actuación farmacéutica.	La actuación farmacéutica, como acción específica del farmacéutico, basada en metodologías aceptadas (SOAP u otras similares), para obtener el mejor resultado posible en el paciente, con o sin tratamiento medicamentoso, a través de la prevención y/o resolución de PRM.
Seguimiento farmacoterapéutico del paciente.	El seguimiento farmacoterapéutico, como compromiso de evaluación continuada de parámetros biométricos y clínicos predeterminados, es realizado de forma personalizada en los pacientes con PRM; esto es, según necesidades del paciente que sufre el PRM y que constituyen el núcleo de un plan bien definido.

Tabla 3. Procesos que conforman el Método Iaser (Jiménez Torres, 2005)
Continuación.

Evaluación de resultados en el paciente.	La evaluación, medida y comparación de los resultados, se realiza de forma individual y poblacional, a partir de diferentes indicadores sanitarios, para dimensiones relacionadas con la frecuencia, gravedad del PRM, idoneidad de la actuación farmacéutica, grado de evitabilidad de los PRM y resultado clínico en los pacientes.
--	---

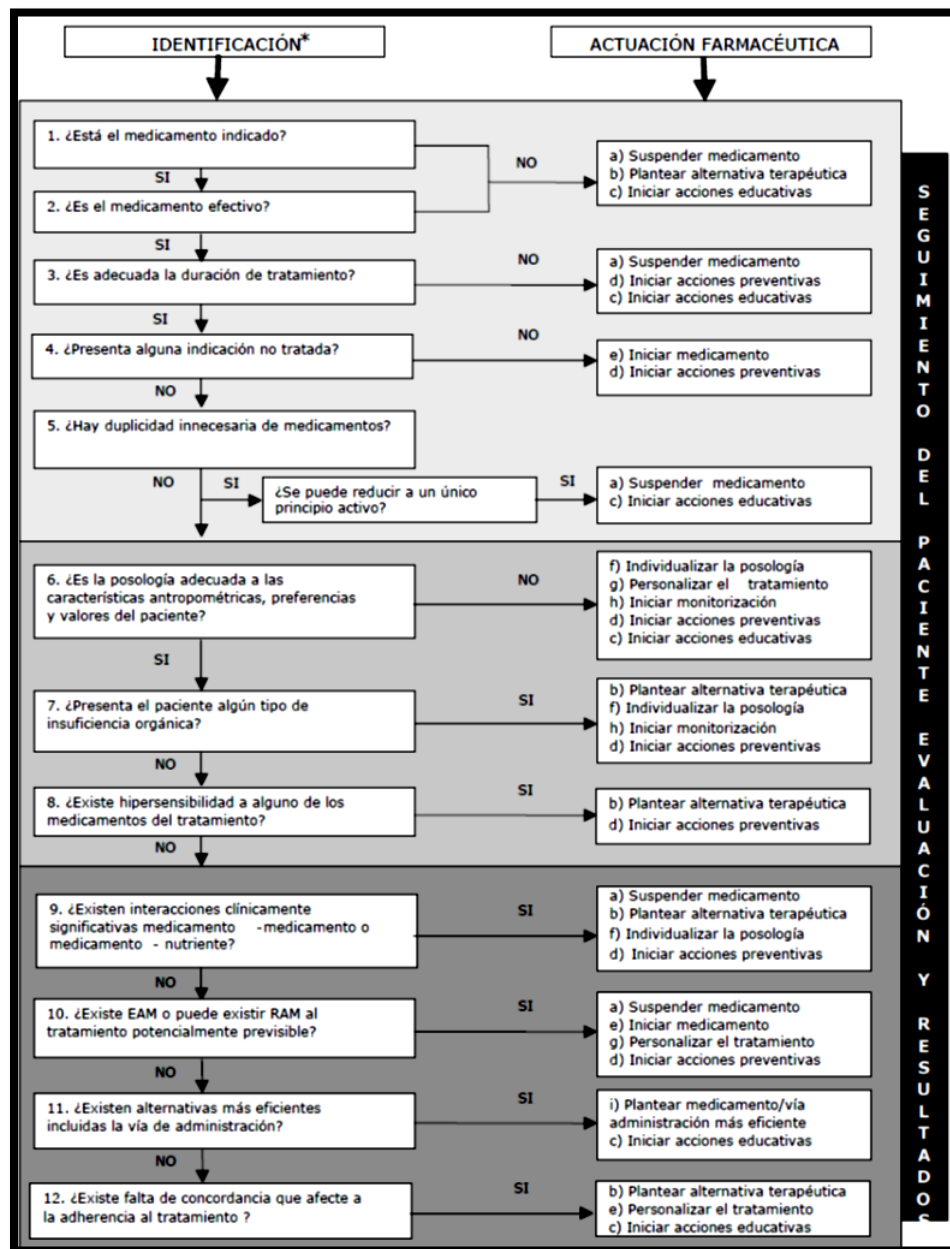


Figura 6. Algoritmo Iaser para la identificación de pacientes con PRM y su prevención o resolución (Jiménez Torres, 2005).

3.2.7.5 Método SOAP.

Tras la identificación del paciente con Errores de Medicación (EM) y/o PRM, el farmacéutico, siguiendo el Método Iaser o cualquier otra metodología, debe concretar e implantar un plan de actuación farmacéutica para la prevención o resolución del PRM. Ante cualquier paciente, identificado por la presencia de un PRM, potencial o real, se propone la metodología SOAP, es decir, el registro y la documentación de datos subjetivos, datos objetivos, su análisis e interpretación. A partir de este momento es más fácil desarrollar el plan a implantar en el paciente para la resolución o prevención del PRM. Jiménez Torres (2005), describe esta metodología:

En la etapa inicial del episodio de PRM el registro de datos es más exhaustivo, que durante el seguimiento del paciente ya que se realizan notas SOAP más breves y con una frecuencia adaptada a la evolución del paciente y al tipo de PRM identificado. El registro de cualquier atención farmacológica y su resultado en un paciente puede llevarse a cabo a través de la hoja individualizada de monitorización farmacoterapéutica. En general, es recomendable seguir las etapas siguientes:

- a. *Datos subjetivos.* Son datos descritos por el paciente, identificados en la entrevista con el mismo o en la información recogida en la historia clínica por otros profesionales sanitarios.
- b. *Datos objetivos.* Son datos procedentes de las pruebas analíticas, procedimientos diagnósticos, examen físico, signos vitales, etc.
- c. *Análisis e interpretación.* Esta fase consiste en analizar e interpretar los datos subjetivos y objetivos más relevantes de cada problema, para valorar los siguientes aspectos:
 - Etiología del problema y sus causas
 - Necesidad de farmacoterapia (inicial/actual) y alternativas disponibles
 - Selección adecuada del medicamento
 - Posología, vía y método de administración adecuados al paciente e indicación

- Duración del tratamiento
 - Necesidad de monitorización farmacocinética o clínica
- d. *Plan.* Tras el análisis e interpretación de los aspectos anteriores, el farmacéutico debe concretar un plan farmacoterapéutico y de seguimiento para resolver o prevenir el PRM identificado. Esto implica, entre otros aspectos recogidos en la Tabla 4, los siguientes:
1. Definir objetivos específicos para cada PRM identificado.
 2. Implantar el plan farmacoterapéutico.
 3. Establecer el plan de seguimiento del paciente.

Tabla 4. Notas SOAP del PRM en un paciente (Jiménez Torres, 2005).	
PRM:	nº:
S (datos subjetivos)	
O (datos objetivos)	
A (análisis e interpretación)	
Etiología (error de medicación, causas...)	
Necesidad de tratamiento. Alternativas	
Tratamiento adecuado	
Posología, vía y método adecuados	
Duración	
Necesidad de monitorización	
P Plan farmacoterapéutico y de seguimiento	
Objetivos específicos	
Recomendación farmacoterapéutica (medicamento, dosis, intervalo, vía y método de administración, duración, medicamentos contraindicados, etc.)	
Otras actuaciones farmacéuticas necesarias (preventivas, educativas)	
Indicadores farmacoterapéuticos para valorar la respuesta	
Indicadores farmacoterapéuticos para valorar toxicidad	
Comentarios	

El farmacéutico debe identificar el resultado deseado en el paciente individual, en términos farmacoterapéuticos, clínicos, humanísticos y económicos, entre las siguientes dimensiones: curar la enfermedad, detener o enlentecer su progresión, reducir o eliminar su sintomatología, prevenir una enfermedad o sus síntomas, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, mejorar la satisfacción del paciente con la atención farmacéutica y/o aumentar la eficiencia de la farmacoterapia.

A continuación, se deben establecer los indicadores farmacoterapéuticos que servirán para determinar si el PRM ha sido prevenido o resuelto (signos, síntomas, resultados de laboratorio, medidas de calidad de vida o costes sanitarios). Aspectos importantes son la magnitud y el tiempo de cambio, condicionados a la potencial gravedad del PRM y a la probabilidad de causar morbilidad en el paciente.

Para diseñar el plan, se analizan todas las alternativas (farmacológicas o no) disponibles que pueden ser efectivas para alcanzar el resultado clínico y/o farmacoterapéutico deseado, seleccionando finalmente la que se considere más adecuada en términos de efectividad, seguridad, eficiencia y humanísticos. Posteriormente, el plan farmacoterapéutico se lleva a la práctica, realizando la AF que proceda (recomendación farmacoterapéutica de optimización del tratamiento, actuaciones preventivas o educativas al paciente u otros miembros del equipo). El plan farmacoterapéutico debe incluir, necesariamente, un plan de seguimiento específico de las propuestas realizadas para cada paciente y PRM, a fin de registrar el resultado de la AF. Durante el seguimiento, es posible identificar nuevos objetivos o nuevos EM o PRM que requieran sucesivas AF.

3.2.8 IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

El seguimiento farmacoterapéutico es un elemento esencial para el uso seguro de los medicamentos, ya que en este se promueve el uso racional de los medicamentos al asegurar la individualización de la terapia farmacológica para los pacientes, además se promueve la detección temprana de PRM y RNM, así como también el uso adecuado de los medicamentos tanto por parte de los paciente como por parte del equipo de salud; lo cual se traduce en el éxito de una terapia farmacológica, por ende la importancia de la implementación de la farmacia clínica y hospitalaria y con ello el seguimiento farmacoterapéutico, el cual refleja ventajas como:

- El establecimiento de un informe farmacéutico que incluya el historial del paciente, los medicamentos recetados, las informaciones clínicas, los

resultados terapéuticos y biológicos disponibles, así como las recomendaciones hechas al paciente.

- El control de las prescripciones, a la luz del informe farmacéutico, con el fin de verificar la coherencia y las interacciones posibles con otros medicamentos.
- La evaluación del conjunto de medicación tomada por el paciente.
- El desarrollo de procedimientos mediante los cuales aquellos pacientes bajo ciertas circunstancias reciban información por escrito.
- Así mismo se pueden tener beneficios económicos tanto para los pacientes como para el equipo de salud, ya que una disminución en los errores de mediación, una medicación certera y el uso adecuado de los medicamentos disminuye la estancia hospitalaria, así como la duración del tratamiento farmacológico; en cuanto a el quipo de salud, el uso racional de los medicamento promueve la conservación adecuada de los medicamentos, evita el usos innecesario, así como también se promueva la creación una stock de medicamentos adecuada a las necesidades de la población.

Además se han llevado a cabo algunos estudios de intervención farmacéutica en los cuales se prueba el efecto del seguimiento farmacoterapéutico y la atención farmacéutica en determinadas situaciones, como lo mencionan Bonal, J.; Alerany, C.; Bassons, T. (2002) quienes comprobaron los beneficios del SFT en pacientes con asma, ya que su estudio demostró que trabajando en equipo farmacéuticos, pacientes y médicos, se puede mejorar la prescripción, resolver problemas terapéuticos y mejorar los resultados en los pacientes con asma moderada o grave.

Mientras que otros estudios han mostraron significativas mejorías en los grupos de pacientes que reciben AT de los que no lo hacen, ya que los pacientes del grupo con intervención mostraron un mejor control de sus condiciones patológicas y un ahorro de costes asociado a la AF recibida; también los resultados mostraron que los pacientes del grupo mejoraron el cumplimiento de la terapia, mejoraron su formación para vigilar sus síntomas, cambios de estilo de vida y dieta, además de que sus conocimientos sobre la

terapia fueron mejorando a lo largo del estudio y tuvieron menos ingresos hospitalarios que los pacientes del otro grupo (Bonal, *et al.* 2002).

Como es apreciable el SFT es una actividad del farmacéutico clínico y hospitalario, que en conjunto con los demás participantes del equipo de salud, contribuye de manera trascendente en el tratamiento de los pacientes, ya que cubre aspectos de la medicación que usualmente son descuidados, especialmente en pacientes que usan medicamentos de alto riesgo, es decir aquellos en los que se requiere una estrecha vigilancia entre su concentración plasmática y el efecto que se está presentando; y es aquí donde el SFT, como parte del seguimiento farmacológico juega un papel crucial, dado que este permite individualizar la terapia farmacológica, al hacer ajustes posológicos de los medicamentos que así lo requieran.

3.2.9 SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO.

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos fue propuesta por vez primera en el año 1950, aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina. Se estableció entonces, para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre concentraciones y respuesta que la existente entre dosis y respuesta y, por tanto, la posible utilización de dichas concentraciones para la optimización de los tratamientos farmacológicos. La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. 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 lo más rápidamente posible estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular. El objetivo final de la monitorización es, pues, encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o

individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente (Calvo, García, Martínez, y Fernández, 2002).

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa de que hay una relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a nivel de receptores y, por lo tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice subrogado y fiable de la respuesta al tratamiento. Es evidente, pues, que la monitorización no está justificada para todos los fármacos, como se refleja en la Figura 7 (Calvo, *et al* 2002).

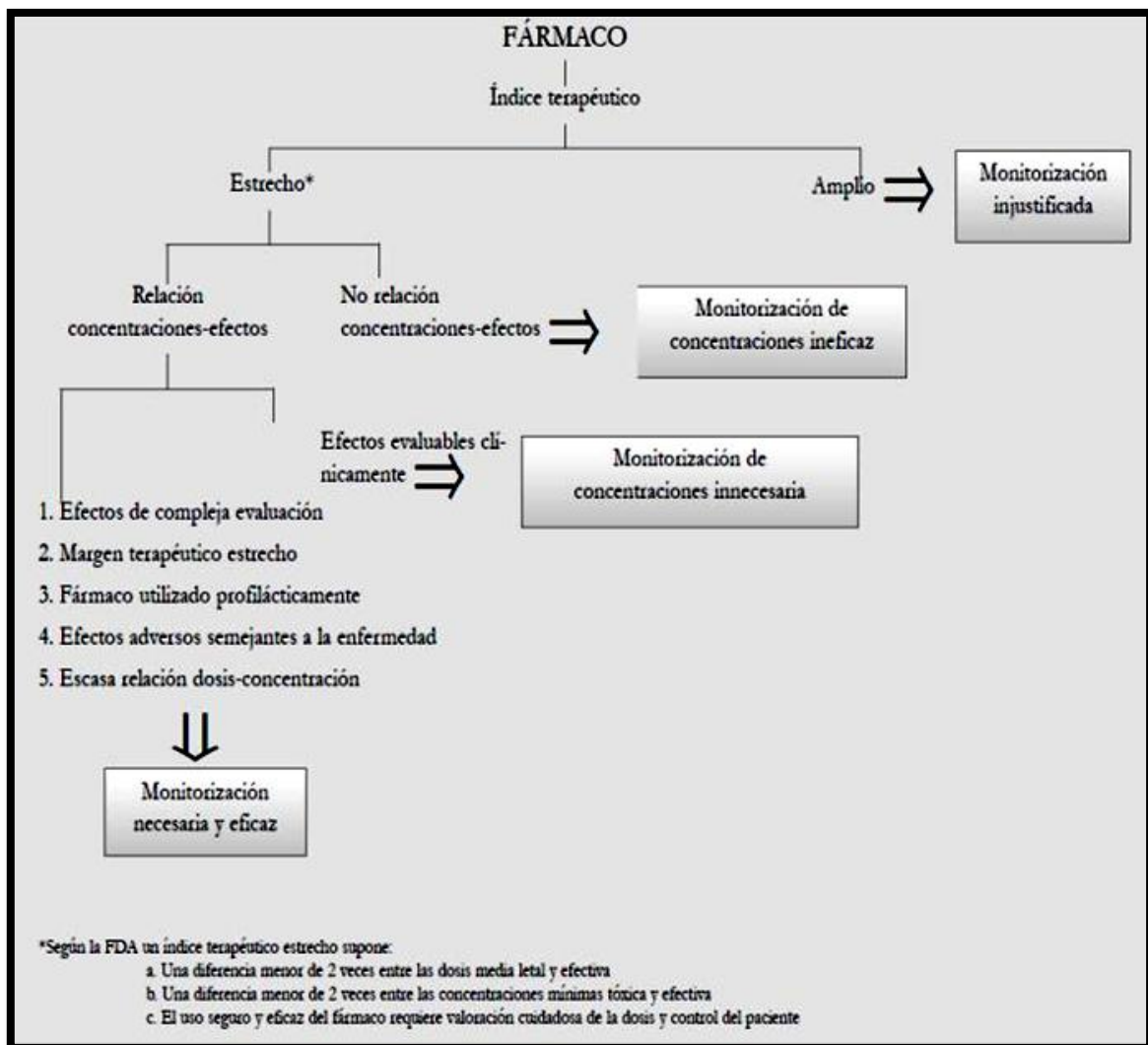


Figura 7. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización (Calvo, *et al* 2002).

La monitorización carece de sentido para fármacos con amplio margen de seguridad, en los que no es necesaria la individualización de la posología. Incluso existiendo la necesidad de individualizar la dosis, no parece necesario recurrir a la determinación de las concentraciones para aquellos fármacos cuyos efectos farmacológicos o eficacia terapéutica sean fáciles de medir o identificar en la práctica clínica. En este caso la utilización de criterios clínicos definidos (desaparición del dolor o fiebre, etc.) o determinados parámetros o pruebas alternativas (presión arterial, diuresis, glucosa, etc.) pueden ser intrínsecamente mejores que el dato de concentración para optimizar la terapia. La monitorización, obviamente, tampoco es aplicable cuando las concentraciones del fármaco no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de efectos farmacológicos, lo que, por ejemplo, ocurre para fármacos con efectos irreversibles (citotóxicos) o que se manifiestan con retraso (por ejemplo, inhibidores enzimáticos). La necesidad de monitorizar está claramente justificada en los siguientes casos (Calvo, et al 2002):

- Fármacos con un índice terapéutico pequeño.
- Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad.
- Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.
- Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta.

Además el seguimiento farmacocinético tiene una gran aplicación en los fármacos que requieren de ciertos niveles, para presentar eficacia terapéutica, ya que la determinación la concentración plasmática permite no sólo hacer ajustes en la posología, si no también permite identificar factores que alteran la farmacocinética de los fármacos, como por ejemplo, la disminución de los niveles de fenitoína que se presenta por efecto de una interacción farmacológica con folatos, la cual se analiza a continuación, Tabla 5.

Tabla 5. Notas SOAP del PRM en un paciente con interacción farmacológica.
PRM: Disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína a consecuencia de una interacción farmacológica.
S (datos subjetivos).
Paciente masculino de 32 años, con los siguientes diagnósticos: Lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica, síndrome antifosfolípidos, trombosis de miembro

Tabla 5. Notas SOAP del PRM en un paciente (Continuación).

inferior derecho, anemia normocítica normocrómica, hipertensión arterial sistémica, hematoma subdural por sobreanticoagulación.

Motivo de hospitalización: El paciente inicia un día previo a su hospitalización con parestesias en mano derecha, disminución de la sensibilidad y bradilalia, aumento de edema en hemicráneo derecho. Niega otro déficit y focalización neurológica, no alteración del estado de alerta, niega crisis convulsivas.

O (datos objetivos).

El paciente maneja de uso crónico: Fenitoína (DFH), 100 mg, vía oral, cada 8 horas; Omeprazol cada 12 horas, Prednisona 5 mg cada 24 horas, Warfarina 1mg cada 24 horas, Renagel (sevelamer) cada 8 horas, lipitor (atorvastatina) cada 24 horas y Merrem (meropenem) 1 gramo, cada 24 horas por catéter central.

En los primeros días de hospitalización el paciente presenta niveles bajos de DFH (2.8mg/dL), por lo que se reimpregna con una dosis de carga de 500 mg y se ajusta dosis a 250 mg cada 6 horas, manteniéndose niveles séricos óptimos; el día diez de hospitalización se reportan valores de 24.5 mg/L y se ajusta la dosis a 250 mg cada 8 horas. Además el paciente presenta anemia normocítica y disminución de plaquetas $55 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Val.Ref: 150-450 $10^3/\mu\text{L}$), con datos de sangrado en heces, por lo que se inicia ácido fólico (50 mg cada 24 horas); 13 días después se reportan valores de DFH en 5.5 mg/dL aumentándose la dosis de DFH a 250 mg cada 6 horas, no obstante el paciente presentó rigidez y crisis de ausencia, El día 40 los valores de DFH están en 8.6 mg/L (Figura 8).

A (análisis e interpretación).

En la medicación de uso crónico que maneja el paciente, esta la fenitoína (DFH), medicamento con estrecho margen terapéutico (10-20 mg/dL), posee una farmacocinética no lineal y muestra una alta variabilidad interindividual en su biodisponibilidad; adicionalmente la individualización de la dosis de fenitoína se ve afectado por dos problemas importantes: en primer lugar, la fijación de fenitoína a proteínas plasmáticas descende en pacientes con insuficiencia renal o hipoalbuminemia. En segundo lugar, la capacidad metabólica de la fenitoína es limitada; por lo tanto, unos cambios discretos en la dosis de mantenimiento tienen como resultado cambios desproporcionados en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario. La metabolización de capacidad limitada de la fenitoína también elimina la utilidad clínica de la vida media como parámetro farmacocinético, y hace que las estimaciones del tiempo requerido para conseguir el estado estacionario resulten difíciles.

Dentro de las reacciones adversas que presenta la DFH, están: Nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida, confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo, cefaleas, ataxia, erupciones cutáneas, mareos y alteraciones gastrointestinales moderadas.

Tabla 5. Notas SOAP del PRM en un paciente (Continuación).

El uso crónico de fenitoína puede ocasionar depleción del ácido fólico y anemia megaloblástica, osteomalacia e hipocalcemia, neuropatía periférica, hiperplasia gingival e hirsutismo. Al analizar las reacciones adversas de la DFH con el diagnóstico del paciente encontramos que paciente padece parestesias en mano derecha, disminución de la sensibilidad, bradilalia anemia normocítica normocrómica, no obstante de estos padecimientos son esperados por el hematoma subdural y por la insuficiencia renal que padece el paciente, por lo que una reacción adversa causada por la DFH no es valorable, sin embargo una exacerbación en la anemia si puede estar relacionado el uso de la DFH, ya que según Berg et al (1995), la disminución de la absorción del ácido fólico, por el uso concomitante de fenitoína es debido a la competencia entre los receptores de las células epiteliales del intestino delgado; ya que la estructura de ambos fármacos es similar, no obstante los receptores tienen mayor afinidad por la fenitoína, por lo que la absorción de ácido fólico se ve disminuida; no obstante otros autores mencionan que la disminución de la absorción del ácido fólico es debida a una variación en el pH intestinal, causado por la fenitoína.

El paciente durante su estancia hospitalaria presentó disminución de plaquetas $55 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Val.Ref: 150-450 $10^3/\mu\text{L}$), con datos de sangrado en heces, por lo que se inicia ácido fólico (50 mg cada 24 horas); 13 días después se reportan valores de DFH en 5.5 mg/dL aumentándose la dosis de DFH a 250 mg cada 6 horas, no obstante el paciente presentó rigidez y crisis de ausencia, signos de que el paciente no estaba recibiendo la dosis adecuada de DFH. Ante esto, se encuentra que existe una interacción farmacológica entre el ácido fólico y la DFH, a nivel de biotransformación (Figura 9), ya que los folatos son cofactores de la biotransformación de la DFH, con lo cual se disminuyen drásticamente las concentraciones plasmáticas. Por lo que se requiere realizar un ajuste en la medicación del paciente, así como continuar con bajo seguimiento farmacocinético.

P Plan farmacoterapéutico y de seguimiento

Que el paciente continúe recibiendo terapia anticonvulsivante, así como monitoreo farmacocinético. En base a la evidencia científica reportada en diversas fuentes de información se tienen alternativas en cuanto a el tratamiento farmacológico del paciente:

Cambiar anticonvulsivante como por ejemplo Levetiracetam o suspender el uso de ácido fólico, en cada uno de los casos debe considerarse la eficacia y el riesgo-benéfico, ya que por un lado se asegura el efecto anticonvulsivo y por otro se da tratamiento a un padecimiento del paciente.

Comentarios

Los resultados obtenidos a partir del análisis del caso clínico del paciente, por parte de los farmacéuticos es notificado a los médicos, quienes deciden suspender el ácido fólico y continuar con la DFH; con lo que se espera un aumento de sus concentraciones.

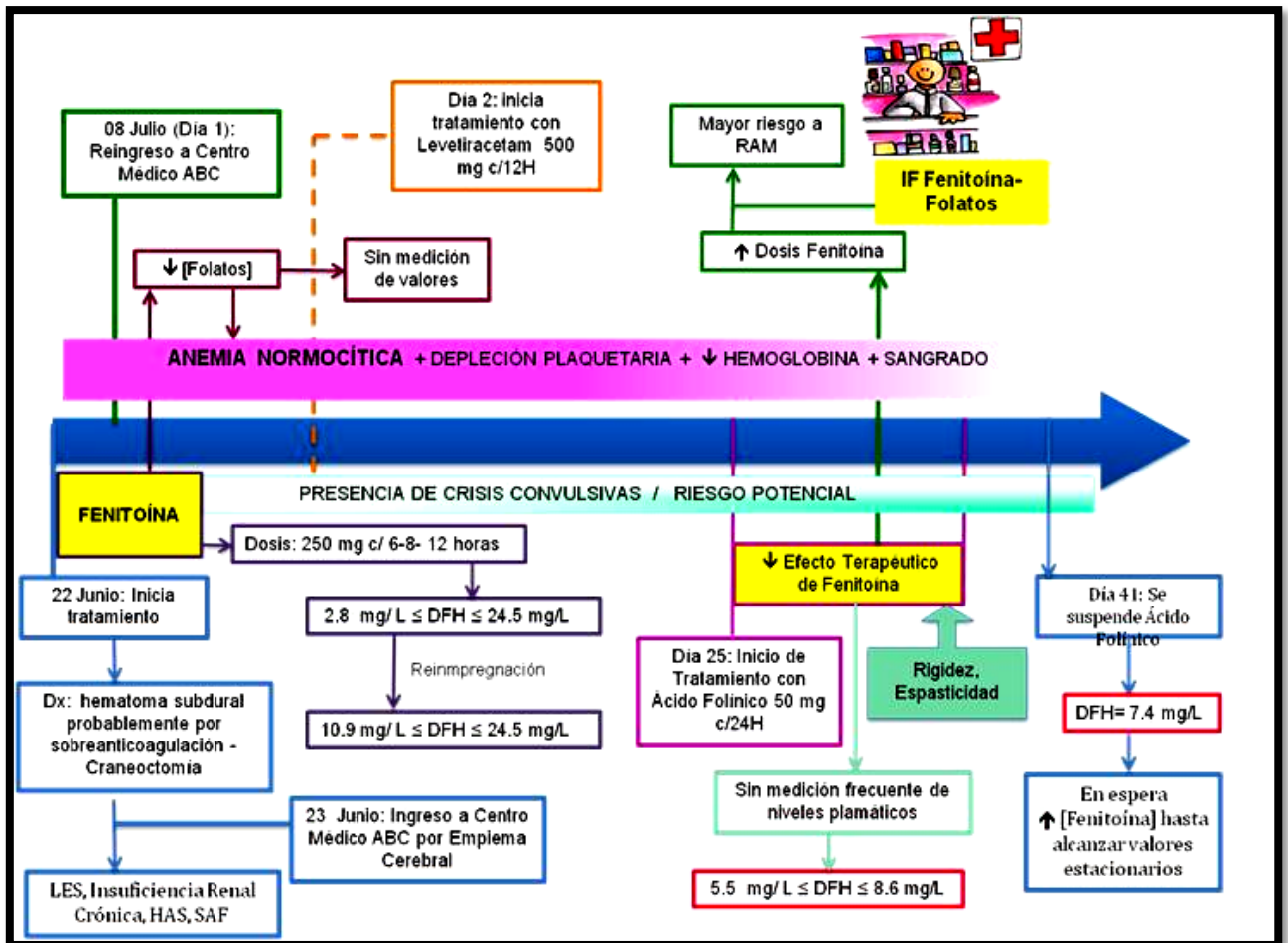


Figura 8. Evolución del paciente con respecto a la evolución del paciente tratado con DFH (González Marcos, Méndez Puga, Pasaye Chávez y Ramírez Hernández, 2012).

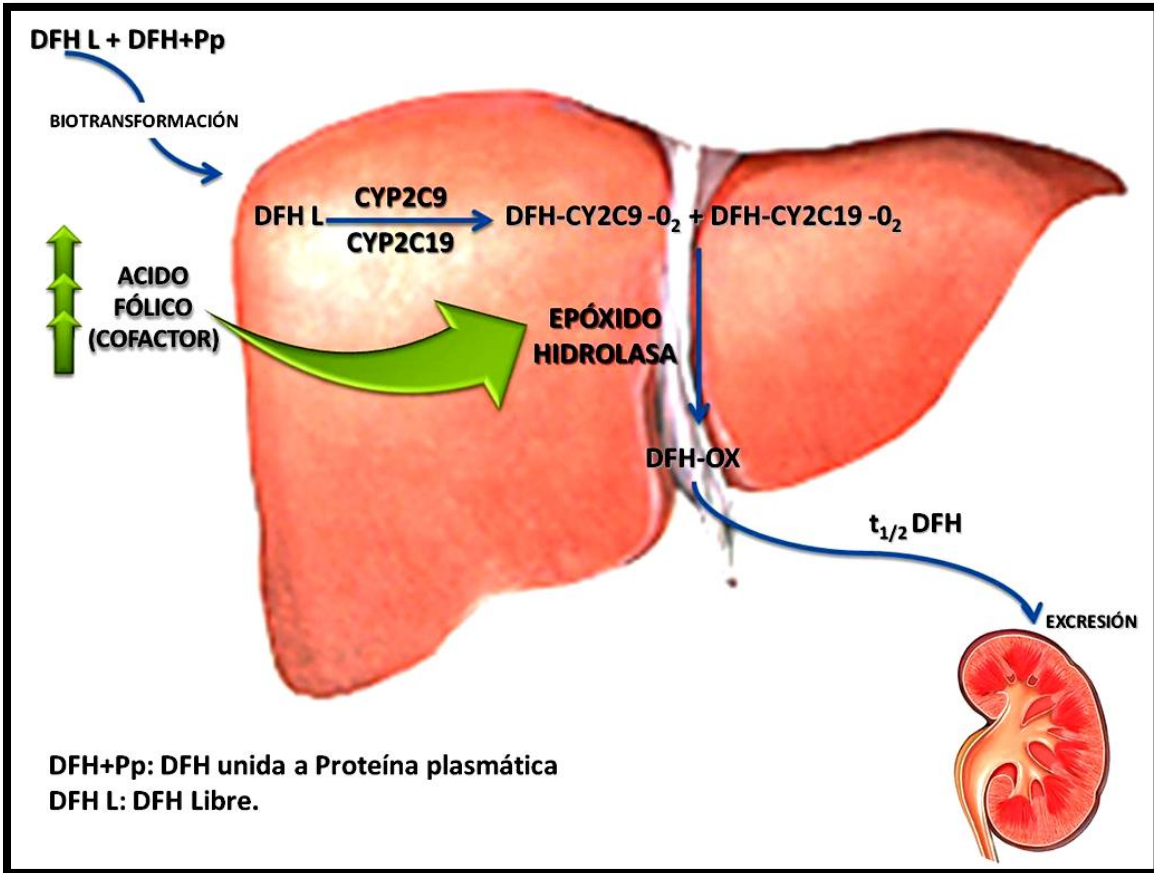


Figura 9. Mecanismo de la interacción farmacológica entre DFH y ácido fólico (González Marcos, Méndez Puga, Pasaye Chávez y Ramírez Hernández, 2012).

3.3 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.

3.3.1 FARMACOCINÉTICA.

La farmacocinética es la parte de la farmacológica que estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el organismo (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002), otros autores definen a la farmacocinética como: la rama de la farmacología que estudia los cambios de concentración del fármaco y/o sus productos de biotransformación en función del tiempo en fluidos biológico, tejidos o excreciones con ayuda de modelos para describir, explicar y/o predecir los procesos que determinan el paso del fármaco a través del organismo. El objeto de estudio de la farmacocinética son los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción.

La farmacocinética realiza el seguimiento de un producto o de un fármaco en el ser humano. Por lo tanto, los datos farmacocinéticos a menudo sirven para determinar si, desde el punto de vista farmacéutico, se debe fabricar un comprimido, una cápsula o un supositorio. En farmacología experimental, el análisis farmacocinético suele contribuir a comprender mejor los mecanismos, la duración de la acción y las interacciones. Por último, desde el punto de vista clínico, la farmacocinética se puede definir como un instrumento destinado a desarrollar una terapéutica más racional y más eficaz. No es únicamente el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los medicamentos sino que forma parte integrante de la farmacología (Diquet y Soubrie, 1998).

3.3.1.1 ETAPAS DE LA FARMACOCINÉTICA.

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos, debe alcanzar un intervalo preciso de concentraciones en la biofase, es decir, el medio en que interactúa con sus receptores. Debajo de este intervalo, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; por encima, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados. La concentración de un fármaco que se alcanza en su lugar de acción es la consecuencia de la absorción, distribución y eliminación (Flórez, 2003), procesos que se

describen a continuación, así como también se mencionan los parámetros farmacocinéticos que los relacionan (Figura 10).

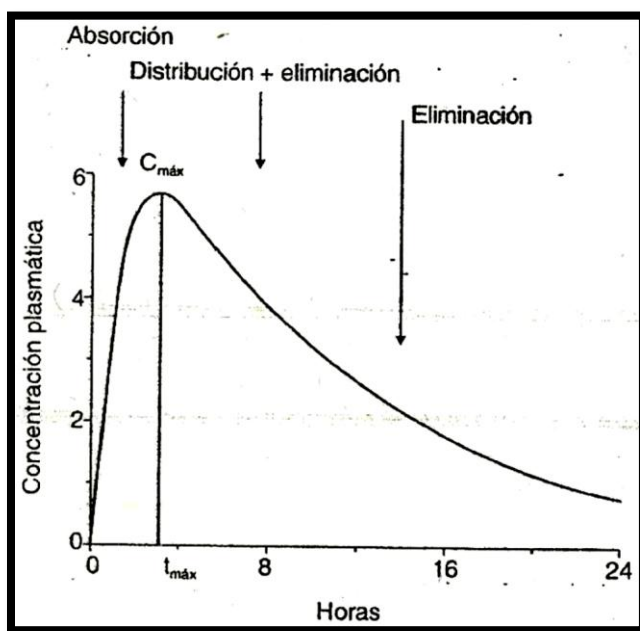


Figura 10. Representación de las concentraciones plasmáticas tras la administración oral en las cuales se señalan los procesos dominantes en cada porción de la curva. Se señala la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{m\acute{a}x}$) (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.3.1.1 Absorción.

La absorción es el proceso por el cual un fármaco llega a la circulación sistémica. La absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración y la eliminación presistémica (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Los parámetros que definen la absorción son la velocidad de absorción, la constante de absorción (K_a), la semivida de absorción ($t_{1/2a}$), la biodisponibilidad, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en que se alcanza ($t_{m\acute{a}x}$). La velocidad de absorción, es decir, el número de moléculas de un fármaco que se absorbe en la unidad de tiempo, depende de la constante de absorción (K_a) y del número de moléculas que se encuentren en solución en el lugar de la absorción. La K_a puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. La semivida de absorción $t_{1/2a}$ es el tiempo que se

necesita para reducir a la mitad el número de moléculas que puedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción ($t_{1/2a} = \ln 2 / K_a$). Así cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción. La biodisponibilidad da una idea de la cantidad de fármaco que ha sido absorbido y ha pasado a la circulación sistémica. La C_{max} y t_{max} nos informan de la velocidad del proceso (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.3.1.1.2 Distribución.

La distribución es el proceso de transferencia reversible del fármaco desde la sangre a distintas estructuras extravasculares del organismo, incluyendo los lugares de acción, almacenamiento y eliminación (Rojas Silva, 2006). La distribución de un fármaco es generalmente referida como rápida y reversible, contemplando un equilibrio dinámico (entre fármaco en torrente sanguíneo y fármaco en tejidos), donde cambios en la concentración de fármaco en el plasma son indicativos de cambios en el nivel de fármaco en otros tejidos, incluyendo los sitios del efecto farmacológico (Cruz Antonio, 1998).

Si el organismo estuviera formado por un compartimiento acuoso único, en cuya agua se distribuyera el fármaco de forma homogénea, podría calcularse el volumen de este compartimento si conociéramos la cantidad de fármaco administrada y la concentración en que se encontrara. Al volumen de líquido en que, al parecer se distribuye o se diluye el fármaco en el organismo se le denomina volumen aparente de distribución (Vd), y se define como el volumen corporal en que tendría que haberse disuelto el fármaco para alcanzar la misma concentración que en el plasma. Este parámetro informa sobre la concentración plasmática que se alcanza con una dosis concreta y también sobre la dosis requerida del fármaco para obtener una concentración concreta. En general un Vd bajo se asocia a concentraciones elevadas en la sangre que puede deberse a uniones a proteínas plasmáticas muy grandes (pero hay excepciones para sustancias muy liposolubles o que se fijan también a tejidos). Un Vd elevado se asocia a concentraciones muy pequeñas en la sangre que puede deberse por baja fijación a proteínas, elevada liposolubilidad y/o gran fijación tisular (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.3.1.1.3 Eliminación.

La eliminación de un fármaco comprende propiamente dos procesos, la biotransformación y la excreción, pues en muchos casos un fármaco requiere de una serie de reacciones químicas para ser eliminado de un organismo, ya que por su alta liposolubilidad y baja polaridad esto no es posible.

- Biotransformación. Es el término generalmente empleado para denominar las distintas transformaciones químicas que ocurren en el organismo encaminadas, sobre todo, a reducir la liposolubilidad y la actividad biológica de los fármacos (Govantes Betes, Lorenzo Velázquez, y Govantes Esteso, 2006). La biotransformación de fármacos se lleva a cabo por dos tipos de reacciones, reacciones de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y fase II (sintéticas, conllevan la conjugación del fármaco con un compuesto endógeno).
- Excreción. Puede definirse como el proceso o conjunto de procesos por medio de los cuales un fármaco o sus metabolitos son expulsados al exterior del organismo (Rojas Silva, 2006).

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad de eliminación de un fármaco. Las dos constantes más importantes son la depuración (Cl) (mal traducida como aclaramiento, del término inglés clearance) y la constante de eliminación (K_e). La depuración de un fármaco por un órgano indica su capacidad para eliminarlo. Se expresa como el volumen de plasma depurado en la unidad de tiempo. La mayoría de veces se estima que la depuración corporal total es la suma de la depuración de todos los órganos (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

La K_e indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo, sumando todos los mecanismos (biotransformación y excreción). La semivida de eliminación ($t_{1/2e}$) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en disminuir a la mitad. Cuanto mayor es la constante de eliminación, menor es $t_{1/2e}$ (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

La intensidad de los procesos de absorción, distribución y eliminación varía con el tiempo; por este motivo, la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece

estática sino que varía con el tiempo. El curso temporal de la cantidad de fármaco que hay en el organismo depende de la influencia conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. El de los metabolitos dependerá de los procesos de formación y eliminación (Flórez, 2003), para el estudio de todos estos procesos se han desarrollado modelos gráficos y matemáticos que describen, explican y predicen el curso de los fármacos en el cuerpo humano.

3.3.1.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS.

Para facilitar la interpretación de las concentraciones plasmáticas de un fármaco es necesario utilizar un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico, del organismo, y los procesos que el fármaco experimenta en él, dicho modelo permite caracterizar el comportamiento cinético básico del fármaco a nivel de distribución y eliminación mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones del fármaco en el organismo en función del tiempo. Estas ecuaciones farmacocinéticas dependientes del modelo y de las características del tratamiento recibido, permiten a su vez el cálculo de los parámetros cinéticos y en función de los mismos y de las características farmacodinámicas, la programación o la individualización de la posología.

Estos modelos dividen el cuerpo humano en compartimentos, según el comportamiento de los fármacos en el organismo; un compartimento es un espacio delimitado real o virtualmente de comportamiento homogéneo (es decir se utiliza para un solo fin), entendiéndose por comportamiento homogéneo, que los cambios de concentración deben ser proporcionales, si los cambios de concentración son iguales en diferentes tejidos estos son parte del mismo compartimento. Baños Díez y Farré Albaladejo (2002), mencionan que un compartimento es una fracción de material biológico en que se supone que un fármaco se encuentra distribuido de forma uniforme, posee una concentración idéntica y presenta las mismas propiedades cinéticas. La mayoría de fármacos se agrupan en dos modelos compartimentales: el monocompartimental y el bicompartimental.

La distribución de un fármaco se considera monocompartimental cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central. En el modelo de distribución bicompartimental, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimiento central y con más lentitud al compartimiento periférico. Los fármacos con distribución tricompartmental se fijan fuertemente a determinados tejidos en los que se acumulan y de los que se liberan con lentitud (Flórez, 2003) (Figura 11).

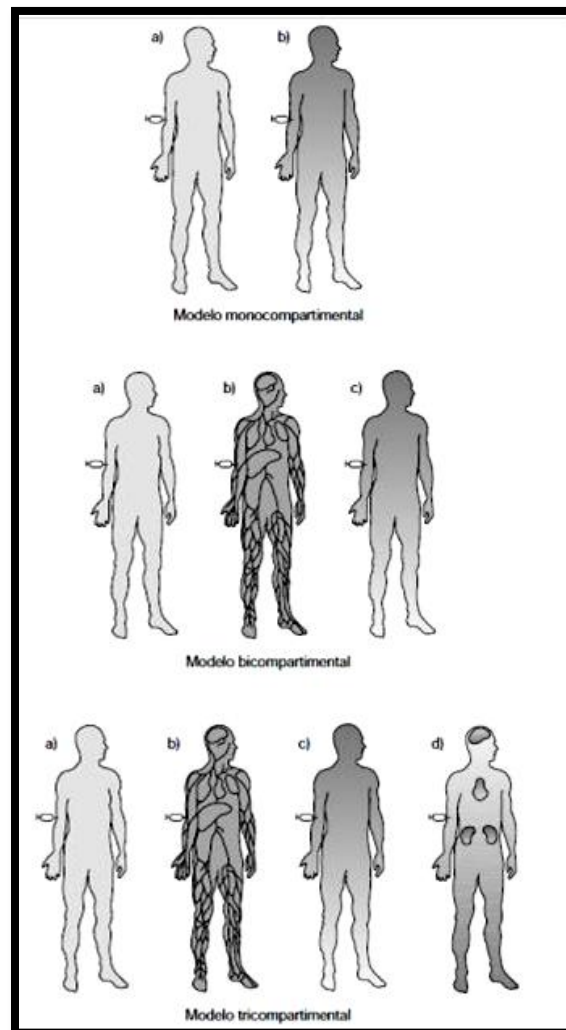


Figura 11. Modelos compartimentales. Modelo monocompartimental: a) antes de la administración y b) después de la administración, la distribución es rápida y uniforme. Modelo bicompartimental: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados, y c) luego se equilibra con el resto del organismo. Modelo tricompartmental: a) antes de la administración; b) inmediatamente después, el fármaco difunde a los órganos bien irrigados; c) luego se equilibra con el resto del organismo, y d) la acumulación continúa en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente (Flórez, 2003).

Como se ha mencionado, a partir de los modelos es posible obtener parámetros farmacocinéticos, que a continuación se describen.

3.3.1.2.1 Modelo Abierto Unicompartimental (MAUC).

La representación grafica se observa en la Figura 12, en la cual se observa el modelo aplicado tanto a la administración de un fármaco por vía endovenosa como extravasal (vías parenterales).

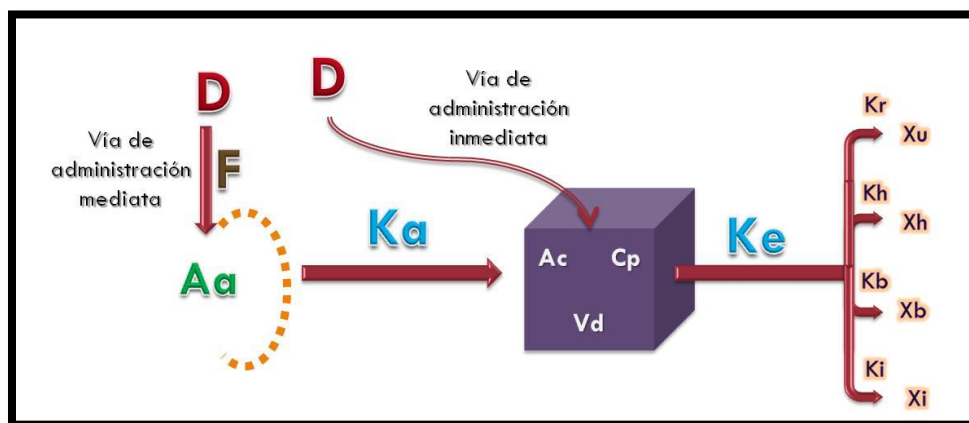


Figura 12. Modelo Esquemático del MAUC de una administración inmediata (intravenosa) y de una administración mediata (oral, sublingual, rectal, intramuscular, subcutánea).

Apéndice. Abreviaturas y símbolos.	
D:	dosis (cantidad administrada).
F:	fracción absorbible.
Aa:	cantidad en el sitio de absorción.
Ka:	constante de absorción.
Ac:	cantidad dentro del organismo.
Cp:	concentración plasmática.
Vd:	volumen de distribución aparente.
Ke:	constante de eliminación global.
Kr:	constante de excreción renal.
X:	cantidad de fármaco.
Kh:	constante de excreción hepática.
Kb:	constante de biotransformación.
Ki:	constante de excreción de otras formas de eliminación.

En la Figura 13, se aprecia la representación grafica así como también el modelo matemático del MAUC IV, de los cuales es posible obtener los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Constante de eliminación (k_{el}):

$$k_{el} = m = \frac{\ln Cp_2 - \ln Cp_1}{t_2 - t_1}$$

- Tiempo de vida media ($t_{1/2}$), es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

- Volumen de distribución aparente (Vd), es el volumen en el cual se encuentra disuelto el fármaco, se considera aparente ya que únicamente se considera la fracción de fármaco libre, más no la que está unida a proteínas plasmáticas y a tejidos, sus unidades son ml:

$$Vd = \frac{D}{Cp^0}$$

- Constante de depuración renal (Cl_r), es el producto del volumen de distribución aparente por la constante de eliminación, sus unidades son ml/min:

$$Cl_r = Vdk_{el}$$

- Área Bajo la Curva (ABC), es el producto de la concentración plasmática por el tiempo, a partir de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo. Este producto se puede obtener por integración cinética, regla de los trapecios o por métodos físicos como pesar el papel (Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo, 1996). El ABC puede interpretarse como: una cantidad, es la que logro llegar a circulación general es decir lo que logro ser absorbido. Mediante el ABC es posible comparar dos vías de administración, formulaciones, procesos de fabricación.

a. Integración.

$$Cp = Cp^0 e^{-k_{el}t}$$

$$\int_0^{\infty} Cp dt = Cp^0 \int_0^{\infty} e^{-k_{el}t} dt$$

$$ABC_0^{\infty} = \frac{Cp^0}{k_{el}}$$

b. Trapecios.

$$ABC_0^{\infty} = \sum_{i=0}^n \left(\frac{Cp^i + Cp^{i+1}}{2} \right) (t_{i+1} - t_i) + \frac{Cp^n}{k_{el}}$$

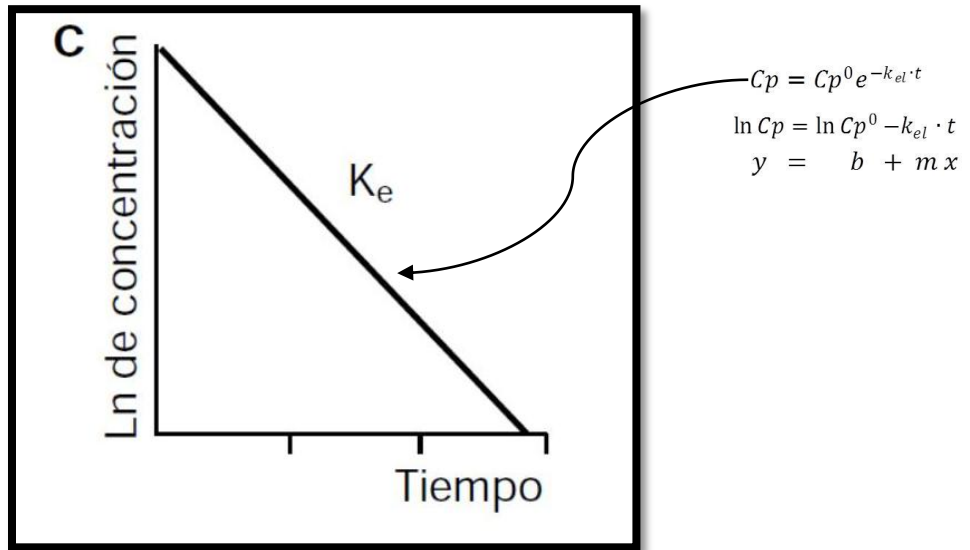


Figura 13. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa en el MAUC, en la parte derecha se aprecia el modelo matemático linealizado.

Hasta el momento se ha analizado el MUAC de una administración intravenosa, a continuación se analizara la administración extravasal, el modelo matemático que lo describe es el siguiente:

$$Cp = \frac{k_a FD}{Vd(k_a + k_{el})} (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t})$$

Este modelo matemático también es conocido como la ecuación biexponencial (“de entrada y salida”), en el que cualquiera que lleve un proceso de absorción este es el modelo, así como también considera que la K_e es aparente, ya que la constante real de eliminación solo se obtiene cuando no hay absorción. A partir de este modelo matemático:

$$M = \frac{k_a FD}{Vd(k_a + k_{el})}$$

$$Cp = M(e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t})$$

En la Figura 14 se aprecia la representación grafica del MAUC_{EXTRAVASAL} del cual es posible calcular ciertos parámetros farmacocinéticos.

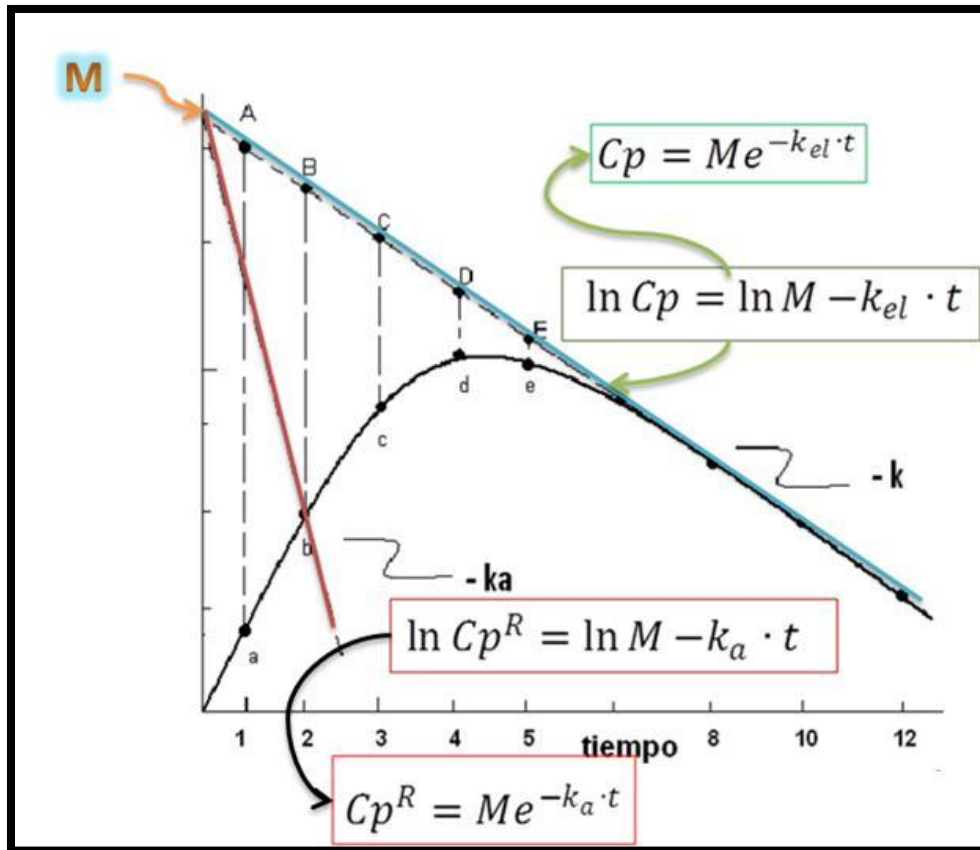


Figura 14. Representación grafica del MAUC_{EXTRAVASAL} el cual se aprecian los modelos matemáticos linealizados que describen los procesos de absorción y eliminación.

A partir de los modelos matemáticos linealizados de absorción y eliminación es posible obtener:

Calcular los parámetros farmacocinéticos de eliminación, utilizando la recta marcada en azul (de la misma manera que para MAUC IV); tomando en cuenta que la reta esta descrita por la sig. Función:

$$Cp = M e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\ln Cp = \ln M - k_{el} \cdot t$$

NOTA: con los datos orales no se puede conocer el volumen de distribución y por lo tanto no se puede determinar la depuración; ya que el valor del volumen de distribución se calcula para el único instante concreto en el cual se conoce la cantidad de fármaco remanente en organismo: el instante de la administración intravenosa, es decir, a tiempo cero, dado que la cantidad de fármaco en organismo es toda la dosis, D, administrada, mientras que la concentración plasmática es Cp_0 (Doménech Berezpe et al 2001).

Por el método de residuales calcular los parámetros farmacocinéticos correspondientes a la absorción; tomando en cuenta que la reta esta descrita por la sig. Función:

$$Cp^R = M e^{-k_a \cdot t}$$

$$\ln Cp^R = \ln M - k_a \cdot t$$

- Cálculo de la concentración máxima el tiempo máximo de absorción (C_{max} y t_{max}). Cuando la velocidad de absorción se iguala a la de eliminación, se alcanza el valor máximo en la curva de niveles plasmáticos, C_{max} , que corresponde a el tiempo conocido como t_{max} (Figura 15). A partir del tiempo correspondiente de t_{max} , la velocidad de eliminación es superior a la de absorción. Para el cálculo de estos dos parámetros se asume que en el máxima de la curva de niveles plasmáticos la velocidad instantánea de absorción del fármaco es igual a la velocidad instantánea de eliminación (en este preciso instante, y únicamente en este instante, la ganancia y la pérdida de fármaco se equilibran) (Doménech Berezpe et al 2001).

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_e}}{k_a - k_e}$$

$$Cp_{max} = M(e^{-k_{el} \cdot t_{max}} - e^{-k_a \cdot t_{max}})$$

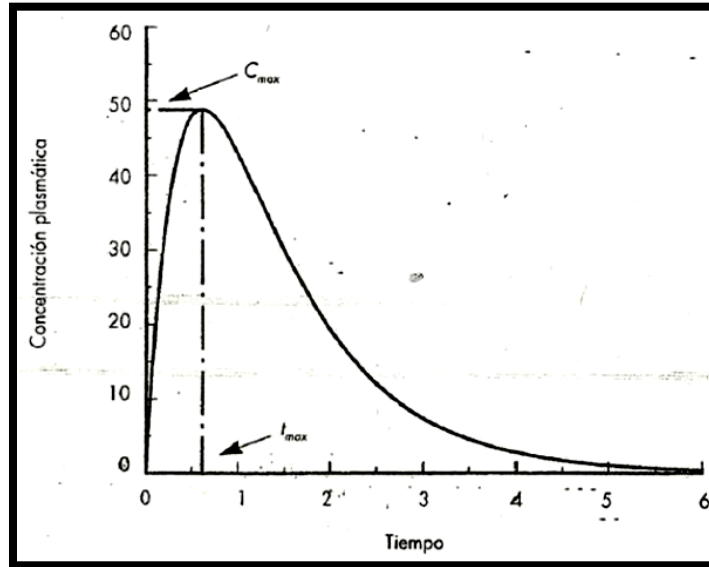


Figura 15. Estimación de los parámetros farmacocinéticos t_{max} (tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima) y C_{max} (valor que alcanza la concentración) (Doménech Berezpe et al 2001).

- Para el cálculo del ABC:

a) Integral:

$$Cp = M(e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t})$$

$$\int_0^{\infty} Cp dt = \int_0^{\infty} M (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t}) dt$$

$$ABC_0^{\infty} = \frac{M}{k_{el}} - \frac{M}{k_a}$$

b) Trapecios:

$$ABC_{n-1}^n = \sum_{i=0}^n \left(\frac{Cp^i + Cp^{i+1}}{2} \right) (t_{i+1} - t_i) + \frac{Cp^n}{k_{el}}$$

3.3.1.2.2 Modelo Abierto Bicompartimental (MABC).

El modelo abierto de dos compartimientos para una administración endovenosa está representado por la siguiente ecuación biexponencial, (en la Figura 16 y 17 se aprecia el modelo esquemático y la representación grafica del MABC):

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

Donde A y B son constantes empíricas (ordenadas al origen), mientras que α y β representan las constantes de transferencia entre un compartimiento central 1 y un segundo compartimiento periférico 2, según Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo (1996), son constante híbridas que comprende las microconstantes intercompartimentales y de eliminación o disposición global del fármaco, estas constantes son parámetros farmacocinéticos muy importantes. La constante α , esta general y mayoritariamente asociada al proceso de distribución del fármaco en el organismo, antes de alcanzar su punto de equilibrio. La constante de velocidad β , está en función tanto de la microconstante de velocidad de eliminación exclusivamente del compartimiento central (K_{10}) como del proceso de disposición del fármaco (distribución, biotransformación y excreción). Por tanto la constante β , refleja la eliminación global de fármaco y con base en este dato, se calcula el $t_{1/2}$ de eliminación del fármaco.

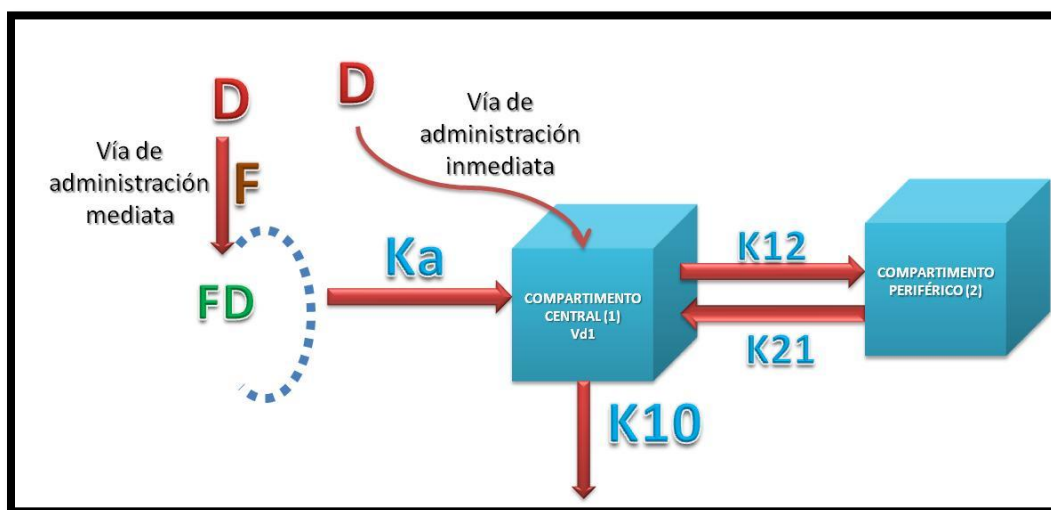


Figura 16. Modelo Esquemático del MUAC de una administración endovenosa y extravasal.

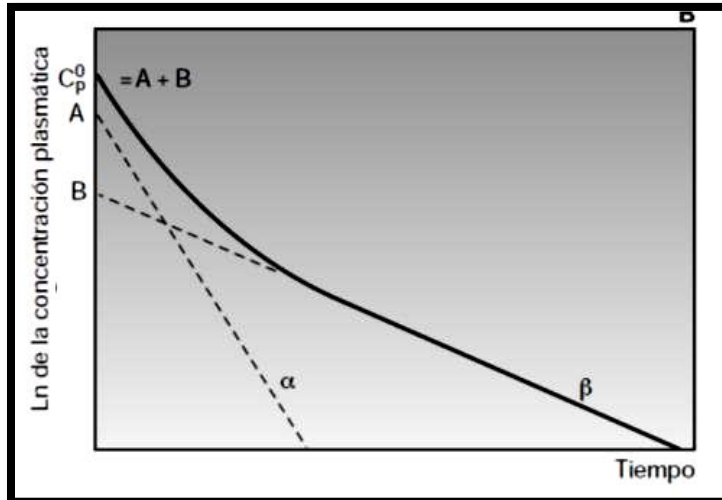


Figura 17. Inyección intravenosa rápida: curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco con distribución bicompartimental. Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de disposición a y b (Flórez, 2003).

Mientras que el MABC de una administración extravasal esta expresado de la siguiente manera,

$$C_p = A \cdot e^{-a \cdot t} + B \cdot e^{-b \cdot t} - C \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

el curso temporal de la concentración plasmática depende de tres procesos exponenciales: el de absorción, el de disposición a y el de disposición b: donde A, B y C son las ordenadas en el origen de los tres procesos (Figura 18).

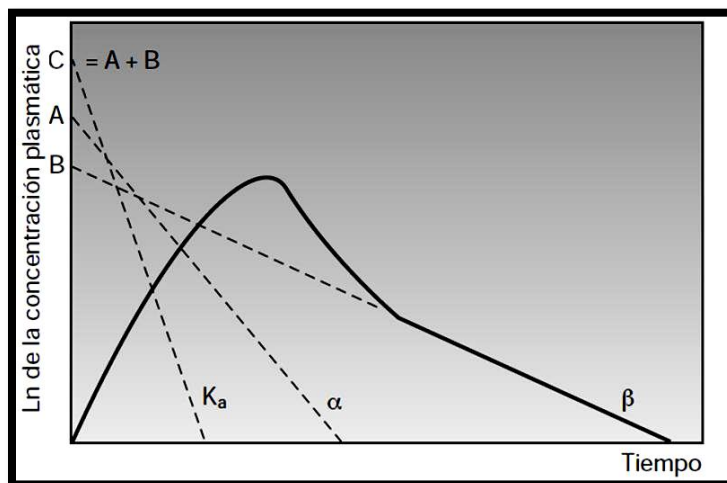


Figura 18. Administración de una dosis única por vía extravascular: Las líneas discontinuas indican los procesos extrapolados de absorción, de disposición a y b (Flórez, 2003).

3.3.2 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.

El objetivo del tratamiento farmacológico es conseguir el máximo efecto terapéutico con la menor toxicidad posible. Habitualmente, administramos al paciente una dosis ajustada a su peso que, en algunos casos, se absorbe en su tracto gastrointestinal, se distribuye por el organismo y, finalmente, se biotransforma y se elimina. De esta forma, se alcanza una concentración plasmática variable a lo largo de un tiempo, que ejerce el efecto terapéutico que buscamos. Sin embargo, la respuesta que vamos a observar va a depender de múltiples factores, muchos de ellos inherentes a cada persona, como el género, la raza o factores genéticos, que explican la variabilidad farmacodinámica. El paciente con alguna condición especial (patología, edad, embarazo, etc.) además de esta variabilidad, presenta múltiples circunstancias metabólicas u orgánicas, que pueden afectar a los cuatro procesos básicos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y que, por tanto, pueden modificar el nivel plasmático previsto (De Borja de la Quintana Gordon, Chamorro, Planas y López, 2004).

Los fármacos habitualmente se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia de “acierto-error”. Este empirismo basado en la respuesta clínica o bioquímica en relación con la presencia del fármaco (como puede ser la mejoría de una infección o el control de la glucemia con insulina en un paciente diabético), no es posible en todos los casos, siendo necesarios métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente. Uno de estos métodos es la farmacocinética clínica que emergió como una nueva disciplina a finales de la década de los 60, ofreciendo una importante proyección clínica para el farmacéutico de hospital con una sólida base científica (Calvo et al 2002).

3.3.2.1 Concepto de farmacocinética clínica.

Según G Levy, la farmacocinética clínica es: “una disciplina de las ciencias de la salud que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al control terapéutico individualizado” (Calvo et al 2002); una definición más completa es la descrita en el *Modelo Nacional de*

Farmacia Hospitalaria (2009): la farmacocinética clínica es el conjunto de actividades dirigidas a diseñar pautas posológicas individualizadas mediante la aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos con el objetivo de alcanzar beneficios terapéuticos específicos en pacientes concretos. La farmacocinética clínica contribuye a la mejora de la calidad asistencial de aquellos pacientes que por su situación clínica requieren un ajuste individualizado del tratamiento farmacológico, basado en la monitorización de fármacos en muestras biológicas y la interpretación de las concentraciones de los mismos.

La Farmacocinética Clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinar y de un gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos (Calvo et al, 2002 y México. Secretaria de Salud, 2009); mediante el estudio de los procesos de disposición de los fármacos en el hombre, su modificación en determinadas situaciones fisiopatológicas y clínicas, así como sus implicaciones posológicas y terapéuticas.

El uso apropiado de la farmacocinética clínica puede mejorar la condición general del paciente, al médico se le sugiere un régimen de dosificación con el que sea posible alcanzar concentraciones del fármaco efectivas y seguras en fluidos biológicos, con la finalidad de disminuir la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos dependientes de la dosis. Además, se minimizan las alteraciones en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos que muchas veces alteran la respuesta del fármaco en los pacientes. Así, los principios de farmacocinética clínica pueden ser extremadamente útiles en la práctica clínica, sin embargo se debe también conocer sus limitaciones. La utilización de las concentraciones de fármacos en muestras biológicas es sólo un medio para alcanzar la meta u objetivo terapéutico. Por tal motivo, el uso de ellas debe acompañarse de la adecuada interpretación farmacocinética, la cual debe ser basada en el diagnóstico apropiado del paciente y todo valor entregado por el laboratorio debe cotejarse con las condiciones clínicas de éste para evitar errores que podrían tener graves consecuencias para el paciente (México. Secretaria de Salud, 2009).

3.3.2.2 Funciones de la farmacocinética clínica.

Con el objetivo general de mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos, las funciones de la Farmacocinética Clínica son diversas; dentro de las cuales Calvo et al (2002), considera principalmente dos, la primera es el diseño inicial de la posología en pacientes concretos y en función de diversos parámetros como: información sobre el perfil cinético del fármaco, objetivo terapéutico, proceso patológico tratado y variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas del paciente. El conocimiento de la farmacocinética en distintos tipos de pacientes es, pues, un requisito importante y por ello, en esta función de la Farmacocinética Clínica adquiere cada vez mayor importancia la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos y la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiopatológicas o clínicas en poblaciones definidas de pacientes.

La segunda función de la Farmacocinética Clínica corresponde al control o reajuste de la posología, cuando sea necesario, con el objetivo de individualizar la terapia, es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente. Para ello puede recurrirse al control de las concentraciones séricas del fármaco en el propio paciente (monitorización de concentraciones de fármacos) o bien a otras medidas directas o indirectas de la respuesta, como se refleja en la Figura 19. La importancia relativa de estas dos posibilidades depende del propio fármaco, de cómo pueden ser cuantificados sus efectos y de que exista o no una relación evidente entre concentraciones y efectos.

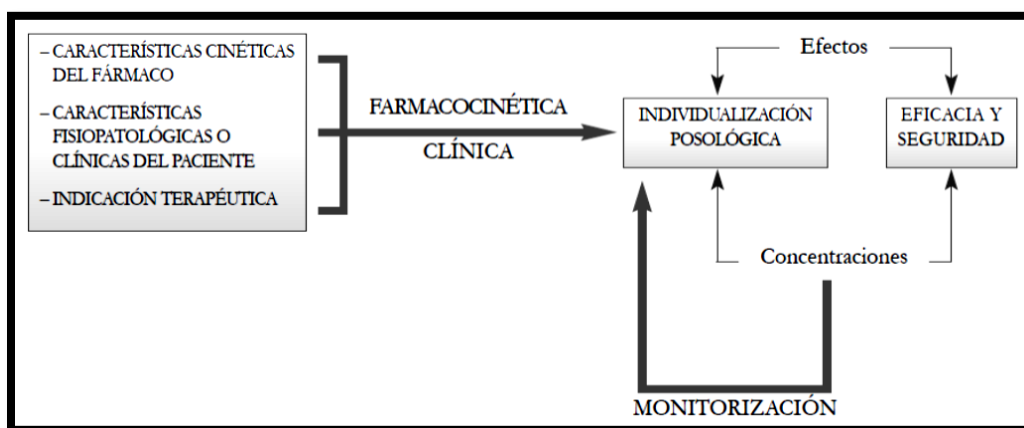


Figura 19. Papel de la Farmacocinética Clínica en el diseño y control de la posología (Calvo et al 2002).

Adicionalmente el Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria, propuesto en el 2009, por la Secretaria de Salud considera que las funciones de la Farmacocinética Clínica son:

- Diseñar los regímenes individualizados de dosificación de fármacos basados en los principios farmacocinéticos de éstos, de los objetivos terapéuticos, de las patologías asociadas, del uso concomitante de otros medicamentos y de las características clínicas del paciente.
- Ajustar los regímenes de dosificación en respuesta a las concentraciones de los fármacos en los fluidos biológicos u otros parámetros bioquímicos o clínicos.
- Evaluar la respuesta inusual de un paciente frente a un fármaco por posibles cambios o alteraciones farmacocinéticas.
- Recomendar los procedimientos y métodos analíticos para los fármacos que se deben monitorear, con el objetivo de facilitar la evaluación de los regímenes de dosificación.
- Formar un equipo de colaboración con individuos y departamentos involucrados en los servicios de monitorización de fármacos con el fin de estimular el desarrollo y el uso apropiado de estos servicios. Cuando estas personas o departamentos no están disponibles en el hospital, el farmacéutico debe participar en la parte administrativa, técnica y de control de calidad necesarios para llevar a cabo los análisis de los medicamentos.
- Comunicar a los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud, ya sea en forma oral o por escrito, la información de la terapia individual de los pacientes que están monitoreando.
- Educar a los farmacéuticos, médicos, enfermeras y otros profesionales sobre los principios de la farmacocinética para mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos.
- Estimular el desarrollo y la aplicación de estos principios en los programas de la monitorización de los medicamentos entregado por los farmacéuticos y otros profesionales clínicos.

- Diseñar y conducir la investigación que ampliará la base de datos de farmacocinética clínica y contribuir a la documentación, evaluación de los servicios de farmacocinética clínica.

3.3.2.3 Metodología de la asistencia clínica.

Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de la individualización posológica en función de las características fisiopatológicas del paciente, fácilmente se provocarían intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios. El farmacéutico clínico, como profesional sanitario que promueve el uso efectivo y seguro de los medicamentos, consciente de los posibles problemas terapéuticos, ha incorporado la Farmacocinética Clínica en sus actividades asistenciales como una práctica rutinaria, en la cual el farmacéutico realiza:

- Valoración de paciente, recomendaciones oportunas de dosificación inicial y programación para la obtención de las muestras.
- Determinación analítica de los fármacos en las muestras de fluidos biológicos (ya sea por el Laboratorio de Análisis Clínico del Hospital o bien, dentro del Servicio de Farmacocinética Clínica).
- Interpretación farmacocinética de los datos obtenidos en el estudio de monitoreo (indispensable para la predicción de dosis eficiente y programación de pautas de dosificación adecuadas).
- Recomendación posológica en caso de ser necesaria.
- Determinar si es necesaria o no la obtención de otra muestra para corroborar el régimen o reajustes de dosificación.

3.3.2.4 Personal.

El personal necesario para que un servicio de farmacocinética clínica funcione, dependerá de si este servicio tiene anexo el laboratorio para efectuar las mediciones de concentraciones séricas de los fármacos, o funciona en coordinación con un laboratorio de

análisis clínico. En ambas situaciones, la dirección del servicio debe recaer en un farmacéutico, de preferencia especializado en farmacia clínica y con conocimientos sólidos en farmacocinética clínica, farmacoterapéutica y monitorización de fármacos en fluidos biológicos. Debe tener habilidades para comunicarse, tanto por vía oral como escrita con los profesionales (médicos y enfermeras) a cargo del cuidado del paciente, y es preferible que tenga dedicación exclusiva a esta actividad. Es importante considerar la colaboración de un técnico dedicado a realizar la determinación de la concentración de fármacos en fluidos biológicos en los equipos analíticos que se encuentran disponibles para esta función (México. Secretaria de Salud, 2009).

3.3.2.5 Beneficios de la farmacia clínica.

La implementación de la farmacocinética clínica en el servicio de farmacia hospitalaria representa una posibilidad para ofrecer a los paciente una vigilancia más estrecha con su medicación; ya que es posible determinar el curso de los fármacos y determinar si estos presenta una cinética normal o están siendo sujetos de alteraciones que repercutan en el éxito de la terapia; así mismo es posible detectar los factores que están modificando la farmacocinética de los fármacos, con la finalidad de prevenirlos, atenderlos, darles soluciones y alternativas. De manera general, se distinguen 2 tipos de ventajas al contar con el Servicio de Farmacocinética Clínica (México. Secretaria de Salud, 2009):

- Directas. Estas ventajas surgen de la individualización posológica propuesta a partir de la monitorización de los fármacos en fluido biológico, ya que permite identificar y resolver problemas terapéuticos tales como la infra o sobredosificación, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones medicamentosas o errores de medicación:
 - Mejora la sobrevida del paciente.
 - Reduce la duración del tratamiento.
 - Mejora el tiempo de recuperación.
 - Reduce el costo de tratamiento.
 - Contribuye a la evolución clínica favorable del paciente.

- Indirectas.
 - Ayudar al mejoramiento de los hábitos de prescripción de los médicos.
 - Educar al paciente con relación a su terapia que mejorará la adhesión al tratamiento con medicamentos.
 - Conformar bases de datos con parámetros farmacocinéticos en población mexicana.

Adicionalmente, como ya se mencionó con anterioridad, el objetivo final de la farmacocinética clínica es optimizar la terapia en pacientes concretos y alcanzarlo no sólo depende del fármaco utilizado, sino también del paciente y su situación clínica; con lo cual se puede predecir o prevenir la toxicidad o bien para mejorar los resultados terapéuticos en poblaciones de pacientes específicos:

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

3.3.2.6 Factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la farmacocinética.

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas. Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de

individualización posológica en función de estas características, provocaremos intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios, por otra parte evitables; es por ende que debe conocerse adecuadamente la condición fisiopatológica y clínica de cada paciente para así determinar su influencia sobre la farmacocinética de los fármacos, entre las condiciones fisiopatológicas y clínicas destacan:

- Factores fisiológicos
 - *Edad*
 - *Peso*
 - *Embarazo*
 - *Factores genéticos*
 - *Género*

- Factores patológicos
 - *Insuficiencia hepática*
 - *Insuficiencia cardiaca*
 - *Insuficiencia renal*
 - *Otras patologías*

- Factores clínicos

3.3.2.6.1 Factores fisiológicos.

Edad.

Según Barranco Garduño y colaboradores (2011) el proceso de absorción muestra cambios con la edad, durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar la absorción de los fármacos. En ese periodo se produce un incremento del pH gástrico que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se retrasa un poco conforme más edad se tiene, con disminución de los movimientos peristálticos y secundaria del tránsito colónico. Con la edad sobrevienen cambios significativos en la composición corporal, como: incremento de la grasa corporal en 20 a 40%, de la masa

magra (músculo esquelético). El agua corporal total disminuye entre 10 y 15%. Como resultado de esto último, los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución con una prolongación del tiempo de vida media. Los fármacos polares son hidrofílicos; es decir, tienen menor volumen de distribución y, por lo tanto, aumentan sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos no tiene efecto en el volumen de distribución. Con la edad, la masa renal disminuye aproximadamente 25 a 30%. Después de los 30 años, la depuración renal disminuye 8 mL/min/1.73 m² por década. Sin embargo, las concentraciones de creatinina sérica pueden permanecer dentro de límites normales porque los ancianos tienen menos masa magra y producen menos creatinina. Aproximadamente, la tercera parte de los individuos no tiene alteraciones en la función renal y hay un pequeño grupo de pacientes que muestra un incremento significativo en la depuración de creatinina.

Pediatría.

Parece ser que en etapas tempranas la permeabilidad intestinal está aumentada y el paso de moléculas ocurre con mayor facilidad. La absorción gastrointestinal de medicamentos está regulada por dos factores: la difusión dependiente del pH y el tiempo de vaciamiento gástrico, que sufren cambios continuos después del nacimiento. Por ejemplo, al nacimiento el pH gástrico está dentro de los límites de neutralidad: 6.0 a 8.0; desciende 1.0 a 3.0 en las primeras 24 horas; en los siguientes nueve días se presenta una aclorhidria relativa. A los tres años de edad los valores de pH gástrico son los del adulto. La baja acidez gástrica, explica las bajas concentraciones de algunas penicilinas en recién nacidos, en comparación con las de niños de mayor edad, Tabla 6 (Juárez-Olgún, Sandoval-Ramírez y Guillé-Pérez, 2009). Los neonatos tienen aumento en el vaciamiento gástrico, incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular, acompañado de disminución del agua intracelular, lo que implica incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente de los hidrosolubles. Esta población se caracteriza por una reducción del porcentaje de albúmina, lo que indica menor porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con incremento en el volumen aparente de distribución (Barranco Garduño, Neri Salvador, Molina, Carrasco Portugal, Flores Murrieta y Patiño Camacho, 2011).

Tabla 6. Factores que afectan la absorción oral de medicamentos en el recién nacido (Juárez-Olgún, Sandoval-Ramírez y Guillé-Pérez, 2009).

Factores	Diferencias en el recién nacido	Efecto sobre la absorción de medicamentos
pH	Alto	Afecta la difusión no iónica y estabilidad química de fármacos.
pH del intestino delgado	Alto	Variable: puede alterar los modelos del metabolismo
Flora microbiana	Disminuida y cualitativamente diferente	Puede disminuir la cantidad total: puede causar una variación más grande en la cantidad y la velocidad
Peristalsis	Irregular	Disminuye la velocidad de absorción para medicamentos absorbidos en el duodeno.

Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucorónico suelen ser las más afectadas en el recién nacido; sin embargo, la desmetilación, así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares a las del adulto. En los neonatos, la excreción renal también está disminuida debido a la inmadurez en la filtración glomerular y la secreción tubular, ésta última está disminuida al nacer, pero se incrementa durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce, aproximadamente, a los tres años de edad (Barranco Garduño et al 2011); con lo cual se alterado el tiempo de vida media de los fármacos, algunos ejemplos se pueden apreciar en la Tabla 7.

Tabla 7. Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos (Juárez-Olgún, Sandoval-Ramírez y Guillé-Pérez, 2009).

Fármacos	Edad neonatal	Neonatos (t 1/2 h)	Adultos (t 1/2 h)
Acetaminofén		2.2 a 5	0.9 a 2.2
Diacepam		25 a 1 00	40 a 50
Digoxina		60 a 70	30 a 60
Fenitoína	0 a 2 días	80	12 a 18
	3 a 14 días	18	
	14 a 50 días	6	
Fenobarbital	0 a 5 días	200	64 a 140
	5 a 15 días	100	
	1 a 30 meses	50	
Salicilatos		4.5 a 15	10 a 15
Teofilina	Neonato	13 a 26	5 a 10
	Niño	3 a 4	

Geriatría.

La población geriátrica se caracteriza por el deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que adquieren un especial interés considerando la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes. Este grupo suele mostrar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas transportadores, como de la superficie de absorción y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a la disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de los medicamentos (Barranco Garduño et al 2011).

Por lo que respecta a la distribución, dos puntos merecen ser mencionados: las modificaciones de la composición corporal y la fijación proteica plasmática. Con el envejecimiento, la composición corporal varía: el agua total y la masa muscular disminuyen y el tejido adiposo aumenta. Esto modifica la distribución de los medicamentos, según sean hidrosolubles o liposolubles. El volumen de distribución de la digoxina, medicamento hidrosoluble, disminuye, la concentración sérica aumenta y, por tanto, la posología debe ajustarse al peso. Por el contrario, los medicamentos liposolubles como los psicótropos, se acumulan a nivel del tejido adiposo, y esto prolonga su acción. El envejecimiento fisiológico no afecta de manera significativa la concentración sérica de la albúmina, de ahí que tampoco afecte demasiado a la fijación proteica de ciertos fármacos (Legrain y Lacaille, 2005).

El metabolismo hepático de los medicamentos depende, para algunos de ellos, del flujo sanguíneo hepático (medicamentos que tienen un efecto de primer paso) y, para otros, de la actividad enzimática del hígado. El flujo hepático disminuye con el envejecimiento, y en una persona de 65 años es de un promedio del 40% menor que en el joven de 25. Esto es esencial para los medicamentos que tienen un efecto de primer paso hepático, salvo si el metabolito posee una actividad similar a la de la molécula madre (ej.: propranolol). Con la edad, el efecto de primer paso disminuye, por lo que aumentan la biodisponibilidad de los medicamentos y el riesgo de toxicidad. Esto ocurre con los antagonistas del calcio y con los

antidepresivos tricíclicos. El metabolismo hepático de otros medicamentos como el de la warfarina, teofilina, fenitoína y barbitúricos depende de la actividad enzimática relacionada con los citocromos P450. Este metabolismo oxidativo disminuye con la edad, y las consecuencias dependen del grado de actividad del metabolito formado. Asimismo, las interacciones medicamentosas se dan casi siempre a este nivel, lo que ha de tenerse en cuenta en los enfermos mayores polimedcados. Por el contrario, los mecanismos de conjugación, que forman metabolitos desprovistos de actividad farmacológica, no se encuentran alterados. En este aspecto, el metabolito activo de la morfina, la morfina-6-glucurónido, es una excepción (Legrain y Lacaille, 2005).

La masa renal, el flujo renal y la filtración glomerular también disminuyen, lo que contribuye a la reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Esta disminución de la función renal se refleja en disminución de la depuración de creatinina.

Peso.

Obesidad.

La obesidad constituye un gran problema de salud. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresión, etc. Así mismo, estos pacientes tienen alteraciones fisiológicas que modifican los procesos farmacocinéticos, especialmente de distribución, lo que obliga a realizar ajustes en la dosificación de algunos fármacos (Barranco Garduño et al 2011).

La absorción por vía sistémica u oral no suele estar modificada en el obeso, mientras que la modificación de la composición corporal y de la capacidad de unión a las proteínas, así como la existencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, dislipidemia, etc.) pueden interferir con los volúmenes de distribución de los medicamentos. La obesidad aumenta tanto la masa magra (el 20-40% del exceso de peso), como el agua total y la masa grasa. Sin embargo, el aumento de la última es tal que la persona obesa se encuentra finalmente con un aumento relativo del agua total y de la masa magra, si se comparan estos

datos con los de una persona de peso normal de igual edad, estatura y sexo (Goubaux, Pérus y Raucoules-Aimé, 2011).

En el paciente obeso aumentan el gasto cardíaco, la volemia y el volumen de los órganos principales, lo que a su vez puede incrementar el volumen de distribución del compartimento central. En este caso, es necesario aumentar la dosis inicial de los medicamentos para obtener el mismo efecto farmacológico que en la persona de peso normal. La capacidad de unión a las proteínas puede modificarse según el tipo de molécula administrada: la incidencia de las dislipidemias es tres veces mayor en los pacientes obesos. El aumento del índice plasmático de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos puede disminuir la unión de algunos medicamentos a las proteínas y, en consecuencia, aumentar su fracción libre. Por el contrario, se observa un aumento del índice de α -1-glucoproteínas ácidas, lo que aumenta la unión a las proteínas de bases débiles, como el sufentanilo, la lidocaína o la bupivacaína, y reduce su fracción libre (Goubaux, Pérus y Raucoules-Aimé, 2011).

La distribución de los medicamentos hidrosolubles se modifica poco en el obeso, debido a que sus volúmenes de distribución son más bajos que los de los medicamentos liposolubles. La distribución de los medicamentos lipófilos, al contrario, está modificada en el paciente obeso. Algunos medicamentos, como el propofol, tienen poca afinidad por la grasa y su volumen de distribución en estado de equilibrio aumenta en el obeso de forma proporcional al aumento del peso corporal. En cambio, otros como el tiopental o las benzodiacepinas tienen una difusión mayor en el tejido adiposo. En este caso, el aumento del volumen de distribución en estado de equilibrio es proporcionalmente mucho mayor que el del peso corporal y cabe esperar efectos prolongados (Goubaux, Pérus y Raucoules-Aimé, 2011).

En cuanto a la eliminación de fármacos, existe un aumento de la depuración renal creada por el aumento del flujo renal, de la filtración glomerular y secreción tubular así como modificaciones en el flujo hepático. Estas modificaciones eleva la depuración de fármacos que no sufren biotransformación antes de su excreción renal y se filtran por el

glomérulo. Así mismo las modificaciones en el gasto cardíaco modifican únicamente los medicamentos que dependen de éste para su eliminación como lo es el midazolam (Medina Gutiérrez y Lugo Goytia, 2006).

Desnutrición y bajo peso.

Las alteraciones biológicas producidas sobre distintos órganos, habitualmente no consideradas al planificar la farmacoterapia, aumentan la probabilidad de presentar problemas en la farmacocinética de los fármacos. Así, los cambios en la fisiología del tracto gastrointestinal influyen en gran manera en la velocidad y magnitud de la absorción de los fármacos y en la variabilidad con la que se producen esos procesos. Por ejemplo, la absorción de anticoagulante orales es errática y se encuentra disminuida en paciente con síndrome de intestino corto, habitualmente en estado de desnutrición leve o moderado. Esta interrelación se ha observado con antineoplásicos orales (por ejemplo metotrezato y 6-mercaptopurina) en niños con leucemia linfoblástica aguda (Calvo Hernández y Planas Vila 2008).

La desnutrición tiene clara repercusión en la distribución de los fármacos por la hipoalbuminemia, el aumento de alfa-1-glicoproteína, la acumulación de fluidos corporales en el espacio extracelular y la reducción de las reservas lipídicas y proteicas. La consecuencia primaria para fármacos que se unen en un alto porcentaje (>90%) a las proteínas del plasma (p. ej. Midazolam) es la necesidad de individualizar la dosis de choque y la dosis de mantenimiento, ya que el aumento de fracción libre puede desencadenar signos de toxicidad con dosis terapéuticas y aumento de su biotransformación y de su depuración. En cualquier caso, esta situación genera incertidumbre respecto a la aplicación, en estos pacientes (Calvo Hernández y Planas Vila 2008).

Desde el punto de vista farmacocinético, la consecuencia potencial más importante de la desnutrición es la reducción del 20 a 40 % del metabolismo oxidativo de los fármacos, lo que implicaría una reducción equivalente en la dosis que hay que administrar. Además,

la desnutrición grave puede ser responsable, indirectamente, de la disminución de los flujos sanguíneos hepáticos y renal (Calvo Hernández y Planas Vila 2008).

Los estados de desnutrición específicos, como la anemia macrocítica por déficit de folatos, puede observarse cuando se inicia un tratamiento con fenitoína sin aporte adicional de ácido fólico; su suplementación en pacientes epilépticos altera la farmacocinética de la fenitoína, lo que conduce, habitualmente, a menores concentraciones plasmáticas del fármaco, por una biotransformación aumentada (Calvo Hernández y Planas Vila 2008).

Embarazo.

En la mujer embarazada, los mecanismos fisiológicos se modifican porque deben adaptarse a las necesidades sanguíneas y nutricionales del feto, así como a la necesidad de eliminación de los metabolitos maternos y fetales. Los mecanismos que se modifican en el embarazo son los siguientes (Gnansia, 2006).

Absorción. La biodisponibilidad de los medicamentos puede disminuir por modificaciones tales como los vómitos del primer trimestre, el retraso de la evacuación gástrica, el aumento del pH gástrico, la reducción del peristaltismo intestinal y la prolongación del tiempo de tránsito, y el aumento del flujo sanguíneo gastrointestinal (Gnansia, 2006 y Delotte, Isnard y Bongain, 2007).

Distribución. El contenido hídrico del organismo y de los espacios extracelulares aumenta, mientras que la concentración de albúmina plasmática disminuye, con consecuencias para la unión de los medicamentos ácidos a las proteínas. El aumento progresivo de la masa sanguínea plasmática (un 40-50%) provoca una disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas y un aumento del volumen cardíaco de eyección. El aumento de peso, sobre todo por la creación de un compartimento fetoplacentario, también modifica los parámetros responsables de la semivida o de la concentración sanguínea de los fármacos (Delotte, Isnard y Bongain, 2007); todo esto condiciona la

semivida de los medicamentos e implica una disminución de la concentración plasmática del 10-50% (Gnansia, 2006).

Metabolismo y eliminación. El incremento del gasto cardíaco y de la filtración glomerular aumenta de forma progresiva hasta duplicarse, especialmente en el tercer trimestre, de modo que los fármacos eliminados por el riñón se excretan con mayor rapidez. Además, la progesterona produce fenómenos de inducción sobre algunas vías metabólicas hepáticas, aun cuando el flujo plasmático hepático y la eliminación biliar se modifican mucho menos. La mayoría de estas modificaciones fisiológicas se inicia al principio del embarazo, pero son más acentuadas al final del mismo. Durante el trabajo de parto se producen otras modificaciones metabólicas: la cinética puede verse modificada por las contracciones uterinas y, además, la vía oral no es utilizable a lo largo del trabajo de parto, pues casi no existe ninguna absorción digestiva. La fisiología se normaliza 3 meses después del parto (Gnansia, 2006 y Delotte, Isnard y Bongain, 2007).

Considerar estos procesos resulta mucho más difícil, porque tales modificaciones varían de una mujer a otra; además, el metabolismo de los medicamentos depende del patrimonio genético y, por tanto, enzimático de cada mujer. Los trastornos del embarazo pueden modificar finalmente estos mecanismos. Por ejemplo, en las preeclampsias se produce una disminución de la absorción intestinal de las proteínas, una hipoalbuminemia más acentuada y, sobre todo, una disminución de los volúmenes plasmáticos y de la filtración renal. La semivida del producto se prolonga, y la concentración sanguínea tiende a aumentar (Gnansia, 2006).

Lactancia.

La leche es un compartimento de difusión como cualquier otro y la barrera mamaria no se diferencia apenas de las demás barreras del organismo. El paso del antibiótico a la leche materna se realiza sobre todo por difusión pasiva, por lo que depende de sus propiedades fisicoquímicas por una parte, y de su concentración en el compartimento plasmático materno por otra (Delotte, Isnard y Bongain, 2007).

Resulta complicado determinar el riesgo que supone tomar un medicamento durante la lactancia. Si este se sobrevalora, se limita excesivamente la lactancia, mientras que si se subestima, como ocurre sobre todo en caso de automedicación, pueden aparecer complicaciones en el lactante. Los datos referentes a la seguridad del uso de medicamentos durante la lactancia son insuficientes, ya que existen numerosos fármacos de los que no se tiene información. Por tanto, no se recomiendan las actitudes sistemáticas (Damase-Michel, Rolland, Assouline, Tricoire y Lacroix, 2004). Existen dos tipos de datos:

– Datos farmacocinéticos: deben tenerse en cuenta los tres factores implicados en la lactancia: la madre, el fármaco y el niño (Figura 20). El factor materno fundamental está representado por la concentración plasmática del fármaco que, a su vez, depende de la posología, vía de administración y función hepática y renal de la madre. No todos los fármacos pasan con facilidad desde el plasma materno a la leche. Dicho paso se facilita cuando las moléculas son muy liposolubles, están poco ligadas a proteínas plasmáticas, tienen semivida larga y/o presentan metabolitos activos. Los factores que intervienen en la absorción del medicamento por parte del lactante son: la cantidad de leche ingerida y la calidad de la misma, ya que presenta variaciones a lo largo del día y durante las dos primeras semanas siguientes al parto. Las enzimas del tubo digestivo del lactante pueden destruir algunos medicamentos. Por último, existen factores de riesgo como la prematuridad (inmadurez de los sistemas de eliminación) y alteraciones genéticas (en particular el déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa). No se han realizado estudios de concentraciones medias en la leche materna, ni que relacionen las concentraciones en leche y plasma (L/P) en el tiempo para muchos fármacos antiguos ni para algunos más recientes. Las investigaciones que existen se han efectuado con dosis determinadas administradas a un número reducido de pacientes. La mayor parte de los medicamentos que se administran a la mujer durante la lactancia alcanzan una concentración muy moderada en la leche materna. Así, el lactante ingiere en general cantidades muy modestas que corresponden a la décima o la vigésima parte de la posología neonatal habitual. No obstante, en determinadas circunstancias, con la administración de medicación antes y después del parto, se pueden alcanzar concentraciones eficaces del fármaco. Esto ocurre, por ejemplo, con el tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas durante el embarazo.

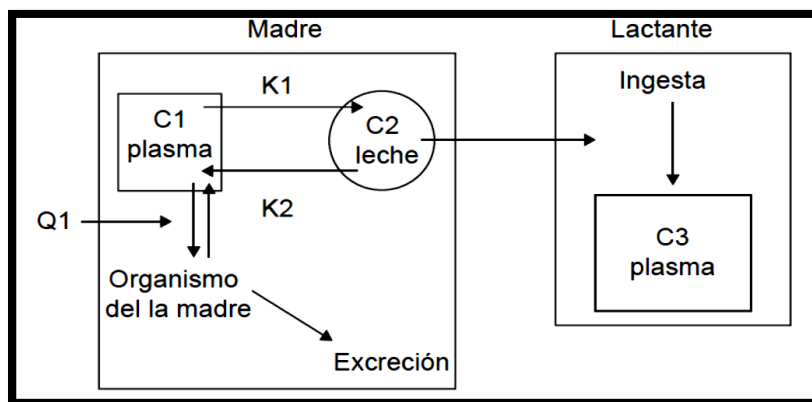


Figura 20. Modelo farmacocinético. Se ha utilizado un modelo farmacocinético formado por tres compartimentos: el compartimento plasmático materno, el compartimento lácteo y el lactante. El fármaco pasa del plasma a la leche, o viceversa, por difusión. Tras la ingesta de la leche, el fármaco pasa ahora del tubo digestivo al plasma del lactante. C: Concentración; C1: en el plasma materno; C2: en la leche; C3: en el plasma del lactante. Q1: cantidad administrada a la madre. Q2: cantidad que ingiere el lactante. K: constante de transferencia. K1: plasma-leche; K2: leche-plasma (Damase-Michel et al 2004).

– Los datos de observación clínica ofrecen más información que los farmacocinéticos aislados. Por desgracia, este tipo de datos es escaso. Las investigaciones se llevan casi siempre a cabo sobre un número limitado de mujeres y además suele tratarse de estudios de corta duración. En algunos casos resulta muy difícil determinar la relación causa-efecto. Por último, existen muchas sustancias con las que no se han realizado estudios durante la lactancia. En estos casos, el laboratorio que comercializa el fármaco desaconseja o contraindica su uso a la mujer durante la lactancia. En numerosas ocasiones se desconocen los efectos a largo plazo.

Factores genéticos.

El polimorfismo en las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, regulado genéticamente, constituye uno de los factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la farmacocinética. Se han descrito enzimas polimórficas para diferentes reacciones metabólicas del tipo de la hidroxilación, N-acetilación, etc. Los fenómenos de polimorfismo genético condicionan la existencia de individuos "metabolizadores rápidos" y "metabolizadores lentos", cuya proporción varía para los distintos grupos étnicos. Estas diferencias implican en la práctica diferencias en la capacidad de biotransformación de los

individuos, que pueden tener importantes consecuencias terapéuticas cuando la enzima polimórfica afecta a las principales rutas de biotransformación de los fármacos. El polimorfismo genético tiene importantes implicaciones posológicas, ya que la dosificación de los fármacos que presentan esta problemática debe ajustarse dependiendo del tipo de metabolizador. Fármacos como imipramina, nortriptilina, codeína, warfarina, fenitoína o isoniazida, entre otros, presentan polimorfismo genético en su metabolismo, con posibles implicaciones terapéuticas (Calvo et al 2002).

Género.

Las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre géneros se han reportado en 28%, de acuerdo con estudios realizados con: fluconazol, ranitidina y en algunos antipsicóticos se ha observado que el género femenino requiere menor dosis con respecto al masculino; estas diferencias podrían deberse al contenido de agua y grasa corporal. Las diferencias en el tamaño corporal indican mayor volumen de distribución y depuración total para la mayor parte de los medicamentos en los hombres; sin embargo, la mayor cantidad de grasa corporal en las mujeres puede incrementar el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos. La absorción total de los fármacos no parece estar significativamente afectada por el género porque la biodisponibilidad de los medicamentos depende de la vía de administración, de los órganos de absorción, del metabolismo hepático o intestinal y de los transportadores de fármacos. Aunque las concentraciones de lipoproteínas y de las proteínas transportadoras pueden variar según el género, la repercusión clínica de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas no ha sido aclarada; sin embargo, se ha observado que la unión a la albúmina, que es la principal proteína plasmática, no es afectada por el género (Barranco Garduño et al 2011).

Con respecto a los procesos hepáticos, los fármacos sometidos al metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis por medio de las isoenzimas del CYP, CYP1A, 2D6, 2E1), metabolismo de fase II conjugación (glucoronidación, glucoroniltransferasas, metiltransferasas, deshidrogenasas) y combinados de oxidación y conjugación tienen una depuración más rápida en los hombres que en las mujeres. El metabolismo por el CYP2C9,

CYP2C19 y N-acetiltransferasa no ha mostrado diferencias entre géneros. En cambio, la depuración de sustratos del CYP3A se ha reportado más rápida en las mujeres. La glicoproteína-p (GpP) es un transportador proteico que disminuye la absorción (Barranco Garduño et al 2011).

3.3.2.6.2 Factores patológicos.

Insuficiencia hepática.

La insuficiencia hepática se produce por causas diversas como hepatitis, intoxicaciones o alcoholismo, produciéndose daño celular, respuesta inflamatoria y desorganización de la estructura hepática, que pueden afectar a las numerosas funciones del hígado y muy especialmente a su capacidad de biotransformación, tabla 8.

Tabla 8. Alteraciones hepáticas que modifican la farmacocinética de los fármacos.	
Padecimiento	Alteración farmacocinética
Cirrosis	Reducción en el vaciamiento gástrico y colestasis biliar con disminución en la secreción biliar, afectando negativamente a la absorción de fármacos liposolubles.
Insuficiencia hepática	<p>La insuficiencia hepática altera el flujo sanguíneo hepático, la actividad enzimática y la unión a proteínas, que son los tres factores que inciden en la depuración hepática de los fármacos.</p> <p>Puede producir un aumento en la <i>biodisponibilidad</i> oral de algunos fármacos, por disminución del efecto de primer paso debido al déficit en la actividad enzimática o a la reducción del flujo portal.</p> <p>La <i>distribución</i> de fármacos suele estar incrementada en pacientes con insuficiencia hepática, especialmente en fármacos que se unen apreciablemente a las proteínas plasmáticas, dada la reducción de la albúmina y de la α-1-glicoproteína ácida que aparece en este tipo de pacientes.</p> <p>Existe una tendencia al incremento en el <i>volumen de distribución</i> y a una reducción en su depuración, la <i>vida media</i> de muchos fármacos incrementa.</p>
Ascitis	Incremento en el volumen aparente de distribución de numerosos fármacos, por aumento del fluido extracelular.

Resulta difícil dosificar con carácter general los fármacos en estos pacientes, debido a la variabilidad interindividual, aunque existen algunas normas de corrección de la posología. Así, por ejemplo, en fármacos con alta extracción hepática hay que reducir las dosis entre el 10 y el 50%, dependiendo de la vía de administración. La depuración de teofilina se reduce en un 50% en pacientes con cirrosis hepática en comparación con adultos con función hepática normal. En consecuencia, en este tipo de pacientes las dosis iniciales de teofilina se reducen en un 50% (Calvo et al 2002).

Insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardiaca constituye un síndrome caracterizado por síntomas de gasto cardiaco reducido y elevada congestión del corazón, como consecuencia, la circulación no es suficiente para liberar oxígeno y nutrientes a una velocidad compatible con los requerimientos de los tejidos. La reducción del gasto cardiaco que se produce en estos pacientes implica una disminución en la perfusión sanguínea de diferentes órganos y tejidos, con importantes implicaciones farmacocinéticas. Además provoca una disminución del vaciado gástrico, congestión y edema intestinal, que reducen la absorción oral de algunos fármacos. La absorción intramuscular también se encuentra afectada en estos pacientes, por reducción del flujo sanguíneo local. Por otra parte, la hipoperfusión hepática que se produce incrementa la biodisponibilidad de fármacos con alta extracción hepática, por reducción en el efecto de primer paso hepático (Calvo et al 2002).

Debido a la vasoconstricción periférica se produce una reducción en el volumen de distribución del compartimento vascular, incrementando el volumen aparente de distribución del compartimento periférico debido a un incremento del fluido intersticial. Así, por ejemplo, el volumen aparente de distribución del compartimento central de lidocaína se reduce en un 40 a 50% en pacientes con insuficiencia cardiaca. La depuración hepática y renal de fármacos se reduce en estos pacientes debido a la hipoperfusión del hígado y del riñón, por lo que en algunas situaciones se debe reducir la dosis de algunos fármacos (Calvo et al 2002).

Insuficiencia renal.

La acumulación de los metabolitos difiere de un producto a otro y existen variaciones individuales en la respuesta farmacológica, posiblemente a causa de la existencia de polimorfismos genéticos. De forma general, el aumento del intervalo entre dos dosis afecta sobre todo a los fármacos cuya semivida es larga, mientras que la disminución de la posología de cada dosis se aplica sobre todo a los productos con estrecho margen terapéutico o para los cuales la concentración plasmática debe ser estable (antibióticos, antiarrítmicos); en la práctica, con frecuencia es necesario ajustar ambos parámetros. La adaptación posológica dependerá entonces del control de las concentraciones plasmáticas. El plazo necesario para alcanzar el equilibrio y las concentraciones plasmáticas eficaces es de 3-5 veces la semivida de eliminación; este plazo es largo en caso de insuficiencia renal y, si se desea obtener rápidamente una concentración eficaz, resulta útil una dosis de ataque inicial (Cochat y Bacchetta, 2008).

La hemodiálisis (HD) modifica la farmacocinética de varios medicamentos y puede ser necesario compensar las pérdidas farmacológicas ligadas a la HD con una dosis suplementaria al final de la sesión (Cochat y Bacchetta, 2008).

En lo que respecta a los medicamentos dializables, conviene administrarlos tras la sesión de HD; es el caso de la mayoría de los antibióticos, antiarrítmicos, betabloqueantes hidrosolubles, corticoides, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, azatioprina, vitaminas, aminoácidos, salicilatos, barbitúricos, hierro o deferoxamina. De forma inversa, para los productos que no son (o son poco) dializables, se aconseja administrar una dosis inicial con posología normal, repitiendo la administración en función de los resultados de las dosificaciones plasmáticas y realizando la toma sanguínea justo antes de la sesión de diálisis (Cochat y Bacchetta, 2008).

Aparte de la deficiente depuración, la insuficiencia renal puede incluir anomalías en la absorción y en la difusión de los medicamentos, una disminución o una competencia a nivel de su unión a las proteínas responsable de un aumento de la fracción libre (fenitoína, b-lactaminas), modificaciones en el volumen de distribución ligadas a los edemas, a la concentración plasmática o a la anemia para los productos cuyo volumen de distribución incluye los eritrocitos (gentamicina, micofenolato mofetil) (Cochat y Bacchetta, 2008). En

la práctica, el volumen de distribución cambia para muchos fármacos. Sin embargo, muchos métodos de corrección de la posología en este tipo de pacientes no consideran estas alteraciones en el volumen de distribución (Calvo et al 2002).

Además, la insuficiencia renal conlleva modificaciones metabólicas a nivel hepático (escasa actividad del citocromo P450) y renal (acetilación, proteólisis e hidroxilación ralentizadas). De forma global, la farmacocinética de alrededor del 66% de los medicamentos depende de la función renal (Cochat y Bacchetta, 2008). La insuficiencia renal produce un incremento en el pH y una disminución el tiempo de vaciamiento gástrico, que pueden afectar a la absorción de electrolitos débiles. También se ha descrito reducción de los sistemas portadores. Fármacos como el propranolol aumentan su biodisponibilidad en este tipo de pacientes, por disminución en el efecto de primer paso (Calvo et al 2002).

Otras patologías.

Los factores patológicos antes descritos son los que mayormente presentan alteraciones farmacocinéticas, y por lo tanto hay mayor conocimiento sobre la interacción fármaco-patología, no obstante Calvo et al (2002) menciona que existen otras patologías que, en mayor o menor medida, pueden afectar a la farmacocinética de diversos fármacos modificando procesos de absorción, distribución o eliminación, entre las que pueden destacarse los procesos neoplásicos y la fibrosis quística.

En los pacientes neoplásicos se han descrito modificaciones en la farmacocinética que afectan fundamentalmente al volumen aparente de distribución, aunque también se han descrito cambios en la eliminación. Muchos de estos pacientes experimentan hipoproteinemia que justifica la formación de edemas, así como cambios en la unión a proteínas que provocan un incremento en el volumen aparente de distribución. La fibrosis quística constituye una enfermedad de origen genético que supone la causa principal de enfermedades respiratorias en niños. Estos pacientes se caracterizan por un estado hipermetabólico que produce alteraciones en la distribución y eliminación de los fármacos. Los pacientes críticos, como los ingresados en cuidados intensivos o en unidades de quemados, experimentan cambios fisiológicos muy rápidos en el tiempo que inducen

modificaciones muy significativas en la farmacocinética de numerosos fármacos. Estas alteraciones farmacocinéticas están sometidas, a su vez, a una gran variabilidad inter e intraindividual.

3.3.2.6.3 Factores Clínicos.

Los factores clínicos son todas aquellas situaciones especiales en las cuales la condición del paciente puede interferir con la farmacocinética de los fármacos y que pueden ser previstas, donde las condiciones son estados de salud observados por algún factor en específico, por ejemplo una acidosis metabólica, deshidratación, pacientes críticos, hipovolemia, la hemodiálisis, etc. En estas situaciones es importante considerar la condición del paciente para determinar la influencia que puede tener sobre el transcurso de los fármacos. Ejemplos de estos son la acidosis metabólica, en la cual se afecta el pH sanguíneo, con lo cual se puede modificar el estado iónico del fármaco, así como también puede sufrir cambios conformacionales, lo cual puede llevar a una alteración a nivel de distribución y de eliminación.

Además de las alteraciones en el estado de salud de los pacientes, existen otros factores clínicos que pueden repercutir en el farmacocinética de los fármacos, tal es el caso de las interacciones fármaco-fármaco, y fármaco-nutriente, ya que en muchos casos los paciente manejan una politerapia en la cual se aumenta la posibilidad de presentar interacciones farmacológicas, las cuales pueden presentarse a nivel farmacocinético o farmacodinámico, por ende debe conocerse el mecanismo y el nivel en el cual se presenta una interacción para darle un manejo adecuado, por ejemplo la fenitoína oral en su uso crónico causa una disminución en la absorción de ácido fólico, sin embargo el uso concomitante de estos desencadena una interacción a nivel de biotransfoamción, ya que los folatos son catalizadores de la biotransformación de la fenitoína con lo cual se ven disminuidos sus niveles plasmáticos, y se aumenta el riesgo de convulsiones.

Es por ende que el farmacéutico debe tener la capacidad de establecer la influencia de diferentes factores sobre la farmacocinética de los fármacos, ya que esta puede verse

alterada por factores inherentes a el fármaco, a el paciente, a la patología, a interacciones farmacológicas o en algunos casos a la combinación de varios factores.

3.3.2.7 PERSPECTIVAS FUTURAS EN FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.

Diversos factores, con influencia tanto positiva como negativa, pueden afectar a las perspectivas futuras de la monitorización. Entre ellos, los de tipo económico adquieren gran importancia y puede decirse que el futuro de la monitorización está ligado, en gran medida, a la posibilidad de demostrar sus beneficios económicos. Entre los factores demográficos cabe citar que el previsible incremento de la población geriátrica, de los recién nacidos prematuros, de los pacientes con cáncer, sida, trastornos inmunológicos o trasplantados auguran, en principio, un futuro favorable a la monitorización. En todas estas poblaciones, de alto riesgo y amplia variabilidad farmacocinética, la monitorización adquiere una especial relevancia (Calvo et al 2002).

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 (Calvo et al 2002).

Desde el punto de vista metodológico, los avances necesarios incluyen las medidas de la respuesta farmacológica y su toxicidad, lo que requiere estudios de población que analicen también información farmacodinámica relevante. Así, existe un creciente interés

en los modelos poblacionales farmacocinético/farmacodinámicos (PK/PD), que pueden proporcionar una base teórica más sólida en la interpretación clínica de los resultados de la monitorización. En este sentido es necesario 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 (Calvo et al 2002).

Finalmente cabe citar la farmacogenética y la farmacogenómica, que buscan identificar los determinantes genéticos de la respuesta a los medicamentos a nivel de un gen y del genoma completo, respectivamente. Estas técnicas son hoy en día, y sobre todo serán en un futuro inmediato, una parte integral del proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, así como de su uso en clínica. La identificación de la variabilidad genética mediante métodos farmacogenéticos es, previsiblemente y a corto plazo, una incorporación metodológica a tener en cuenta en monitorización. Así, al menos con respecto a los genes que codifican algunas enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, es factible la determinación del genotipo o fenotipo individual. Los fármacos para los que este tipo de información ya se está usando en clínica son azatioprina, mercaptopurina, tacrina y trastuzumab, pero existen otros posibles candidatos, entre los que se encuentran la mayoría de los fármacos habitualmente monitorizados (Calvo et al 2002).

3.4 FARMACODINAMIA.

La farmacodinamia, se define como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. El análisis de la acción medicamentosa busca definir las interacciones químicas o físicas entre el fármaco y la célula blanco, e identificar la sucesión o secuencia completa y amplitud de acciones de cada agente. El análisis completo mencionado sentará las bases para el empleo terapéutico racional de cada fármaco, y para la formulación de nuevos y mejores agentes terapéuticos (Goodman & Gilman, 2007).

La mayor parte de los medicamentos producen sus efectos, inhibiendo o aumentando la acción de los componentes celulares denominados receptores. Sin embargo, algunos actúan mediante efectos locales o alteran la actividad de la membrana celular. En general, los medicamentos ejercen múltiples acciones. En consecuencia, pueden producir tanto efectos benéficos como adversos.

3.4.1 MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo; dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción al fármaco (Goodman & Gilman, 2007). El efecto fisiológico mediante el cual un fármaco altera la función de los tejidos en su sitio de acción es llamado mecanismo de acción; los medios por los cuales la presencia del fármaco produce una alteración de la función en el punto de acción e inicia la serie de acontecimientos que observamos o medimos como efecto.

En cuanto a los mecanismos generales de acción de los fármacos, encontramos dos, específicos e inespecíficos (Tabla 9):

- *Específicos.* El mecanismo de la acción farmacológica es mediado a través de una interacción con elementos celulares específicos, denominados receptores. En un sentido general, los receptores son elementos macromoleculares con los cuales interactúan las drogas para producir sus efectos biológicos característicos. Una vez que las drogas alcanzan, a través de procesos farmacocinéticos el sitio de acción o biofase se unen específicamente a los receptores celulares de reconocimiento, propiedad que es patrimonio de su afinidad y a partir de su ligadura, promueven una serie de modificaciones encadenadas. La activación de los receptores y de los elementos celulares con los que se vinculan, generan efectos celulares muy disímiles que son propios de las funciones de cada elemento celular: los fármacos no crean nuevas funciones, simplemente activan o inhiben las funciones propias de las células y, en consecuencia, de las estructuras celulares organizadas (tejidos, órganos, sistemas) (Tessler, Errasti y Rothlin, 2007).
- *Inespecíficos.* Aquellas acciones farmacológicas que no se ejercen sobre estructuras precisas, este tipo de mecanismo, más bien implica la alteración de determinadas propiedades fisicoquímicas que alteran profundamente la función biológica celular. Por ejemplo, los desinfectantes ejercen su acción mediante un efecto tensoactivo sobre las membranas celulares. La heparina modifica el equilibrio de cargas eléctricas mientras que los anestésicos inhalatorios varían la fluidez de las membranas celulares y alteran su comportamiento fisiológico (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Tabla 9. Mecanismos generales de Acción de los fármacos.	
Mecanismos de acción específicos.	Mecanismos de acción inespecíficos.
Actúan a nivel de: Canales iónicos. Enzimas. Transportadores. Receptores.	Cambian las propiedades osmóticas del sitio de acción. Cambio en las propiedades ácido - base. Precipitación de proteínas. Crean barreras físicas. Cambian adsorbentes y absorbentes en el sitio. Cambian propiedades surfactantes.

3.4.2 CÓMO SE MIDE EL EFECTO FARMACOLÓGICO.

El efecto farmacológico o respuesta biológica consecutiva a la interacción fármaco-receptor es susceptible de medición o cuantificación, lo que da lugar a la llamada curva dosis—respuesta, dicha curva puede establecerse mediante estudios efectuados en animales enteros, órganos aislados o células únicas. Las respuestas registradas pueden ser de dos tipos, a saber, graduales o cuantales.

- *Curva gradual.* Es una curva o gráfica que representa una relación sistemática y continua entre la dosis aplicada y la magnitud o intensidad del efecto que dicha dosis produce; este tipo de curva mide el grado del efecto en un individuo y no en una población de individuos. De tal manera que todos los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que se produzcan en este individuo afectarán la respuesta y por ende la curva representada en este individuo.
- *Curva cuantal.* Es un tipo especial de curva, derivada de la anteriormente descrita, que muestra el número de individuos que alcanzan determinados efectos (sean terapéuticos o tóxicos) de una droga a cada una de las dosis que puedan ser administradas. Podemos decir que es una curva que se genera cuando los estudios se hacen en una población (animal o humana).

3.4.2.1 Curvas dosis-respuesta.

La representación gráfica en la que se relacionan la concentración o dosis de un fármaco y la respuesta farmacológica resultante como fracción del efecto máximo alcanzable origina una curva dosis-respuesta. Las propiedades de dicha curva se analizan clásicamente a partir de la ecuación (Flórez, 2003):

$$\frac{E_A}{E_{\text{máx}}} = f \left\{ e \frac{[A]}{K_D + [A]} \right\}$$

E_A=efecto causado por una concentración determinada del fármaco

E_{máx} = efecto máximo

f=vinculado con los fenómenos de transducción que siguen a la activación del receptor.

e = eficacia.

[A]=concentración de fármaco

K_D =constante de disociación en equilibrio

y suponiendo que f sea lineal. En este caso, si la concentración se expresa en forma aritmética, la curva es hiperbólica, comienza en el origen y se aproxima asintóticamente a $E_{m\acute{a}x}$ (Figura 21 A.). Si la concentración de A se expresa en forma logarítmica, la representación adquiere la forma de una curva sigmoidea simétrica que se acerca asintóticamente al valor 0 y al valor máximo (Figura 21 B.); es simétrica aproximadamente en el punto en el que se consigue el 50 % del efecto máximo, obteniéndose en dicho punto la pendiente máxima de la curva: en esa porción central, la curva se aproxima a una línea recta. Una representación doble recíproca origina una transformación en forma de recta (Flórez, 2003).

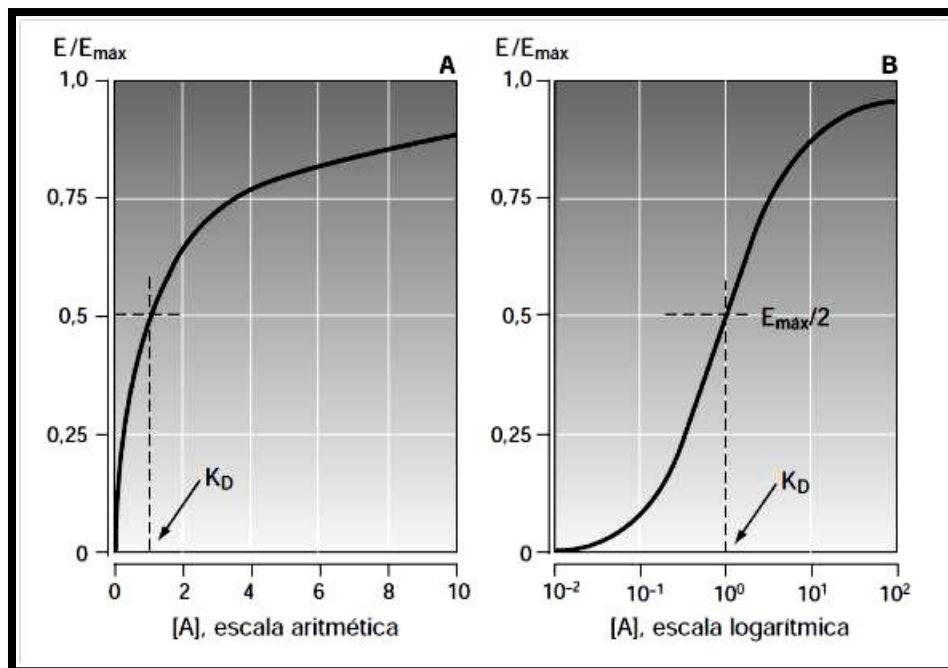


Figura 21. Curvas teóricas dosis-respuesta en las que el efecto se representa como porcentaje de la respuesta máxima. K_D es la constante de disociación del fármaco $[A]$ en el equilibrio (Flórez, 2003).

Al analizar las curvas dosis-respuesta se pueden obtener ciertos parámetros como (Figura 22):

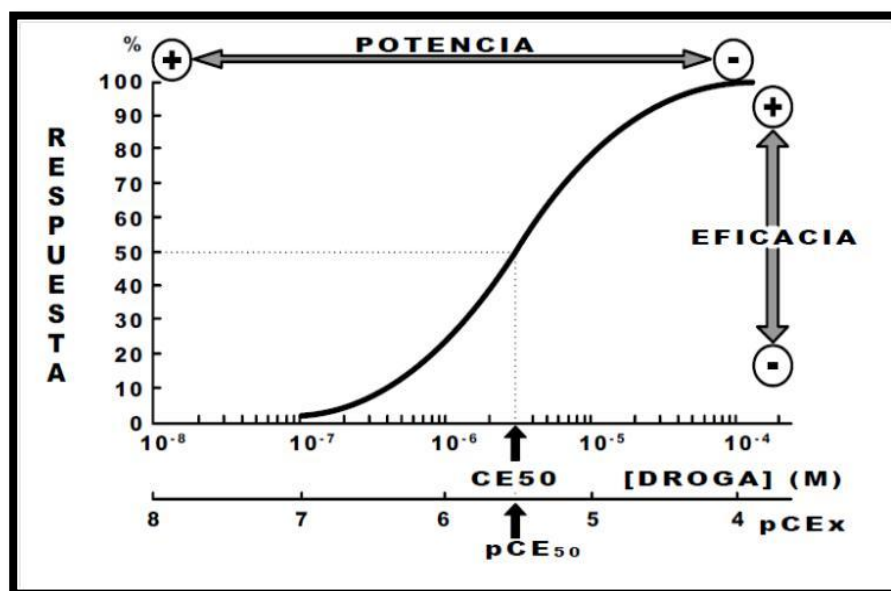


Figura 22. Parámetros que se pueden obtener de una curva dosis-respuesta (Tessler, Errasti y Rothlin, 2007). La posición lateral de la curva a lo largo del eje de abscisas indica la potencia y se relaciona con la afinidad del fármaco por su receptor. En el caso teórico en que f es lineal, es decir, la concentración de fármaco necesaria para conseguir la mitad del efecto máximo expresa la KD y, por lo tanto, la afinidad. Dicha concentración se denomina dosis eficaz 50 o DE_{50} . La pendiente de la curva indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta. Por último, el efecto máximo alcanzado se relaciona con la capacidad de producción de la respuesta farmacológica (Flórez, 2003).

Potencia. La potencia farmacológica se refiere a la dosis o la concentración en relación con el efecto que produce (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002), por lo tanto baja potencia indica que se necesita una dosis más elevada que otro fármaco para obtener un efecto. La potencia está caracterizada por la CE_{50} cuanto menor es este valor más potente es un fármaco y por lo tanto se necesita una dosis menor. Tradicionalmente la potencia se relaciona con la dosis eficaz 50 (ED_{50}) o la dosis que produce el 50% del efecto. En este sentido interesa destacar que la relación dosis-efecto implica ambos componentes de FC y FD , mientras que la relación concentración-efecto sólo implica el componente FD siendo de un mayor interés y más ajustada a la clínica la terminología concentración-efecto (Aguilera, 2012).

Eficacia terapéutica. Un fármaco tiene mayor eficacia terapéutica si el efecto terapéutico final es superior al de otro fármaco por más que se aumente la dosis del segundo (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Efecto máximo (Emax). La capacidad de un fármaco de producir un efecto está relacionada con su afinidad por el receptor y por la activación para producir una respuesta biológica. El grado (proporción del máximo) en el cual un fármaco activa a un sistema biológico se conoce con el nombre de actividad intrínseca o eficacia. La eficacia de un fármaco es el máximo efecto farmacológico que se puede obtener, por encima del cual a pesar de que se incrementen las dosis no se obtiene un efecto mayor. La eficacia no está relacionada con la potencia ni por lo tanto con la dosis. La medida de la eficacia es el E_{max}, cuanto menor sea éste menos efectivo es el fármaco en producir un efecto, en este sentido la dosis no influye en la eficacia (Aguilera, 2012).

Pendiente. Indica el nivel de variación de la dosis que se precisa para observar cambios en el efecto farmacológico. Su implicación terapéutica radica en que los fármacos con una pendiente elevada tendrán modificaciones notables en el efecto tras cambios mínimos en la dosis. Esta propiedad implica en farmacología clínica la existencia de un intervalo terapéutico estrecho (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002). También la pendiente de la curva está relacionada con el número de receptores que deben ser ocupados para producir un efecto determinado. Si un fármaco debe ocupar un gran número de receptores antes de que aparezca el efecto su curva será más vertical (Aguilera, 2012). Si se denomina E₂₀ al efecto de la [A]₂₀ y E₈₀ al efecto de la [A]₈₀, se calcula la pendiente (b) aplicando la siguiente ecuación (Tessler, Errasti y Rothlin, 2007):

$$b = \frac{E_{80} - E_{20}}{\log[A]_{80} - \log[A]_{20}}$$

Así mismo Tessler, Errasti y Rothlin (2007); mencionan que las pendientes no tienen una interpretación tan clara; están relacionadas con la cinética de la interacción droga-receptor y de cada uno de los procesos celulares que esa interacción desencadena. Puede decirse que:

- Las curvas de fármacos que actúan por mecanismos idénticos (o sea, que activan de la misma manera los mismos receptores) dan segmentos lineales paralelos (pendientes iguales) en sus respectivas curvas y se pueden medir las relaciones de potencia entre ellas, como los cocientes de sus respectivas CE_{50} .
- Pendientes iguales no aseguran iguales mecanismos de acción. Fármacos de diferente mecanismo de acción, pueden dar pendientes iguales simplemente por azar.
- La falta de paralelismo entre las pendientes de las curvas, es un fuerte indicio de que las drogas actúan por mecanismos diferentes (activan distintos receptores o a los mismos receptores, pero de manera distinta).

Dosis o concentración efectiva media (DE₅₀). La dosis de un agente necesaria para producir un efecto específico en la mitad de la población (50%). En las investigaciones preclínicas de fármacos, la dosis letal media, tal como se valora en animales de experimentación, se abrevia DL₅₀ (Figura 23). El cociente o razón entre DL₅₀ y DE₅₀ (DL₅₀:DE₅₀) denota el índice terapéutico, que señala el grado de selectividad que posee un fármaco para generar los efectos buscados (Goodman & Gilman, 2007).

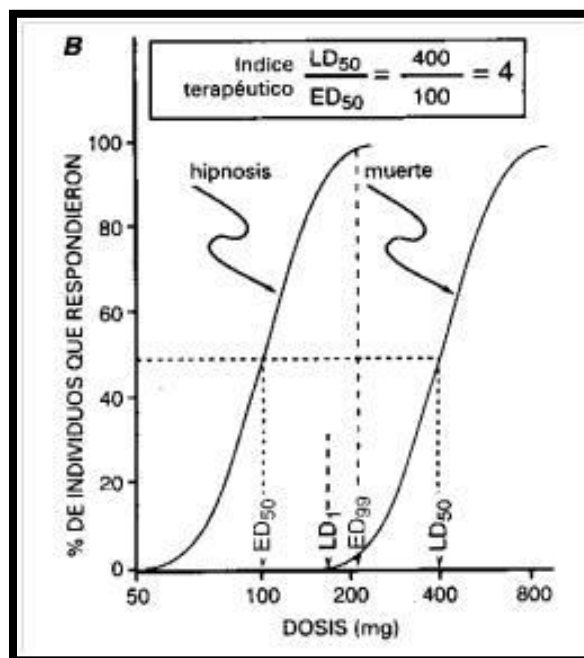


Figura 23. Obtención de la DL₅₀ y DE₅₀ (Goodman & Gilman, 2007).

3.4.2.2 Curva de concentración-porcentaje o de concentración de todo o nada.

La concentración de un medicamento que genera un efecto específico en un paciente dado recibe el nombre de concentración efectiva individual; se trata de una reacción o respuesta de todo o nada (cuántica), porque el efecto definido, o aparece o no aparece. Por lo común, las concentraciones efectivas individuales muestran una distribución logarítmica normal, lo cual significa que una curva de variación normal es el resultado de registrar en una gráfica los logaritmos de la concentración en función de la frecuencia de pacientes que muestran el efecto definido (Figura 24.). Este tipo de curva señala la distribución de frecuencia acumulativa de personas que terminan por mostrar el efecto definido, en función de la concentración del fármaco; dicha curva se asemeja a la curva sigmoide de concentración graduada-efecto que se comentó en párrafos anteriores, pero la inclinación de la curva de concentración-porcentaje es una expresión de la variabilidad farmacodinámica en la población, y no de la gama de los valores que van desde un nivel umbral hasta un efecto máximo en un paciente determinado (Goodman & Gilman, 2007).

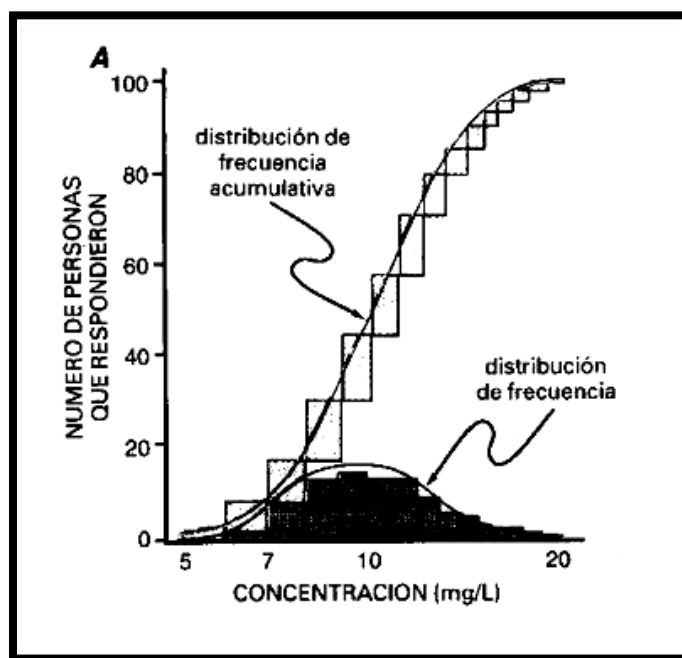


Figura 24. Curva de concentración-porcentaje o de concentración de todo o nada (Goodman & Gilman, 2007).

3.4.2.3 Gráfico de Lineweaver-Burk.

Este gráfico, utilizado inicialmente para análisis de cinética enzimática, resulta muy útil cuando, en un experimento dosis-respuesta, no es posible llegar al efecto máximo debido a toxicidad del agonista. En este gráfico (Figura 25 A) se representa la inversa del efecto ($1/E$) en función de la inversa de la concentración ($1/C$). El punto en el que la recta cruza la ordenada corresponde a $1/E_{m\ x}$, mientras que el punto en el que cruza la abscisa corresponde a $-1/CE_{50}$. Si dos fármacos tienen igual CE_{50} (control y fármaco X, Figura 25 B), la de menor actividad intrínseca (X) cruza la ordenada en un punto más alto (fig. 3-7, B). Si dos fármacos tienen igual $E_{m\ x}$ (control y Z), la de menor CE_{50} (Z) cruza la abscisa más a la izquierda (Tessler, Errasti y Rothlin, 2007).

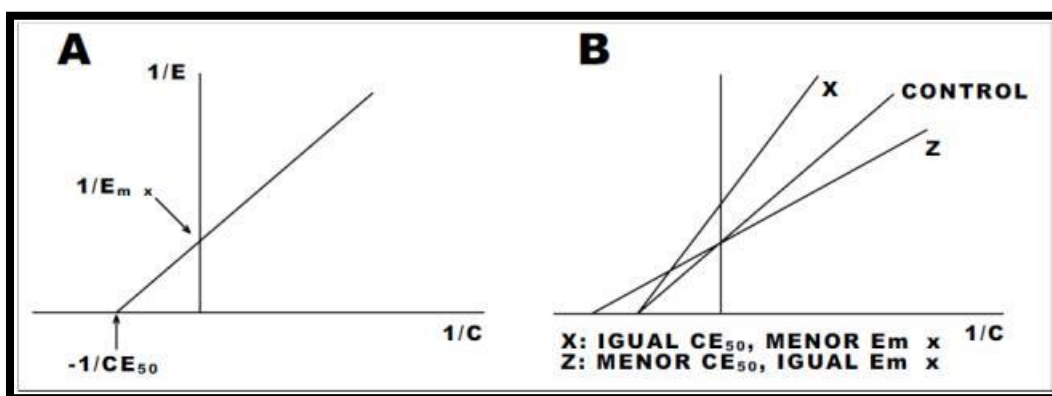


Figura 25. Gráfico de Lineweaver-Burk (Tessler, Errasti y Rothlin, 2007).

3.4.3 VARIABILIDAD BIOLÓGICA.

Personas diferentes varían en la magnitud de su respuesta a una misma concentración de un fármaco o medicamentos similares, cuando se ha hecho una corrección apropiada que incluya diferencias en potencia, eficacia máxima y pendiente de la curva. De hecho, es probable que una sola persona no siempre reaccione de modo uniforme a la misma concentración del medicamento. Una curva de concentración-efecto es válida sólo para un sujeto en un momento determinado o para un individuo promedio. Las barras perpendiculares en la Figura 26 indican que se producirá un efecto de intensidad variable en

individuos diferentes, con una concentración específica de un fármaco o que se necesita una gama determinada de concentraciones para producir un efecto de intensidad específica en todos los pacientes (Goodman & Gilman, 2007).

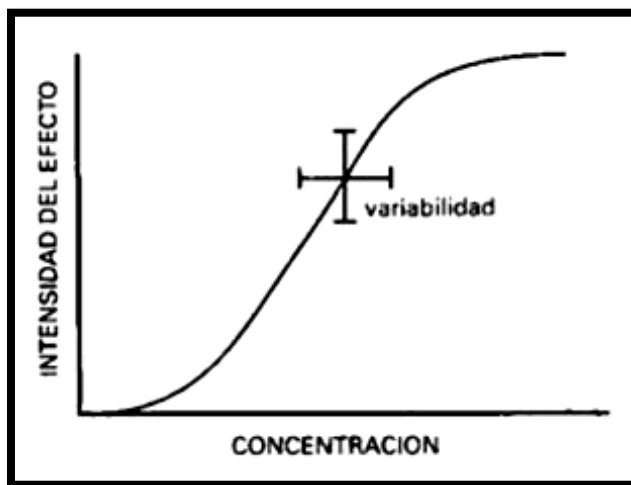


Figura 26. Curva de concentración-efecto: variabilidad biológica (Goodman & Gilman, 2007).

3.4.4 CURSO TEMPORAL DE LOS EFECTOS.

La farmacodinamia analiza la relación entre la dosis o la concentración plasmática de un fármaco y su efecto, independientemente de su curso temporal. La farmacocinética analiza el curso temporal de la concentración plasmática y asume, como sucede en muchos casos, que el curso temporal de los efectos es paralelo. Sin embargo, no siempre es así. La disociación entre el curso temporal de la concentración plasmática y los efectos puede deberse a factores farmacocinéticos, como la distribución bicompartimental y tricompartmental o la acumulación de metabolitos activos, y a aspectos farmacodinámicos, como el intervalo de la curva dosis-efecto que se maneje, la acción sobre mediadores fisiológicos, el desarrollo de tolerancia o los efectos prolongados o irreversibles. La predicción del curso temporal de los efectos de estos fármacos requiere la utilización de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos que relacionen el curso temporal de la concentración plasmática con el curso temporal de los efectos (Flórez, 2003).

3.5 MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

La idea de que la medida de las concentraciones séricas de los fármacos puede ser utilizada para optimizar los tratamientos farmacológicos, estrategia conocida como monitorización, ha sido desarrollada en los últimos 30-40 años (Doménech Berezpe, Martínez Cano y Plá delfina, 2001).

Históricamente, aunque en los años cuarenta se analizó y utilizó el concepto de que la actividad de un fármaco depende de su concentración en plasma, fue en 1950 cuando se propuso por primera vez la utilización de las concentraciones plasmáticas como medio de guiar el tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina (Doménech Berezpe et al 2001). A comienzos de los años sesenta, el desarrollo de las técnicas analíticas y los diversos estudios tanto farmacocinéticos como clínicos realizados, según Calvo, García, Martínez y Fernández (2002) permitieron establecer, para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre concentraciones y respuesta que la existente entre dosis y respuesta y, por tanto, la posible utilización de dichas concentraciones para la optimización de los tratamientos farmacológicos. Como consecuencia, a finales de los años sesenta la base fundamental de la monitorización fue establecida, aunque no fue hasta la década de los setenta y favorecido por la introducción de técnicas analíticas más sencillas y rápidas, cuando la monitorización pasó de ser una práctica usada más bien con fines investigadores a una práctica hospitalaria habitual. Así, los primeros trabajos y libros que revisan el concepto de monitorización y sus aplicaciones aparecen en los años setenta y principios de los ochenta. Durante este período, la monitorización alcanza una amplia aceptación y utilización en clínica para la individualización de las necesidades de dosificación de diversos fármacos. Posteriormente, en la década de los ochenta, se produjo una segunda fase en la que intentaron desarrollarse criterios específicos con el fin de identificar para qué fármacos y en qué circunstancias la monitorización era más necesaria. Finalmente, se ha llegado en la actualidad a una tercera etapa caracterizada sobre todo por una visión más crítica y escéptica de la monitorización, en la que se intenta justificar con argumentos válidos los beneficios clínicos y la relación costo-beneficio derivados de la misma (Doménech Berezpe et al 2001).

3.5.1 CONCEPTO DE MONITORIZACIÓN.

El concepto de monitorización según Doménech Berezpe et al (2001) y Calvo et al (2002) puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones séricas de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos; mientras que otros autores definen monitorización terapéutica como la evaluación o el control de la eficacia de los fármacos (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002); no obstante esta definición deja de fuera la manera con la cual se lleva a cabo dicho proceso, sin embargo se recalca la importancia de la realización de la monitorización; que es la obtención de la eficacia de los fármacos. En la Figura 27 se esquematiza la definición de monitorización.

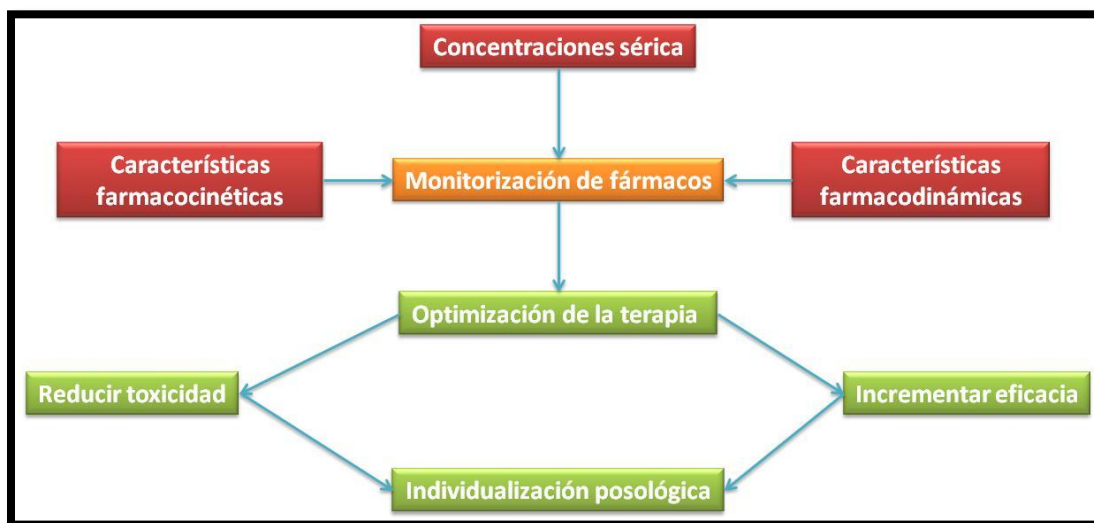


Figura 27. Representación esquematizada del concepto de monitorización de concentraciones séricas de fármacos (Doménech Berezpe et al 2001).

El objetivo final de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002); en otras palabras, la monitorización consiste en ajustar la terapia a las necesidades de cada paciente, para conseguir el máximo

beneficio con el mínimo riesgo para ese enfermo en particular (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

La monitorización de la eficacia de los fármacos puede realizarse mediante la evaluación directa de la eficacia terapéutica, el control de los efectos farmacológicos mediante variables intermedias (sustitutivas o surrogadas) o utilizando las concentraciones plasmáticas como guía. Además de esta monitorización dirigida a la individualización, se encuentra una monitorización con intención más global, dirigida a evaluar la eficacia de los medicamentos en las poblaciones; mientras que en la primera se busca el beneficio individual, en la segunda se pretende el beneficio colectivo (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

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 lo más rápidamente posible, estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular (Doménech Berezpe et al 2001).

En ocasiones los términos monitorización de concentraciones séricas y farmacocinética clínica se han considerado equivalentes o se usan indistintamente, pero en realidad farmacocinética clínica es un término más amplio. Farmacocinética clínica designa la utilización de principios farmacocinéticos en la práctica clínica, lo que supone no sólo la individualización de la posología á partir de las concentraciones séricas, sino también el estudio de los factores clínicos y patológicos que modifican la absorción, distribución y eliminación de los fármacos e incluso algunos tipos de investigación farmacocinética en humanos, en los cuales pueden no estar implicados ni pacientes concretos ni la individualización de la terapia. Por otro lado, el término monitorización, sin especificar, describe un proceso más amplio que no necesariamente supone el uso de concentraciones de fármacos (Doménech Berezpe et al 2001).

3.5.2 NECESIDAD DE MONITORIZAR FÁRMACOS.

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa de que hay una relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a nivel de receptores y, por lo tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice subrogado y fiable de la respuesta al tratamiento (Calvo et al 2002). Para que la monitorización de un fármaco esté justificada debe existir no sólo la necesidad de controlar el tratamiento mediante la determinación de sus concentraciones séricas, sino también unos requisitos que aseguren una correcta interpretación y uso de las mismas y que garanticen su utilidad en la práctica clínica (Doménech Berezpe et al 2001). Es evidente, pues, que la monitorización no está justificada para todos los fármacos, los criterios necesarios, para que la monitorización de un determinado fármaco esté justificada se enumeran en la Tabla 10. Los fármacos que satisfacen la mayoría de estos criterios son los habitualmente monitorizados y aparecen recogidos en la Tabla 11.

Tabla 10. Criterios que justifican la monitorización (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002).
Analíticos – Disponibilidad de una técnica adecuada.
Farmacocinéticos – Acusada variabilidad farmacocinética interindividual. – Disponibilidad de suficientes datos farmacocinéticos. – Conocimiento de los factores que alteran el comportamiento cinético.
Farmacológicos – Efectos farmacológicos relacionados con concentraciones séricas y difíciles de cuantificar.
Clínicos – Margen terapéutico definido. – Conocimiento de los factores que alteran la interpretación de las concentraciones. – Estudios que demuestren la utilidad clínica de la monitorización.

Tabla 11. Fármacos monitorizados (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002).		
Grupo terapéutico	Fármaco	Margen terapéutico
Agentes cardiacos		
Antiarrítmicos	Lidocaína	1-6 µg/ml
	Procainamida	4-8 µg/ml
	Quinidina	1-4 µg/ml
	Disopiramida	2-5 µg/ml
	Flecainida	0.2-1 µg/ml
	Amiodarona	1-2.5 µg/ml
Cardiotónicos	Digoxina	0.8-2.2 µg/ml
Antibióticos		
Aminoglucósidos	Amicacina	3-5 µg/ml*
	Gentamicina	1-2 µg/ml*
	Netilmicina	1-2 µg/ml*
	Tobramicina	1-2 µg/ml*
	Vancomicina	5-10 µg/ml*
Otros	Cloranfenicol	10-25 µg/ml
Antiepilépticos		
	Acido Valproico	50-100 µg/ml
	Carbamazepina	4-10 µg/ml
	Etosusimida	40-100 µg/ml
	Fenobarbital	15-40 µg/ml
	Fenitoína	10-20 µg/ml
Broncodilatadores		
	Teofilina	8-20 µg/ml
Psicofármacos		
Antidepresivos	Amitriptilina	120-250 ng/ml
	Imipramina	150-250 ng/ml
	Nortriptilina	50-150 ng/ml
Neurolépticos	Clorpromazina	50-300 ng/ml
	Haloperidol	3-15 ng/ml
Otros	Litio	0.4-1.4 meq/l
Inmunosupresores		
	Ciclosporina	100-150 ng/l***
	Tacrolimus	10-20 ng/ml****
*Concentraciones mínimas. **Tras 24 horas post-dosis. ***Terapia de mantenimiento. ****El primer mes post-trasplante.		

Debe señalarse, no obstante, que determinadas circunstancias pueden justificar la monitorización de fármacos no monitorizados habitualmente (por ejemplo, paracetamol en intoxicaciones, salicilatos utilizados en dosis altas, tiopental para reducir la muerte cerebral

en los traumatismos craneoencefálicos o cafeína en el tratamiento de la apnea neonatal) así como que para cada uno de los fármacos incluidos existen unas indicaciones claras de monitorización, no estando justificada su utilización rutinaria en todos los pacientes y circunstancias (Doménech Berezpe et al 2001).

Así es importante mencionar que muchas veces no existe la posibilidad de medir de forma exacta la eficacia terapéutica. Entonces, hay que conformarse con el conocimiento de cambios en variables intermedias que indican un efecto farmacológico, que se relaciona con el verdadero efecto terapéutico. Ejemplos de ello son la determinación de la glucemia o de la hemoglobina glucosilada en la monitorización de la diabetes, el estudio de la carga viral para el control del sida, la determinación del ácido úrico plasmático en el seguimiento de la gota o el uso de dispositivos de control del flujo aéreo en los asmáticos. En todos los casos se realizan medidas directas del efecto farmacológico, pero indirectas del efecto terapéutico (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.5.3 REQUISITOS DE UN FÁRMACO PARA SER MONITORIZADO.

Por razones de tiempo, disponibilidad de profesionales y personal auxiliar y de costo de los servicios hospitalarios, la medición de las concentraciones plasmáticas no puede ni debe realizarse en todos los pacientes, ni tampoco para todos los fármacos. Por este motivo, es necesario racionalizar el uso de la monitorización, y cada centro hospitalario deberá decidir cuáles son los medicamentos a los que se les medirán concentraciones plasmáticas. Algunas de las características que deben cumplir los medicamentos se señalan a continuación (Domecq Jeldres, 1993):

- a) Fármacos con un margen terapéutico estrecho.
- b) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia y/o toxicidad.
- c) Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.
- d) Existencia de una relación concentración-respuesta.
- e) Existencia de amplia variabilidad interindividual entre la dosis y la concentración plasmática o el efecto.

f) Fármacos que no se metabolizan a metabolitos activos.

a) Fármacos con un margen terapéutico estrecho.

Se refiere a la existencia de pocas diferencias entre las concentraciones terapéuticas y tóxicas. En general, ocurre con fármacos que presentan, además, índice terapéutico bajo (la dosis terapéutica está cerca de la tóxica). Por este motivo, las dosis habituales pueden producir fácilmente toxicidad (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002). La individualización de la dosis en función de la respuesta observada es difícil, ya que el incremento paulatino en las mismas hasta lograr el efecto buscado compromete la seguridad del tratamiento e incluso su eficacia (Doménech Berezpe et al, 2001, Calvo et al, 2002, Domecq Jeldres, 1993).

Entre los fármacos con estrecho margen terapéutico se incluyen aquellos que presentan farmacocinética no lineal o de saturación (teofilina o fenitoína). Si un fármaco presenta margen terapéutico muy amplio, la monitorización no será de utilidad ya que, para conseguir mayor eficacia, podrá aumentarse la dosis de forma considerable sin riesgo de toxicidad (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

b) Dificultad para valorar clínicamente la eficacia y/o toxicidad.

Los efectos terapéuticos de algunos fármacos son difíciles de medir en un tiempo conveniente. Ello ocurre cuando se emplean fármacos de forma profiláctica con intención de evitar la aparición de una enfermedad o síntoma (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002); por ejemplo, prevención de crisis asmáticas con teofilina, prevención de convulsiones febriles por fenobarbital o profilaxis de los trastornos bipolares por litio; o bien, cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de un síntoma (por ejemplo, desaparición de crisis epilépticas, desaparición de síntomas de rechazo en un trasplante); en ambas situaciones no existe una medida adecuada de la eficacia del tratamiento hasta que ha transcurrido un tiempo considerable (Doménech Berezpe et al 2001).

En otros casos, la valoración clínica es compleja y/o muy lenta (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión). En ocasiones, los efectos indeseables o tóxicos de los fármacos pueden imitar los síntomas de las enfermedades de base para las cuales se emplean. Esto ocurre con algunos antiarrítmicos como la digoxina, donde la toxicidad digitalica cursa con náuseas y vómitos, síntomas que también pueden aparecer al empeorar la insuficiencia cardíaca, la enfermedad que motivó el uso de la digoxina. La determinación de las concentraciones plasmáticas de digoxina permitirá diferenciar entre toxicidad del medicamento (concentraciones elevadas) y síntomas propios de la enfermedad (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

c) Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.

Para estos fármacos las características de absorción, distribución y eliminación son muy diferentes de un individuo a otro y, en consecuencia, las concentraciones alcanzadas tras la administración de una determinada dosis son difíciles de predecir. Estas diferencias interindividuales son debidas a los numerosos y diversos factores que influyen en la farmacocinética que pueden ser de tipo fisiológico (edad, sexo, embarazo, características genéticas, etc.) patológicos (insuficiencia renal, hepática o cardíaca, etc.), clínicos (interacciones, intoxicaciones, hemodiálisis, etc.) o de otro tipo (tabaco, dieta, ejercicio, etc.). La determinación de las concentraciones séricas y la aplicación de principios farmacocinéticos permiten detectar y controlar la mayor parte de esta variabilidad.

d) Existencia de una relación concentración-respuesta.

La determinación de las concentraciones séricas de un fármaco tiene razón de ser si existe una relación cuantitativa y previsible entre dichas concentraciones y los efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como tóxicos, ya que sólo entonces el dato de concentraciones séricas sirve de referencia para individualizar la posología, para valorar si determinados síntomas son indicativos o no de la toxicidad o ineficacia y como guía en la optimización del tratamiento. Cuanto peor sea la relación entre dosis administrada y concentraciones séricas alcanzadas y mejor la relación concentración-efectos, tanto más útil y justificada está la monitorización de fármacos (Doménech Berezpe et al 2001).

La existencia de buena relación entre la concentración en plasma y el efecto terapéutico y/o tóxico (margen terapéutico), es el criterio más importante ya que, si no se cumple, no tiene sentido la monitorización. Tal y como se ha descrito, gracias a esta buena relación puede de finirse el margen terapéutico: Todos los fármacos habitualmente monitorizados mediante sus concentraciones plasmáticas tienen definido un margen terapéutico. En la Tabla 11 aparece una relación de los márgenes terapéuticos de algunos fármacos frecuentemente monitorizados (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

e) Existencia de amplia variabilidad interindividual entre la dosis y la concentración plasmática o el efecto.

Por ello, la relación entre la dosis y la concentración plasmáticas efecto terapéutico es impredecible. Los factores de variabilidad farmacocinética tienen mucha más relevancia en esta impredecibilidad que los actores farmacodinámicos. El efecto deseado o la toxicidad se correlacionan mejor con la concentración plasmática que con la dosis. La monitorización de niveles plasmáticos resulta muy útil para individualizar la dosis (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

f) Fármacos que no se metabolizan a metabolitos activos.

Si un fármaco no posee metabolitos activos, su actividad depende directamente de sus concentraciones. Si un fármaco posee un metabolito activo, la respuesta farmacológica será la suma de las actividades del fármaco y de su metabolito; por tanto, esta actividad estará relacionada con las concentraciones de ambos compuestos, además también se puede prolongar la respuesta farmacológica. Si se determinan únicamente las concentraciones del fármaco o sólo las de su metabolito, la relación concentración/efecto no será correcta y, por ello, no será útil para monitorizar el tratamiento. En estos casos será obligatoria, la determinación del fármaco y de su(s) metabolito(s) activo(s); como ejemplos de esto pueden mencionarse el diazepam y la meperidina, cuyos metabolitos activos son el

desmetildiazepam y la normeperidina, respectivamente. (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002, Domecq Jeldres, 1993).

Todos los requisitos presentados se resumen en la Figura 28. Para algunos fármacos se cumplen la mayoría de condiciones anteriormente expuestas y, por ello, se considera adecuada la monitorización terapéutica mediante las concentraciones plasmáticas (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002). Otro algoritmo propuesto para establecer el valor potencial de la monitorización, es el que se describe en la Figura 7.

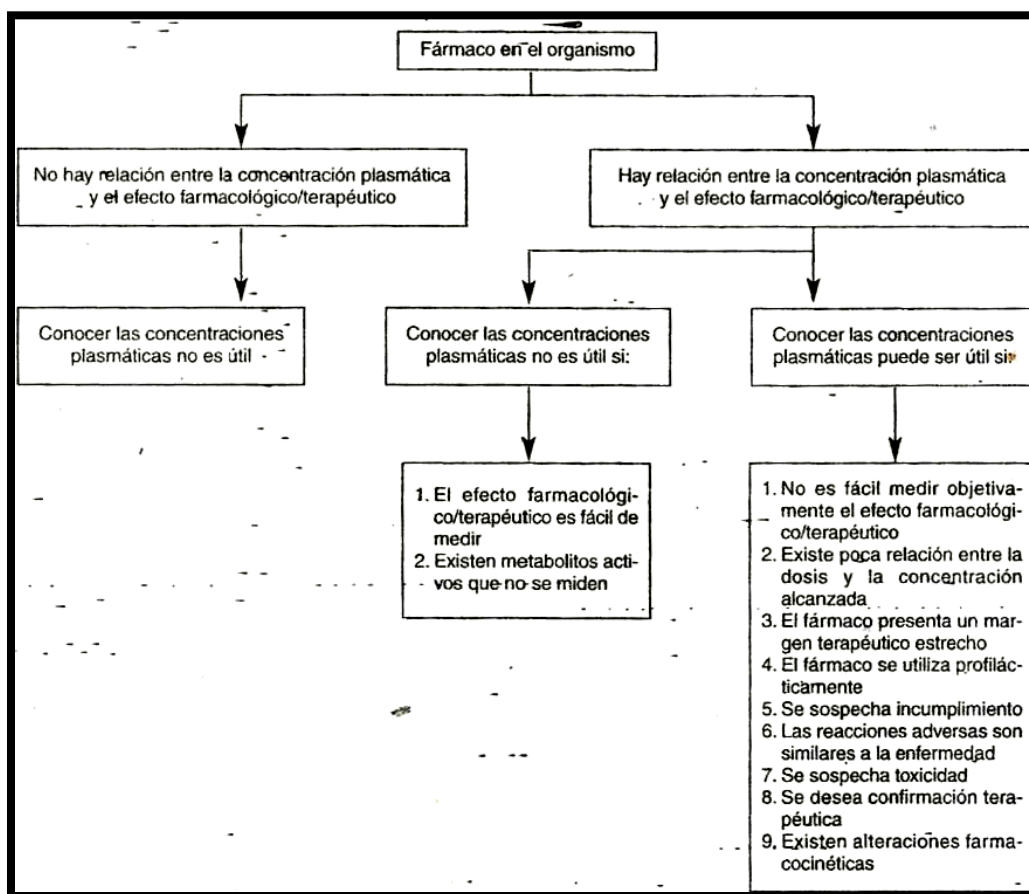


Figura 28. Algoritmo para determinar si la monitorización de las concentraciones plasmáticas de un fármaco pueden ser una guía terapéutica (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Para que la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas sea útil clínicamente, es necesario que se cumplan unos requisitos mínimos. En principio, debe existir un método analítico fiable, asequible y que proporcione resultados rápidos; la

muestra debe extraerse de forma correcta; la interpretación de los resultados debe considerar las peculiaridades cinéticas y dinámicas del fármaco y del paciente, y finalmente el resultado de la concentración debe emplearse en el contexto clínico como una ayuda. Por ello debe integrarse con los otros datos clínicos y biológicos, y no debe considerarse como la guía única del tratamiento. En otras palabras, la concentración plasmática es una herramienta de ayuda, pero no será de utilidad si está aislada de su contexto clínico (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.5.4 CONCEPTO DE MARGEN TERAPÉUTICO.

Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco, dentro del cual existe alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad, en la mayoría de pacientes (Baños Díez, 2002; Calvo et al, 2002; Doménech Berezpe et al, 2001; Farré Albaladejo, 2002); como lo refleja la Figura 29. Por debajo del intervalo, la eficacia o el efecto farmacológico es mínimo, mientras que por encima se observa aumento del riesgo de toxicidad. Además de margen terapéutico, se emplean con el mismo significado términos como rango terapéutico, ventana terapéutica o intervalo terapéutico. En el caso de algunos fármacos, este margen es amplio, con diferencias considerables entre las concentraciones terapéuticas y tóxicas, pero en el caso de otros esta diferencia es pequeña (margen terapéutico estrecho) (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

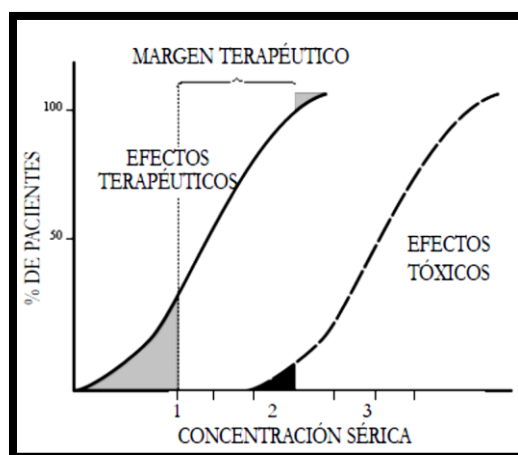


Figura 29. Representación del margen terapéutico (Calvo et al 2002).

Conceptualmente, el término margen terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes, de modo que no define el perfil de la curva concentración-efectos para un paciente concreto sino para una población determinada. Por ello, alcanzar concentraciones dentro del margen no garantiza que la totalidad de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad, sólo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán determinados pacientes con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones aparentemente adecuadas. Además, la concentración dentro del margen que determina el efecto deseado puede variar de un paciente a otro.

Es necesario recordar que el margen terapéutico no es más que un intervalo de confianza. De hecho, en los últimos años, el margen terapéutico establecido para algunos fármacos, como aminoglucósidos, vancomicina o digoxina, ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente. Asimismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico, incorpora la denominada concentración diana, a un tiempo específico (C_{max} o C_{min}), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco (Holford, 2001 y Jelliffe, 2000).

3.5.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES A LOS CUALES SE LES DEBE HACER MEDICIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FÁRMACOS.

Por las mismas razones que no justifican medir concentraciones de todos los medicamentos, tampoco se puede monitorizar a todos los pacientes. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas a todos aquellos pacientes en los cuales sus condiciones fisiológicas y patológicas producen cambios farmacocinéticos posibles de traducirse en modificaciones importantes en tales concentraciones. En este grupo de personas se incluyen los pacientes en edades extremas de la vida (neonatos y ancianos), obesos, embarazadas, con patologías renales y hepáticas, y los que reciben una

polifarmacia. La Tabla 12 muestra un resumen de este tipo de pacientes y las principales alteraciones farmacocinéticas que justifican realizar en ellos una monitorización de las concentraciones plasmáticas (Domecq Jeldres, 1993).

Tabla 12. Paciente que requieren monitorización de fármacos (Domecq Jeldres, 1993).	
Pacientes que deben monitorizarse	Alteraciones farmacocinéticas
Neonatos	- En la distribución - En la eliminación
Ancianos	- En la distribución - En la eliminación
Obesos	- En la distribución - En la biotransformación - En la eliminación
Embarazo	- En la absorción por diferencias en la secreción gástrica y en la motilidad - En la distribución (aumento en el volumen de fluidos totales y formación de edemas, aumento del volumen plasmático y del tejido graso, disminución de las concentraciones de albúmina). - Alteraciones en la eliminación (aumento en el C_L de medicamentos eliminados por vía renal, y por tanto disminución en la $t_{1/2}$).
Insuficiencia renal	- Alteraciones en la eliminación - En la distribución (diferencias en la unión a proteínas plasmáticas).
Insuficiencia hepática	- En el metabolismo. - En la distribución (diferencias en la unión a albúmina en pacientes con cirrosis hepática).
Polifarmacia	- Posibles interacciones farmacocinéticas (por Ej. $t_{1/2}$ de teofilina aumentada en presencia de cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina; $t_{1/2}$ de teofilina disminuida en presencia de fenitoína y fenobarbital).

3.5.6 INDICACIONES GENERALES DE LA MONITORIZACIÓN.

El objetivo final de la monitorización es la optimización del tratamiento farmacológico, basándose en la premisa de que las concentraciones del fármaco muestran mejor correlación con los efectos farmacológicos que la dosis administrada. Alcanzar dichos objetivos no depende exclusivamente del fármaco utilizado sino también de otros factores dependientes tanto del paciente como de su situación clínica. Por ello, aunque generalmente la optimización implica la individualización de la posología usando las concentraciones séricas y principios farmacocinéticos, en otras ocasiones supone otros usos clínicos como

control del cumplimiento, diagnóstico de efectos adversos o toxicidad o de falta de respuesta al tratamiento. Además, aunque la individualización posológica es especialmente necesaria para fármacos con acusada variabilidad farmacocinética y estrecho margen terapéutico, determinadas características del paciente o de su tratamiento incrementan dicha necesidad debido tanto a alteraciones farmacocinéticas como farmacodinámicas (Doménech Berezpe et al 2001). Las principales indicaciones de la monitorización pueden encontrarse en los siguientes apartados:

1. Individualización de la posología de aquellos fármacos para los que la monitorización aparece justificada y especialmente cuando se utilizan en pacientes que por sus características presentan mayor riesgo (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, ancianos, recién nacidos, pacientes críticos, riesgo de interacciones, etc.) (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002).
2. Individualización de la dosis en fármacos con índice terapéutico bajo, gran variabilidad o dificultad de ajuste mediante criterios clínicos. Se utiliza al inicio del tratamiento para asegurar la eficacia desde las primeras dosis. Esto es relevante en caso de enfermedades graves o situaciones urgentes. Una vez se ha iniciado la monitorización, si el tratamiento es crónico, deben programarse de forma rutinaria las próximas determinaciones. La monitorización es necesaria si se introducen cambios en la dosis habitual, si aparecen alteraciones fisiológicas o patológicas que puedan aumentar la variabilidad farmacocinética y modificar el efecto (embarazo o insuficiencias renal y hepática), o cuando existe la posibilidad o se sospecha la existencia de interacciones farmacológicas (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).
3. Cuando existe sospecha de toxicidad y/o intoxicación aguda debida al fármaco para confirmar o descartar la implicación del mismo y decidir las medidas que se deben adoptar (disminuir dosis, suspender la terapia, etc.) (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002). Las concentraciones plasmáticas permiten diferenciar si los signos y síntomas son producidos por la enfermedad o están causados por el fármaco monitorizado. Algunos fármacos sólo se monitorizan cuando existe intoxicación. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol, la salicilemia o la digoxinemia son de gran ayuda para decidir la administración de N-acetilcisteína en el caso de intoxicaciones por paracetamol, para conocer la necesidad de

- hemodiálisis en la intoxicación por salicilatos o para decidir la dosis de anticuerpos antidigoxina en la intoxicación por digoxina (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).
4. Control del cumplimiento terapéutico. Permite detectar concentraciones bajas o nulas que sugieren incumplimiento y son una de las causas de fracaso terapéutico. La monitorización puede ser un instrumento de control útil para estimular el cumplimiento (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).
 5. Evaluación de la falta de respuesta terapéutica. Permite aclarar si la falta de respuesta clínica se debe a la administración de dosis insuficientes o a la existencia de fenómenos de resistencia al tratamiento (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).
 6. En determinadas poblaciones de pacientes, recogidas en la Tabla 13, la monitorización tiene una especial utilidad clínica, ya sea para predecir o prevenir la toxicidad o bien para mejorar los resultados terapéuticos (Calvo et al 2002).

Tabla 13. Pacientes en los que se recomienda la monitorización (Calvo et al 2002).

- 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).
- 6. Riesgo de infradosificación con graves consecuencias (ej.: pacientes críticos, oncológicos, neonatos).

3.5.7 BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA MONITORIZACIÓN.

La utilización de las concentraciones séricas de fármacos constituye, hoy en día, un aspecto habitual en el control de ciertos tratamientos farmacológicos, pudiendo ser considerada, en ocasiones, un componente esencial de la terapéutica. El desarrollo y creciente aplicación de esta estrategia han permitido demostrar los principales beneficios clínicos derivados de la monitorización (Doménech Berezpe et al 2001), en donde el principal beneficio de la monitorización es la posibilidad de individualizar y ajustar la dosis del fármaco a las necesidades exactas del paciente (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Dichos beneficios afectan en primer lugar y lógicamente a los pacientes concretos que son monitorizados, pero pueden repercutir asimismo en otras personas como el clínico responsable de su tratamiento, el personal implicado en la monitorización o en otros pacientes que reciben similar tratamiento. Además, los beneficios obtenidos pueden ser directos o indirectos y tanto tangibles, es decir, cuantificables económicamente, como intangibles, condicionando la relación costo-beneficio o costo-efectividad de la monitorización, Tabla 14 (Doménech Berezpe et al 2001).

Tabla 14. Beneficios directos e indirectos de la monitorización (Doménech Berezpe et al 2001).	
Beneficios directos	Beneficios indirectos
<p>El objetivo fundamental de la monitorización es el diseño de criterios de dosificación individualizados que determinen la máxima eficacia en el menor tiempo posible y con el mínimo riesgo de toxicidad, es decir el mejor tratamiento posible para el paciente.</p> <p>Además permite la supresión de determinadas incertidumbres clínicas como ausencia de respuesta, incumplimiento, sospecha de intoxicación, presencia de efectos adversos, etc.</p> <p>Detección de errores de medicación.</p> <p>La adopción de criterios para modificar el tratamiento, el análisis y evaluación de interacciones tanto conocidas <i>a priori</i> como insospechadas, e incluso controlar indirectamente determinadas variables fisiopatológicas.</p> <p>Reducción de la estancia hospitalaria.</p> <p>Disminución de RAM y de los costes derivados de los mismos.</p> <p>Mejores resultados terapéuticos.</p> <p>Reducción de los costes del tratamiento (menor tiempo de tratamiento, disminución de la cantidad y/o número de dosis, cambios en la vía de administración, supresión de fármacos ineficaces, etc.).</p>	<p>Contribución a la educación sanitaria que afecta a todo el personal implicado en el proceso (paciente, clínico, farmacéutico, personal de enfermería, etc.). Ello supone no sólo un mejor conocimiento, en general, de la farmacocinética y de los factores que afectan a la eficacia-toxicidad de los fármacos, sino también la mejora en los hábitos terapéuticos del clínico o el mejor cumplimiento de los pacientes.</p> <p>Recopilación de datos farmacocinéticos-farmacodinámicos que permiten en muchos casos la realización de trabajos de investigación clínica.</p> <p>La monitorización, indirectamente, puede contribuir incluso a la mejora de la terapéutica para fármacos no monitorizados. En este sentido debe señalarse que la detección de los factores que modifican las concentraciones de los fármacos monitorizados ha promovido el estudio de la influencia de los mismos para fármacos no monitorizados, así como que la necesidad de individualizar la posología en determinadas subpoblaciones de pacientes evidenciada por la monitorización ha supuesto la consideración de igual premisa para la generalidad de los fármacos.</p>

Aunque parece evidente que la monitorización supone una notable mejora en la terapia individual, su importancia puede verse reducida si se considera que sólo afecta a determinados pacientes tratados con un número reducido de fármacos. Por ello es importante considerar los beneficios clínicos indirectos que pueden afectar a otros pacientes o terceras personas e incluso a fármacos no habitualmente monitorizados (Doménech Berezpe et al 2001).

Finalmente es importante subrayar que la monitorización de fármacos es una práctica que debe adecuarse a las necesidades de cada paciente, así como a las propiedades de cada fármaco, puesto que el objetivo final de esta práctica puede diferir; por ejemplo, según Sánchez Romero, A.; García Delgado, R.; Durán Quintana, J.A.; y Onsurbe Ramírez, I. (2005) mencionan que la monitorización en fármacos antiepilépticos se fundamenta en:

- La valoración de los efectos farmacológicos por criterios clínicos es difícil y lenta, sobre todo si las crisis son infrecuentes, en la prevención de crisis febriles o convulsiones agudas tras traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. Además, unas crisis epilépticas frecuentes pueden deberse tanto a ineficacia como a toxicidad del tratamiento.
- Existe una mejor relación del efecto farmacológico con el nivel sérico del antiepiléptico que con la dosis prescrita, por las diferencias farmacocinéticas interindividuales y por la cinética no lineal de algunos compuestos.
- Los anticonvulsivantes más utilizados presentan un margen terapéutico estrecho: las concentraciones mínima eficaz y mínima tóxica están próximas.
- Es difícil la valoración clínica de la toxicidad en neonatos y pacientes con alteraciones neurológicas, demencia o retraso psicomotor. A veces, la toxicidad ha sido atribuida incorrectamente a la enfermedad.
- Es necesario prevenir las reacciones tóxicas graves, como las lesiones cerebelosas irreversibles causadas por la fenitoína.
- Para varios antiepilépticos, su efecto es proporcional a la concentración en el sitio de acción: el sistema nervioso central.

Así mismo se deben considerar las metodología y técnicas analíticas con las cuales se lleva a cabo el monitoreo, ya que estas influyen de manera directa en los resultados obtenidos; algunas de estas se describen en el siguiente capítulo.

3.5.8 MÉTODOS DE EVALUACIÓN EN LA MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS.

3.5.8.1 Metodología de la monitorización.

La monitorización de concentraciones séricas de fármacos, tal y como debe ser entendida, consta de dos etapas: determinación de las concentraciones séricas e interpretación de las mismas, en el contexto de todos los datos clínicos, para optimizar el tratamiento del paciente concreto. Debe señalarse que la fiabilidad de todo el proceso depende, en primer lugar y fundamentalmente, de la calidad y fiabilidad de la información obtenida, y en segundo lugar, pero no menos importante, de la adecuada utilización de criterios farmacocinéticos, lo que supone no sólo el conocimiento de los principales modelos farmacocinéticos sino también de los principios, asunciones y posibles errores subyacentes en su aplicación (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002).

3.5.8.2 Información necesaria para la correcta interpretación de las concentraciones plasmáticas de fármacos.

Existen una serie de factores que, imprescindiblemente, deben ser considerados a la hora de interpretar el dato o datos de concentraciones séricas de un fármaco en un paciente determinado, debido a que pueden influir y modificar considerablemente el significado clínico del mismo (Doménech Berezpe et al 2001). Estos factores son (Tabla 15):

Tabla 15. Datos necesarios para interpretar correctamente una determinación de niveles séricos de fármacos (Florez, 2003).

Características del paciente

Edad
Peso
Superficie corporal
Edad gestacional

Características de su enfermedad

Enfermedad de base
Motivo concreto por el que se administra el fármaco
Estado clínico del paciente
Respuesta al tratamiento

Características del tratamiento

Preparado comercial
Dosis e intervalo de administración
Vía de administración
Duración del tratamiento
Fecha de ingreso (en pacientes que acaban de ingresar)
Fecha y hora de la dosis de choque (en tratamientos agudos)
Tratamiento previo (cuando no se ha alcanzado el nivel estable)

Factores que pueden alterar el significado farmacocinético o farmacodinámico del nivel sérico

Embarazo
Enfermedad renal, hepática, cardiovascular, etc.
Otros fármacos que se estén administrando simultáneamente

Características de obtención de la muestra o las muestras

Fecha y hora de administración de la última o las últimas dosis
Fecha y hora de obtención de las muestras
Lugar y método de obtención de las muestras

Motivo por el que se necesita la determinación

Para individualizar la dosis
Para controlar el cumplimiento terapéutico
Por ineficacia
Por sospecha de toxicidad (especificando los signos y síntomas y su curso temporal)

1. *Información sobre el paciente.* Se necesita la perfecta identificación de la muestra para evitar errores. Datos importantes que pueden representar una causa de variabilidad cinética son la edad y el sexo. El peso y la talla indicarán la existencia de obesidad o

delgadez. Para fármacos como los aminoglucósidos, que son muy hidrosolubles y, por tanto, prácticamente no se distribuyen en la grasa, la dosis debe calcularse según el peso corporal magro o peso ideal. La enfermedad actual, su estabilidad o agudización implican la necesidad de dosis mayores o menores; incluso, los márgenes terapéuticos pueden ser variables dependiendo de la enfermedad que se está tratando. Las enfermedades concomitantes, en especial la insuficiencia renal o hepática, pueden explicar diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

2. *Información sobre la muestra.* La muestra de sangre debe recogerse de forma adecuada, en el tubo preciso y anotando la hora exacta de la extracción. Es preferible obtener las muestras por punción venosa directa. Es fundamental conocer exactamente la hora de extracción de la muestra y su relación con la última dosis administrada del medicamento que se está monitorizando, ello permitirá calcular si se trata de concentraciones mínimas, intermedias, máximas o en el período teórico de distribución o eliminación (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3. *Información sobre el tratamiento.* El conocimiento de la medicación concomitante permite conocer posibles interferencias en el método analítico, así como también la explicación de alteraciones en los niveles plasmáticos del fármaco en estudio; lo cual puede ser resultado de una interacción farmacológica a nivel farmacocinético o farmacodinámico; en el primer caso las variaciones pueden atribuirse a la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos; mientras que en el segundo es algo más complejo ya que la respuesta terapéutica observada puede ser la suma de la eficacia de dos fármacos o más, es decir se puede presentar un sinergismo, o en su defecto un antagonismo. En estos casos, la interpretación de los niveles plasmáticos debe ser prudente.

4. *Información sobre el motivo por el cual se solicita la determinación.* La razón de la petición es esencial para la interpretación correcta. Deberá hacerse constar si se trata del inicio de la terapia, un control programado en un paciente estable, un control tras el ajuste de la dosis, la sospecha de toxicidad, la existencia de ineficacia o una respuesta incompleta y, finalmente, si se quiere comprobar el cumplimiento (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.5.8.3 Tiempos de muestreo.

La selección apropiada de los tiempos de extracción de muestras resulta de gran importancia, ya que según Calvo et al (2002), tiempos inapropiados no sólo constituyen un inconveniente para el paciente y ocasionan un gasto innecesario, sino que pueden condicionar las pautas de dosificación dando lugar a resultados de tratamiento indeseables, como la ausencia de eficacia o la presencia de toxicidad; por lo que es fundamental conocer exactamente la hora de extracción de la muestra y su relación con la última dosis administrada del medicamento que se está monitorizando. Ello permitirá calcular si se trata de concentraciones mínimas, intermedias, máximas o en el período teórico de distribución o eliminación (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

De forma general se sabe que las concentraciones mínimas o valle (las inmediatamente anteriores a la administración de una nueva dosis) informan sobre si el paciente ha presentado concentraciones mínimas eficaces durante todo el intervalo de dosificación; por lo que para los fármacos cuya acción depende de las concentraciones máximas, la muestra debe recogerse en el momento en que se cree que se alcanzan estos niveles. En los fármacos que presentan cinética bicompartimental, es importante no tomar la muestra en la fase de distribución y esperar a que se llegue a la fase de eliminación; puesto que durante la fase de distribución, las concentraciones en sangre son muy elevadas, pero las tisulares son bajas; mientras que en la fase de eliminación, las concentraciones en plasma y tejidos se equilibran; en ese momento existe una relación verdadera entre concentración y efecto, un ejemplo es la digoxina (en su caso, se precisan al menos 6 horas tras la administración para que se alcance un equilibrio entre las concentraciones en la sangre y en el tejido miocárdico) (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Es fundamental que el fármaco haya alcanzado sus concentraciones en equilibrio estable ya que, tal y como se ha comentado previamente, la mayoría de márgenes terapéuticos se han definido una vez se ha alcanzado esta meseta relativamente constante de concentraciones. Es importante, por ello, que la muestra se tome transcurridas al menos 5 semividas de eliminación. Este tiempo deberá ajustarse según cada fármaco en el caso de

que exista algún factor fisiológico o patológico que pueda modificar la semivida de eliminación (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

Para que las concentraciones séricas de un fármaco puedan ser correlacionadas con la respuesta clínica y resulten útiles desde un punto de vista farmacocinético, es decir, permitan la estimación individual de parámetros cinéticos, deben ser obtenidas de acuerdo con los siguientes criterios (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002):

- a) Una vez alcanzado el equilibrio de distribución del fármaco entre la sangre y el resto de los fluidos, órganos y tejidos a los cuales tiene capacidad de acceso. Es decir, la obtención de muestras debe realizarse en la fase posdistributiva, una vez finalizados los procesos de incorporación y distribución. Las concentraciones séricas obtenidas en fase predistributiva, además de ser más difíciles de interpretar farmacocinéticamente, no guardan relación con la respuesta clínica ya que sólo cuando el equilibrio de distribución ha sido alcanzado, las concentraciones séricas constituyen un índice válido de las concentraciones en el lugar de acción.
- b) En situación de estado de equilibrio estacionario, es decir, cuando la administración repetida del fármaco determina que la velocidad de eliminación se iguale a la de administración, y las concentraciones se mantengan constantes o fluctúen de manera constante entre un valor máximo y mínimo. Las concentraciones correspondientes al estado de equilibrio simplifican los cálculos farmacocinéticos y pueden correlacionarse mejor con la respuesta clínica observada.
- c) La extracción debe realizarse a un tiempo tal dentro del intervalo posológico que corresponda a las concentraciones para las que existe una mayor correlación con la respuesta y que permitieron la definición del margen terapéutico. Dependiendo del fármaco, ello supone la obtención de una o dos muestras, correspondientes por lo general a las concentraciones mínimas, medias o máximas dentro del intervalo posológico.
- d) El tiempo de muestreo depende de las razones clínicas que determinan la necesidad del análisis. Así, en el caso de sospecha de toxicidad, la muestra

idealmente debe ser obtenida en el momento en que se manifiesten los síntomas tóxicos, con independencia de otros criterios. De igual modo, la obtención de concentraciones tras la administración de la primera dosis, puede ser necesaria para asegurar la eficacia terapéutica o evitar toxicidad en un paciente de riesgo.

El limitado número de muestras que, por razones obvias, pueden obtenerse en la práctica de la monitorización, supone la necesidad de seleccionar previamente los tiempos de muestreo más adecuados con objeto de obtener la máxima información farmacocinética y clínica. Dicha selección debe considerar las características cinéticas del fármaco, la vía de administración y forma de dosificación utilizadas, e incluso el tipo de paciente o motivo que persigue la monitorización (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002).

Además de toso esto Baños Díez y Farré Albaladejo (2002), consideran que debe conocerse la técnica analítica utilizada; puesto que para algunas sustancias, las distintas técnicas pueden proporcionar resultados diferentes.

3.5.8.4 Interpretación analítica.

Generalmente las técnicas analíticas utilizadas en monitorización miden la concentración total de fármaco en suero o plasma, siendo la concentración total la suma de las fracciones de fármaco libre y unido a proteínas. Los efectos farmacológicos están condicionados sólo por la fracción libre, que es la que se encuentra en equilibrio con la fracción en tejidos y, por lo tanto, en el lugar de acción. En la mayor parte de los casos, la fracción libre es un porcentaje constante del total. Sin embargo, cuando la unión a proteínas plasmáticas se modifica por diversas causas (procesos patológicos, interacciones, saturación etc.), la interpretación de las concentraciones totales y su utilización para la toma de decisiones terapéuticas es más problemática, especialmente para fármacos que se unen en un gran porcentaje a las proteínas (Doménech Berezpe et al 2001).

Si no se dispone del dato de concentraciones de fármaco libre es posible utilizar e interpretar adecuadamente las concentraciones totales en función de determinados criterios. El efecto de la alteración en el grado de unión sobre las concentraciones totales y libres puede ser anticipado considerando el tipo de depuración (restrictivo o no restrictivo) que posee el fármaco, y ello permite prever la necesidad o no de modificaciones en la posología. (Por ejemplo, para un fármaco con depuración restrictiva, las concentraciones de fármaco libre en un paciente con hipoalbúmina son previsiblemente normales a pesar de que las concentraciones totales se vean disminuidas: Por lo tanto, no cabe esperar alteraciones en la respuesta ni en las necesidades de dosificación.) Alternativamente, la capacidad de interpretación de las concentraciones totales puede ser mejorada, estimando anticipadamente y a partir de datos bibliográficos de fracción libre, las correspondientes concentraciones de fármaco libre que posteriormente pueden ser comparadas con el margen terapéutico para concentraciones libres, el cual se determina a partir del margen habitual de concentraciones totales multiplicado por la fracción "normal" de fármaco libre. Por ejemplo, si la concentración total de fenitoína en un recién nacido es 6.5 mg/L, la concentración libre puede ser estimada como $6.5 \times 0.2 = 1.3$, siendo 0,2 la fracción libre típica de este tipo de pacientes. El margen terapéutico de concentraciones libres de 1 a 2 mg/L es obtenido a partir del margen de concentraciones totales (10 a 20 mg/L) utilizando la fracción libre habitual de este fármaco, que es de 0.1. Por lo tanto, concentraciones totales aparentemente subterapéuticas pueden ser correctamente interpretadas en el contexto clínico (Doménech Berezpe et al 2001).

Así mismo, factores adicionales que pueden influir en la interpretación analítica son: las características de la técnica utilizada y la presencia de metabolitos activos o estereoisómeros.

Tal y como se ha descrito en los párrafos anteriores, la correcta interpretación de las concentraciones plasmáticas requiere una información lo más completa posible. La interpretación está basada en la conjunción de los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos. Idealmente, la interpretación debe hacerse por escrito

mediante un informe redactado por un especialista en farmacocinética clínica. El informe debe contener (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002):

- Margen terapéutico.
- Valoración farmacocinética (la concentración encontrada se corresponde a la esperada y los posibles factores que expliquen discrepancias).
- Valoración farmacodinámica (concentración obtenida explica ineficacia o toxicidad y sus posibles factores).
- Orientación terapéutica sobre la actitud que debe tomarse respecto a cambios de la dosis y/o el intervalo, supresión de la medicación, alternativas de tratamiento y la recomendación de nuevos controles. Esta última se basará en la situación clínica del paciente y la respuesta al tratamiento.

El objetivo final de esta interpretación y del informe es recomendar los cambios necesarios en la terapia que permitan el ajuste individualizado para ese paciente en particular (Baños Díez y Farré Albaladejo, 2002).

3.5.8.5 Interpretación farmacocinética.

En la interpretación farmacocinética es imprescindible utilizar modelos gráficos y matemáticos que describan el curso del fármaco en un organismo, ya que esto permite caracterizar el comportamiento cinético del fármaco en los distintos procesos que presenta (absorción, distribución y eliminación), describiendo las variaciones de las concentraciones del fármaco en función del tiempo.

La selección del modelo cinético más adecuado debe basarse en las características cinéticas inherentes al fármaco y también en la información experimental disponible, ya que los parámetros del modelo no se determinan experimentalmente sino a partir de los datos de concentración (variable dependiente)-tiempo (variable independiente) conocidos. Ya que en monitorización, por razones obvias, el número de muestras obtenidas por paciente es pequeño, es necesario recurrir a modelos cinéticos sencillos como los modelos monocompartimental y bicompartimental (Doménech Berezpe et al 2001), o algunos más

recientes como los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD); los cuales se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16. Modelos farmacocinéticos utilizados en la farmacocinética clínica (Doménech Berezpe et al, 2001 y Hocht, et al 2008).	
Modelo	Descripción.
Modelo monocompartimental	<p>Considera el organismo como un sistema homogéneo y por ello la evolución temporal de las concentraciones séricas representa adecuadamente la evolución en cualquier punto del mismo.</p> <p>Cuando este modelo es asumido, los cálculos que permiten determinar los parámetros que describen el perfil cinético del fármaco son relativamente simples y pueden realizarse a partir de un reducido número de datos experimentales. Esto, unido al hecho de que dichos parámetros permiten realizar predicciones adecuadas tanto de las concentraciones del fármaco como de las necesidades de dosificación para un gran número de fármacos, han determinado que el modelo monocompartimental sea el más utilizado en monitorización.</p>
Modelo bicompartimental	<p>Este modelo presenta una mayor realidad fisiológica y una mejor capacidad predictiva para fármacos con una marcada fase de distribución (por ejemplo, la vancomicina) pero su correcta utilización supone no sólo la disponibilidad de mayor información experimental sino también la adecuada selección de tiempos de muestreo que permitan caracterizar las fases de rápida y lenta disposición. Si no se dispone de suficientes datos y se opta por asumir el modelo más sencillo es necesario considerar anticipadamente los posibles errores, tanto en los parámetros como en las recomendaciones posológicas subsecuentes que se deriven de ello (infraestimación de concentraciones máximas, sobreestimación de la depuración, etc.).</p>

Tabla 16. Modelos farmacocinéticos utilizados en la farmacocinética clínica (Doménech Berezpe et al, 2001 y Hocht, et al 2008) (Continuación).

Modelo bicompartimental	Este modelo está diseñado para fármacos que se distribuyen ampliamente en el organismo y acceden con una determinada velocidad a los diferentes tejidos.
Modelos PK/PD.	Los modelos PK/PD crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética (PK), y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). El enlace se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros como la concentración efectiva que produce el 50% de la respuesta máxima (CE50) y el efecto máximo (Emáx). El modelado PK/PD también provee información acerca del inicio, de la magnitud y de la duración del efecto terapéutico.

La utilización de estos modelos sencillos y la selección previa de tiempos de muestreo permite, a partir de pocos datos de concentración, la estimación de los parámetros cinéticos relevantes y/o de las necesidades individuales de dosificación tanto tras la administración de dosis iniciales como en situación de equilibrio. Así, es posible calcular la dosis de mantenimiento de un fármaco que determina una concentración media deseada en el equilibrio a partir de un único dato de concentración sérica obtenido tras la administración de la primera dosis a un tiempo previamente seleccionado. En la Figura 30 se muestra el esquema general de interpretación farmacocinética y utilización de concentraciones séricas en monitorización.

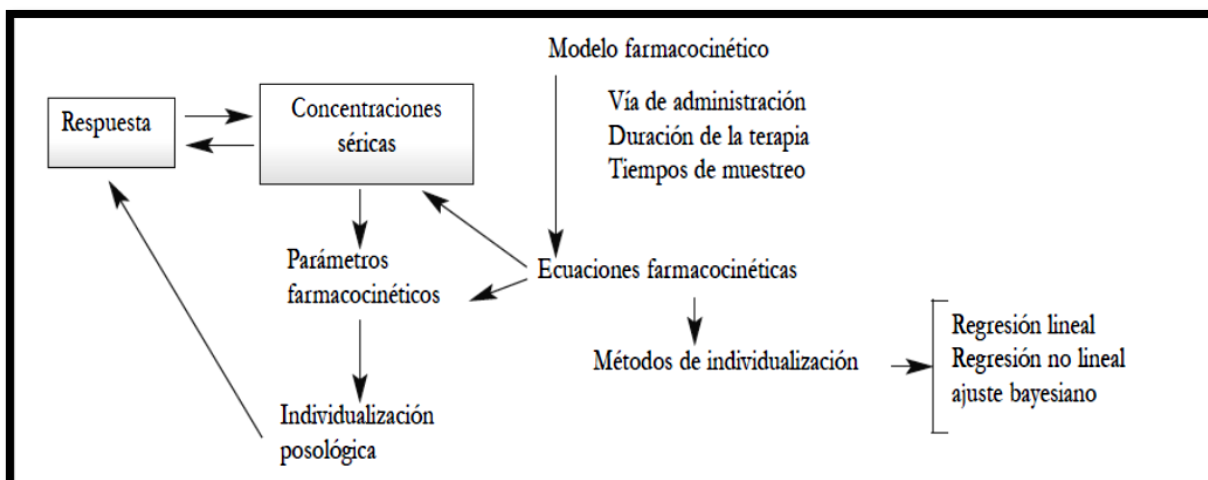


Figura 30. Esquema general de interpretación farmacocinética y utilización de concentraciones séricas en monitorización (Calvo et al 2002).

3.5.8.6 Métodos de ajuste de datos.

En la práctica clínica, la caracterización de los parámetros cinéticos individualizados, se realiza ajustando los datos experimentales de concentración/tiempo, disponibles por paciente, a las ecuaciones matemáticas dependientes del modelo cinético utilizado mediante diversos métodos de ajuste de datos, como la estimación bayesiana, la regresión lineal y la no lineal; las características de dichos métodos se encuentra resumidas en la Tabla 17.

Método	Descripción	Ventajas	Desventajas
Regresión lineal	Consiste en ajustar una serie de datos experimentales a una ecuación regida por unos parámetros con el fin de predecir los valores que tomará la variable dependiente en función de la independiente. Cuando las variables se relacionan mediante la ecuación de una línea recta, se habla de análisis de regresión lineal. Como método de cálculo en farmacocinética, la	Sencillez, rapidez y simplicidad de cálculo.	Puede producir errores en la estimación de los parámetros, ya que precisa la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por otra parte, los parámetros presentan una capacidad predictiva

Tabla 17. Métodos de ajuste de datos farmacocinéticos (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002) (Continuación).

Método	Descripción	Ventajas	Desventajas
Regresión lineal	regresión lineal ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad de linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas. Por lo tanto, esta técnica pretende ajustar una serie de datos experimentales (concentración-tiempo) a una ecuación farmacocinética.		limitada a un período concreto y corto de tiempo, ya que sólo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, descartando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles.
Regresión no lineal	En la actualidad se emplean con más frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requieren la linearización de la ecuación o transformación de las variables originales. Es decir, en este caso se utiliza la ecuación correspondiente al modelo sin transformar, sea lineal o no, y el ajuste de los datos se realiza, al igual que en la regresión lineal, por mínimos cuadrados.	Permite usar ecuaciones más complejas y por ello, utilizar toda la información disponible de concentraciones a lo largo del tiempo e incluso permite introducir en las mismas determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (peso, depuración de creatinina, etc.) con lo que su capacidad predictiva es mayor.	La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente y se requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros que hay que estimar.

Tabla 17. Métodos de ajuste de datos farmacocinéticos (Doménech Berezpe et al, 2001 y Calvo et al, 2002) (Continuación).

Método	Descripción	Ventajas	Desventajas
Estimación bayesiana	Este método tiene la particularidad de la utilización en el ajuste de los datos al modelo propuesto, no sólo de la información experimental (concentración-tiempo) obtenida en el individuo, sino también de la información conocidas previamente sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente tratado.	Puede realizarse con una mínima información de concentraciones ($N > 1$) en el mismo, flexibilizando además condicionantes tales como modelo farmacocinético, tiempos de muestreo, situación de equilibrio, etc., proporcionando incluso el intervalo correspondiente de predicciones de futuras concentraciones dependiendo del grado de certeza de las estimadas de los parámetros.	Una importante limitación de esta metodología es la disponibilidad previa de información poblacional, ya que una inadecuada selección de la misma, o bien una incorrecta caracterización de los valores medios y varianzas de los parámetros poblacionales, influyen notablemente en la fiabilidad y capacidad predictiva de los métodos bayesianos, especialmente si la información individual es limitada.

En definitiva, la estimación individual de parámetros cinéticos y la corrección posológica en función de los mismos, puede ser relativamente fácil o compleja dependiendo de la cantidad de información experimental obtenida y de las asunciones farmacocinéticas realizadas (modelo, tiempos de muestreo, etc.). No obstante, en la actualidad existen diversos programas informáticos que no sólo facilitan dichos cálculos, sino que permiten al usuario el diseño de sus propios modelos de ecuaciones, la utilización de toda la información de concentraciones obtenida en el paciente a lo largo del tratamiento y resolver el problema de la estimación de parámetros de forma relativamente sencilla (Doménech Berezpe et al 2001).

3.5.8.6.1 Programas informáticos.

El objetivo general de los programas informáticos, según Doménech Berezpe et al (2001), es asistir al farmacéutico clínico en el diseño de regímenes de dosificación individualizados, así como facilitar la automatización de funciones en un servicio de monitorización de fármacos. Dichos programas emplean los criterios generales de interpretación farmacocinética comentados anteriormente, aplicando los modelos y ecuaciones que más se ajustan a las características de cada fármaco o permitiendo su selección por el usuario. Asimismo, generalmente consideran las distintas técnicas (regresión lineal, no lineal o estimación bayesiana) utilizadas en el ajuste de los datos al modelo propuesto y posibilitan la utilización tanto de parámetros cinéticos individualmente estimados como poblacionales, en la individualización posológica.

La utilización de estos programas, exige el conocimiento previo de los criterios farmacocinéticos, con el fin de asegurar la correcta interpretación de los resultados obtenidos de su empleo, ya que el cálculo farmacocinético constituye sólo un aspecto parcial de la interpretación de concentraciones séricas, que deben ser consideradas siempre dentro del contexto clínico del paciente; y es aquí donde el farmacéutico juega un papel crucial; ya que es el profesional de la salud que cuenta con la formación académica necesaria para la correcta interpretación de los resultados obtenidos, puesto que es capaz de figurar recomendaciones oportunas (por ejemplo, reajustes posológicos), basadas en parámetros farmacocinéticos, clasificación de las concentraciones, concentraciones predichas, y la relación que existe entre el fármaco, el paciente y su patología.

En la Figura 31 se recogen los pasos que han de seguirse para conseguir una correcta utilización de la monitorización.

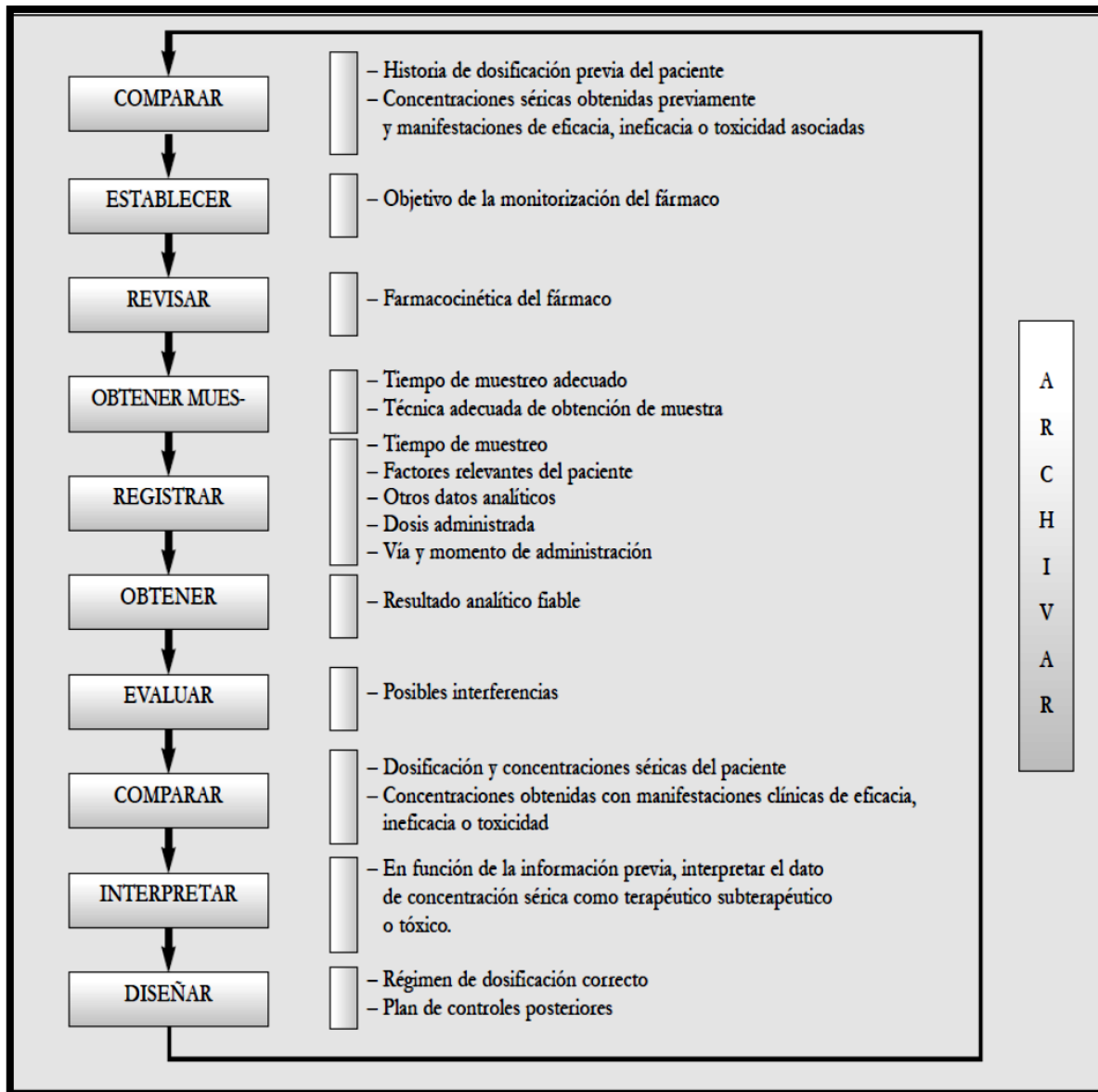


Figura 31. Esquema de la utilización correcta de la monitorización (Calvo et al 2002).

3.5.8.7 Errores en la interpretación de resultados

Las principales causas de errores en la interpretación de los resultados de las concentraciones plasmáticas, según Baños Díez y Farré Albaladejo (2002), son:

- *Errores en la recogida de la muestra.* Una recogida incorrecta de la muestra, causada por la extracción fuera del intervalo de tiempo recomendado, por no

apuntar la hora de extracción o por recoger la muestra cuando aún no se ha alcanzado el estado de equilibrio.

- *No considerar la patología del paciente.* Por ejemplo la existencia de insuficiencia renal y uremia puede interferir con algunos métodos de determinación y provocar una sobreestimación en los niveles de digoxina; mientras que la hiperbilirrubinemia puede causar infraestimación en las concentraciones de aminoglucósidos.
- *Cambios en la unión a las proteínas plasmáticas y en la concentración de fármaco libre.* Cuando existen cambios en la unión a las proteínas plasmáticas de fármacos con elevada fijación, pueden producirse cambios relevantes en las concentraciones sanguíneas. Por ejemplo, mientras que las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína están disminuidas si existe hipoalbuminemia, se observa un incremento relativo de la fracción libre de ésta. Si sólo se determina la concentración total del fármaco, que es lo habitual, puede recomendarse un aumento de la dosis para lograr mayores concentraciones. Paradójicamente, ya que la respuesta depende de la fracción libre, ocurrirá que esta fracción se incrementará, se observarán mayores efectos y puede facilitarse la aparición de toxicidad. En estos casos se recomienda la monitorización de las concentraciones de fármaco libre.
- *Alteraciones farmacodinámicas.* Algunos cambios de la farmacodinamia de los fármacos pueden conducir a errores. Así, por ejemplo, la hipopotasemia incrementa la sensibilidad del miocardio a digoxina y su toxicidad. En este caso pueden obtenerse concentraciones dentro del margen terapéutico y toxicidad relevante.
- *Interacciones farmacológicas.* La administración concomitante de otros fármacos puede interferir en la farmacocinética y la farmacodinamia de la sustancia monitorizada. Por ello, pueden aumentar o disminuir las concentraciones y cambiar la magnitud de los efectos. La información de todos los tratamientos que recibe el paciente es esencial para una interpretación correcta.

3.6 MODELOS FARMACOCINÉTICOS – FARMACODINÁMICOS (PK/PD) APLICADOS AL USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS.

La farmacocinética (PK) es una herramienta empleada para describir y predecir las concentraciones de un fármaco en los diferentes líquidos biológicos (comúnmente el plasma) que combinada con la información farmacodinámica (PD), por ejemplo; sensibilidad de los microorganismos patógenos a los antibióticos, contribuye al desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) con el objeto de mejorar la eficiencia del uso de los agentes antimicrobianos. El logro de esta metodología es; describir, predecir y en lo posible comprender la evolución temporal del efecto de un fármaco en función de la dosis administrada. En resumen; los modelos PK/PD se integran con los datos de variación intra e interindividual con el fin de optimizar los regímenes terapéuticos (Universidad Nacional del Litoral, 2006).

Los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) fueron descritos por primera vez por el Dr. Harry Eagle en los años 40 y 50 del pasado siglo, tras evaluar los resultados de los antimicrobianos obtenidos en modelos animales de roedores. Identificó el patrón tiempo-dependiente de la actividad bactericida de la penicilina y el patrón concentración-dependiente de la estreptomycinina y bacitracina, así como un patrón mixto para las tetraciclinas. Para conseguir eficacia con una razonable toxicidad, Eagle propuso la infusión continua de penicilina y regímenes de dosificación que proporcionaran concentraciones máximas elevadas de los antimicrobianos con actividad concentración-dependiente; sin embargo, sus propuestas no fueron apreciadas hasta muchos años después (Cercenado y Cantón, 2013).

En las décadas de los 80 y 90 los experimentos en modelos de roedores del Dr. William Craig y otros grupos redescubrieron los conceptos PK/PD. Hoy en día el conocimiento acumulado sobre los principios PK/PD es utilizado para el diseño de ensayos clínicos de antimicrobianos en desarrollo, cálculo de la dosis e intervalo posológico, para

determinar los puntos de corte de sensibilidad y para prevenir la aparición de resistencias (Cercenado y Cantón, 2013).

La principal contribución de los modelos PK/PD a la terapéutica antibiótica es la de minimizar el desarrollo de resistencias. El incorrecto empleo de los agentes antimicrobianos ha favorecido el desarrollo de microorganismos resistentes y esa resistencia se ha propagado a otras poblaciones de microorganismos poniendo en peligro a seres humanos y animales, incluyendo aquellos individuos que no fueron previamente expuestos a los agentes antimicrobianos. Entre los usos incorrectos que contribuyen al desarrollo de la resistencia bacteriana se incluyen los regímenes de dosificación inapropiados (dosis, intervalo entre dosis, duración del tratamiento, vía y condiciones de administración). Una terapia racional con antibióticos necesita regímenes de dosificación óptimos, no solo para garantizar la eficacia clínica del tratamiento sino también para minimizar la selección y la diseminación de cepas de microorganismos patógenos resistentes (Universidad Nacional del Litoral, 2006).

3.6.1 RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA.

Se ha demostrado con estudios *in vivo*, en animales y en humanos tanto sanos como enfermos, que existe una relación evidente aunque compleja, entre la cantidad de fármaco en el organismo y la respuesta farmacológica obtenida. En general, la mejor correlación respecto a una respuesta terapéutica o tóxica en una población de pacientes, es la observada entre éstos y la concentración plasmática del fármaco libre, ya que sólo esta fracción es susceptible de ser transportada a otros tejidos, entre ellos el sitio de acción o biofase. Este tipo de correlación elimina la variación de los datos debida a las diferencias interindividuales de los procesos de absorción y de eliminación del fármaco (Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo, 1996).

La biofase, en farmacocinética y biofarmacia se designa como el lugar de acción característico de cada fármaco, pero, a diferencia de lo usual en farmacología, no se intenta

describirla en sus detalles, se habla más bien, de compartimiento biofásico o compartimiento de efecto, que puede o no coincidir con alguno de los caracterizables cinéticamente. En otras palabras, se admite que la concentración o cantidad de fármaco en biofase es asimilable a la que existe en el compartimiento que la alberga (biofásico), del mismo modo que se homologan los niveles en plasma a los que prevalecen en compartimiento central, la homologación es, en este caso, mucho más realista (Doménech Berezpe et al 2001).

3.6.1.1 Objetivos de la respuesta farmacológica.

En principio, son variados e importantes; los estudios de respuesta podrían dar mayor sentido a los de biodisponibilidad; esta última es en defecto un buen índice del aprovechamiento de un fármaco por el organismo al que se administra, pero lo sería mucho más si se supiera que se trabaja con niveles eficaces de fármaco en sus lugares de acción. El registro de la respuesta, por otra parte, podría utilizarse para establecer correlaciones con los niveles de fármaco en un compartimiento cinético determinado (central, periféricos); una vez establecida esta correlación, sería posible conocer en qué compartimiento está localizada la biofase o lugar de acción. Cuando se ha alcanzado el compartimiento biofásico de un fármaco, es posible con cierta frecuencia determinar la evolución temporal de este último en el mismo a partir de la medida de la intensidad o la duración de las respuestas en función del tiempo, lo que ofrecería la posibilidad de calcular algunas constantes cinéticas del fármaco en estudio mediante la adecuada transformación respuesta/nivel en compartimiento, e incluso la disponibilidad biofásica; en este último caso, ello supondría determinar la equivalencia terapéutica (Doménech Berezpe et al 2001).

3.6.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS Y RESPUESTA FARMACOLÓGICA.

El diseño de una pauta de administración requiere predecir cuál será el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco para saber cuándo comenzará a observarse el efecto terapéutico, cuál será su intensidad y cuánto tiempo durará la acción, y cuál será el riesgo de que se produzcan efectos tóxicos. Este curso temporal depende de la influencia

conjunta de los procesos de absorción, distribución y eliminación. Para predecirlo se deben conocer la velocidad y la intensidad de estos procesos (expresadas mediante las constantes farmacocinéticas) e integrarlas mediante un modelo farmacocinético, es decir, mediante una ecuación matemática en que intervienen las constantes de absorción, distribución y eliminación. La ecuación cambia según el modelo farmacocinético que se aplique y éste varía en función de (Flórez, 2003):

- a) La pauta de administración.
- b) La vía de administración: intravascular o extravascular.
- c) La distribución del fármaco: monocompartimental, bicompartimental o tricompartmental.

Para interpretar farmacocinéticamente los datos de respuesta farmacológica (intensidad y duración), se debe establecer no solamente un modelo farmacocinético, sino también una relación funcional cuantitativa, entre la respuesta y la concentración (o la cantidad de fármaco) en fluido, un tejido o un compartimiento específico del modelo farmacocinético elegido. El tipo de interacción que existe entre la concentración plasmática de un fármaco y una respuesta dada, está determinada generalmente por dos factores (Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo, 1996):

1. Relación directa o indirecta entre concentración plasmática del principio activo y la respuesta farmacológica.
2. Reversibilidad de la unión del fármaco con el receptor.

En general, se acepta que existe una relación entre los niveles plasmáticos de fármaco y la intensidad y duración de la respuesta farmacológica observada (subterapéutica, terapéutica o tóxica), como resultado de su administración a un organismo. Una relación directa de lo anterior, se basa en dos supuestos o principios, los cuales en conjunto dan validez a los estudios de biodisponibilidad y farmacocinética lineal (Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo, 1996):

- a. La concentración plasmática del fármaco está directamente relacionada con la concentración en cualquier parte del organismo. Esto se logra a través de un equilibrio dinámico reversible, por medio de un proceso de difusión (gradientes de concentración) del fármaco, entre sangre y tejidos.
- b. La intensidad de la acción farmacológica está relacionada directamente a la concentración del fármaco en la biofase.

En condiciones fisiológicas normales, el primer supuesto se cumple a través del equilibrio dinámico establecido por la difusión reversible del fármaco entre sangre y tejidos, aun para principios activos que se fijan ampliamente a tejidos y poco a proteínas plasmáticas (si llegar a la saturación). El segundo supuesto es cierto sólo para los fármacos que actúan reversiblemente; es decir para aquellos cuya acción dura mientras prevalece su presencia en el punto receptor, que es el caso de la gran mayoría de los principios activos (Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo, 1996).

Los modelos farmacocinéticos permiten estimar la concentración plasmática que se alcanzará en un determinado tiempo y el tiempo en que se alcanzará una determinada concentración plasmática. Sirven también para calcular la concentración máxima que se espera alcanzar tras una dosis inicial, el nivel estable que se alcanzará con una dosis de mantenimiento y, viceversa, la dosis que debe administrarse para alcanzar una determinada concentración plasmática. Cuando se administran dosis múltiples, ello permite estimar la fluctuación de la concentración plasmática que se observará con un intervalo de administración y, viceversa, el intervalo que se debe utilizar para no producir una fluctuación excesiva (Flórez, 2003); teniéndose en cuenta, como ya se ha mencionado, el modelo farmacocinético elegido, donde según Cárdenas Rodríguez y Cortés Arroyo (1996), la elección de un modelo más complejo y detallado o de uno más sencillo y general, para caracterizar un sistema dado, está en función de dos aspectos básicos:

- Los objetivos del estudio, y
- El tipo y calidad de los datos experimentales que se hayan planeado y obtenido.

3.6.3 PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN.

El uso racional de los medicamentos requiere un diagnóstico correcto, un conocimiento adecuado de la enfermedad, la selección del fármaco idóneo y el diseño de una pauta de administración que consiga la máxima eficacia con el mínimo riesgo. En la pauta de administración se establece la dosis, la frecuencia con que se debe administrar y la duración que debe tener el tratamiento para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, una óptima concentración del fármaco en su lugar de acción. La pauta de administración de un fármaco debe individualizarse teniendo en cuenta las características fisiológicas, patológicas y yatrógenas que puedan alterar la respuesta al tratamiento y debe tener en cuenta los siguientes aspectos (Flórez, 2003):

- a) Características de la enfermedad para la que se administra el fármaco, de su gravedad y urgencia, así como de la respuesta previa a otros tratamientos.
- b) Eficacia y toxicidad del fármaco, existencia de factores que puedan alterar la eficacia y necesidad de prevenir una posible toxicidad grave o irreversible.
- c) Características farmacocinéticas del fármaco y factores que puedan alterarlas.
- d) Vía de administración.
- e) Preparado farmacéutico que se va a utilizar.
- f) Conveniencia de facilitar el cumplimiento terapéutico.
- g) Binomio coste/beneficio.

3.6.4 IMPORTANCIA DE LA ELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO Y LA DOSIS APROPIADA.

El progresivo desarrollo de resistencias a los agentes antibacterianos dificulta el control de las patologías infecciosas y obliga a incrementar las medidas destinadas a su optimización en la práctica clínica, siendo la correcta dosificación uno de los puntos clave para alcanzar este objetivo. Dosis superiores a las necesarias están relacionadas con una mayor incidencia de efectos secundarios y con el consiguiente incumplimiento o abandono del tratamiento. La infradosificación, por el contrario, comporta un elevado riesgo de ineficacia, además de constituir uno de los factores de mayor contribución al desarrollo de resistencias. En el caso

de las enfermedades infecciosas se da la particularidad de que la correcta dosificación no depende sólo de las características del paciente, sino que el patógeno causante de la infección es un elemento esencial a considerar (Sánchez Navarro, 2005); por lo que la utilización de los antibióticos de una forma racional y apropiada puede contribuir a la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a infecciones.

El éxito de la terapia antimicrobiana va a depender de factores bacterianos como susceptibilidad *in vitro*, tolerancia al antimicrobiano (bacterias susceptibles pero con alta resistencia a la lisis) y efecto inóculo (número de bacterias que causan la infección); también de factores del paciente tales como comorbilidad y respuesta inmune específica e inespecífica y finalmente, de factores de la antibioterapia y la interacción que éste establece con el paciente y la bacteria, tales como absorción y volumen de distribución, metabolismo y eliminación, unión a proteínas y penetración a tejidos (Beltrán B., 2004).

En cuanto al tratamiento antibiótico o antibioterapia podemos distinguir dos conceptos, uno la antibioterapia adecuada, que se define como el régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal. Por ejemplo, cuando el microorganismo aislado de la muestra clínica es sensible *in vitro* (S) al tratamiento empírico inicialmente prescrito. Sin embargo, el perfil de sensibilidad del microorganismo, sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) no aporta información sobre la dosificación más apropiada, y puede darse el caso de que a pesar de prescribir un antibiótico con resultado sensible, la evolución clínica del paciente no sea favorable. Esto es debido a que el éxito terapéutico de la antibioterapia es multifactorial y depende no sólo de la interacción entre el fármaco y el patógeno, donde la farmacodinamia describe la interacción entre la concentración del fármaco en el foco infeccioso y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno. El conocimiento de esta interacción es el que permite calcular la dosis correcta de antibiótico para conseguir una exposición bactericida frente al patógeno y una respuesta clínica favorable con los menores efectos adversos, y es aquí donde surge el segundo concepto, la antibioterapia óptima, que es la selección del antimicrobiano y el régimen de dosificación adecuados que consiguen los mejores resultados clínicos con los

mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias subsecuentes (Cercenado y Cantón, 2013).

De acuerdo con esto y mediante el análisis farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) aplicado al campo de la antibioticoterapia, se establecen las pautas posológicas para estos fármacos y se determinan los puntos de corte que determinan la sensibilidad o resistencia de los distintos patógenos. Existe una amplia documentación bibliográfica sobre este tipo de análisis y los índices de eficacia que mejor se correlacionan con la respuesta, siendo la relación entre ABC y CMI (ABC/CMI) y entre C_{max} y CMI (C_{max}/CMI), y la fracción del intervalo posológico con concentraciones que superan la CMI ($t > CMI$), las tres variables subrogadas de la respuesta más ampliamente utilizadas. Muy recientemente se ha dado un paso adelante incorporando la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica al análisis PK/PD mediante la aplicación de técnicas de simulación de Montecarlo, que permiten determinar la probabilidad de alcanzar en el paciente el valor mínimo recomendado de la variable subrogada (Sánchez Navarro, 2005).

La aplicación de este tipo de análisis está contribuyendo enormemente a una utilización más correcta de los agentes antibacterianos y ha facilitado la creación de bases de datos sobre sensibilidad de diferentes patógenos, en la que se recogen los puntos de corte de sensibilidad o resistencia establecidos mediante simulación de Montecarlo (Sánchez Navarro, 2005).

A pesar de la utilidad del análisis PK/PD para optimizar los regímenes de dosificación de los antimicrobianos, esta metodología no se ha implementado de forma rutinaria en la clínica. Son varias las razones que explican este hecho: 1) no siempre se conocen las concentraciones plasmáticas de los antibióticos relacionadas con la eficacia; 2) no es fácil disponer de los valores de los parámetros farmacocinéticos representativos del comportamiento cinético del antibiótico en el paciente que se desea tratar ni de la influencia de la situación fisiopatológica en la cinética del antimicrobiano; 3) ausencia de programas informáticos sencillos y diseñados específicamente para la práctica clínica que faciliten la labor del clínico. Una estrategia razonable para paliar estas dificultades es la colaboración

multidisciplinar para la aplicación del análisis PK/PD en el tratamiento de la infección grave y/o paciente crítico, que requeriría de la intervención coordinada de microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos, infectólogos e intensivistas (Cercenado y Cantón, 2013).

3.6.5 PRINCIPIOS DEL MODELADO PK/PD.

Los modelos PK/PD crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética (PK), y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). El enlace se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros como la concentración efectiva que produce el 50% de la respuesta máxima (CE50) y el efecto máximo (Emax). El modelado PK/PD también provee información acerca del inicio, de la magnitud y de la duración del efecto terapéutico. En la Figura 32 se esquematiza el principio del modelado PK/PD. En este punto es importante destacar que si bien tradicionalmente el parámetro dosis efectiva media (DE50) se considera un indicador de la potencia de un fármaco antihipertensivo, la DE50 es un parámetro híbrido que depende tanto de la afinidad del fármaco por su blanco molecular como de sus características farmacocinéticas. Por lo tanto, para asegurar una dosificación adecuada del fármaco antihipertensivo es esencial la estimación de parámetros farmacodinámicos “puros”, como la CE50 (Hocht et al 2008).

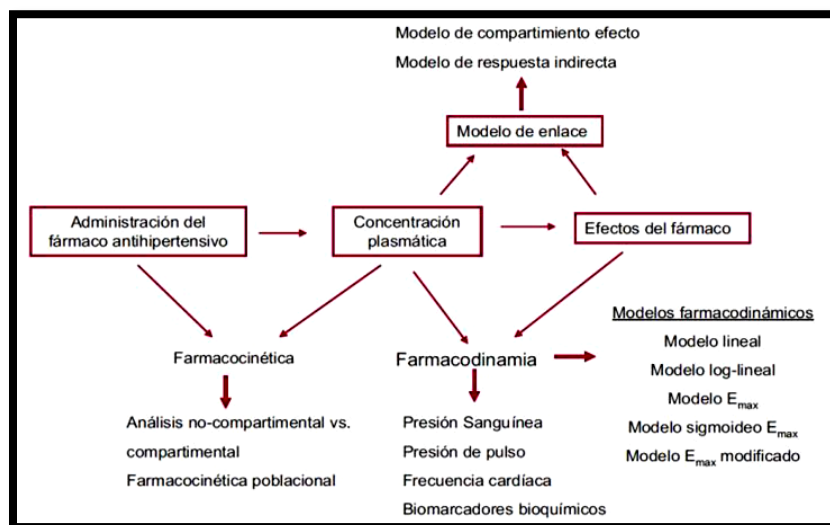


Figura 32. Principios del modelado PK/PD de fármacos antihipertensivos (Hocht et al 2008).

El objetivo final del análisis PK/PD es proporcionar información que puede ser utilizada para establecer las directrices para individualizar regímenes de dosificación de los fármacos. Además de cuantificar las medias y varianzas de los parámetros del modelo PK/PD, como E_{max} (respuesta máxima) y EC_{50} (concentración que produce la mitad del efecto máximo), otro objetivo del análisis poblacional PK/PD es investigar los factores, o covariables, que pueden dar lugar a diferencias entre los individuos y entre los subgrupos de la población con respecto a los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos. Estos factores incluyen generalmente (pero no se limitan a) la edad, peso, sexo, medicaciones concomitantes, estado de la enfermedad, los fenotipos polimórficas, etc., (Schoenwald, 2002).

El modelado PK/PD requiere la medición simultánea de niveles tisulares del fármaco y los correspondientes efectos farmacológicos en múltiples puntos temporales. Para que el modelado PK/PD sea válido, el efecto debe cumplir con ciertos parámetros de validación, entre ellos continuidad, sensibilidad, objetividad y repetibilidad. Para mayor precisión en la estimación de la relación PK/PD, el número de mediciones de niveles tisulares de fármaco y del efecto correspondiente debería ser lo más elevado posible, sin embargo, el muestreo múltiple no siempre es posible en la práctica clínica, para superar esta limitación, en los últimos años se han introducido los modelos poblacionales PK y PK/PD, los cuales requieren únicamente el muestreo plasmático en 2 o 3 puntos temporales (Hocht et al 2008).

El modelo PD más ampliamente aceptado para la evaluación de la relación PK/PD es el del efecto máximo (E_{max}), ya que permite la estimación tanto de la potencia como de la eficacia del fármaco. Sin embargo, la estimación de los parámetros PK/PD con el empleo del modelo E_{max} necesita la determinación del rango farmacodinámico completo luego de una única dosis del fármaco, de modo que se requiere una dosis elevada para alcanzar una magnitud de efecto cercana a la respuesta máxima del fármaco. Cuando el modelo E_{max} se utiliza para estimar una curva sin un máximo claro, las estimaciones de E_{max} y CE_{50} son extremadamente variables (Hocht et al 2008). Schoemaker y colaboradores, (1998), diseñaron un modelo farmacodinámico en el que reemplazaron E_{max}/CE_{50} por S_0 en la

ecuación $Em_{\text{máx}}$. S_0 es un parámetro más estable y definido como la sensibilidad inicial al fármaco en concentraciones bajas.

3.6.5.1 Índices de eficacia que mejor se correlacionan con la respuesta.

Para una optimización de los regímenes terapéuticos, debemos tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK/PD) de los antibióticos. Los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos pueden obtenerse de la bibliografía o de las guías de terapéutica antimicrobiana (Tabla 18), desde el punto de vista farmacocinético, debemos tener en cuenta que la dosis y el V_d determinan la $C_{\text{máx}}$, la dosis, la absorción y la eliminación, el ABC y la $C_{\text{máx}}$; mientras que la eliminación se correlaciona con el tiempo en que se mantienen las concentraciones séricas; los parámetros farmacodinámicos son:

- Concentración mínima inhibitoria (CMI). Es posiblemente la técnica más adecuada para el estudio de la sensibilidad. Se define como la concentración mínima de un antibiótico que produce la inhibición del crecimiento, en un periodo de 16-20 horas, de un inóculo estándar del microorganismo con una serie de diluciones del antibiótico en un caldo de agar (Grau, 2002).
- CMI 50 / CMI 90. La concentración mínima inhibitoria 50 ó 90 aportarían ventajas sobre la CMI, dado que se definen como la concentración mínima del antibiótico que son capaces de reducir en un 50% o 90% el número de colonias que se obtienen en un cultivo control, pero dificultades técnicas y prácticas de interpretación han hecho prevalecer el concepto de la CMI como el más útil (Grau, 2002).
- Concentración mínima bactericida (CMB). Se define como la concentración mínima del antibiótico que reduce la población de colonias viables en un 99,9% (3 logaritmos decimales) de las iniciales, después de una incubación de 16-20 horas en caldo de cultivo (Grau, 2002).

estos tres conceptos se derivan de una prueba de laboratorio, el antibiograma, que es una prueba básica de la sensibilidad de un microorganismo a los antibióticos. Es un método estandarizado, que permite la orientación en la selección de un antibiótico, cuando se

conoce el germen causante de una infección. Establece una predicción de la respuesta terapéutica a través de un análisis de datos y conceptos microbiológicos, farmacológicos y clínicos (Grau, 2002). Al utilizar criterios farmacodinámicos y clínicos es posible categorizar un aislado bacteriano como: 1) sensible, la cepa se inhibe por una concentración de antimicrobiano que está asociada a una alta probabilidad de éxito terapéutico; 2) intermedia, la cepa es inhibida por una concentración de antimicrobiano asociada a un efecto terapéutico incierto, y 3) resistente, la cepa bacteriana es inhibida por una concentración de antimicrobiano asociada a una alta probabilidad de fracaso terapéutico. La categoría sensible implica que el aislado es inhibido por la concentración habitualmente alcanzada por el fármaco cuando se administra a la dosis habitual. La categoría intermedia incluye aislados cuyas CMI están próximas a las concentraciones generalmente alcanzadas en sangre y tejidos, pero cuya respuesta terapéutica puede ser inferior a la presentada por las cepas sensibles. Esta categoría implica que podría obtenerse eficacia clínica en lugares corporales donde los fármacos se concentran (orina, bilis, etc.) o cuando pueda utilizarse una dosis más alta de la habitual. La categoría resistente implica que el aislado no es inhibido por las concentraciones generalmente alcanzables con la utilización de dosis habituales del fármaco o cuya CMI cae dentro del rango para el que se han descrito mecanismos específicos de resistencia y que la eficacia clínica contra el aislado no se ha demostrado de manera fiable en estudios terapéuticos (Soriano-García, 2010).

Tabla 18. Principales parámetros farmacocinéticos (Cercenado y Cantón, 2013).	
Símbolo	Significado
C _{max}	Concentración plasmática máxima del fármaco durante un intervalo de dosificación (pico).
C _{min}	Concentración plasmática mínima del fármaco durante un intervalo de dosificación (valle).
C _{ss}	Concentración plasmática del fármaco en el estado estacionario.
AUC _{0-24h}	Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 horas.
V _d	Volumen aparente de distribución.
Cl	Depuración total del fármaco.
Cl _r	Depuración renal del fármaco.
K _e	Constante de velocidad de eliminación.
t _{1/2}	Tiempo de vida media del fármaco.

Desde el punto de vista de la actividad farmacodinámica, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de Efecto Post Antibiótico (EPA). Así, la actividad antibacteriana puede ser concentración dependiente si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo, o tiempo dependiente, si la actividad antimicrobiana depende de la duración de la exposición del microorganismo al antibiótico. El término “efecto post-antibiótico” se refiere al tiempo que se requiere para que el patógeno recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano (Cercenado y Cantón, 2013). Todos los antibacterianos producen EPA in vitro cuando las bacterias grampositivas sensibles, como estafilococos y estreptococos, se exponen a los antibióticos. Los bacilos gramnegativos pueden presentar un EPA prolongado cuando se exponen a antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas o de ácidos nucleicos, como los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas, los macrólidos, el cloranfenicol y la rifampicina. En contraste, los bacilos gramnegativos muestran un EPA corto o inexistente cuando se exponen a antibióticos betalactámicos. La única excepción son las carbapenemas que producen un EPA prolongado frente a *Pseudomonas aeruginosa* (Craig, 2000; Núñez Freile, 2012 y Soriano-García, 2010).

Teniendo esto en cuenta, varios autores consideran que los antibióticos se pueden clasificar en tres grupos, en base a que el mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica:

1. Antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto post-antibiótico. Este tipo de antibióticos tienen una acción bactericida concentración-dependiente, es decir su acción bactericida es más rápida con $C_{m\acute{a}x}$ más alta, especialmente con inóculos bacterianos altos. El pico obtenido y secundariamente el AUC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM. El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es lograr $C_{m\acute{a}x}/CIM$ o bien AUC/ CIM muy altas. Estos antibióticos se utilizan a altas dosis, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios (una dosis diaria). Ejemplos de este grupo son:

- Aminoglucósidos. $C_{max}/CMI \geq 10-12$.
- Fluoroquinolonas. $AUC_{24h}/CMI \geq 25-30$ (infecciones no graves e infección respiratoria por *Streptococcus pneumoniae*). $AUC_{24h} \geq 125$ (infecciones graves y en inmunodeprimidos).
- Metronidazol. Índice PK/PD no establecido.
- Daptomicina. $AUC_{24h}/CMI \geq 666$.

2. *Antibióticos con actividad tiempo dependiente y efecto post-antibiótico mínimo o moderado.* Para aquellos fármacos con una cinética bactericida no dependiente de la concentración, como ocurre con los betalactámicos. El objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. Para los antibióticos incluidos en este grupo, el tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la CMI ($T > CMI$) es el parámetro relacionado con la erradicación bacteriana y la respuesta microbiológica. Este parámetro se denomina tiempo de eficacia. Cuanto menor es la semivida de eliminación, mayor es la frecuencia con la que hay que administrar estos antibióticos. Si la semivida es inferior a dos horas es difícil mantener un $T > CMI$ por encima del 100% del intervalo de dosificación. En algunos casos, la perfusión continua es la forma más efectiva de administrar estos antibióticos, especialmente si se requiere un valor alto de $T > CMI$. Los betalactámicos y los macrólidos son antibióticos que pertenecen a este grupo.

- Betalactámicos. Penicilinas $f_{T > CMI} > 50\%$ (el tiempo durante el cual la concentración de fármaco libre está por encima de la CMI debe ser superior al 50% del intervalo de dosificación); cefalosporinas y aztreonam $f_{T > CMI} > 60-70\%$ y carbapenemas $f_{T > CMI} > 30-40\%$.
- Macrólidos. $f_{T > CMI} > 40\%$.

3. *Antibióticos con actividad concentración independiente y prolongado efecto postantibiótico.* Al aumentar la concentración de estos antibióticos, la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento. El objetivo en estos casos es optimizar la dosis y el AUC_{24h}/CMI es el parámetro relacionado con la eficacia. Este es el perfil de actividad de:

- Vancomicina: $AUC_{24h}/CMI \geq 400$.
- Linezolid. $AUC_{24h}/CMI \geq 100$.
- Tetraciclinas. $AUC_{24h}/CMI \geq 15-25$.
- Clindamicina. Índice PK/PD no establecido.
- Azitromicina. $AUC_{24h}/CMI \geq 25$.
- Tigeciclina: $AUC_{24h} \geq 15-20$.

En la Figura 33 se aprecian las constantes farmacodinámicas que nos permiten entender el significado de los parámetros predictores de la eficacia clínica en el tratamiento antimicrobiano.

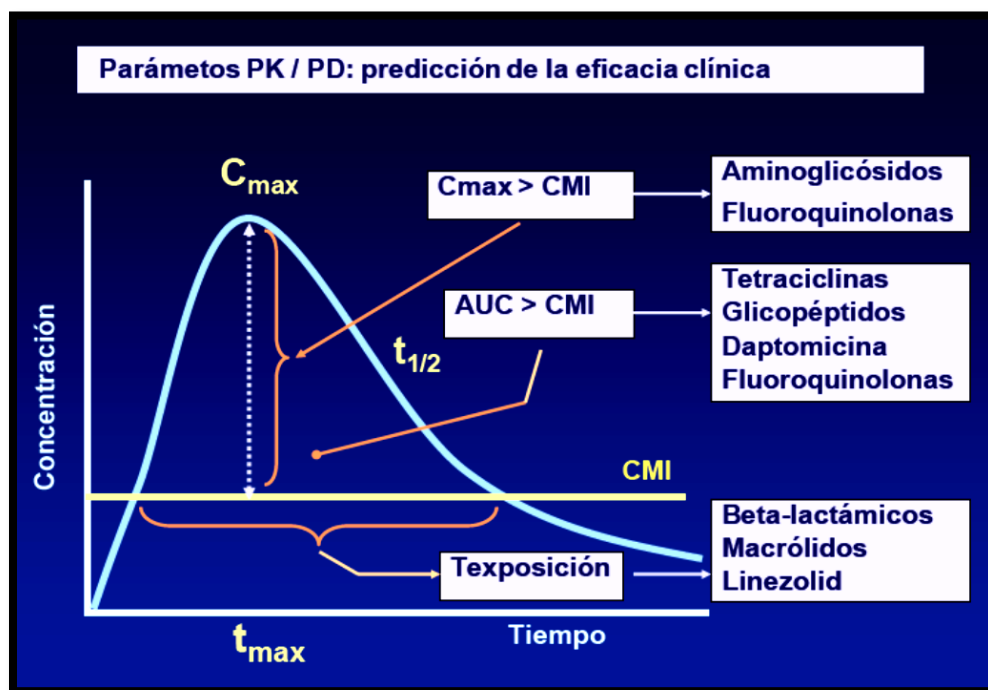


Figura 33. Parámetros farmacodinámicos de los antibióticos (Núñez Freile, 2012). En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CIM o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento antiinfeccioso tales como $C_{máx}/CIM$, AUC/CIM o $T > CIM$ que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito (Beltrán B., 2004).

3.6.5.1.1 Descripción de los índices PK/PD relacionados con eficacia terapéutica.

Numerosos estudios realizados han permitido seleccionar 3 índices PK/PD que se asocian al éxito terapéutico de los antibióticos: tasa de concentración máxima/concentración mínima inhibitoria (CMI), tasa de área bajo la curva/CMI y tiempo en que las concentraciones superan la CMI del patógeno; Soriano-García (2010), los describe como:

- Tasa de $C_{m\acute{a}x}/CMI$. Este índice se ha validado en el tratamiento con antibióticos de acción bactericida (dependientes de la concentración), como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. En el caso de la gentamicina, las tasas superiores o iguales a 10 se han correlacionado con eficacia en el tratamiento de la neumonía nosocomial y las tasas superiores o iguales a 8 se han correlacionado con eficacia en el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* tratada con gentamicina y tobramicina. Igualmente, se ha obtenido buena correlación en el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* tratada con ciprofloxacino cuando la tasa alcanzada era superior o igual a 8, así como en infecciones graves adquiridas en la comunidad tratadas con levofloxacino con tasas superiores o iguales a 12,2. La obtención de cocientes óptimos no sólo se correlaciona con eficacia terapéutica, sino con un menor riesgo de selección de mutantes resistentes y disminución de la toxicidad.
- Cociente del ABC/CMI. Este índice también se correlaciona con la actividad bactericida de antibióticos (dependientes de la concentración). Existen datos clínicos que apoyan la necesidad de obtener cocientes del ABC/CMI superiores o iguales a 125 (o $f\ ABC/CMI >75$) en neumonías graves por bacilos gramnegativos tratadas con ciprofloxacino. En pacientes con neumonía adquirida en el hospital tratados con levofloxacino también se ha observado que una tasa del ABC/CMI superior o igual a 87 (o $f\ ABC/CMI >62$) se correlacionaba con eficacia. Tasas similares obtenidas con otras fluoroquinolonas se han asociado igualmente con eficacia en el tratamiento de agudizaciones de bronquitis crónicas.

Estudios in vitro en animales de experimentación y datos clínicos indican que las tasas $f\ ABC/CMI$ de 25–34 son predictivas de erradicación bacteriana en

neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y las tasas f ABC/CMI de 100–120 parecen asociarse a una disminución del riesgo de selección de mutantes resistentes a las fluoroquinolonas. En el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por *Staphylococcus aureus* tratadas con vancomicina se ha descrito que las tasas del ABC/CMI superiores a 350 se correlacionaban con eficacia.

Otros antibióticos cuya eficacia se correlaciona con este índice son la azitromicina, la telitromicina, las tetraciclinas, los glucopéptidos, la quinupristina/dalfopristina y el linezolid.

Un aspecto práctico de los antibióticos (dependientes de la concentración) es que pueden administrarse en dosis altas y a largos intervalos (cada 12 o 24h) ya que muchos de éstos presentan un marcado EPA. Esta dosificación se correlaciona no sólo con eficacia terapéutica sino, como en el caso de los aminoglucósidos, a una menor toxicidad.

- Tiempo por encima de la CMI (f $T_{>CMI}$). Este índice es el que más se correlaciona con la eficacia de antibióticos cuya actividad bactericida es más (dependiente del tiempo). Para antibióticos betalactámicos se considera deseable alcanzar un tiempo que exceda la CMI del patógeno entre el 20-50% del intervalo de dosificación, y se requieren valores más altos para cefalosporinas y más bajos para carbapenemas.

En cuanto a estos índices PK/PD, Sánchez Navarro (2005), menciona que se han establecido los valores que deben alcanzar dichos índices para garantizar la máxima probabilidad de éxito terapéutico mediante estudios, generalmente retrospectivos, de correlación entre la eficacia observada y el valor que tomó el índice en cada caso y que de forma general se acepta que cuando la variable subrogada de la respuesta es la relación entre el ABC y la CMI, el valor mínimo recomendado es $>35-40$ en las infecciones producidas por grampositivos y >125 cuando se trata de gramnegativos. Con antibióticos para los que el $t > CMI$ es el índice de eficacia seleccionado, el valor mínimo es $>40-50\%$

del intervalo posológico, aunque este valor puede incrementarse en determinadas situaciones, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos.

En los últimos 10 años se viene utilizando, cada vez más, un modelo matemático descrito hace alrededor de 25 años que incorpora la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos y la distribución natural de los valores de CMI en una población bacteriana (Monte Carlo). Muchos expertos defienden que esta técnica permite establecer mejor los puntos de corte basados en índices farmacodinámicos y que también puede ser útil para mejorar la detección de la resistencia a los antimicrobianos y facilitar, por tanto, el diseño de regímenes terapéuticos más adecuados (Soriano-García, 2010).

La simulación de Monte Carlo requiere ecuaciones diferentes para clases diferentes de antibióticos.

Betalactámicos:

$$f\%T > CMI = \text{Ln} \frac{[\text{Dosis} \times (1-UP)]}{Vee \times CMI} \times \frac{Vee}{CL_T} \times \frac{100}{\tau}$$

Donde $f\%T > CMI$ es la proporción de tiempo en que la concentración sérica libre permanece por encima de la CMI; Ln es el logaritmo natural; dosis es la dosis del antibiótico (mg) administrado por vía i.v. intermitente en bolo; UP es la fracción del fármaco unido a proteínas en suero humano; Vee es el Vd del antimicrobiano en ee (l/kg); CL_T es el CL corporal total (l/h) y τ es el intervalo entre dosis (h).

Aminoglucósidos:

$$\frac{C_{\text{máx}}}{CMI} = \frac{(\text{Dosis}/Vee)}{CMI}$$

Donde la $C_{\text{máx}}/CMI$ es la máxima concentración alcanzada en suero (mg/l), dosis es la dosis de antibiótico (mg) y Vee es el Vd en ee (l/kg).

Fluoroquinolonas:

$$\frac{ABC_{0-24}}{CMI}$$

Donde ABC_{0-24} es el ABC de concentración sérica-tiempo desde 0 a 24h ($mg \times h/l$).

Diferentes estudios farmacodinámicos han permitido concluir que índices farmacodinámicos se correlacionan mejor con eficacia terapéutica. La Tabla 19 muestra los antibióticos cuya eficacia se asocia a un índice farmacodinámico determinado. Es de notar que prácticamente todos los antimicrobianos cuya eficacia se asocia al índice del ABC/CMI presentan un EPA moderado o prolongado (Soriano-García, 2010).

Tabla 19. Índices farmacodinámicos asociados a eficacia terapéutica y efecto postantibiótico (Soriano-García, 2010).		
Índice	Antimicrobiano	EPA
$f\%T > CMI$	Penicilinas	Mínimo
	Cefalosporinas	Mínimo
	Monobactamas	Mínimo
	Carbapenemas	Mínimo
ABC_{0-24}/CMI	Linezolid *	Moderado
	Doxiciclina	Prolongado
	Tigeciclina	Prolongado
	Fluoroquinolonas	Prolongado
	Clindamicina	Prolongado
	Azitromicina	Prolongado
	Claritromicina	Prolongado
	Telitromicina	Prolongado
Vancomicina	Prolongado	
ABC_{0-24}/CMI y $C_{m\acute{a}x}/CMI$	Aminoglucósidos	Prolongado
	Daptomicina	Prolongado
	Metronidazol	Prolongado
	Quinupristina/dalfopristina	Prolongado

ABC: área bajo la curva; $C_{m\acute{a}x}$: concentraciones séricas máximas; CMI: concentración mínima inhibitoria; EPA: efecto postantibiótico; f: prefijo de fracción libre (free); $T > CMI$: tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima.

3.6.5.2 Métodos de dosificación basados en criterios PK/PD.

Los métodos de individualización posológica pretenden ajustar la dosis de un fármaco a los requerimientos individuales de cada paciente. Para ello tradicionalmente se ha recurrido a criterios farmacocinéticos, pero la posología estimada con estos métodos nunca debe considerarse definitiva sin ser contrastada con la situación del paciente y su evolución clínica. De ello se deriva que en la actualidad tengan mayor interés las estrategias integradas de tipo PK/PD, que tienen en cuenta además de la variabilidad farmacocinética aquella asociada al efecto del fármaco (Revilla Cuesta, 2009).

Para poder diseñar los regímenes de dosificación de los antibióticos es necesario conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, hay que tener en cuenta que en pacientes críticos, la dosificación se complica debido a los cambios fisiopatológicos que pueden alterar las características farmacocinéticas y por tanto, la eficacia de los antibióticos. Se sabe que muchos regímenes de dosificación que han sido aplicados a pacientes no críticos, son poco apropiados para pacientes críticos. Los clínicos se enfrentan diariamente a la selección del régimen de dosificación más adecuado para conseguir el objetivo PK/PD que asegure la máxima probabilidad de erradicación bacteriana y una alta probabilidad de resolución de la infección. Son numerosas las alteraciones patológicas que pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los fármacos, y el número de pacientes que pueden incluirse en estudios para conocer mejor estos cambios es muy limitado. Por ello, estrategias como la simulación de Montecarlo, son de gran valor para guiar a los clínicos en la práctica diaria para una mejor selección de los tratamientos antimicrobianos (Cercenado y Cantón, 2013).

A pesar de que aún queda mucho terreno para investigar y concretar, la información clínica disponible permite afirmar que se deben incorporar gran parte de los conceptos PK/PD de los antibióticos a la práctica médica. Y ello, no sólo por los posibles beneficios sobre los resultados clínicos directos, sino también por los riesgos de incrementar las resistencias mediante la utilización subóptima (valores de parámetros PK/PD por debajo de los objetivos demostrados en estudios experimentales y observacionales) de los antimicrobianos. La revisión de los conocimientos sobre el análisis PK/PD de los

antimicrobianos más investigados permite establecer las siguientes recomendaciones prácticas, particularmente en los pacientes críticos, dado que en esta población se dan las situaciones de mayor riesgo, tanto de fracaso terapéutico como de selección de resistencias (Cercenado y Cantón, 2013):

- a) Empleo de la dosis única diaria de aminoglucósidos, buscando la optimización. C_{max}/C_{MI} en las infecciones graves producidas por gramnegativos, cuando estos antibióticos estén indicados.
- b) Evitar, en la medida de lo posible, el empleo de fluoroquinolonas de forma empírica en pacientes críticos, por el riesgo de que los índices PK/PD alcancen valores subóptimos y propicien el desarrollo de resistencias.
- c) Si es necesario emplear quinolonas en pacientes críticos, se deben utilizar dosis máximas (dentro del rango aceptado), especialmente en el tratamiento empírico, y proceder a ajustar la dosificación, una vez que se conozca el valor de CMI.
- d) Respetar el intervalo de dosificación de los betalactámicos y, en caso de duda (por ajuste en insuficiencia renal, por ejemplo), optar por los intervalos más cortos entre dosis.
- e) Utilizar la infusión prolongada o continua de betalactámicos (teniendo en cuenta la estabilidad del fármaco a temperatura ambiente) en los casos de patógenos con valores de CMI elevados y/o mecanismos subyacentes de resistencia, particularmente en los pacientes más graves o inmunodeprimidos.
- f) Administrar siempre una dosis de carga de los antimicrobianos, independiente de la función renal, para conseguir niveles adecuados desde el inicio del tratamiento.

3.6.5.3 Limitaciones prácticas para la aplicación de los conceptos PK/PD.

Las evidencias acumuladas sobre la importancia de la integración PK/PD en antibioterapia son muchas, pero existen importantes obstáculos para la aplicación clínica de los datos disponibles. Así, el uso de estos índices de manera independiente en el diseño de dosis o individualización posológica se ve limitado por ciertos hechos como (Revilla Cuesta, 2009):

- No consideran la variabilidad interindividual.
- No consideran las características específicas de la población.
- No consideran las variaciones en los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI).
- No consideran o se ve modificado el valor en función del tipo de patógeno, sitio de infección o severidad de la misma.
- Empleo de información poblacional versus individual.

La farmacocinética poblacional y los estudios de simulación permiten superar alguno de estos obstáculos al integrar la variabilidad farmacocinética y los valores de la CMI en el cálculo de los parámetros farmacodinámicos, como refleja la Figura 34, ello permite estimar la probabilidad de que un miembro de una población específica de pacientes infectada con un patógeno concreto y una CMI determinada alcance el valor del índice PK/PD deseado. No obstante, siempre que sea posible dicho objetivo PK/PD debe ser definido mediante estudios clínicos apropiados, estableciéndose la variable subrogada de respuesta y su valor recomendado (Revilla Cuesta, 2009).

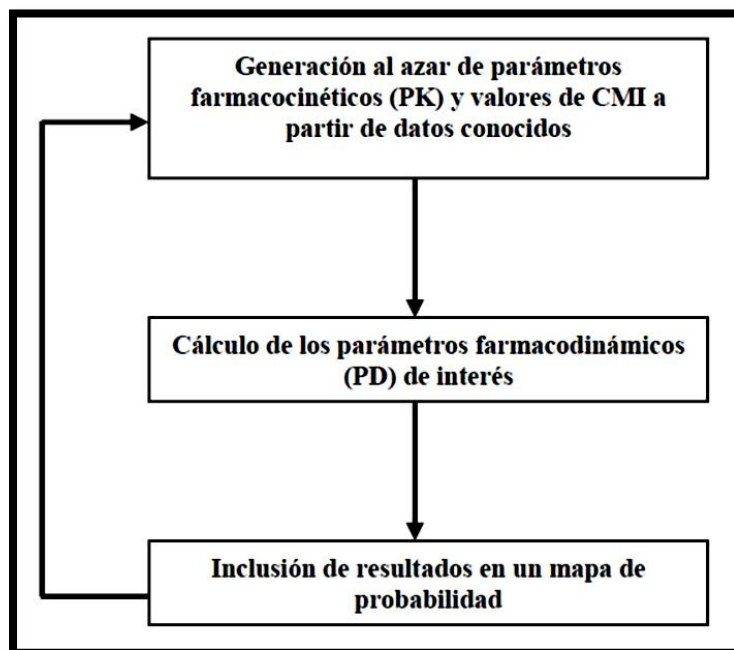


Figura 34. Esquema ilustrativo de la simulación de Montecarlo (Dudley & Ambrose 2000).

Los conceptos PK/PD pueden aplicarse, en la práctica clínica, de dos maneras. Por una parte, lo que se podría denominar el tratamiento “individualizado” de los pacientes y, por otra, mediante la implementación de cambios más o menos generalizados en la posología de los antimicrobianos. En los dos casos, existen ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta (Cercenado y Cantón, 2013).

Tratamiento individualizado.

En la actualidad, resulta bastante complejo y difícil de llevar a la práctica. Sus principales limitaciones serían (Cercenado y Cantón, 2013):

- Necesidad de disponer de la CMI exacta del patógeno o los patógenos implicados.
- Necesidad de conocer los niveles plasmáticos “entorno real” y/o un software para el cálculo de la posología más apropiada a cada paciente.
- Los cambios frecuentes de la situación hemodinámica y de la función renal de los pacientes con sepsis dificultarían la implementación real.
- La falta de información sobre la aplicabilidad de los parámetros PK/PD en el caso de los tratamientos combinados.
- Los conflictos éticos o legales que podría suponer la administración de dosis no aceptadas en las fichas técnicas de los antimicrobianos.

Es probable que parte de estos problemas puedan solventarse mediante la validación de nomogramas que permitan una individualización de la dosificación de antibióticos en los pacientes críticos.

Cambios generalizados en la posología.

En cuanto a los cambios generalizados en la posología de los antibióticos, Cercenado y Cantón (2013), consideran:

- Dosis diaria de aminoglucósidos: en principio, es relativamente sencilla de implementar. Uno de sus inconvenientes teóricos es el empleo de esta posología en

indicaciones para las que no se ha demostrado su utilidad, como las endocarditis por grampositivos.

- Infusión continua o prolongada de ciertos antimicrobianos (beta-lactámicos, vancomicina, linezolid): plantea algunas dificultades. Es muy importante conocer la estabilidad de los betalactámicos a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Otra limitación práctica es la necesidad de una bomba de infusión y las posibles incompatibilidades que puedan existir con otros fármacos administrados por el mismo catéter. Se debe recordar que, si no se administra una dosis de carga inmediatamente antes de la infusión continua, pueden darse de forma temporal niveles subterapéuticos. Finalmente, las fichas técnicas de la mayor parte de los antibióticos comercializados, no recogen la infusión continua como forma de administración. Aunque la información disponible no parece indicar mayor toxicidad con la infusión prolongada o continua (en el caso de la vancomicina incluso podría reducirse), serían deseables más estudios prospectivos centrados en este aspecto. A este respecto, y para dilucidar aspectos todavía no resueltos en este campo de la antibioterapia, se necesita un mayor número de estudios clínicos bien diseñados, que incluyan pacientes con infecciones más graves y producidas por microorganismos de especial interés clínico (Cercenado y Cantón, 2013).

3.6.5.4 Del laboratorio a la clínica: evidencias, aplicaciones y limitaciones de los parámetros PK/PD en la práctica real.

Las evidencias sobre la importancia de la optimización de la antibioterapia basada en el análisis PK/PD, según Cercenado y Cantón (2013), son mucho más concluyentes en los estudios *in vitro* o en animales de experimentación que en los estudios clínicos; probablemente, ello se debe a que la investigación clínica en esta área de la antibioterapia, se enfrenta a mayores dificultades metodológicas a la hora de demostrar la utilidad del análisis PK/PD. Entre ellas cabe destacar las siguientes:

- Las variables resultado en la investigación clínica pueden verse afectadas por factores diferentes a la antibioterapia (por ejemplo, la mortalidad puede no estar

sólo relacionada con la infección) o resultar algo imprecisas (mejoría, curación), mientras que en el laboratorio pueden controlarse mejor y ser más precisas (desarrollo de mutantes resistentes, concentración de bacterias en el cultivo o en el tejido, etc.).

- La variabilidad de los pacientes y los microorganismos causantes de las infecciones frente a la uniformidad de los modelos.
- Aspectos éticos y de seguridad que impiden dosificaciones extremas.

A pesar de ello, en los últimos años se han ido acumulando pruebas de que los conceptos PK/PD, “no son sólo para los ratones” y ha llegado la hora de trasladar buena parte de la información a la práctica clínica (Cercenado y Cantón, 2013).

3.6.5.5 Evidencias observacionales, estudios de intervención y ensayos clínicos.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los estudios clínicos más relevantes, que muestran el impacto real de los parámetros PK/PD en la evolución de la infección (Cercenado y Cantón, 2013).

Evidencias observacionales. En general, estos estudios suelen emplear niveles y parámetros farmacocinéticos de los pacientes incluidos en ensayos clínicos, así como una estrecha monitorización clínica y microbiológica. Cuando no se dispone de los parámetros farmacocinéticos directamente, se infieren a partir de las características de los pacientes y/o farmacocinética poblacional. Mediante análisis multivariado, a continuación, se busca la asociación entre los parámetros PK/PD y la respuesta clínica y/o la erradicación bacteriana. Son estudios retrospectivos de evidencia “baja”, pero la coherencia de sus resultados con los obtenidos en modelos experimentales y en modelos *in vitro*, añade consistencia a sus conclusiones.

Las principales enseñanzas que se derivan son las siguientes:

- impredecibilidad y gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas en los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos.
- frecuente infradosificación, sobre todo en pacientes con elevado volumen de distribución, hiperfiltración o hipoalbuminemia.
- retraso en alcanzar las concentraciones deseadas para la optimización PK/PD.
- dificultad para alcanzar los parámetros PK/PD óptimos para patógenos, con valores de CMI elevados pero aún en el rango de sensibilidad.

Estudios de intervención. Basándose en una simulación de Montecarlo, Lodise, Lomaestro & Drusano (2007), introdujeron en su hospital una modificación en la dosificación de piperacilina-tazobactam, consistente en una perfusión endovenosa durante un periodo de 4 horas en lugar de hacerlo en 30 minutos. Mediante un análisis tipo “CART” (árbol de clasificación y regresión) encontraron que, en el subgrupo de pacientes con puntuación APACHE superior a 17, los pacientes con infecciones producidas por *P. aeruginosa* tratados con piperacilina/tazobactam en infusión prolongada presentaron una mortalidad a los 14 días inferior a la de los pacientes que habían sido tratados con la infusión convencional, así como una estancia hospitalaria inferior. A pesar de lo impactante de los resultados, la evidencia que proporciona este estudio no es sustancial. Los grupos no eran del todo equiparables, los pacientes recibieron terapia combinada los primeros días y, sobre todo, sorprende que no se aporte la mortalidad a más largo plazo. En cualquier caso, sí proporciona una base, ya no sólo teórica y/o experimental básica, para administrar piperacilina-tazobactam en infusión prolongada.

En cuanto a los ensayos clínicos, estos son concluyentes ya que varios estudios fueron realizados en la década de los años 90, tiempo en el cual aun se carecía de cierta información, adicionalmente en los ensayos realizados se presentaban factores como el tamaño de la muestra, medicación concomitante, patología, etc., que no eran considerandos en su diseño, lo que contribuía a alteraciones en lo resultados. No obstante, recientemente se han publicado un metaanálisis que incluye ensayos clínicos, estudios prospectivos y retrospectivos, centrado exclusivamente en piperacilina-tazobactam o carbapenemas, empleados en infusión extendida o continua, que sí muestra una reducción de la mortalidad.

Sin embargo, es sorprendente que los autores no encontraron diferencias en las tasas de curación.

3.6.5.6 Simulación de Montecarlo.

La simulación de Montecarlo es una simulación estocástica que considera la posible variabilidad tanto de los parámetros PK como PD (expresados como CMI). Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores, para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al patógeno implicado. De esta manera podemos determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para una CMI determinada del microorganismo. De ello se deriva que pueden ser necesarias diferentes dosis para cada patógeno, ya que su distribución de CMI es variable. A ello se añade la variabilidad en las concentraciones de antibiótico alcanzadas en el lugar de infección, y la variabilidad farmacocinética interindividual. La simulación de Montecarlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que supongan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD. Por ello se ha usado con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación apropiados o demostrar la validez de uso de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, neutropenia, etc.) (Revilla Cuesta, 2009 y Cercenado y Cantón, 2013).

En el contexto de la dosificación de antibióticos, los principales elementos para llevar a cabo una simulación de Montecarlo son (Cercenado y Cantón, 2013):

- Un modelo farmacocinético robusto y bien definido con los correspondientes parámetros farmacocinéticos (distribución y varianza).
- Un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros farmacocinéticos en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas.
- Un modelo farmacodinámico con una relación definida entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

En la Figura 35 se recoge un esquema con la interrelación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo aplicada al análisis PK/PD.

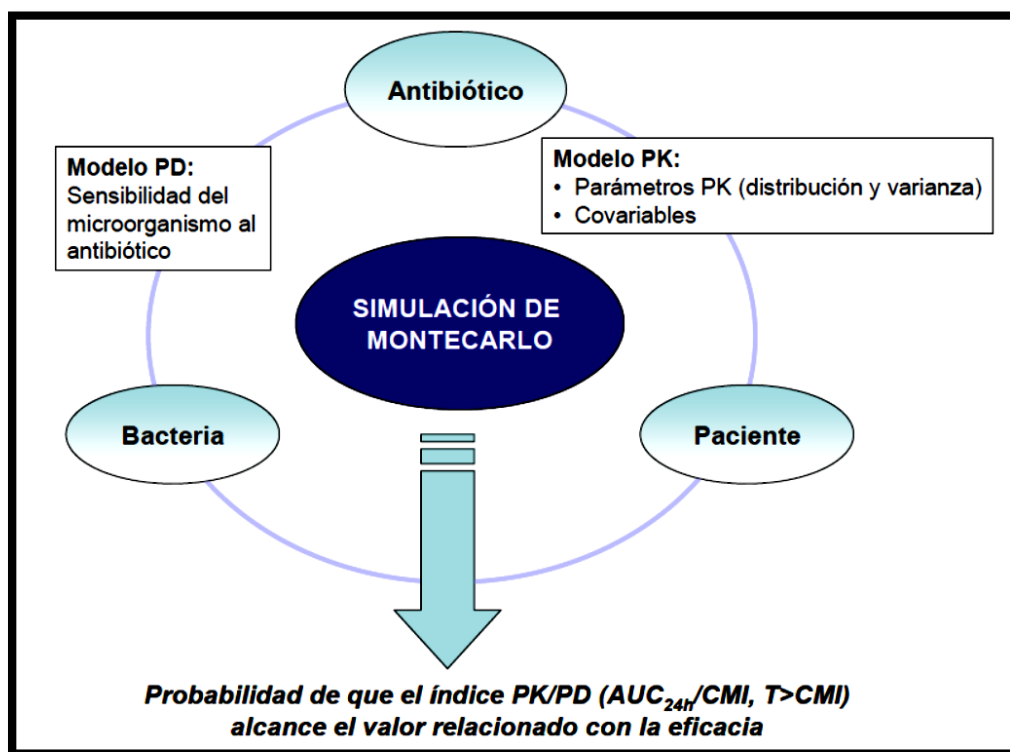


Figura 35. Relación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo (Cercenado y Cantón, 2013).

En un estudio reciente, utilizando la simulación de Montecarlo, se calculó la probabilidad de conseguir el objetivo farmacodinámico ó PTA (*probability of target attainment*) con diferentes dosis de vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en cuatro países europeos. En la Figura 36 se recoge la representación gráfica de la influencia de la dosis en la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA). Para el tratamiento empírico, cuando no se conoce la sensibilidad del microorganismo responsable de la infección, la simulación de Montecarlo también permite calcular la fracción de respuesta acumulada (CFR, *cumulative fraction of response*) a partir de la distribución de valores de CMI. Este parámetro se calcula multiplicando la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para un determinado valor de CMI por el porcentaje de cepas que tienen ese valor

de CMI y sumando todos los valores obtenidos. Este parámetro se asocia con la probabilidad de éxito del tratamiento antibiótico. Así, a partir de la distinta distribución de valores de CMI de los aislados de SARM frente a vancomicina en los 4 países incluidos en el estudio (Tabla 20), se calcula el valor de CFR para cada régimen posológico en cada país (Tabla 21); de esta forma se puede comparar la adecuación del tratamiento con vancomicina en diferentes zonas geográficas en función de la sensibilidad regional de los patógenos. Valores de PTA y CFR >90% se consideran indicativos de eficacia (Cercenado y Cantón, 2013).

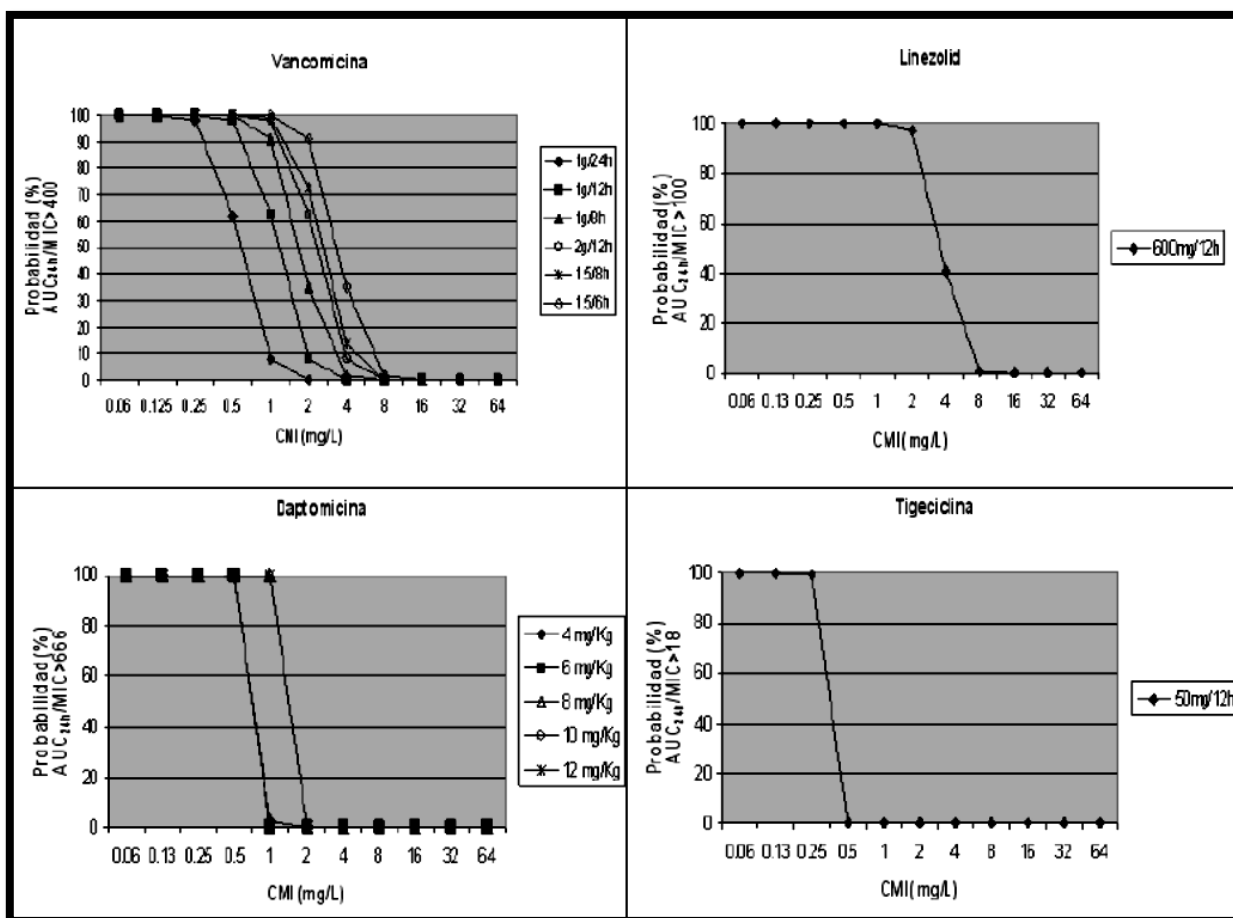


Figura 36. Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de infección por SARM (vancomicina: AUC_{24h}/CMI >400, linezolid: AUC_{24h}/CMI >100, daptomicina: AUC_{24h}/CMI >666, tigeciclina: AUC_{24h}/CMI >18) (Cercenado y Cantón, 2013).

Tabla 20. Distribución de valores de CMI de SARM, expresada como porcentaje de cepas frente a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina en cuatro países europeos (Cercenado y Cantón, 2013).

CMI (mg/L)	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
Vancomicina									
Bélgica				1,3	78,0	20,7			
Reino Unido-Irlanda					1,9	78,5	19,6		
España					12,3	85,0	2,7		
Linezolid									
Bélgica					0,3	41,4	58,3		
Reino Unido-Irlanda						2,8	97,2		
España						4,3	85,6	9,0	1,1
Daptomicina									
Bélgica									
Reino Unido-Irlanda				1,9	75,7	22,4			
España				41,7	57,2	1,1			
Tigeciclina									
Bélgica		0,3	2,6	79,6	17,5				
Reino Unido-Irlanda			9,3	74,8	15,0	0,9			
España		4,3	43,9	46,5	5,3				

Tabla 21. Valores de fracción de respuesta acumulada (CFR) de los cuatro antibióticos estudiados por régimen posológico y por cada país (Cercenado y Cantón, 2013).

	Vancomicina					
	Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >400					
	1g/24h	1g/12h	1g/8h	2g/12h	1,5g/8h	1,5g/6h
Bélgica	51	91	98	100	100	100
Reino Unido-Irlanda	8	52	80	91	93	98
España	14	65	91	97	98	100
	Daptomicina					
	Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >666					
	4 mg/Kg	6 mg/Kg	8 mg/Kg	10 mg/Kg	12 mg/Kg	
Bélgica						
Reino Unido-Irlanda	77	78	100	100	100	
España	98	99	100	100	100	
	Linezolid		Tigeciclina			
	Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >100		Probabilidad (%) AUC_{24h}/CMI >18			
	600 mg/12h		50 mg/12 h			
Bélgica	98		82			
Reino Unido-Irlanda	98		83			
España	91		94			

Para que la simulación de Montecarlo sea una herramienta aplicable en clínica para mejorar los tratamientos antimicrobianos, es necesario tener en cuenta una serie de factores. Por un lado, disponer de información del comportamiento farmacocinético del antibiótico en una población similar a la de los pacientes que se desean tratar. Si se utilizan los datos PK obtenidos en un estudio con pocos pacientes, puede que no se describa adecuadamente la variabilidad farmacocinética. Lo ideal sería disponer de estudios que incluyan a un gran número de pacientes; sin embargo, esto no es fácil cuando se trata de pacientes críticos. Por otro lado, es importante recurrir a una fuente adecuada de datos de sensibilidad microbiana (distribución de valores de CMI). La sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos varía a lo largo del tiempo, entre zonas geográficas y ámbito de estudio (hospital, comunidad, centros sociosanitarios). Así, en el ejemplo citado, se observa que la probabilidad de éxito de los tratamientos con vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina frente a SARM es diferente en Bélgica, Reino Unido y España, debido a las diferencias en la sensibilidad de las cepas en los diferentes países.

3.6.5.7 Optimización de la terapia antibacteriana mediante un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD): predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo.

A continuación se describe un método basado en el análisis PK/PD que facilita la aplicación clínica de las bases teóricas en que se apoya el correcto uso de los antibióticos. Permite predecir la eficacia de un tratamiento en un paciente infectado por un patógeno determinado a través de los siguientes pasos (Sánchez Navarro, 2005):

1. Selección de la variable subrogada de respuesta establecida para el antibiótico considerado (para vancomicina ABC24h /CMI).
2. Selección del valor mínimo que debe alcanzar dicha variable. Este valor puede estar condicionado por varios factores, como estado inmunológico del paciente, agente patógeno o antibiótico seleccionado (para vancomicina ABC24h/CMI= 125-400), y debe ser definido en estudios clínicos.

3. Estimación del valor que toma el parámetro PK para el paciente en tratamiento con el antibiótico con una determinada pauta de dosificación. Esta información es proporcionada por el modelo poblacional.
4. Selección del valor de CMI a considerar en el análisis. Si no se dispone de este dato para el paciente determinado se puede recurrir a datos previamente establecidos en el ámbito hospitalario, y en su defecto a datos bibliográficos.
5. Estimación del valor de la variable subrogada para el paciente concreto y comparación con el valor mínimo recomendado.
6. Determinación de la probabilidad de alcanzar el valor mínimo recomendado en el paciente considerado cuando se le administra el antibiótico prescrito a la dosis indicada. Para este último paso se recurre a las técnicas como la simulación de Montecarlo, que permiten generar valores aleatorios de la variable subrogada de la respuesta con su correspondiente probabilidad a partir de la distribución de frecuencias de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos correspondientes. Es decir, se genera la curva de distribución de frecuencias de la variable subrogada y, en consecuencia, se puede estimar la probabilidad de alcanzar valores de ésta superiores al mínimo recomendado.

A continuación se muestra la implementación de esta metodología, extraído del artículo *Optimización de la terapia antibacteriana mediante un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD): predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo*, escrito por Sánchez Navarro (2005).

Ejemplo: La utilización de levofloxacino en una pauta estándar de 500 mg/24 horas, hipotéticamente administrada a pacientes que presentan características muy diferentes con infecciones respiratorias producidas por *Streptococcus pneumoniae*.

Caso A: paciente varón, joven, corpulento, sin enfermedades adicionales a la infección respiratoria.

Caso B: paciente mujer, de elevada edad, reducido peso corporal y función renal acorde a su edad.

- Selección de la variable subrogada de la respuesta: (ABC/CMI)_{24h}.

De acuerdo con la amplia información bibliográfica existente para las fluoroquinolonas en general y levofloxacino en particular, el (ABC/CMI)_{24h} es el parámetro PK/PD mejor correlacionado con la respuesta en la práctica clínica.

- Selección del valor mínimo recomendado: 35.

Teniendo en cuenta que *S. pneumoniae* es grampositivo, el valor mínimo recomendado de (ABC/CMI)_{24h} es de 30-40.

- Estimación del valor que toma el correspondiente parámetro farmacocinético en el paciente para 500 mg/24 horas: ABC_{24h} = D_{24h}/Cl.

La depuración del fármaco (Cl) se calcula en función de la edad, el peso corporal (PC) y la depuración de creatinina del paciente (Clcr) a partir del siguiente modelo poblacional:

Si Clcr >80 ml·min⁻¹:

$$Cl = 0,178 \times PC \text{ (pacientes jóvenes)}$$

$$Cl = 0,120 \times PC \text{ (pacientes geriátricos)}$$

Si Clcr <80 ml·min⁻¹:

$$Cl = 0,0836 \times Clcr + 0,013 \times PC \text{ (pacientes jóvenes)}$$

$$Cl = 0,677 (0,0836 \times Clcr + 0,013 \times PC) \text{ (pacientes geriátricos)}$$

De acuerdo al modelo, los valores de Cl y ABC_{24h} son 15,13 l/h y 33,05 mg/l·h⁻¹, respectivamente, para el hipotético caso A, y 5,66 l/h y 88,34 mg/l·h⁻¹, respectivamente, para el caso B.

- Selección del valor de CMI para el análisis PK/PD: $CMI = 1 \text{ mg/l}$.

Lo más indicado sería utilizar el valor de CMI obtenido en el propio paciente. En caso de no disponer de esta información se puede hacer una aproximación y considerar un valor de CMI previamente establecido para la población de patógenos que colonizan el ámbito donde se ubica el paciente, o bien un valor bibliográfico. Los valores de CMI50 y CMI90 establecidos en España para levofloxacino frente a *S. pneumoniae* son de 1 mg/l, siendo el valor de punto de corte establecido de 2 mg/l. En este caso hemos utilizado un valor de $CMI = 1 \text{ mg/ml}$.

- Estimación del valor que la variable subrogada de la respuesta toma en cada tipo de paciente: $(ABC/CMI)_{24h} = D_{24h}/CI/CMI$.

Para la pauta estándar de levofloxacino, 500 mg/24 horas, el $(ABC/CMI)_{24h}$ toma valores de 33,05 y 88,34 en los supuestos casos A y B, respectivamente.

- Determinación de la probabilidad de alcanzar el valor mínimo recomendado mediante simulación de Montecarlo.

Considerando la variabilidad farmacocinética establecida para levofloxacino (distribución de frecuencias del ABC) y su variabilidad farmacodinámica frente a *S. pneumoniae*, se construye la curva de distribución de frecuencias del $(ABC/CMI)_{24h}$, lo que a su vez permite conocer la probabilidad de alcanzar valores de esta variable superiores al valor recomendado.

De acuerdo al modelo poblacional para levofloxacino, el ABC presentará una distribución normal con un coeficiente de variación del 19%, al igual que el CI. En consecuencia, la distribución de frecuencias del ABC_{24h} es de $33,05 \pm 6,27$ para el caso A y de $88,34 \pm 16,78$ para el caso B.

En lo que se refiere a la variabilidad farmacodinámica se asume la distribución de frecuencias (distribución discreta con los siguientes valores y frecuencias: 0,5 mg/l 7,2%; 1 mg/l 59,7%; 2 mg/l 32,4%; y 4 mg/l 0,7%). A partir de esta información se generan valores aleatorios del (ABC/CMI)24h utilizando el programa Excel y se construye la curva de probabilidades de los distintos valores generados.

Resultados:

La Tabla 22 muestra los valores de Cl y ABC24h estimados para los casos A y B con una pauta de dosificación de 500 mg/24 horas, de acuerdo al modelo poblacional descrito para levofloxacin y a las características de los hipotéticos pacientes. Asimismo incluye el valor del (ABC/ CMI)24h estimado sin considerar la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. En la Figura 37 se recogen los resultados obtenidos mediante la simulación de Montecarlo para la misma pauta de dosificación en los dos casos supuestos, teniendo en cuenta la variabilidad PK/PD. La distribución de frecuencias del (ABC/CMI)24h se obtuvo considerando una distribución normal para el parámetro farmacocinético y una distribución discreta para el parámetro farmacodinámico, tal como se indica en el apartado de Método. Del mismo modo se construyeron las curvas para dos pautas de dosificación alternativas; la Figura 38 ilustra los resultados correspondientes a 750 mg/24 horas y 250 mg/24 horas, respectivamente, para los casos A y B considerados.

Tabla 22. Características y parámetros estimados en los supuestos casos considerados.					
	Sexo	Peso (kg)	Clcr (ml/min)	Clp (ml/min)	(ABC/CMI)24h
Caso A	Varón	85	>80	15.13	33.05
Caso B	Mujer	40	<80	5.66	88.34

Clcr: depuración de creatinina; Clp: depuración plasmática estimada de levofloxacin; (ABC/CMI)24h: variable subrogada de la respuesta estimada para una dosis de 500 mg, sin considerar la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica.

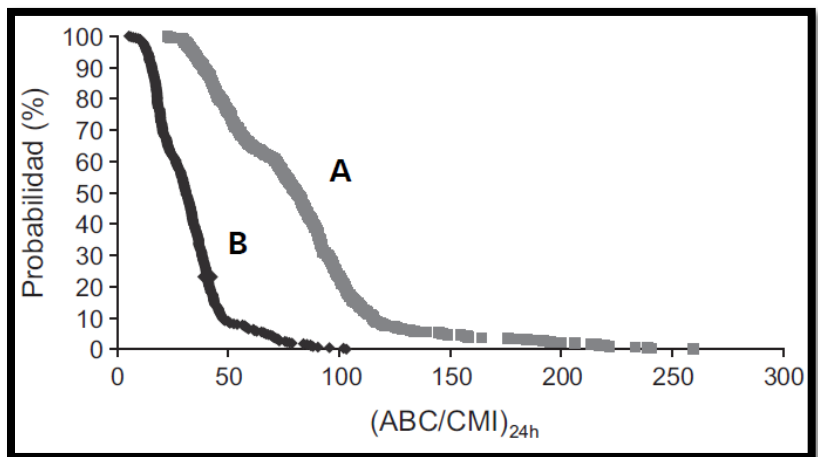


Figura 37. Probabilidad de alcanzar distintos valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ cuando se administran 500 mg/24 horas de levofloxacino a pacientes con distintas características.

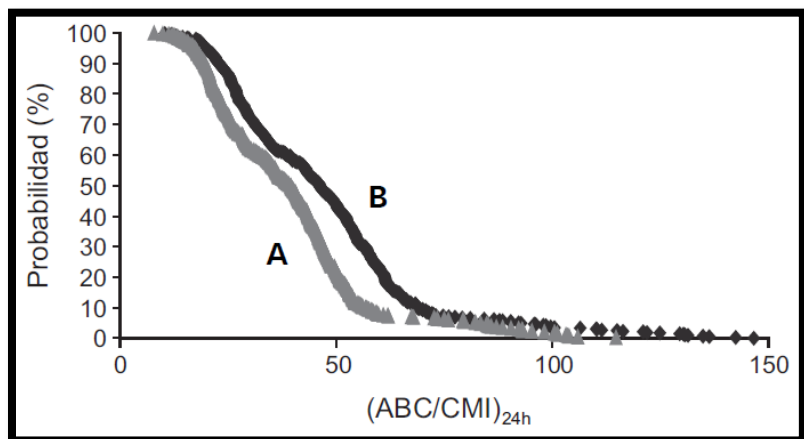


Figura 38. Probabilidad de alcanzar distintos valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ cuando se administran 750 mg/24 horas o 250 mg/24 horas a un paciente tipo A o B.

Discusión:

Comparando los valores de $(ABC/CMI)_{24h}$ obtenidos en los dos supuestos considerados (Tabla 22) se comprueba que, en el primer caso, una dosis de 500 mg/24 horas puede resultar insuficiente, ya que la variable subrogada de la respuesta no alcanza el valor mínimo recomendado, mientras que en el segundo caso este parámetro PK/PD supera

ampliamente el valor mínimo recomendado para las fluoroquinolonas utilizadas en el tratamiento de las infecciones causadas por grampositivos. Estos resultados indican la conveniencia de buscar alternativas posológicas más acordes a cada caso. En el primer caso es evidente la conveniencia de incrementar la dosis a 750 mg/24 horas mientras que en el segundo, teniendo en cuenta el valor que toma el $(ABC/CMI)_{24h}$, una pauta de 250 mg/24 horas podría ser suficiente. Siguiendo el procedimiento descrito se estima el $(ABC/CMI)_{24h}$ para las dos alternativas propuestas y se encuentran valores de 49,21 y 44,17 $mg/l \cdot h^{-1}$ para 750 mg/24 horas en el caso A y 250 mg/24 horas en el B, respectivamente. Según estos valores, se podría deducir que la administración de la dosis más alta en un caso y la más reducida en el otro sería más aconsejable que la aplicación de la pauta estándar de 500 mg/24 horas en ambas situaciones.

Cuando se realiza el análisis de riesgo para una dosis de 750 mg/24 horas en el paciente A y de 250 mg/24 horas en el B se obtienen las curvas que se muestran en la Figura 38. Al aumentar la dosis de 500 a 750 mg en el caso A el riesgo de ineficacia se reduce del 70% al 20%. Para la situación correspondiente al caso B, una disminución de la dosis produce un considerable incremento del riesgo de ineficacia (del 7% al 40%) en relación con la utilización de la pauta estándar. La comparación de los resultados obtenidos mediante el análisis PK/PD considerando la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica (curva de distribución de frecuencias de la variable subrogada) con los que se obtienen cuando no se incorpora esta información (valor concreto de la variable) demuestra el interés de incluir dicha variabilidad en el análisis. La utilización del valor estimado del $(ABC/CMI)_{24h}$ podría llevar a la conclusión de que una dosis de 250 mg/24 horas sería tan eficaz como la de 500 mg/24 horas en el paciente B, ya que la variable subrogada de la respuesta toma un valor superior al mínimo recomendado con ambas dosis. Sin embargo, el análisis de riesgo mediante simulación de Montecarlo informa sobre la mayor probabilidad de ineficacia y, por tanto, la no conveniencia de la dosis más baja.

3.6.6 APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS MODELOS PK/PD.

La contribución de los modelos PK/PD a la determinación de un esquema de dosificación antibiótica descansa sobre el paradigma de que un régimen de dosificación puede ser diseñado a partir de los niveles plasmáticos durante la exposición del antibiótico en animales sanos, y este régimen de dosificación puede ir siendo modificado en base a la susceptibilidad de la bacteria en cuestión. Desde un punto de vista clínico, los modelos PK/PD ofrecen una metodología racional para la adaptación de los regímenes de dosificación aunando dos aspectos; la biodisponibilidad sistémica del antibiótico (farmacocinética) y la susceptibilidad bacteriana (farmacodinamia) (Universidad Nacional del Litoral, 2006).

Los aspectos comentados sirven para entender el comportamiento de los fármacos y permiten explicar muchas consecuencias clínicas, así como sus efectos adversos. Desde el punto de vista del efecto de los fármacos dos características son de gran interés en la práctica: comienzo y cese del efecto (Aguilera, 2012).

Schoenwald (2002), menciona que el desarrollo y evolución de los modelos PK/PD puede tomar diferentes formas y vertientes, no obstante una de las que no deben descuidarse son los modelos enfocados a el desarrollo de nuevos fármacos, ya que una profunda comprensión de la relación dosis-concentración-efecto, se verá reflejado en el uso seguro de los nuevos fármacos, al evitarse y reducirse al mínimo los efectos adversos. Así mismos la European Medicines Agency (2010), indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar la dosis y el régimen de dosificación en estudios clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana, también pueden proporcionar información importante de apoyo en el probable eficacia del agente de ensayo antibacteriano.

3.7 VANCOMICINA.

3.7.1 ORIGEN Y ESTRUCTURA QUÍMICA.

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido, obtenido del *Streptomyces orientalis*, cuya actividad antibacteriana es principalmente contra bacterias gram-positivas. Su importancia en terapéutica antiinfecciosa está aumentando en los últimos años debido al incremento en la aparición de *Staphylococcus aureus* resistentes a cloxacilina. Además, en la actualidad existe mayor incidencia de infecciones estafilocócicas, tanto por gérmenes coagulasa-positivos (*S. aureus*) como por estafilococos coagulasa-negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus pneumoniae* etc.), poco sensibles a otros grupos de antibióticos. Es importante señalar, sin embargo, que el porcentaje de *S. aureus* sensible a cloxacilina en nuestro medio es todavía superior al 90%, por lo que en la mayoría de las infecciones estafilocócicas continúan siendo de primera elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (Flórez, 2003).

La estructura química de la vancomicina (Figura 39) consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxiclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metil-leucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes están unidos por una cadena peptídica de siete miembros. La teicoplanina pertenece también al grupo de antibióticos glucopéptidos, con una estructura química, por lo tanto, similar a la vancomicina. El peso molecular de los antibióticos glucopéptidos (1,45 kD) es mucho mayor que el de los b-lactámicos, los macrólidos, los aminoglucósidos o la tetraciclina.

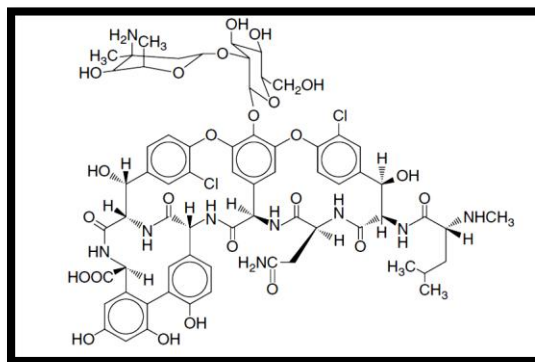


Figura 39. Estructura de la vancomicina (Brunton, Goodman, Blumenthal & Buxton, 2007).

3.7.2 MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA BACTERIANA.

Inhibe la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los b-lactámicos. Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana. Como consecuencia se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando de esta forma la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis de ARN (Figura 40).

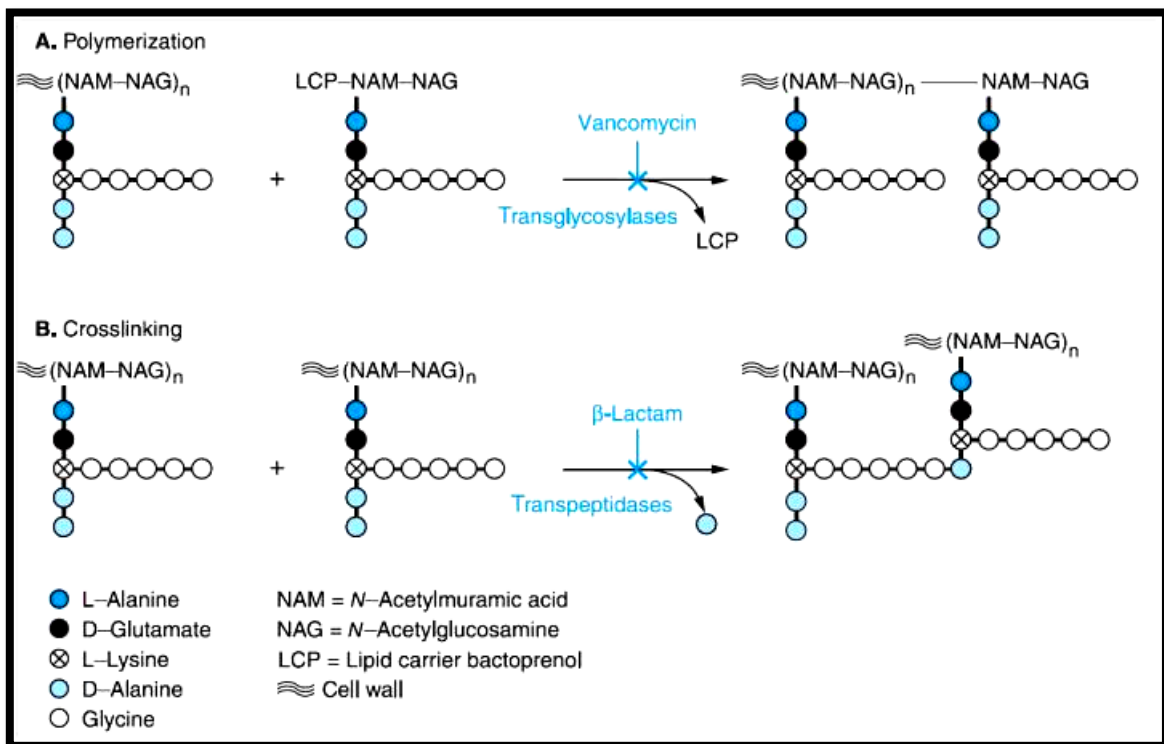


Figura 40. Mecanismo de acción de la vancomicina (Brunton et al 2007).

Desde su introducción en 1960, aproximadamente, hasta hace unos 3 años no se habían descrito resistencias bacterianas a la vancomicina; sin embargo, su creciente utilización ha condicionado la aparición de las primeras bacterias resistentes a este antibiótico, habiéndose demostrado su existencia en enterococos y estafilococos, fundamentalmente coagulasa-negativos. La resistencia a la vancomicina, bien estudiada en

enterococos, se produce como consecuencia de la síntesis de proteínas de membrana inducida en las bacterias resistentes, que impedirían la unión de la vancomicina al terminal D-alanil-D-alanina del pentapéptido, evitando, por lo tanto, su acción inhibitoria sobre la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-ala del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina (Flórez, 2003). Sin embargo otro tipo de resistencia según Brunton et al (2007) es debida a la expresión de las enzimas que modifican el precursor de la pared celular, mediante la sustitución de un terminal D-lactato de D-Ala, reduciendo la afinidad de unión de la vancomicina por 1000 veces.

Hasta este momento se han identificado dos proteínas (de 39,5 y 39 kD) en cepas de *Enterococcus faecium* y *faecalis*, cuya síntesis puede ser originada genéticamente y transmitida por conjugación. La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a la teicoplanina, pero sensibles a la vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a la vancomicina son generalmente resistentes a la teicoplanina (Flórez, 2003).

3.7.3 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.

La vancomicina posee espectro de actividad reducido; la actividad antibacteriana se limita a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias. La ausencia de peptidoglicano en las bacterias gram negativas, su gran tamaño y la naturaleza polar de la molécula de vancomicina, que impide su penetración a través de la membrana externa lipídica, justifica la ausencia de actividad frente a los microorganismos gram negativos (Llopis Salvia, 2001). Son sensibles el *S. aureus*, incluso resistente a metilina, y el *S. epidermidis*. Su sensibilidad es variable y, aunque en general concentraciones inferiores a 5 µg/ml son inhibitorias, algunas cepas pueden requerir concentraciones de hasta 20 µg/ml. Algunos estafilococos coagulasa-negativos como el *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI 8-12 µg/ml y CMB de hasta 32 µg/ml). Son también sensibles los estreptococos, excepto el enterococo, que habitualmente requiere concentraciones altas de vancomicina, por lo que con frecuencia se asocia a un aminoglucósido por su acción

sinérgica, los *Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* y *C. diphtheriae* (Flórez, 2003). En la Tabla 23 aparecen los microorganismos sensibles a vancomicina y las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y concentraciones mínimas bactericidas (CMB) frente a algunos microorganismos.

Tabla 23. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Bactericida (CMB) de vancomicina frente a microorganismos susceptibles (Llopis Salvia, 2001).		
Microorganismo	CMI (µg/ml)	CMB (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.15-1.8	1.56-6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.3-1.5	1-100
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	0.15-2.5	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.3-2.5	100->100
<i>Streptococcus viridans</i>	0.3-1.25	<0.312->50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.3-2.5	-
<i>Clostridium sps</i>	<1.0	0.78->10
<i>Bacillus anthracis</i>	0.30-2.50	0.78->10
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.5-5.0	-
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2.3-2.5	0.78->10

3.7.4 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS.

La vancomicina no se absorbe por vía oral en la cantidad exigida para el tratamiento de infecciones sistémicas, ni siquiera en pacientes con insuficiencia renal grave; aunque en ellos se encuentren cantidades apreciables en sangre, éstas normalmente no llegan a alcanzar el intervalo terapéutico. Sin embargo, se han observado en algunos pacientes con insuficiencia renal grave o con colitis pseudomembranosa niveles plasmáticos variables tras la administración de vancomicina por vía oral, por lo que, en ambas situaciones, se

recomienda monitorizar periódicamente los niveles plasmáticos para evitar toxicidad, aunque todavía no esté suficientemente demostrada la relación concentración plasmática-toxicidad. La vía oral se utiliza en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile* (Flórez, 2003).

La administración intramuscular produce dolor local muy intenso y necrosis tisular en el punto de inyección, por lo que la única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la intravenosa. Para su administración, se diluye en solución salina al 0.9% o glucosada 5% y se administra a velocidad inferior a 5-15 mg/min con el fin de minimizar la aparición de efectos adversos relacionados con su administración, principalmente el síndrome del hombre rojo (Llopis Salvia, 2001).

Otras vías de administración que se utilizan ocasionalmente son la vía intraperitoneal para el tratamiento de infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria intermitente o continua. También se ha utilizado las vías intratecal e intraventricular para el tratamiento de las meningitis y la vía intracolónica en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. Desde el punto de vista experimental, se ha ensayado en animales de experimentación la administración vía intravítrea para el tratamiento de la endoftalmitis por *S. aureus* con resultados satisfactorios (Llopis Salvia, 2001).

La absorción sistémica por vía intraperitoneal puede llegar a ser hasta del 65% de la dosis administrada. La vancomicina se absorbe bien vía intraperitoneal incluso en ausencia de inflamación a este nivel, aunque la absorción aumenta si existe peritonitis. Así, se detectan concentraciones plasmáticas medias de 9.1µg/ml tras 5 horas de administración intraperitoneal de 1 g de vancomicina (Llopis Salvia, 2001).

Según Rybak, Lomaestro, Rotschafer, Moellering, Craig, Billeter, Dalovisio, & Levine (2009); en pacientes con función renal normal los niveles plasmáticos de vancomicina tiene un carácter de uno, dos y tres compartimentos, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal. Una vez concluida la fase distributiva, cuya semivida es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso cuya semivida es de

0,5-1 hora, que es seguida de una tercera fase con una semivida de 3-9 horas, aunque otros autores como Rybak (2009), consideran que este último tiempo de vida media beta tiene una duración de entre 6 a 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en la depuración de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días. Tiene un volumen de distribución de 0,4-1 l/kg (Rybak, 2009).

Mientras que los informes de la unión a proteínas plasmáticas de la vancomicina oscila entre 30-55%, distribuyéndose ampliamente a diferentes tejidos y fluidos (Fernández Megía, Carrasco, Ruiz Balaguer, Ezquer Borrás y Martín, 2001). Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial; sin embargo, las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. Alcanza también concentraciones suficientes en los diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.) siendo sus concentraciones en el exudado de abscesos similares a las plasmáticas. La penetración en el LCR es irregular; aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI, se recomienda la administración por vía intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración IV. Ante esto Rybak (2009) concluye que la penetración de la vancomicina en los tejidos es variable y puede verse afectada por la inflamación y el estado de enfermedad. Por ejemplo, con meninges no inflamadas, las concentraciones cerebrales van desde 0 a aproximadamente 4 mg/l, mientras que las concentraciones de 6.4-11.1 mg/l se han reportado en presencia de inflamación. Mientras que la penetración en tejido es significativamente menor para los pacientes con diabetes (mediana, 0.1 mg/ L, rango de 0.01-0.45 mg/L) en comparación con pacientes no diabéticos (mediana, 0.3 mg/L, rango de 0.46-0.94 mg/L).

La eliminación es fundamentalmente renal, mediante filtración glomerular (85% del aclaramiento total), existiendo una relación lineal entre la eliminación de vancomicina y la función renal (Fernández Megía et al 2001); pues según Flórez (2003) existe una relación directa entre su depuración y el de creatinina; así, por ejemplo, la depuración de vancomicina cae de 74-150 ml/min (para depuraciones de creatinina > 80 ml/min) a 4-7

ml/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre la depuración de vancomicina y creatinina (Tabla 24); mientras que el resto se elimina por vía hepática y biliar.

Tabla 24. Características farmacocinéticas de la vancomicina (Flórez, 2003).

Fármaco	Dosis	Concentración máxima en sangre (mg/ml)	Semivida plasmática (horas)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g IV	20-50	4-8	44-400

Esta dosificación no es válida para pacientes anéfricos, en los cuales se recomiendan dosis de 1g cada 7-10 días, puesto que en la insuficiencia renal, la depuración se encuentra disminuida y la semivida media de eliminación aumenta de 4-6 horas a 7,5 días. La unión a proteínas plasmáticas también está disminuida en pacientes con insuficiencia renal terminal (Fernández Megía et al 2001).

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 horas, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa la depuración de vancomicina; en esta situación se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas (Flórez, 2003).

Las variaciones observadas en la farmacocinética de la vancomicina cuando se administra a niños, especialmente prematuros, o a ancianos y las modificaciones halladas en la insuficiencia renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión; donde los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-10 µg/ml en el mínimo y 25-40 µg/ml en el máximo, siendo tóxicas las concentraciones >50 µg/ml (Flórez, 2003). Por ende, resulta

importante establecer un modelo PK-PD aplicable para el antimicrobiano, ya que como mencionan DeRyke & Alexander (2009), este glucopéptido, ha cobrado importancia en la terapéutica antiinfecciosa de la última década, debido al incremento en la aparición de *Staphylococcus aureus* resistentes a cloxacilina. Además de la alta incidencia de infecciones estafilocócicas poco sensibles a otros grupos de antibióticos.

3.7.5 FACTORES FISIOPATOLÓGICOS QUE ALTERAN LA DISPOSICIÓN DE LA VANCOMICINA.

En la Tabla 25 se describen algunos factores fisiopatológicos que alteran la disposición de la vancomicina:

Tabla 25. Factores fisiopatológicos que alteran la disposición de la vancomicina.	
Tipo de población.	Efectos sobre la disposición de la vancomicina.
Pacientes pediátricos y neonatales.	<p>Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina difieren sustancialmente entre las poblaciones pediátricas y neonatales y la población de adultos. La disposición de vancomicina en la población pediátrica y neonatal se ha descrito mayoritariamente como un proceso bicompartimental (Llopis Salvia, 2001).</p> <p>Los prematuros de edad gestacional igual o inferior a 32 semanas presentan menor aclaramiento de vancomicina, debido a una menor capacidad de filtración glomerular. Se acepta que, a medida que aumenta la edad gestacional, el volumen de distribución y el aclaramiento aumentan. En pacientes pediátricos, la semivida de eliminación en fase beta de vancomicina se relaciona con la edad postnatal, debido a la progresiva maduración de los sistemas de eliminación. Ya que la población pediátrica presenta un mayor porcentaje de agua que los adultos, el volumen de distribución es relativamente mayor que en los adultos (0.54-0.96 L/kg). La unión a proteínas plasmáticas es de un 50-60% y entre un 7-21% del fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges se encuentran inflamadas (Montañés Pauls, 2009).</p>
Adultos críticos.	<p>Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en adultos críticos dependen de las características fisiopatológicas de dichos pacientes. En este tipo de pacientes la vancomicina penetra bien en los tejidos, incluyendo el tracto respiratorio inferior, alcanzando concentraciones por encima de la CMI para la mayoría de estafilococos y enterococos (Montañés Pauls, 2009).</p>

Tabla 25. Factores fisiopatológicos que alteran la disposición de la vancomicina (Continuación).	
Tipo de población.	Efectos sobre la disposición de la vancomicina.
Pacientes geriátricos.	Los pacientes geriátricos con función renal normal presentan una semivida de eliminación en fase β más prolongada que los adultos jóvenes con función renal normal, de manera que la población geriátrica requiere intervalos posológicos más prolongados que la población no geriátrica; habitualmente de 1g /24h. Además estos pacientes presentan volúmenes de distribución mayores. Por otra parte, la relación Cl_{cr}/Cl_{vanco} en pacientes ancianos es superior a la de pacientes no geriátricos (Montañés Pauls, 2009). En este grupo poblacional, los cambios en la depuración de vancomicina no se relaciona con la depuración de creatinina (Llopis Salvia, 2001).
Pacientes obesos.	En pacientes obesos mórbidos, la depuración de vancomicina es mayor que en sujetos normales. Sin embargo, cuando se normaliza la depuración en función del peso corporal total, no se aprecian diferencias entre ambos grupos poblacionales. Estos datos sugieren que en pacientes obesos mórbidos la dosis en mg/kg se basará en el peso corporal total y los intervalos de dosificación serán más cortos (Montañés Pauls, 2009), con el fin de evitar picos elevados, o bien prolongar el tiempo de perfusión (el menor $t_{1/2}$ en obesos permite administrar dosis más frecuentes sin riesgo de acumulación) (Llopis Salvia, 2001).
Pacientes quemados.	En pacientes quemados la filtración glomerular y la secreción tubular están aumentadas, mientras que la vida media está disminuida, por lo que se requieren dosis más altas (hasta un 78% mayores) y monitorización intensiva (Montañés Pauls, 2009).
Pacientes con insuficiencia renal.	La vancomicina se elimina principalmente vía renal, por lo que cabe esperar que la disminución del aclaramiento de creatinina conlleve a la acumulación del fármaco (Llopis Salvia, 2001).
Pacientes oncológicos.	Los pacientes con enfermedades neoplásicas hematológica presentan depuraciones y volúmenes de distribución aparentes de vancomicina superiores a los de la población general. Varios estudios sugieren que la dosis diaria requerida de vancomicina para obtener concentraciones en estado estacionario de 15 mg/ml en una población de este tipo es de 38 mg/kg/día; estimada a partir de los parámetros farmacocinéticos; sin embargo debe individualizarse la dosis (Llopis Salvia, 2001).

3.7.6 REACCIONES ADVERSAS.

La vancomicina se considera un antibiótico de toxicidad elevada, aunque se ha pretendido atribuir alguna de sus reacciones adversas a impurezas del preparado, actualmente ya superadas. En cualquier caso, el manejo de este antibiótico debe ser cuidadoso, en particular por vía IV (Flórez, 2003). La vancomicina produce varios tipos de reacciones de hipersensibilidad, desde reacciones cutáneas localizadas a un colapso cardiovascular generalizado. Sin embargo, la reacción adversa más frecuente, el "síndrome del hombre rojo", es una reacción infusión dependiente, y no una verdadera reacción alérgica. La vancomicina también puede provocar otros tipos de reacciones cutáneas y sistémicas (Choi & Weller, 2011).

La administración IV rápida de vancomicina suele producir una alteración semejante a la causada por la histamina, consistente en prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente la cara, el cuello, la parte alta del tronco, la espalda y los brazos sin afectar el resto del cuerpo. A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y shock. Al parecer, la reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dosis-dependiente y mediada por la histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión IV lenta (500 mg/h, aproximadamente) (Flórez, 2003).

Esta reacción está mejor clasificada como una reacción a la infusión idiopática que se asemeja a la anafilaxia mediada por IgE, pero no implica fármaco-IgE específica. Los estudios en animales indican que la vancomicina, activa directamente las células cebadas, lo que resulta en la liberación de mediadores vasoactivos, como la histamina. En varios reportes en humanos se encontró, que se relaciona la severidad clínica del síndrome del hombre rojo con concentraciones elevadas de histamina sérica; sin embargo otro estudio, documentó la misma reacción pero sin elevaciones detectables de histamina, lo que sugiere que también otros mediadores pueden estar involucrados, o que la histamina no es un marcador suficientemente sensible para la activación de mastocitos localizado en la piel (Choi & Weller, 2011).

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición. Aunque es importante tener en cuenta esta posibilidad durante el tratamiento con vancomicina, conviene señalar que su incidencia es baja, aunque en pocos casos se realizan controles audiométricos previos al comienzo del tratamiento. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acufenos y pérdida de audición para tonos altos, que podrían tomarse como indicadores de ototoxicidad, suspendiendo el tratamiento antes que se produzca sordera. Ésta no es siempre reversible al suspender el tratamiento, pudiendo incluso progresar el deterioro de la audición. Aunque no está definitivamente establecido, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina ($> 80 \mu\text{g/ml}$) durante varios días. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos que, como norma general, deben mantenerse entre 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$ en el mínimo y entre 25 y 40 $\mu\text{g/ml}$ en el máximo con las pautas de dosificación habituales (Flórez, 2003).

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. En la actualidad se considera un efecto adverso poco frecuente, en general reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda mantener éstas dentro del intervalo terapéutico señalado, siempre que sea posible, y monitorizar los niveles plasmáticos al menos en presencia de insuficiencia renal o cuando se asocien al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico) (Flórez, 2003). En algunos enfermos el daño renal se pone de manifiesto por la elevación transitoria de la urea, la aparición de cilindruria, albuminuria, hematuria, oliguria y la probable existencia de depósitos renales del antibiótico. Todas estas manifestaciones son raras en sujetos con función renal normal. También se ha asociado la vancomicina con nefritis intersticial, otros factores que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad se resumen en la Tabla 26 (Montañés Pauls, 2009).

Tabla 26. Factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad (Montañés Pauls, 2009).	
Frecuentes	Poco probables
<p>C_{min} > 10 mg/mL. Terapia prolongada > 21 días. Tratamiento simultáneo con aminoglucósidos.</p>	<p>Pacientes geriátricos. C_{max} > 40 mg/mL. Varones. Cirugía vascular subdiaframática. Creatinina sérica basal elevada. Insuficiencia hepática. Peritonitis. Neutropenia. Furosemida.</p>

El mecanismo por el cual la vancomicina genera nefrotoxicidad no es bien conocido, pero puede estar relacionado con la alteración que produce en el transporte de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral renal, afectando directamente las mitocondrias. Cuando se administra como monoterapia se ha encontrado nefrotoxicidad en el 5% de los casos, pero asociada a otros agentes nefrotóxicos, se eleva la incidencia hasta en un 35%, como cuando se administra junto a aminoglucósidos (Calderón-Ospina, Guzmán-Ramírez, Sarmiento-Monroy, Gómez-Angulo, Joya-Higuera, Ríos-Barajas, Romero-Soler, Rosado-Sierra y Soler-Barrera, 2010).

Además de estos efectos adversos, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que puede tener como base una reacción de hipersensibilidad. Este tipo de reacciones se produce con una incidencia del 4-5 % y puede resolverse al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede producir fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en el sitio de la infusión (Flórez, 2003). Se han descrito leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia y raramente trombocitopenia. La neutropenia, que revierte rápidamente al suspender el tratamiento, se ha observado en casos de pacientes después de más de 7 días de tratamiento o que han recibido una dosis total de más de 25 g de vancomocina. Aunque no se ha establecido una relación directa de la vancomicina con la presencia de

agranulocitosis, se han descrito algunos casos en pacientes en tratamiento con éste fármaco (Montañés Pauls, 2009).

3.7.7 DOSIFICACIÓN.

La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (Tabla 27). Se recomienda una concentración sérica de 5 mg -15 / ml (10-20 mg / ml para las infecciones graves como la endocarditis o la meningitis). El "pico" de la concentración no se controla habitualmente, pero en general debe permanecer por debajo de 60 mg / ml para evitar la ototoxicidad. Para la administración IV el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5 % o en solución salina (1 g en 100-250 ml), en infusión de 60 min (Flórez, 2003; Brunton et al 2007).

Tabla 27. Dosificación de la vancomicina (Flórez, 2003).					
Adultos		Niños		Recién nacidos	
<i>Oral</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Oral</i>	<i>Parenteral</i>	<i>< 1 semana</i>	<i>1-4 semanas</i>
125-500 mg/6h	15 mg/kg/12h	12.5 mg/kg/6h	10 mg/kg/6h	15 mg/kg/12h, seguido de 10 mg/kg/12h	10 mg/kg/8h

En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, aconsejándose en esta situación ajustar la dosis individualmente monitorizando las concentraciones plasmáticas de vancomicina; hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas de la función renal, siendo, por lo tanto, necesario aumentar el intervalo entre dosis en los pacientes de edad avanzada puesto que la filtración glomerular es menor (Flórez, 2003). El fármaco se ha utilizado con eficacia en pacientes funcionalmente anéfricos con dosis de 1 g (~ 15 mg / kg) cada 5-7 días (Brunton et al 2007).

Las dosis pediátricas son los siguientes: para los recién nacidos durante la primera semana de vida, 15 mg/kg inicialmente, seguido de 10 mg/kg cada 12 horas; para lactantes

8-30 días de edad, 15 mg/kg seguido por 10 mg/kg cada 8 horas, para los lactantes mayores y niños, 10 mg/kg cada 6 horas (Brunton et al 2007).

La vancomicina puede administrarse por vía oral a pacientes con colitis pseudomembranosa, aunque se prefiere el metronidazol. La dosis para adultos es de 125-250 mg cada 6 horas, la dosis diaria total para los niños es de 40 mg/kg, administrada en tres o cuatro dosis divididas (Brunton et al 2007). La dosis intratecal es de 5-10 mg/48-72 horas y, por vía intraventricular, 5 mg/100 ml de LCR cada 24 horas (Flórez, 2003).

3.7.8 MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA.

El incremento en la utilización de vancomicina se justifica por el aumento de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos, de la utilización de catéteres intravasculares y la aparición de cepas de SAMR. Esta actuación, ha generado un interés paralelo sobre el conocimiento de sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos. Sin embargo, en los últimos años, se ha generado cierto grado de escepticismo en torno a la monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de vancomicina. La monitorización de vancomicina se justifica con el fin de diseñar el régimen posológico que maximice la relación eficacia/seguridad del tratamiento para cada paciente individualmente. Así, se ha considerado que el ámbito de concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 30-40 mg/mL evitaría la toxicidad ótica y C_{min} de 5 a 10 mg/mL, garantizaría la ausencia de toxicidad renal. Ahora bien, como los ámbitos de C_p de vancomicina y su relación con la efectividad y/o toxicidad del tratamiento se soporta en ensayos clínicos que presentan deficiencias metodológicas, la monitorización rutinaria de las C_p de vancomicina podría no ser necesaria. La Tabla 28 resume los criterios de monitorización terapéutica.

El objetivo de la individualización de la pauta posológica en estos grupos poblacionales consiste en:

- Mantener C_{min} por encima de la CMI del microorganismo y nunca por debajo de 5 mg/L. La vancomicina presenta efecto bactericida tiempo-independiente

por encima de 1,0 mg/L, por lo que no se necesitarían Cp mayores para incrementar el efecto bactericida.

- Mantener Cmax por debajo de 10 mg/mL para evitar la acumulación del fármaco (especialmente en pacientes geriátricos y en tratamiento con aminoglucósidos), en infecciones graves o en monoterapia se puede aumentar el límite a 15 mg/L.
- La concentración plasmática máxima debe ser al menos 8 veces la CMI, mientras que la Cmin deberá ser 1-2 veces el valor de ésta. A falta de ensayos clínicos concluyentes sobre las concentraciones plasmáticas potencialmente ototóxicas, se mantendrá un valor de Cmax entre 20-40 mg/L.

Tabla 28. Criterios para la monitorización de vancomicina.

1. Situaciones de alto interés clínico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con función renal inestable. ▪ Pacientes con CMI para el microorganismo aislado altas (>1mg/L). ▪ Pacientes en tratamiento con aminoglucósidos y otros fármacos y situaciones clínicas susceptibles de producir nefrotoxicidad (anfotericina B, furosemida, peritonitis, cirugía vascular subdiafragmática, neutropenia) ▪ Pacientes con función renal alterada y/o sometidos a técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración, hemofiltración arteriovenosa continua) ▪ Pacientes geriátricos (>60 años) ▪ Pacientes con modificaciones del volumen del fluido extracelular: quemados, adictos a drogas por vía parenteral, pacientes críticos. ▪ Pacientes que reciben dosis mayores a las habituales (pacientes obesos, infecciones del sistema nervioso central) ▪ Pacientes con neoplasia hematológica ▪ Pacientes neonatos y pediátricos ▪ Pacientes con más de 10-21 días de tratamiento ▪ Pacientes con insuficiencia hepática
2. Situaciones de escaso interés clínico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes que reciben vancomicina como profilaxis quirúrgica ▪ Pacientes que reciben vancomicina vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa

4. METODOLOGÍA.

1. Selección de pacientes:

La selección de pacientes para el estudio retrospectivo observacional longitudinal; consistió en incluir a todos aquellos pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital privado, en un lapso de 6 meses, que tenían como parte de su tratamiento farmacológico el uso de vancomicina por vía intravenosa y que durante su estancia preferentemente se les haya determinado niveles séricos de dicho antibiótico; donde no se consideró el diagnóstico por el cual fueron hospitalizados, ni las patologías crónicas; así como también se incluyeron tanto a hombres como mujeres, con la única condición de que sean adultos de entre 20 y 80 años de edad.

2. Se obtuvo la siguiente información (Tabla 29, 30 y 33).

- Edad (años).
- Genero (masculino o femenino).
- Peso (kg).
- Talla (cm).
- Diagnostico principal.
- Diagnósticos secundarios.
- Dosis y frecuencia de administración de vancomicina.
- Niveles séricos de vancomicina (mg/L).
- Niveles séricos de creatinina (día de inicio vancomicina y días en que se determinen los niveles séricos de vancomicina).
- Medicación concomitante.

3. Posteriormente se calcularon los siguientes parámetros, los cuales se concentran en la Tabla 31:

4. Estimar la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, utilizando el valor de creatinina plasmática del día de inicio de vancomicina.

▪ Hombres:

$$Cl_{creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad en años}) \cdot \text{Peso en Kg}}{72 \cdot \text{Creatinina en plasma } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} [=] \text{mL/min}$$

▪ Mujeres:

$$Cl_{creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad en años}) \cdot \text{Peso en Kg}}{72 \cdot \text{Creatinina en plasma } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \cdot 0.85 [=] \text{mL/min}$$

5. Calcular la depuración de vancomicina, considerando que esta equivale al 75 % del valor de la depuración de creatinina.

$$Cl_{vanco} = Cl_{creatinina} \cdot 0.75 [=] \text{ml/min}$$

6. Calcular el volumen de distribución aparente de la vancomicina, considerando:

Si $Cl_{creatinina}$ es de 60 mL/min o mayor.

▪ $Vd = 0.57 \text{ L/kg}$

Si $Cl_{creatinina}$ es menor a 60 mL/min.

▪ $Vd = 0.83 \text{ L/kg}$

$$Vd_{vanco} = Vd \left(\frac{\text{L}}{\text{Kg}}\right) \cdot \text{Peso}_{paciente} (\text{Kg}) [=] \text{L}$$

7. Calcular la constante de eliminación global (K_{el}) y el tiempo de vida media de la vancomicina ($t_{1/2}$).

$$K_{el} = \frac{Cl_{vanco} \left(\frac{\text{L}}{\text{h}}\right)}{Vd (\text{L})} [=] \text{h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}(h^{-1})} [=]h$$

8. Estimar el área bajo la curva (ABC_{0-24h}), utilizando la siguiente fórmula:

$$ABC_{0-24h} = \frac{\text{Dosis total de Vancomicina al día (mg)}}{Cl_{vanco} \left(\frac{L}{h}\right)} [=] mg \cdot h/L$$

9. Después se calculó el ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L). Para lo cual la MIC que se utilizó fueron valores de 0.5 a 2.5 mg/L, (Tabla 32):
10. Así mismo se determinó para qué MIC se obtiene un $ABC_{0-24h}/MIC > 400$ mg·h/ml.
11. Se estimo la concentración máxima en estado estacionario ($C_{max_{ss}}$) y la concentración mínima en estado estacionario ($C_{min_{ss}}$) de vancomicina; para aquellos pacientes a los cuales se les hallan medido concentraciones séricas del antibiótico (Tabla 34).

$$C_{max_{ss}} = \frac{\left(\frac{Dosis}{t'}\right) \cdot (1 - e^{-K_{el}t'})}{Vd \cdot K_{el} \cdot (1 - e^{-K_{el}\tau})} [=] mg/L$$

$$C_{min_{ss}} = C_{max_{ss}} \cdot e^{-K_{el}(\tau-t')} [=] mg/L$$

Donde:

$t' =$ tiempo de infusión de vancomicina (h).

$\tau =$ intervalo de dosis (h).

12. Para aquellos pacientes que se realizó un ajuste en la dosis de vancomicina, se aplicaron los pasos 3-10 por cada cambio en la dosis y/o frecuencia del antibiótico.
13. Finalmente los datos obtenidos fueron analizados.

5. RESULTADOS.

Tabla 29. Selección de pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital privado, que utilizaron vancomicina por vía intravenosa como parte de su tratamiento farmacológico en el periodo julio-diciembre de 2012, datos generales.

Fecha de hospitalización	Número de paciente	Edad (años)	Género	Peso (kg)	Talla (cm)	Diagnostico principal	Diagnostico secundario	Medicación concomitante
29/09/2012 - 04/12/2012	1	70	F	69	155	Choque séptico + Neumonía Nosocomial + operada de colocación de sonda de pleurostomia derecha por derrame pleural posiblemente paraneumónico + Falla renal crónica agudizada + Acidosis metabólica de Anión Gap + Hiperkalemia + Vulvovaginitis.	Diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial.	Ipratropio aerosol, cotrimazol crema 2 %, caspofungina, pantoprazol, fluocinolona/metronidazol/nistatina óvulos, ciprofloxacino solución oftálmica, albumina humana 25%, enoxaparina, amiodarona, piperacilina/tazobactam, policresuleno/cincocaina pomada, clortalidona, insulina rápida, fentanilo, propofol, norepinefrina, bumetanida, vasopresina, meropenem, itoprida, vitamina B12/tiamina/piridoxina intramuscular, ertapenem.
16/12/2013 – 24/12/2013	2	24	M	70	170	Trauma craneoencefálico grave + hematoma subdural frontal –	Ninguno.	Omeprazol, citicolina, levofloxacino, carbamazepina, gluconato de potasio, fenitoína, paracetamol,

						parietal + Acidosis metabólica de anión Gap normal probablemente secundaria a hipercloremia.		precedex, norepinefrina, meropenem,
18/10/2012 – 23/11/2012	3	78	M	75	168	Choque hipovolémico de tipo hemorrágico grado IV secundario a ruptura de aneurisma de aorta abdominal + operado de lape con drenaje de hematoma retroperitoneal, y transfusión masiva + resección y remplazo de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal e injerto tubular de dacron de 30 cm en posición infrarrenal con anastomosis tratamiento proximal y distal + acidosis metabólica de anión gap elevado por hiperlactatemia tipo a + transfusión masiva + pancreatitis	Hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperlipidemia, hipertrofia prostática.	Paracetamol, doripenem, pantoprazol, diflucan, hidrocortisona, ipratropio disparos, enoxaparina, digoxina, propafenona, vasopresina, norepinefrina, midazolam, fentalilo, insulina rápida, amiodarona, levosimendan, furosemida, ácido folinico, sucralfato, malgadrato/dimeticona, anidulafungina, metoprolol, metoclopramida, propofol, piperacilina/tazobactam, moxifloxacino, L-aspartato/L-ornitina, omeprazol, dobutamina,

						aguda + Falla orgánica múltiple.		
03/09/2012 – 05/11/2012	4	77	M	60	170	Insuficiencia respiratoria tipo I + Acidosis metabólica + Insuficiencia cardiaca congestiva + Enfermedad renal crónica agudizada + Neumonía Organizada BOOP + Edema agudo de pulmón en resolución + Trombosis venosa profunda + Acidosis respiratoria.	Hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, vejiga ileal secundaria a resección vesical por carcinoma de células transicionales metastasico a pulmón.	Doripenem, omeprazol, caspofungina, sterimar nasal, bunesonida inhalada, ipratropio inhalado, hidrocortisona, cotrimazol crema, enoxaparina, paracetamol, trimetoprima/sulfametoxazol, levofloxacino, simvastatina, itoprida, amlodipino, prazocina, dopamina, metoprolol, norepinefrina, dobutamina, precedex, mirtazapina, levomepromazina, quetiapina.
23/10/2012 – 02/11/2012	5	48	M	74	173	Choque hipovolémico de tipo hemorrágico etapa III + acidosis metabólica de anión gap elevado, hiperlactatemia tipo A + probable sangrado de tubo digestivo.	Adenocarcinoma de colon, anemia microcítica hipocrómica.	Meropenem, diflucan, sucralfato, vitamina k, fentanilo, midazolam, norepinefrina, furosemida, ácido folínico, omeprazol,
28/09/2012 – 01/10/2012	6	70	M	78	176	Insuficiencia Respiratoria Tipo I + neumonía adquirida en la comunidad	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, portador de stent,	Moxifloxacino, meropenem, voriconazol, ganciclovir, trimetoprima/sulfametoxazol, pantoprazol, micofenolato,

						severa versus rechazo a trasplante + probable choque cardiogénico secundario a síndrome coronario agudo.	dislipidemia, Trasplante pulmonar bilateral.	tacrolimus, gluconato de potasio, metilprednisolona, lipitor, vasopresina, norepinefrina, insulina rápida, midazolam, sufentanilo, levosimendan, furosemida.
01/10/2013 - 15/10/2013	7	66	M	95	168	Encefalopatía en estudio.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistémica, cáncer renal hace 8 años tratado con nefrectomía derecha, actualmente en remisión.	Omeprazol, bunesonida inhalada, tiotropio inhalado, ipratropio/salbutamol inhalado, hidrocortisona, acetilsiteina oral, bromazepam, gluconato de potasio, candesartan, meropenem, aciclovir, diltiazem, amiodarona, rivaroxaban, furosemida, ceftriaxona, enoxaparina.
09/10/2012 – 24/10/2012	8	69	M	53	-	Enfermedad vascular cerebral isquémico + síndrome confusional + secuelas de encefalopatía anoxo isquémica.	Infarto agudo al miocardio, dificultad para la de ambulación, deglución y habla, infecciones de vías aéreas superiores recurrentes.	Rosuvastatina, omaprazol, ipratropio inhalado, cinitaprida, gluconato de potasio, ceftriaxona, nimodipina, bromazepam.
04/09/2012 – 17/10/2012	9	70	F	88	168	Síndrome posreanimación + choque obstructivo secundario a tamponade cardiaco	Enfermedad ácido péptica, radiculopatía lumbar, episodio de tromboembolismo	Omeprazol, hidrocortisona, meropenem, anidulafungina, tramadol, keppra, pentoxifilina, metilfenidato, metronidazol, precedex, amiodarona,

						(drenado por pericardiocentesis) + síndrome de insuficiencia respiratoria aguda + lesión renal aguda + infección por <i>Pseudomonas</i> multiresistente.	pulmonar segmentaria y subsegmentaria bilateral, fibrilación auricular paroxística.	digoxina, piperacilina/tazobactam, enoxaparina, mirtazapina, bumetanida, olanzapina.
25/07/2012 – 14/09/2012	10	79	M	59	159	Insuficiencia cardiaca + neumonía + insuficiencia renal aguda + hipertensión pulmonar severa + hipokalemia + posoperatorio de hematoma de pared abdominal espontáneo.	Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hipotiroidismo secundario a uso de amiodarona, enfermedad cardiovascular, cardiopatía mixta, cardiopatía isquémica.	Levotiroxina, pantoprazol, domperidona, ademtionina, ipratropio inhalado, paracetamol, norepinefrina, hidrocortisona, bosentan, sildenafil, piperacilina/tazobactam, bunesonida inhalada, tobramicina inhalada, caspofungina, digoxina, furosemida, dopamina, precedex.
05/09/2012 – 07/09/2012	11	22	M	80	-	Trauma craneoencefálico penetrante severo + herida por proyectil de arma de fuego + Acidosis metabólica secundaria a hiperlactatemia.	Asma bronquial.	Furosemida, vitamina c, citicolina, cefotaxima, metronidazol, paracetamol, pantoprazol, fenitoína, norepinefrina, vasopresina.
14/08/2012 – 01/09/2012	12	59	M	93	173	Endocarditis bacteriana valvular +	Cambio valvular aórtico, nódulo	Paracetamol, gentamicina, cefepima, gluconato de potasio

						protésica aórtica con repercusión hemodinámica + embolismo séptico a núcleo caudado derecho + insuficiencia renal aguda.	tiroideo, hiperuricemia.	oral, ácido fólico, cinitaprida, gluconato de calcio, esomeprazol, anidulafungina, norepinefrina, bunesonida inhalada, propafenona, furosemida, dopamina, dobutamina.
24/08/2012 – 07/09/2012	13	71	F	52	150	Choque séptico de origen urinario secundario a litiasis renal bilateral.	Enfermedad vascular cerebral isquémica, hipertensión arterial sistémica, artritis reumatoide.	Hidrocortisona, cinitaprida, ipratropio inhalado, omeprazol, fluoxetina, tramadol, furosemida, meropenem, sucralfato, eritromicina, voriconazol.
16/08/2012 – 17/08/2012	14	75	M	125	175	Choque séptico secundario a urosepsis, insuficiencia respiratoria tipo II + síndrome anémico + lesión renal aguda, sobreanticoagulació.	Hiperuricemia, trombosis venosa profunda, hiponatremia crónica, hipokalemia, fibrilación auricular, hipotiroidismo, depresión mayor.	Acenocumarol, hidrocortisona, ipratropio inhalado, esomeprazol, meropenem, fluconazol, midazolam, sufentanilo, norepinefrina, vasopresina, insulina rápida, bumetanida, vitamina k.
03/08/2012 – 06/08/2012	15	79	F	58	155	Posoperatorio hematoma subdural fronto – parieto – temporal izquierdo crónico.	Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, incontinencia urinaria.	Omeprazol, fenitoína, cefotaxima, paracetamol, insulina glargina, enalapril, fluconazol.
25/06/2012 –	16	77	F	45	155	Hemorragia	Depresión,	Ipratropio inhalado,

07/07/2012						suprarrenal probablemente secundaria a anticoagulación + sepsis grave de origen a determinar + Insuficiencia adrenal + alcalosis respiratoria no compensada.	probable insuficiencia renal crónica, desnutrición proteico-calórica moderada, hiponatremia grave de origen indefinido, anemia normocítica normocrómica.	bunesonida inhalada, meropenem, omeprazol, enalapril, amiodarona, bisoprolol, atorvastatina, aspirina, bumetanida, enoxaparina, paracetamol, prednisona.
01/07/2012 – 14/07/2012	17	37	F	44	160	Choque séptico secundario a infección de vías urinarias por <i>Escherichia coli</i> + endocarditis de válvula pulmonar (Hemocultivos: <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus mitis</i>) + epistaxis en remisión + desnutrición severa + anemia normocítica normocrómica + falla orgánica múltiple + insuficiencia renal	Epilepsia, síndrome de mala absorción intestinal.	Omeprazol, meropenem, cloranfenicol oftálmico, precedex, bumetanida, lactulosa oral, sufentanilo, midazolam, insulina rápida, norepinefrina, vasopresina, hidrocortisona, salbutamol inhalado.

						aguda pre renal + insuficiencia hepática (patrón obstructivo) + encefalopatía metabólica + acidosis metabólica + desequilibrio electrolítico (hipokalemia, hipofosfatemia).		
17/07/2012 – 23/07/2012	18	76	F	59	157	Neuroinfección (cerebritis temporal de predominio izquierdo + mastoiditis + sinusitis)+ hiponatremia.	Hipertensión arterial sistémica.	Omeprazol, paracetamol, meropenem, gluconato de calcio, aciclovir, metoprolol, amlodipino, cinitaprida, fludrocortisona.
19/07/2012 – 23/07/2012	19	29	F	95	170	Encefalopatía anoxo-isquémica + postoperatorio cirugía columna L5-S1.	Hipotiroidismo, dislipidemia.	Meropenem, fluconazol, omeprazol, fenitoína, furosemida, citicolina, vitamina c, domperidona, glutamina oral, clonixinato de lisina, paracetamol, levotiroxina.

Tabla 30. Dosis de vancomicina de los pacientes seleccionados de la unidad de terapia intensiva e intermedia.

Número de paciente	Dosis y frecuencia de administración de vancomicina	Dosis de vancomicina al día (mg)	Días de uso
1	1 g, cada 24 horas	1000	12
2	1 g, cada 12 horas	2000	5
3	Día 11: 1 g, cada 12 horas Día 12-13: 1g, cada 48 horas Día 14-37: 1.5 g, cada 48 horas	Día 11: 2000 Día 12: 1000 Día 14: 1500	1 2 25
4	1g, cada 48 horas	1000	16
5	1 g, cada 12 horas	2000	6
6	1 g, cada 12 horas	2000	4
7	1 g, cada 12 horas	2000	9
8	1 g, cada 12 horas	2000	12
9	1 g, cada 24 horas	1000	34
10	Día 26-29: 1 g, cada 72 horas Día 39-48: 1 g, cada 24 horas	Día 26-29: 1000 Día 39-48:	4 10
11	1 g, cada 12 horas	2000	3
12	Día 1-5: 1.5 g, cada 12 horas Día 11-19: 1 g, cada 24 horas, previos niveles séricos	Día 1-5: 3000 Día 11-19: 1000	5 9
13	Día 3: 1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas Día 4-5: 2 g en infusión continua para 24 horas Día 6: 1.5 g en infusión continua para 24 horas Día 7-8: 1 g en infusión continua para 24 horas Día 10-13: 1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas	Día 3: 2500 Día 4-5: 2000 Día 6: 1500 Día 7-8: 1000 Día 10-13: 2500 (día 10) y 1500 (día 11-13)	1 2 1 2 4
14	1 g, cada 24 horas	1000	2
15	500 mg, cada 12 horas	1000	3
16	Día 2: 500 mg, cada 12 horas Día 3-13: 1 g, cada 12 horas, previos niveles séricos	Día 2: 1000 Día 3-13: 2000	1 11
17	Día 1-2: 1 g, cada 24 horas Día 3: 1 g, cada 12 horas Día 4-8: 1 g, cada 48 horas Día 9-14: 1 g, cada 24 horas, previos niveles séricos	Día 1-2: 1000 Día 3: 2000 Día 4-8: 1000 Día 9-14: 1000	2 1 5 6
18	Día 3: 1 g, cada 8 horas Día 4-7: 1 g, cada 12 horas	Día 3: 3000 Día 4-7: 2000	1 4
19	1 g, cada 12 horas	2000	5

Nota: los días, corresponden a los días de hospitalización de cada paciente.

Tabla 31. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina calculados para la población seleccionada del periodo julio – diciembre 2012 de la unidad de terapia intensiva e intermedia.

Número de paciente	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)	Cl_{vanco} (mL/min)	Vd (L)	K_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	ABC_{0-24h} (mg·h/L)
1	1.4	40.73	30.55	57.27	0.0320	21.66	545.61
2	1.1	102.53	76.89	39.9	0.1156	5.99	433.50
3	1 g, cada 12 horas						
	0.7	92.26	69.20	42.75	0.0971	7.14	481.72
	1 g, cada 48 horas						
	2.0	32.29	24.22	62.25	0.0233	29.69	688.17
	1.5 g, cada 48 horas						
	1.6	40.36	30.27	62.25	0.0292	23.75	825.81
4	2.2	23.86	17.90	49.8	0.0216	32.14	931.22
5	1.2	78.80	59.10	42.18	0.0841	8.25	564.04
6	1.7	44.61	33.46	64.74	0.0310	22.35	996.34
7	0.6	162.73	122.05	54.15	0.1352	5.13	273.12
8	0.6	87.11	65.33	30.21	0.1298	5.34	510.23
9	1.2	60.60	45.45	50.16	0.0544	12.75	366.69
10	1 g, cada 72 horas						
	2.4	20.83	15.62	48.97	0.0191	36.22	1066.96
	1 g, cada 24 horas						
	1.2	41.66	31.24	48.97	0.0383	18.11	533.48
11	1.6	81.94	61.46	45.6	0.0809	8.57	542.37
12	1.5 g, cada 12 horas						
	0.8	130.78	98.09	53.01	0.1110	6.24	509.76
	1 g, cada 24 horas, previos niveles séricos						
	2.4	43.59	32.70	77.19	0.0254	27.27	509.76
13	1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas						
	0.6	70.60	52.95	29.64	0.1072	6.47	786.94
	2 g en infusión continua para 24 horas						
	0.6	70.60	52.95	29.64	0.1072	6.47	629.55
	1.5 g en infusión continua para 24 horas						
	0.5	84.72	63.54	29.64	0.1286	5.39	393.47
	1 g en infusión continua para 24 horas						
	0.5	84.72	63.54	29.64	0.1286	5.39	262.31
1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas							
	0.5	84.72	63.54	29.64	0.1286	5.39	655.78

Tabla 31. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina calculados para la población seleccionada del periodo julio – diciembre 2012 de la unidad de terapia intensiva e intermedia (continuación).

Número de paciente	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)	Cl_{vanco} (mL/min)	Vd (L)	K_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	ABC_{0-24h} (mg·h/L)
14	3.1	36.40	27.30	103.75	0.0158	43.90	610.46
15	0.8	52.21	39.16	48.14	0.0488	14.20	425.63
16	500 mg, cada 12 horas						
	0.8	41.84	31.38	37.35	0.0504	13.75	531.18
	1 g, cada 12 horas, previos niveles séricos						
	0.6	55.78	41.84	37.35	0.0672	10.31	796.76
17	1 g, cada 24 horas						
	3.5	15.29	11.46	36.52	0.0188	36.80	1453.71
	1 g, cada 12 horas						
	1.8	29.72	22.29	36.52	0.0366	18.93	1495.25
	1 g, cada 48 horas						
	1.2	44.59	33.44	36.52	0.0549	12.62	498.42
	1 g, cada 24 horas, previos niveles séricos						
	0.8	66.88	50.16	25.08	0.1200	5.78	332.28
18	1 g, cada 8 horas						
	0.5	89.16	66.87	33.63	0.1193	5.81	747.76
	1 g, cada 12 horas						
	0.5	89.16	66.87	33.63	0.1193	5.81	498.50
19	0.8	155.61	116.71	54.15	0.1293	5.36	285.61
NOTA: Los pacientes que cuentan con más de un valor de creatinina sérica, corresponde a los días de ajuste en la dosis de vancomicina.							

Tabla 32. Parámetro PK/PD ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L) para diferentes valores de MIC de vancomicina.					
Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)	Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)
1	0.5	1091.22	5	0.5	1128.08
	1	545.61		1	564.04
	1.5	363.74		1.5	376.03
	2	272.8		2	282.02
	2.5	218.24		2.5	225.62
2	0.5	867	6	0.5	1992.67
	1	433.5		1	996.34
	1.5	289		1.5	664.22
	2	216.75		2	498.17
	2.5	173.4		2.5	398.53
3	1 g, cada 12 horas		7	0.5	546.23
	0.5	963.44		1	273.12
	1	481.72		1.5	182.08
	1.5	321.15		2	136.56
	2	240.86		2.5	109.25
	2.5	192.69		8	0.5
	1 g, cada 48 horas		1		510.23
	0.5	1376.34	1.5		340.15
	1	688.17	2		255.12
	1.5	458.78	2.5		204.09
	2	344.09	9		0.5
	2.5	275.27		1	366.69
	1.5 g, cada 48 horas			1.5	244.46
	0.5	1651.61		2	183.35
	1	825.81		2.5	146.68
	1.5	550.54		10	1 g, cada 72 horas
	2	412.9	0.5		2133.93
	2.5	330.32	1		1066.96
4	0.5	1862.43	1.5		711.31
	1	931.22	2		533.48
	1.5	620.81	2.5		426.79
	2	465.61			
	2.5	372.49			

Tabla 32. Parámetro PK/PD ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L) para diferentes valores de MIC de vancomicina (continuación).					
Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)	Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)
10	1 g, cada 24 horas		13	2 g en infusión continua para 24 horas	
	0.5	1066.96		0.5	1259.1
	1	533.48		1	629.55
	1.5	355.65		1.5	419.7
	2	266.74		2	314.77
	2.5	213.39		2.5	251.82
11	0.5	1084.75	13	1.5 g en infusión continua para 24 horas	
	1	542.37		0.5	786.94
	1.5	361.58		1	393.47
	2	271.19		1.5	262.31
	2.5	216.95		2	196.73
12	1.5 g, cada 12 horas		13	2.5	157.39
	0.5	1019.51		1 g en infusión continua para 24 horas	
	1	509.76		0.5	524.62
	1.5	339.84		1	262.31
	2	254.88		1.5	174.87
	2.5	203.90		2	131.16
	1 g, cada 24 horas, PNS			2.5	104.92
	0.5	1019.51		1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas	
	1	509.76		0.5	1311.56
	1.5	339.84		1	655.78
	2	254.88		1.5	437.19
	2.5	203.90		2	327.89
13	1 g, dosis única; más 1.5 g en infusión continua para 24 horas		14	2.5	262.31
	0.5	1573.87		0.5	1220.92
	1	786.94		1	610.46
	1.5	524.62		1.5	406.97
	2	393.47		2	305.23
	2.5	314.77		2.5	244.18

Tabla 32. Parámetro PK/PD ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L) para diferentes valores de MIC de vancomicina (continuación).					
Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)	Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)
15	0.5	851.26	17	1 g, cada 48 horas	
	1	425.63		0.5	996.83
	1.5	283.75		1	498.42
	2	212.82		1.5	332.28
	2.5	170.25		2	249.21
16	500 mg, cada 12 horas			2.5	199.37
	0.5	1062.35		1 g, cada 24 horas, PNS	
	1	531.18		0.5	664.56
	1.5	354.12		1	332.28
	2	265.59		1.5	221.52
	2.5	212.47	2	166.14	
	1 g, cada 12 horas, PNS		2.5	132.91	
	0.5	1593.53	18	1 g, cada 8 horas	
	1	796.76		0.5	1495.51
	1.5	531.18		1	747.76
2	398.38	1.5		498.50	
2.5	318.71	2		373.88	
1 g, cada 24 horas		2.5		299.10	
0.5	2907.43	1 g, cada 12 horas			
1	1453.71	0.5		997.01	
1.5	969.14	1		498.50	
2	726.86	1.5		332.34	
17	2.5	581.49	2	249.25	
	1 g, cada 12 horas		2.5	199.40	
	0.5	2990.5	19	0.5	571.22
	1	1495.25		1	285.61
	1.5	996.83		1.5	190.41
	2	747.62		2	142.81
	2.5	598.10		2.5	114.24

Tabla 33. Pacientes con niveles séricos de vancomicina medidos y depuración de creatina, en base a días de hospitalización.

Número de paciente	Día de hospitalización	Niveles séricos de vancomicina (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)
1	8	9.3	1.0	57.02
	9	14.6	0.7	81.46
	10	12.6	0.9	63.36
	11	17.0	0.9	63.36
	12	11.1	1.2	47.52
	13	16.1	1.5	38.01
	14	12.7	1.3	43.86
	15	18.9	1.4	40.73
	16	13.9	1.4	40.73
3	16	6.6	2.0	32.29
	18	8.0	1.8	35.88
	19	12.7	1.7	37.99
	20	9.3	1.8	35.88
	22	10.6	2.7	23.92
	23	17.5	2.9	22.27
	24	18.5	2.3	28.08
	25	22.3	1.9	33.99
	27	14.5	53.8	1.20
	31	16.4	1.2	53.82
	32	9.6	1.2	53.82
	33	15.4	1.1	58.71
	35	13.9	1.3	49.68
36	9.3	1.7	37.99	
37	12.8	1.3	49.68	
4	51	10.6	1.1	47.73
	52	5.8	0.9	58.33
	53	14.0	0.9	58.33
	54	7.6	0.9	58.33
	55	11.8	0.8	65.63
	56	10.4	1.2	43.75
	57	15.4	1.1	47.73
	58	9.5	0.9	58.33
	59	12.0	1.1	47.73
	60	9.6	1.1	47.73
	63	14.9	2.0	26.25
	64	11.5	1.3	40.38
6	2	7.7	1.7	44.61
	3	13.6	2.4	31.60

Tabla 33. Pacientes con niveles séricos de vancomicina medidos y depuración de creatina, en base a días de hospitalización (continuación).

Número de paciente	Día de hospitalización	Niveles séricos de vancomicina (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)
6	4	22.4	2.8	27.08
	13	11.8	1.8	40.40
9	14	10.1	1.4	51.94
	15	11.7	1.4	51.94
	16	14.8	1.5	48.48
	17	13.7	1.3	55.94
	18	12.9	1.3	55.94
	19	15.7	1.1	66.11
	20	14.9	1.0	72.72
	21	14.8	1.2	60.60
	23	17.1	1.0	72.72
	24	16.2	1.0	72.72
	25	24.6	0.9	80.80
	27	13.5	1.9	38.27
	29	14.8	1.5	48.48
	30	16.0	1.5	48.48
	32	19.6	2.6	27.97
	33	13.6	2.0	36.36
	34	15.6	1.5	48.48
	35	17.2	1.7	42.78
	36	24.9	2.0	36.36
	37	23.3	3.0	24.24
38	16.6	2.0	36.36	
39	15.6	2.8	25.97	
41	15.3	2.0	36.36	
42	23.2	2.6	27.97	
43	33.8	3.0	24.24	
44	27.1	3.3	22.04	
10	40	7.8	1.3	38.45
	41	17.5, 16.96	2.4	20.83
	42	15.7	3.5	14.28
	43	24.4	1.8	27.77
	44	27.9	3.0	16.66
	45	24.2	1.7	29.40
	46	20.2	2.6	19.23
	47	14.0	1.4	35.70
48	23.4	2.5	19.99	

Tabla 33. Pacientes con niveles séricos de vancomicina medidos y depuración de creatina, en base a días de hospitalización (continuación).

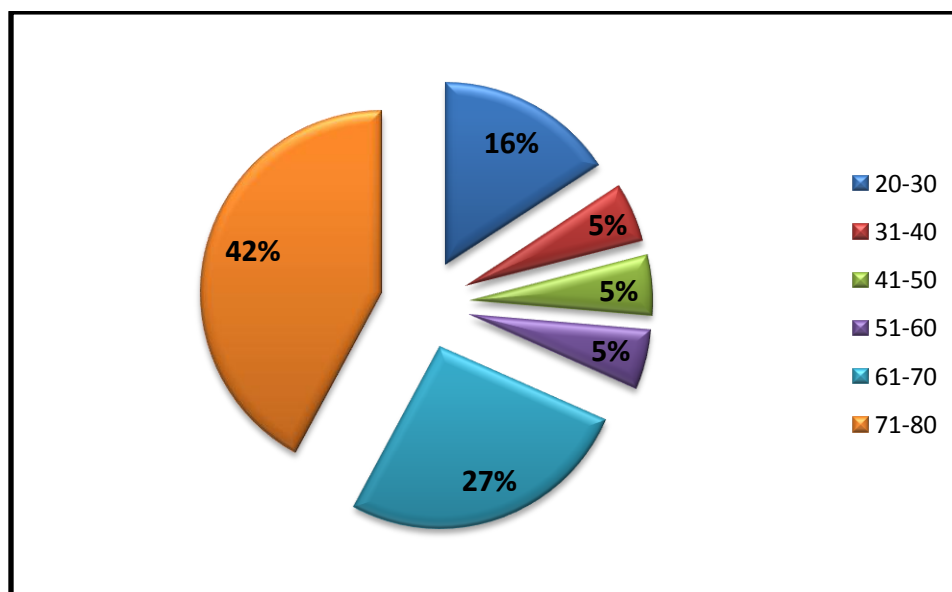
Número de paciente	Día de hospitalización	Niveles séricos de vancomicina (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)
12	3	16.4	0.8	130.78
	11	37.2	2.4	43.59
	12	26.9	3.7	28.28
	13	16.9	3.7	28.28
	16	17.8	2.1	49.82
	17	16.5	2.0	52.31
	18	15.1	2.0	52.31
13	4	21.6	0.6	70.60
	5	48.9	0.6	70.60
	8	30.9	0.5	84.72
	9	20.7	0.5	84.72
	10	13.2	0.5	84.72
	11	35.7	0.5	84.72
	12	22.5	0.5	84.72
16	2	7.5	0.8	41.84
	4	16.7	0.5	66.94
	5	23.1	0.5	66.94
	9	0.4	0.5	66.94
	10	3.6	0.4	83.67
17	2	14.0	1.9	28.16
	5	32.2	0.9	59.45
	6	17.1	0.9	59.45
	7	18.1	0.8	66.88
	8	11.2	0.8	66.88
	9	10.5	0.8	66.88
	10	39.2	0.8	66.88
	11	20.1	0.9	59.45
	13	28.7	1.2	44.59
	14	43.0	0.9	59.45
18	5	17.0	0.5	89.16

Tabla 34. Comparación de la $C_{min_{ss}}$ (mg/L) estimada con el valor de la concentración de vancomicina medido.

Número de paciente	Día de medición de niveles	Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)	Dosis de vancomicina (mg)	Tiempo de infusión (h)	Intervalo de dosificación (h)	$C_{max_{ss}}$ Calculada (mg/L)	$C_{min_{ss}}$ Calculada (mg/L)	$C_{min_{ss}}$ medida (mg/L)
1	6	1.4	40.73	1000	1.5	24	31.8	15.5	9.3
	8	1	57.02	1000	1.5	24	25.6	9.4	9.3
3	14	1.6	40.36	1500	1.5	48	31.3	8.1	6.6
	16	2	32.29	1500	1.5	48	35.1	11.9	6.6
4	48	1.5	35.00	1000	1.5	48	25.1	5.8	10.6
	51	1.1	47.73	1000	1.5	48	22.3	3.0	10.6
6	1	1.7	44.61	1000	1.5	12	48.6	35.1	7.7
	3	2.4	31.60	1000	1.5	12	65.6	52.1	13.6
9	11	1.2	60.60	1000	1.5	24	26.3	7.7	14.8
10	39	1.2	41.66	1000	1.5	24	33.0	14.0	7.8
12	1	0.8	130.78	1500	1.5	12	35.4	11.0	16.4
	11	2.4	43.59	1000	1.5	24	27.8	15.7	37.2
	13	3.7	28.28	1000	1.5	24	39.2	27.0	16.9
13	-	0.6	70.60	2500	24	24	32.8	32.8	13.2-48.9
16	2	0.8	41.84	500	1.5	12	28.4	16.7	7.5
	3	0.6	55.78	1000	1.5	12	46.0	22.7	16.7
17	1	3.5	15.29	1000	1.5	24	74.2	48.6	14.0
	2	1.9	28.16	1000	1.5	24	47.2	21.6	14.0
18	5	0.5	89.16	1000	1.5	12	35.8	10.2	17.0

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

La población en estudio fue seleccionada en base a los criterios establecidos, la cual está conformada por 19 pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva o intermedia y que durante su estancia utilizaron como tratamiento o como profilaxis antibiótica, la vancomicina; de los cuales 11 fueron hombres y 8 mujeres, con una edad mínima de 22 años y una máxima de 79 años, donde el 42.11% de pacientes tenía entre 71-80 años (Gráfica 1).



Gráfica 1. Edad (años) de pacientes seleccionados de la unidad de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre de 2012.

El motivo de ingreso fue indistinto, sin embargo entre los diagnósticos principales y secundarios se encontraban: choque séptico, infecciones del tracto respiratorio alto, neumonía, desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia renal, acidosis metabólica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, problemas cardiacos, dislipidemia, hipotiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para pacientes mayores de 40 años, mientras que para la población menor a 30 años el principal motivo de ingreso fueron traumatismos.

A la población seleccionada se le aplico el modelo PK/PD de vancomicina, que consiste en obtener la depuración de creatinina ($Cl_{creatinina}$) a partir del valor de creatinina sérica, mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, la cual tiene mejor equivalencia con el filtrado glomerular medido (Teruel et al, 2007). A partir del valor obtenido de la $Cl_{creatinina}$, se calculo la depuración de vancomicina (Cl_{vanco}) considerando que la depuración por vía renal de este antibiótico es del 70-80 % (según DeRyke & Alexander (2009); Revilla Cuesta (2009) y Ruano et al (2005)); y también se calculo el Vd a partir del valor de $Cl_{creatinina}$, pero lo cual se utilizo el criterio descrito por DeRyke & Alexander (2009), en el que se establecen dos posibles valores de Vd en función de la $Cl_{creatinina}$:

si la $Cl_{creatinina}$ es igual o mayor a 60 ml/min

- $Vd = 0,57 \text{ L/kg}$

si la $Cl_{creatinina}$ es menor a 60 ml/min.

- $Vd = 0,83 \text{ L/ kg}$

esto debido a que la vancomicina tiene un Vd amplio, de 0.4-1 L/kg (Rybak et al, 2009), además este parámetro está sujeto a variaciones asociadas a diferentes factores (edad, genero, patología, etc.) .

La constante de eliminación de vancomicina (k_{el}), se obtuvo a partir de la ecuación para el cálculo de la constante de depuración renal (Cl_r) de un fármaco, donde Cl_r es el producto del Vd por la constante de eliminación.

$$Cl_r = Vdk_{el}$$

Despejando la k_{el} :

$$k_{el} = \frac{Cl_r}{Vd}$$

$$K_{el} = \frac{Cl_{vanco} \left(\frac{L}{h}\right)}{Vd (L)} [=] h^{-1}$$

Mientras que el $t_{1/2}$ se calcula a partir de la ecuación obtenida del modelo abierto de un compartimiento de cinética de orden uno:

$$t_{1/2} = \frac{Ln 2}{K_{el}(h^{-1})} [=] h$$

y el área bajo la curva para 24 horas es posible obtenerla mediante la relación de la dosis administrada y la Cl_{vanco} :

$$ABC_{0-24h} = \frac{Dosis\ total\ de\ Vancomicina\ al\ día\ (mg)}{Cl_{vanco} \left(\frac{L}{h}\right)} [=] mg \cdot h/L$$

La depuración sistémica total puede valorarse en una situación de equilibrio basal conforme a la ecuación (Goodman & Gilman, 2007):

$$Dosificación = Cl \cdot C_{ss}$$

Si se supone que existe biodisponibilidad completa, el equilibrio dinámico se logrará cuando la tasa de eliminación se igual a la de administración del fármaco; donde Cl es la depuración y C_{ss} es la concentración en equilibrio dinámico del fármaco. En lo que se refiere a una solo dosis de medicamento con biodisponibilidad completa y cinética de eliminación de primer orden, la depuración sistémica total puede calcularse con base en el balance de masas (equilibrio) y la integración de la ecuación (Goodman & Gilman, 2007):

$$Cl = \frac{Tasa\ de\ eliminación}{C}$$

Es decir:

$$Cl = \frac{Dosis}{ABC_{0 \rightarrow \infty}}$$

Finalmente se calcula el parámetro farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) seleccionado, el ABC_{0-24h}/MIC , mediante el cual se lograra predecir la eficacia de vancomicina y en caso de ser necesario realizar ajustes posológicos con el fin de optimizar su uso.

El ABC_{0-24h}/MIC relaciona el parámetro farmacocinético ABC_{0-24h} y el farmacodinámico MIC, ante el cual muchos autores coinciden que para este tipo de antibiótico, tiene una actividad concentración independiente y prolongado efecto postantibiótico (EPA), donde al aumentar la concentración plasmática, la erradicación bacteriana aumenta sólo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento. El objetivo en estos casos es optimizar la dosis y el ABC_{0-24h} , pues tienen relación directa con el éxito clínico, el objetivo farmacodinámico al utilizar este tipo de antimicrobiano es lograr un ABC_{0-24h}/MIC muy altos, >400. Soriano-García (2010), asegura que la obtención de cocientes óptimos no sólo se correlaciona con eficacia terapéutica, sino con un menor riesgo de selección de mutantes resistentes y disminución de la toxicidad.

En cuanto a la MIC empleada para el cálculo de ABC_{0-24h}/MIC , se basó en un rango de concentraciones, de 0.5-2.5 mg/L, las cuales son comúnmente reportadas para diversos microorganismos sensibles a vancomicina.

Adicionalmente DeRyke & Alexander (2009) sugiere que se calculen tanto la concentración máxima estacionara ($Cmax_{ss}$) y la concentración mínima inhibitoria estacionara ($Cmin_{ss}$) de vancomicina mediante las formulas:

$$Cmax_{ss} = \frac{\left(\frac{Dosis}{t}\right) \cdot (1 - e^{-K_{el}t'})}{Vd \cdot K_{el} \cdot (1 - e^{-K_{el}\tau})} [=]mg/L$$

$$C_{min_{ss}} = C_{max_{ss}} \cdot e^{-K_{el}(\tau - t')} [=] mg/L$$

Donde:

t' = tiempo de infusión de vancomicina (h).

τ = intervalo de dosis (h).

El tiempo de infusión empleado para el cálculo fue de 1.5 horas, ya que es el estándar que se utilizó en la población en estudio.

Los valores obtenidos pueden compararse con los niveles séricos medidos de los pacientes, sin embargo al ser un estudio retrospectivo, los valores recopilados están sujetos a diversos factores que pueden no reflejar la verdadera concentración plasmática de vancomicina, debido a que se desconoce el momento en el cual se tomo la muestra, el manejo adecuado, incluso el tiempo exacto de administración del fármaco, ya que estos procedimientos son realizados por enfermería.

Es importante mencionar las consideraciones que se tuvieron durante la aplicación del modelo PK/PD de vancomicina:

- El valor de la creatinina sérica es la correspondiente al día de inicio de vancomicina, lo cual permite obtener los parámetros farmacocinéticos y el ABC_{0-24h}/CIM bajo la función renal actual del paciente y determinar si necesita un ajuste posológico para lograr el objetivo terapéutico.
- En los casos en los cuales hubo ajuste en la dosis del antibiótico, se calcularon nuevamente los parámetros, tomando como valor de creatina, el día del ajuste posológico.
- Para dosis de vancomicina administrada con frecuencias mayores a 24 horas, se considero la dosis diaria como el total de la dosis a administrar, ya que en estos casos se da por hecho que el paciente presenta alteraciones en la farmacocinética de la vancomicina, por lo que debe tenerse especial cuidado en la interpretación de los parámetros farmacocinéticos.

Los resultados obtenidos se analizan a continuación, en primera instancia se destaca las alteraciones en las propiedades farmacocinéticas de la vancomicina, para posteriormente determinar la eficacia mediante el parámetro PK/PD, ABC_{0-24h}/CIM .

Las dosis comúnmente utilizadas de vancomicina al día, van de 1000-3000 mg, como se aprecia en la Tabla 30, así mismos es posible apreciar que aquellos pacientes que presentan alteraciones en la farmacocinética de vancomicina, principalmente en la eliminación, se ajusta la dosis con frecuencias mayores a 24 horas o previos niveles séricos (PNS), como es el caso del paciente 3, 10,12, 16 y 17; pacientes con problemas renales, no obstante en otras situaciones es necesario realizar ajustes en la dosis de vancomicina según la respuesta y evolución del paciente (pacientes 3, 10, 12, 13, 16, 17 y 18).

En cuanto a los parámetros farmacocinéticos recaudados en la Tabla 31 se observa una relación directa de la función renal con las propiedades farmacocinéticas de la vancomicina, ya que el aumento o disminución de la $Cl_{creatinina}$ es directamente proporcional a la Cl_{vanco} y su K_{el} , e inversamente proporcional al $t_{1/2}$ de vancomicina, por ejemplo en el paciente 10 (Tabla 35), al duplicarse la $Cl_{creatinina}$, también se duplica la depuración y la K_{el} ; mientras que el $t_{1/2}$ disminuye a la mitad; esto mismo es posible apreciarse para los pacientes 3, 12, 13, 16 y 17; de hecho Revilla Cuesta (2009), menciona que son numerosos los estudios que afirman que a pesar de la variabilidad interindividual, se han encontrado correlaciones lineales significativas entre la Cl_{vanco} y la $Cl_{creatinina}$ para diversas poblaciones de pacientes; siendo así, la estimación del funcionalismo renal el mejor criterio para predecir el comportamiento cinético de vancomicina; pues en cualquier caso la contribución de los mecanismos no renales a la eliminación total de vancomicina es pequeña (5-10%).

Creatinina sérica (mg/dL)	$Cl_{creatinina}$ (mL/min)	Cl_{vanco} (mL/min)	Vd (L)	K_{el} (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)
2.4	15.62	15.62	48.97	0.0191	36.22
1.2	31.24	31.24	48.97	0.0383	18.11

En cuanto al $t_{1/2}$ de la vancomicina, es importante señalar que al comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura, de 4-6 horas, se encontró que para ciertos pacientes este valor era muy distinto, posiblemente esta alteración tiene un origen farmacológico, patológico, individual (género, edad, peso, etc.) o una combinación; por lo que es imprescindible determinar qué tanta influencia tiene cada uno de estos factores para entender el comportamiento de este antibiótico en un organismo, con lo cual será posible establecer el régimen posológico más adecuado, que conlleve a el objetivo terapéutico. Los pacientes en los que se observa un prolongado $t_{1/2}$ son: 1, 3, 4, 6, 9, 10, 12, 14, 16 y 17 (Tabla 36).

Tabla 36. Pacientes que presentaron una alteración en el tiempo de vida media de vancomicina $t_{1/2}$.						
Número de paciente	$t_{1/2}$ (h)	Edad (años)	Género	Diagnostico principal	Diagnostico secundario	Fármaco con interacción farmacológica
1	21.66	70	F	Choque séptico + Neumonía Nosocomial + operada de colocación de sonda de pleurostomia derecha por derrame pleural posiblemente paraneumónico + Falla renal crónica agudizada + Acidosis metabólica de Anión Gap + Hiperkalemia + Vulvovaginitis.	Diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial.	
3	7.14, 29.69 y 23.75	78	M	Choque hipovolémico de tipo hemorrágico grado IV secundario a ruptura de aneurisma de aorta abdominal + operado de lape con drenaje de hematoma retroperitoneal, y transfusión masiva + resección y remplazo de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal	Hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperlipidemia, hipertrofia prostática.	Furosemida, dobutamina,

				e injerto tubular de dacron de 30 cm en posición infrarrenal con anastomosis tratamiento proximal y distal + acidosis metabólica de anión gap elevado por hiperlactatemia tipo a + transfusión masiva + pancreatitis aguda + Falla orgánica múltiple.		
4	32.14	77	M	Insuficiencia respiratoria tipo I + Acidosis metabólica + Insuficiencia cardiaca congestiva + Enfermedad renal crónica agudizada + Neumonía Organizada BOOP + Edema agudo de pulmón en resolución + Trombosis venosa profunda + Acidosis respiratoria.	Hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, vejiga ileal secundaria a resección vesical por carcinoma de células transicionales metastasico a pulmón.	Dopamina, dobutamina,
6	22.35	70	M	Insuficiencia Respiratoria Tipo I + neumonía adquirida en la comunidad severa versus rechazo a trasplante + probable choque cardiogénico secundario a síndrome coronario agudo.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, portador de stent, dislipidemia, Trasplante pulmonar bilateral.	Furosemda.
9	12.75	70	F	Síndrome posreanimación + choque obstructivo secundario a tamponade cardiaco (drenado por pericardiocentesis) + síndrome de	Enfermedad ácido péptica, radiculopatía lumbar, episodio de tromboembolismo pulmonar segmentantaria	

				insuficiencia respiratoria aguda + lesión renal aguda + infección por <i>Pseudomonas</i> multiresistente.	y subsegmentaria bilateral, fibrilación auricular paroxística.	
10	36.22 y 18.11	79	M	Insuficiencia cardíaca + neumonía + insuficiencia renal aguda + hipertensión pulmonar severa + hipokalemia + posoperatorio de hematoma de pared abdominal espontáneo.	Hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hipotiroidismo secundario a uso de amiodarona, enfermedad cardiovascular, cardiopatía mixta, cardiopatía isquémica,	Furosemida, dobutamina, dopamina.
12	27.27	59	M	Endocarditis bacteriana valvular + protésica aórtica con repercusión hemodinámica + embolismo séptico a núcleo caudado derecho.	Cambio valvular aórtico, nódulo tiroideo, hiperuricemia.	Gentamicina, dopamina, dobutamina, furosemida.
14	43.90	75	M	Choque séptico secundario a urosepsis, insuficiencia respiratoria tipo II + síndrome anémico + lesión renal aguda, sobreanticoagulación.	Hiperuricemia, trombosis venosa profunda, hiponatremia crónica, hipokalemia, fibrilación auricular, hipotiroidismo, depresión mayor.	
16	13.75 y 10.31	77	F	Hemorragia suprarrenal probablemente secundaria a anticoagulación + sepsis grave de origen	Depresión, probable insuficiencia renal crónica, desnutrición proteico-	

				a determinar + Insuficiencia adrenal + alcalosis respiratoria no compensada.	calórica moderada, hiponatremia grave de origen indefinido, anemia normocítica normocrómica.	
17	36.80, 18.93, 12.62 y 5.78	37	F	Choque séptico secundario a infección de vías urinarias por <i>Escherichia coli</i> + endocarditis de válvula pulmonar (Hemocultivos: <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus mitis</i>) + epistaxis en remisión + desnutrición severa + anemia normocítica normocrómica + falla orgánica múltiple + insuficiencia renal aguda pre renal + insuficiencia hepática (patrón obstructivo) + encefalopatía metabólica + acidosis metabólica + desequilibrio electrolítico (hipokalemia, hipofosfatemia).	Epilepsia, síndrome de mala absorción intestinal.	

Dentro de los factores que pueden tener repercusión en la cinética de vancomicina están las interacciones farmacológicas; los principales fármacos interactuantes son:

- Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina). La evidencia clínica sugiere que se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad al utilizar aminoglucósidos y vancomicina

conjuntamente, debido a que por sí solos estos antibióticos pueden causar daño renal y el uso combinado puede potenciar el efecto, sin embargo otros estudios sugieren que la incidencia de alteraciones en la función renal son bajas, no obstante debe tenerse cuidado al utilizar dichos antibióticos (Baxter, 2008).

- Fármacos que aumentan el gasto cardíaco y la diuresis (dobutamina, dopamina, furosemida). Un estudio realizado en pacientes pertenecientes a la unidad de cuidados intensivos, mostró que la dobutamina, dopamina y furosemida, pueden reducir notablemente los niveles séricos de vancomicina; ya que cuenta con importantes efectos hemodinámicos, además se observó que al suspender los fármacos hubo un incremento sustancial (50%) en los niveles séricos de vancomicina. El mecanismo de esta interacción consiste en que estos fármacos al aumentar el gasto cardíaco, también pueden aumentar la depuración renal y por tanto la Cl_{vanco} , reduciendo así sus niveles séricos (Baxter, 2008); lo cual es comprensible debido a sus mecanismos de acción. La dobutamina tiene una acción directa inotrópica que produce aumento del gasto cardíaco y disminución de las presiones de llenado auriculares con aumentos menos marcados de la frecuencia cardíaca y presión sanguínea que otros β -agonistas y no aparece vasodilatación renal, pero puede aumentar flujo renal glomerular al aumentar el gasto cardíaco. Mientras que los efectos de dopamina son dosis dependiente a concentraciones bajas (0.5 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la dopamina estimula los receptores renales D-1 produciendo una vasodilatación renal con aumento del flujo renal glomerular, excreción de sodio y diuresis. El aumento de la infusión a 3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produce estimulación de los receptores β -1 produciendo un aumento del gasto cardíaco con menos aumento en frecuencia cardíaca, presión arterial y resistencias vasculares sistémicas. El aumento de la infusión a más de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ produce una estimulación predominante de los receptores α -1 con aumento de las resistencias vasculares sistémicas, aumento de la presión sanguínea y vaso constricción renal.

Al revisar la medicación concomitante de los pacientes con alteraciones en el $t_{1/2}$, se encontró que 5 de ellos manejaron aminoglucósidos y/o fármacos que aumentan el gasto cardíaco y la diuresis (Tabla 36):

- Paciente 3. El paciente uso furosemida en dos ocasiones como dosis única de 40 mg, por lo que es poco probable que pudiera tener repercusiones sobre la vancomicina, en cambio manejo por 12 días tanto vancomicina como dobutamina, días durante los cuales presento un aumento en la depuración de creatina (de entre 38.0-64.6 ml/min) asociados a el uso de dobutamina, ya que previamente su depuración había estado entre los 30 ml/min, mientras que los niveles séricos de vancomicina también presentaron una ligera disminución al inicio de la dobutamina, ya que el día previo al inicio de esta los niveles de vancomicina se encontraban en 22.3 mg/L (Tabla 33) y para el día 27 los niveles se encontraban en 14.5 mg/L; al calcular el $t_{1/2}$ de vancomicina para este día se encuentra una notable disminución de 29.69 h a 18.56 hr.
- Paciente 4. En este paciente es difícil determinar si durante el uso de dopamina y dobutamina se presentaban alteraciones en la depuración de vancomicina y sobre los niveles plasmáticos, ya que en cuanto a su $Cl_{creatinina}$, antes del inicio de dopamina y dobutamina había estado manejando infusiones de bumetanida (diurético) por lo que su función renal se encontraba en los mismos rangos que cuando utilizo la dopamina y la dobutamina. Adicionalmente no cuenta con niveles séricos de vancomicina previos al inicio de dopamina y dobutamina.
- Paciente 6. No se observa relación alguna entre el uso de furosemida y vancomicina, ya que el uso de furosemida no propicio un aumento en la $Cl_{creatinina}$.
- Paciente 10. El paciente utilizo previo al inicio de vancomicina, furosemida y dobutamina, posteriormente furosemida y dopamina en infusión continua ya en conjunto con vancomicina, sin embargo no se observa modificación alguna en relación a los niveles séricos de vancomicina (Tabla 33), posiblemente a que el paciente presentaba insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca, patologías que pueden tener efectos sobre la acumulación de este antibiótico.
- Paciente 12. El caso de este paciente es muy particular, debido a que uso conjuntamente tanto gentamicina, vancomicina, furosemida, dopamina y dobutamina. Durante su hospitalización presentó deterioro en la función renal, motivo por el cual requirió hemodiálisis; al analizar el momento en el cual utilizo

cada uno de los fármacos se encontró que posterior a 11 días de uso, el paciente presentó elevación en los niveles de vancomicina, 37.2 mg/L (Tabla 33) momento en el cual es suspendida la gentamicina y para el día 13, los niveles de vancomicina cayeron dentro de rango (16.9 mg/L), niveles que se mantuvieron hasta el día en que se suspende vancomicina. Esto es atribuible tanto a la interacción farmacológica de la vancomicina tanto con el aminoglucosido, como con la furosemida, la dobutamina y la dopamina; adicionalmente la gentamicina también presenta la misma interacción farmacológica con estos tres fármacos, por lo que el efecto observado en la disminución de la función renal puede deberse a un sinergismo.

Otros factores que también tienen repercusiones sobre la farmacocinética de la vancomicina se encuentran:

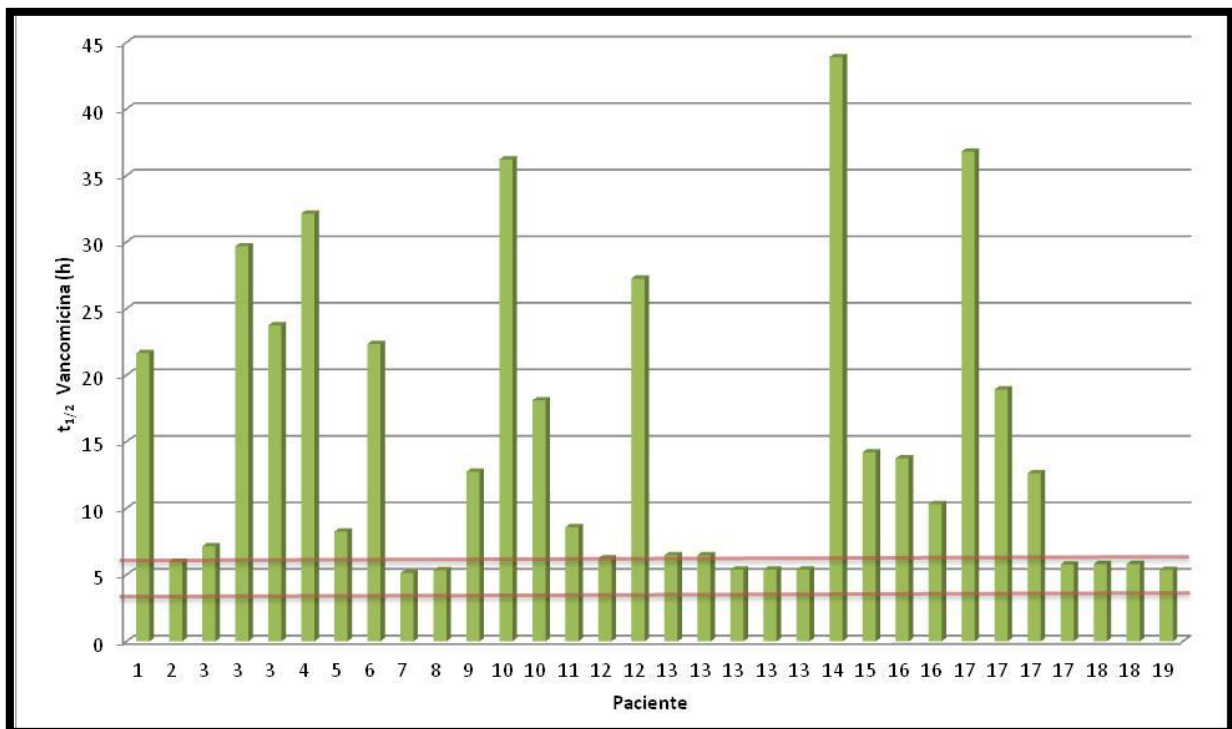
- Edad. Respecto a la influencia de factores de tipo fisiológico, la edad es el más importante, en los pacientes geriátricos se han señalado modificaciones tanto en la distribución como en la eliminación, y los cambios observados no guardan una relación tan clara con el funcionalismo renal. Así, en los ancianos por lo general, tanto el Vd como el $t_{1/2}$ aumentan mientras que disminuye la Cl. Estos cambios sugieren necesidades de dosificación inferiores en esta población. La influencia de este factor se aprecia en los pacientes 1 (70 años), 3 (78 años), 4 (77 años), 6 (70 años), 9 (70 años), 10 (79 años), 13 (71 años), 14 (75 años), 15 (79 años), 16 (77 años) y 18 (76 años), es decir el 91.66 % de la población mayor a 65 años.
- Género. Con relación al género se ha establecido que las mujeres presentan valores de Vd superiores a los de los hombres. Estos datos sugieren que la distribución o acceso de vancomicina a la grasa es mayor en el sexo femenino (Revilla Cuesta, 2009); no obstante debido a que este parámetro se determino en base a la $Cl_{creatinina}$ y que en muchos pacientes el Vd pueden ser afectado por el proceso patológico que atraviesan, es poco certero determinar que pacientes presentaron mayor o menor Vd, en base a el género.
- Obesidad. La obesidad tiene repercusiones sobre el Vd, aumentándose cuanto mayor es el grado de sobrepeso; factor que se observa en el paciente 14, en el cual

el Vd es de 103.75 L y un índice de masa corporal (IMC) igual a 40.81 kg/m², (obesidad grado III). Debe señalarse que el peso corporal real del paciente guarda una mejor correlación con los parámetros cinéticos que el ideal, y por ello parece el más adecuado para efectos de dosificación (Revilla Cuesta, 2009).

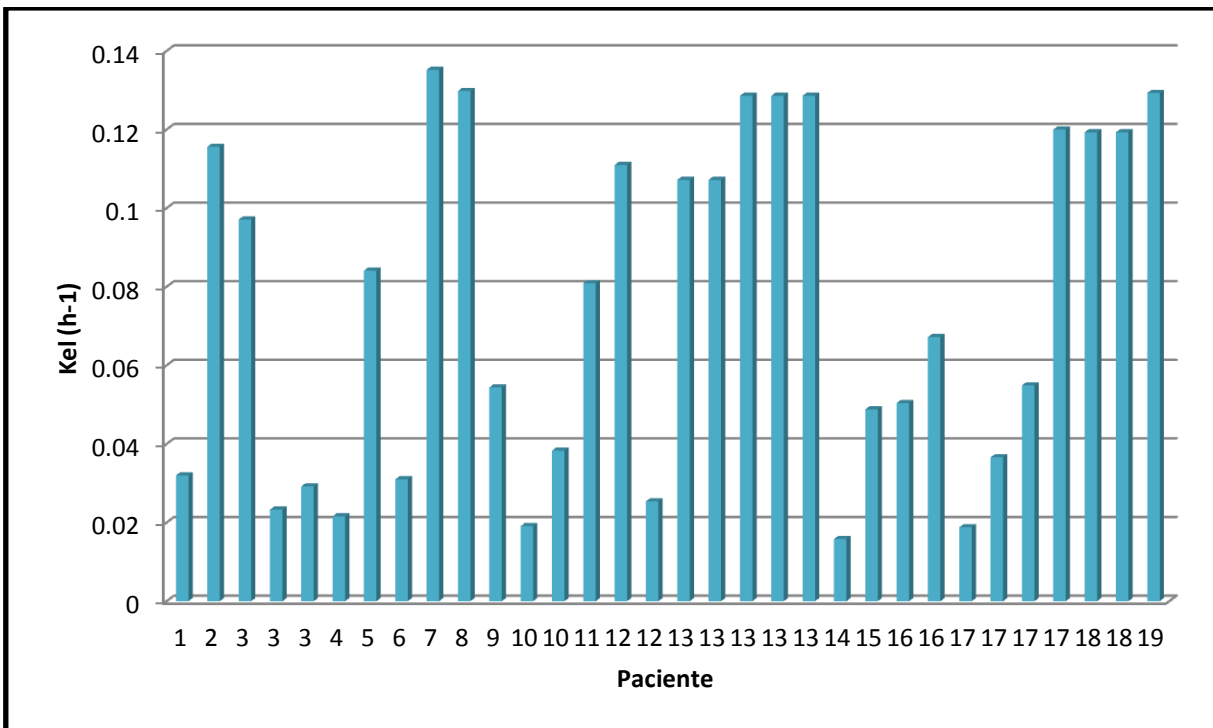
- Insuficiencia renal. La insuficiencia renal es el proceso patológico con mayor repercusión clínica en la cinética de este fármaco, ya que la filtración glomerular es el principal determinante de la Cl_{vanco} . En pacientes con insuficiencia renal se produce un aumento notable en el $t_{1/2}$ y un acusado descenso en la Cl, a medida que se deteriora el funcionalismo renal. Aunque no se han señalado modificaciones en la distribución de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal, el valor del Vd en los mismos tiende a ser ligeramente más alto, efectos que se aprecian en los pacientes 1, 3, 4, 9, 10, 14, 16 y 17, en los cuales el $t_{1/2}$ aumento considerablemente hasta un valor de 43.9 horas en el caso del paciente 14.
- Otras patologías. La insuficiencia cardíaca puede ser otro factor que conlleve a alteraciones en la cinética de la vancomicina, ya que en esta situación puede disminuirse la filtración glomerular, con lo cual se disminuye la eliminación de la vancomicina, aumentándose los niveles plasmáticos y el $t_{1/2}$. De los pacientes analizados, los que presentan alteraciones en su función cardíaca se encuentran: 4, 6, 10 y 12; los cuales tienen principalmente elevación del $t_{1/2}$ (32.14 h, 22.35 h, 36.22 h y 27.27 h, respectivamente). No obstante es importante recalcar que el aumento del $t_{1/2}$ no solo es consecuencia de la insuficiencia cardíaca, ya que estos pacientes además de este padecimiento sufren otras enfermedades que pueden contribuir, como por ejemplo insuficiencia renal (paciente 4 y 10), o estados de edema (paciente 4, 6 y 10), en los cuales se aumenta el volumen de distribución, al aumentarse la cantidad de líquido corporal.

En las Gráficas 2 y 3, se observan el $t_{1/2}$ y la K_{el} de la población en estudio, donde se rescata que el paciente que presentó parámetros farmacocinéticos normales fue el 7, el cual tuvo el $t_{1/2}$ más pequeño y la K_{el} más alta (5.13 h y 0.1352 h⁻¹), lo cual indica que no presenta problemas con la eliminación del antibiótico, a diferencia del paciente 14 quien

presento una K_{el} de 0.0158 h^{-1} y un $t_{1/2}$ de 43.9 h ; el cual ingresa a la unidad de terapia intensiva con una $Cl_{creatinina}$ de 36.40 ml/min , debido a la insuficiencia renal aguda por la que estaba pasando.



Gráfica 2. Tiempo de vida media de vancomicina $t_{1/2}$ (h) de los pacientes de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre 2012. Las líneas remarcadas en negro son el rango de $t_{1/2}$ reportado para pacientes con función renal normal.

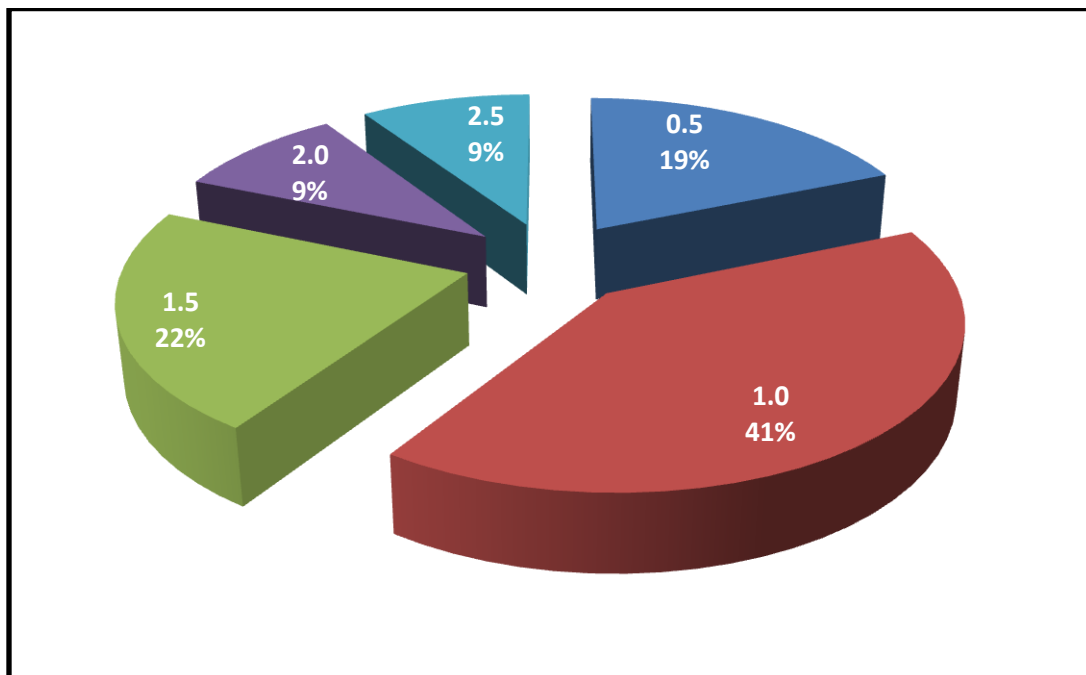


Gráfica 3. Constante de eliminación de vancomicina K_{el} (h^{-1}), de los pacientes de terapia intensiva e intermedia del periodo julio-diciembre 2012.

Para los pacientes que tuvieron una frecuencia de administración mayor a 24 horas, pacientes 3, 4, 10 y 17, deben contemplarse ciertas consideraciones, puesto que el uso de vancomicina incluye un ajuste posológico basado en la función renal, con la finalidad de evitar acumulación del antibiótico y por tanto disminuir la probabilidad de efectos tóxicos; al revisar los diagnósticos de los pacientes (Tabla 29) se nota que los cuatro pacientes presentaban un grado de insuficiencia renal. Para la aplicación del método a estos pacientes se considero como dosis diaria, la dosis a administrar por intervalo de frecuencia, es decir, para el paciente 10 que utilizo 1 g de vancomicina cada 72 horas, se considero como dosis diaria 1 g; ya que esto permite obtener los parámetros farmacocinéticos asociados a la cantidad de vancomicina administrada (V_d , la K_{el} , el $t_{1/2}$ y el ABC_{0-24h}) y así entender el comportamiento cinético que presenta en dicho paciente, el cual debe esperarse, sea con una disminución en la K_{el} y un aumento del $t_{1/2}$, efecto que se comprueba al analizar la los resultados (Tabla 31), en los cuales se obtuvo que el $t_{1/2}$, se encuentran elevados y la K_{el} , disminuida en relación con los parámetros de los demás pacientes (Grafica 2); lo cual

justificaría el intervalo de administración, sin embargo aun hace falta contemplar el parámetro ABC_{0-24h}/MIC , que se analizará a continuación.

El parámetro PK/PD ABC_{0-24h}/MIC , es el indicativo de eficacia para el uso de la vancomicina, el cual debe ser mayor a 400, además debe ajustarse a la MIC que se desea cubrir, puesto que dependiendo del agente patógeno, será la concentración necesaria para inhibir su crecimiento, ya que en los resultados obtenidos es posible destacar que todos los pacientes se obtiene un $ABC_{0-24h}/MIC > 400$, sin embargo la MIC que se cubre es distinta, como se observa en la Gráfica 4, en donde el 41% de las dosis utilizadas de vancomicina cubren por lo menos hasta una MIC de 1 mg/L, y sólo el 9% una concentración de 2.0 y 2.5 mg/L, esto es indicativo de que las dosis comúnmente utilizadas de vancomicina se centran en cubrir una MIC de 1 mg/L, sin embargo no se considera la bacteria infectante y las características del paciente.



Gráfica 4. Porcentaje de MIC (mg/L) que cubre con un $ABC_{0-24h}/MIC > 400$.

Así mismo es posible evidenciar la necesidad de individualizar la terapia antimicrobiana, ya que al comparar los parámetros obtenidos de diferentes pacientes con

una misma frecuencia y dosis de vancomicina se encontró que en primera instancia los parámetros farmacocinéticos variaban de un paciente a otro (Tabla 31), al igual que el parámetro PK/PD, pues de los siete pacientes, cuatro de ellos tiene $ABC_{0-24h}/MIC > 400$, para una MIC de 1 mg/L, dos para una MIC de 0.5 mg/L y un paciente para una MIC de 2 mg/L (Tabla 37); esto refleja la necesidad de realizar ajuste posológicos ya que una misma dosis puede tener diferentes alcances.

Tabla 37. Parámetro PK/PD ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L) para pacientes con una dosis de vancomicina de 1 g cada 12 horas.					
Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)	Número de paciente	MIC (mg/L)	ABC_{0-24h}/MIC (mg·h/L)
2	0.5	867	8	0.5	1020.46
	1	433.5		1	510.23
	1.5	289		1.5	340.15
	2	216.75		2	255.12
	2.5	173.4		2.5	204.09
5	0.5	1128.08	11	0.5	1084.75
	1	564.04		1	542.37
	1.5	376.03		1.5	361.58
	2	282.02		2	271.19
	2.5	225.62		2.5	216.95
6	0.5	1992.67	19	0.5	571.22
	1	996.34		1	285.61
	1.5	664.22		1.5	190.41
	2	498.17		2	142.81
	2.5	398.53		2.5	114.24
7	0.5	546.23			
	1	273.12			
	1.5	182.08			
	2	136.56			
	2.5	109.25			

Para determinar si la dosis de vancomicina fue adecuada y eficaz, se analizaron los resultados obtenidos teniendo en cuenta dos consideraciones, la primera tomando en cuenta

el valor de MIC en el que se obtuvo el parámetro PK/PD mayor a 400, como el valor que se desea cubrir, con este valor se calculo la dosis necesaria de vancomicina para obtener un valor de ABC_{0-24h}/MIC igual a 400 (Tabla 38), con la finalidad de evidenciar en qué casos puede disminuirse la dosis de vancomicina. En la segunda consideración, se estableció un valor de MIC (1.5 mg/L) y un ABC_{0-24h}/MIC igual a 400, simulando que se conoce el valor de la MIC del agente patógeno, para así estimar la dosis de vancomicina efectiva (Tabla 39).

Los cálculos realizados para cada consideración fueron los siguientes:

- Consideración 1.

$$\text{Dosis Vanco}_{\text{Recomendada}} = ABC_{0-24h}/MIC_{400} \cdot MIC \cdot Cl_{\text{vanco}}$$

Donde:

$$ABC_{0-24h}/MIC_{400} = 400mg \cdot h/L$$

MIC = primer concentración en la cual se obtiene un $ABC_{0-24h}/MIC_{400} = 400mg \cdot h/L$

- Consideración 2.

$$\text{Dosis Vanco}_{\text{Recomendada}} = ABC_{0-24h}/MIC_{400} \cdot MIC \cdot Cl_{\text{vanco}}$$

Donde:

$$ABC_{0-24h}/MIC_{400} = 400mg \cdot h/L$$

MIC=1.5 mg/L

Tabla 38. Dosis recomendada de vancomicina (mg) al día, para obtener ABC_{0-24h}/MIC igual a 400 mg·h/L.

Número de paciente	MIC (mg/L)	Dosis de vancomicina al día, indicada (mg)	Dosis de vancomicina al día recomendada (mg)	Porcentaje recomendado a disminuir (%)
1	1.0	1000	733.13	26.69
2	1.0	2000	1845.45	7.73
3	1.0	2000	1660.71	16.96
	1.5	1000	871.88	12.81
	1.0	1500	726.56	51.56
4	2.0	1000	859.09	14.09
5	1.0	2000	1418.33	29.08
6	2.0	2000	1605.88	19.71
7	0.5	2000	1464.58	26.77
8	1.0	2000	1567.92	21.60
9	0.5	1000	545.42	45.46
	2.5	1000	937.24	6.28
10	1.0	1000	749.79	25.02
	1.0	2000	1475.00	26.25
11	1.0	3000	2354.06	21.53
	1.0	1000	784.69	21.53
12	1.5	2500	1906.13	23.76
	1.5	2000	1906.13	4.69
	0.5	1500	762.45	49.17
	0.5	1000	762.45	23.76
	1.5	2500	2287.35	8.51
13	1.5	1000	982.86	1.71
14	1.0	1000	939.78	6.02
15	1.0	1000	753.05	24.70
	1.5	2000	1506.09	24.70
16	2.5	1000	687.89	31.21
	2.5	2000	1337.57	33.12
	1.0	1000	802.54	19.75
	0.5	1000	601.91	39.81
17	1.5	3000	2407.20	19.76
	1.0	2000	1604.80	19.76
18	0.5	2000	1400.51	29.97

Tabla 39. Dosis de vancomicina (mg) al día recomendada, considerando una MIC igual a 1.5 mg/L y un ABC_{0-24h}/MIC igual a 400 mg·h/L.

Número de paciente	Dosis de vancomicina al día, indicada (mg)	$ABC_{0-24h}/$ correspondiente a la dosis indicada de vancomicina (mg·h/L)	$ABC_{0-24h}/MIC=1.5$ mg/L (mg·h/L)	Dosis de vancomicina al día recomendada (mg)
1	1000	545.61	363.74	1099.69
2	2000	433.50	289.00	2768.18
3	2000	481.72	321.15	2491.07
	1000	688.17	458.78	871.88
	1500	825.81	550.54	1089.84
4	1000	931.22	620.81	644.32
5	2000	564.04	376.03	2127.50
6	2000	996.34	664.22	1204.41
7	2000	273.12	182.08	4393.75
8	2000	510.23	340.15	2351.88
9	1000	366.69	244.46	1636.25
10	1000	1066.96	711.31	562.34
	1000	533.48	355.65	1124.69
11	2000	542.37	361.58	2212.50
12	3000	509.76	339.84	3531.09
	1000	509.76	339.84	1177.03
13	2500	786.94	524.62	1906.13
	2000	629.55	419.70	1906.13
	1500	393.47	262.31	2287.35
	1000	262.31	174.87	2287.35
	2500	655.78	437.19	2287.35
14	1000	610.46	406.97	982.86
15	1000	425.63	283.75	1409.67
16	1000	531.18	354.12	1129.57
	2000	796.76	531.18	1506.09
17	1000	1453.71	969.14	412.74
	2000	1495.25	996.83	802.54
	1000	498.42	332.28	1203.81
	1000	332.28	221.52	1805.72
18	3000	747.76	498.50	2407.20
	2000	498.50	332.34	2407.20
19	2000	285.61	190.41	4201.52

Con lo cual se obtuvo:

Consideración 1 (Tabla 38).

Al comparar la dosis indicada y la dosis recomendada de vancomicina se encontró que para aquellos pacientes en los cuales se tenga una disminución menor al 15% de la dosis, es recomendable no hacer ajustes posológicos, ya que la cantidad a reducir es mínima y lejos de causar efectos tóxicos, puede alejarnos del objetivo terapéutico, $ABC_{0-24h}/MIC > 400$. Para los pacientes en los que la reducción de dosis se encuentra entre el 16-60%, de forma general puede decirse que es aconsejable hacer ajustes, teniendo en cuenta que tanta diferencia hay entre la dosis indicada y los recurso con los que se cuenta, así mismo debe seguirse por regla general que es preferible siempre ajustar la dosis, redondeando el valor a la unidad superior, por ejemplo los pacientes 12 y 13 en los cuales se tiene una dosis indicada de 1000 mg y una disminución de la dosis del 21.53 y 23.76 % respectivamente, con lo que las dosis resultantes serían de 784.69 y 762.45 mg; por lo que en ambos casos es aconsejable administrar una dosis de 800 mg o bien los 1000 mg, ya que también es preferible ajustar las dosis a valores comunes usados por enfermería como lo son 250, 500, 750, 1000, ya que esto facilita la preparación de los medicamentos.

Adicionalmente, se encontró que las patologías en las que los pacientes requieren una individualización de la terapia antimicrobiana eran la insuficiencia renal y las afecciones cardíacas.

Consideración 2 (Tabla 39).

En primera instancia se resaltan los pacientes que no requieren de ajuste posológico, ya que el ABC_{0-24h}/MIC es superior a 400, y son 4, 6 y 14, cabe mencionar que tanto en el paciente 4 y 6 los niveles séricos de vancomicina se encontraron por debajo de 15 mg/L (Tabla 33), es decir estaban por debajo de los niveles tóxicos, lo que sugiere que el uso de vancomicina en estos pacientes para cubrir una MIC de 1.5 mg/L es adecuada, al cubrir tanto la MIC, el parámetro PK/PD y encontrarse en niveles séricos, lo que se traduce en seguridad para el paciente. Mientras que los pacientes que tuvieron un ajuste en el uso del

glucopéptido, permiten reflejar el efecto sobre los resultados a obtener, ejemplo de esto son los pacientes 3, 10, 13, 16, 17 y 18:

Paciente 3. De las tres dosis que manejo (Tabla 2), la primera requiere ser aumentada a 2500 mg al día, para que se garantice la eficacia, es decir que cubra la MIC de 1.5 mg/L, en este caso es posible apreciar la relación de la función renal con la necesidad de ajustar la dosis de vancomicina, ya que el paciente presento disminución en la $Cl_{creatinina}$, por lo que las siguientes dosis se disminuyeron tomándola en cuenta, lo cual fue certero ya que los niveles estacionarios de vancomicina (Tabla 33) se encontraron dentro del rango adecuado, también es importante denotar que es posible obtener resultados satisfactorios con dosis menores de vancomicina, ya que para las siguientes dosis la cantidad a administrar fueron de 1 g cada 48 horas y 1.5 g cada 48 horas, lo cual nuevamente es justificado por la función renal del paciente, en donde encontramos que el $t_{1/2}$ es de 23 y 29 horas, es decir la acumulación del antibiótico se ve aumentada, por una disminución en la eliminación.

Paciente 10. En el caso de este paciente, sucede lo contrario al paciente 3, ya que la función renal mejoro con lo cual se requirió aumentar la dosis de 1 g cada 72 horas a 1 g cada 24 horas, sin embargo para cubrir una MIC igual a 1.5 mg/L se debe aumentar la dosis a 1124 mg al día (recomendable dar 1250 mg), ya que la eliminación se ve favorecida.

Paciente 13. Este caso en particular no se justifica el cambio en la dosis ya que la situación del paciente, en cuanto a su función renal prácticamente no se vio modificada, y como se observa en la Tabla 39, la dosis recomendada en cualquier caso son de 1906 y 2287 mg al día, por lo que en cualquier situación se recomienda una dosis de 2500 mg, dosis que manejo al inicio y final del tratamiento, así mismo el uso inadecuado puede verse reflejado en la variación de los niveles séricos (Tabla 33) ya que para infusión continua los valores deben situarse entre 15-20 mg/L y 20-25 mg/L en endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por *S. aureus*, y para obtener valores certeros la extracción de la muestra sanguínea debe hacer en el miembro contralateral a donde se está administrando el fármaco y una vez se haya alcanzado el equilibrio

estacionario, es decir 36 horas después del inicio de la perfusión o del ajuste de la dosis (Díaz Ruíz *et al* 2010).

Paciente 16. Al igual que el paciente 10, se recomienda utilizar dosis de 2 g al día ya que la función renal de la paciente mejoro, adicionalmente se garantiza el $ABC_{0-24h}/MIC > 400$.

Paciente 17. La evolución de la paciente en cuanto a su función renal fue a la mejora, con lo que se redujeron las dosis de vancomicina, sin embargo al considerar una MIC de 1.5 mg/L, debe aumentarse la dosis ya que como se observa en la Tabla 31, el $t_{1/2}$ disminuye a 5.78 horas, por lo que se recomienda dar una dosis de 2000 mg al día.

Paciente 18. En este caso la paciente presentó la misma función renal durante los ajuste posológicos, por lo que es posible apreciar el efecto de diferentes dosis en un mismo estado de función renal, siendo así evidente que se justifica el uso de la dosis de 3000 mg al día, ya que es a la cual se cubre la MIC de 1.5 mg/L, al igual que el $ABC_{0-24h}/MIC > 400$.

Para los pacientes en los que definitivamente se tiene que hacer un aumento en la dosis de vancomicina para alcanzar el objetivo terapéutico son: 1, 2, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 15 y 19, donde los pacientes 7 y 19 requieren dosis mayores a 4 g al día, siendo la dosis máxima de vancomicina, por lo que su uso puede ser a dosis tope, sin embargo tienen que evaluarse el riesgo de no cumplirse el objetivo, por lo que puede ser recomendable utilizar otro antibiótico que garantice tanto la eficacia como seguridad. Mientras que para el resto de los pacientes va del 6.38 hasta 63.63 % (Tabla 40), con lo cual la dosis de vancomicina aun se encuentra dentro del rango, esto puede garantizar que el uso de vancomicina sea racional y conlleve a utilizar por un número menor de días, lo que se traduce en seguridad y eficacia terapéutica.

Tabla 40. Ajuste de dosis de vancomicina para una MIC igual a 1.5 mg/L y un ABC_{0-24h}/MIC igual a 400 mg·h/L.

Número de paciente	Dosis de vancomicina al día, indicada (mg)	Dosis de vancomicina al día recomendada (mg)	Porcentaje recomendado a aumentar en la dosis de vancomicina (%)
1	1000	1099.69	9.97
2	2000	2768.18	38.41
5	2000	2127.50	6.38
7	2000	4393.75	119.69
8	2000	2351.88	17.59
9	1000	1636.25	63.63
11	2000	2212.50	10.63
12	3000	3531.09	17.70
12	1000	1177.03	17.70
15	1000	1409.67	40.97
19	2000	4201.52	110.08

En cuanto a la $Cmin_{ss}$ calculada (Tabla 34) se observan variaciones entre el valor calculado y el valor medido (Tabla 41):

Tabla 41. Comparación de la $Cmin_{ss}$ (mg/L) estimada con el valor de la concentración de vancomicina medido.

Número de paciente	Observación
1	Se observa que relación entre el ambos valores pero la determinación tras 3 dosis administradas, lo cual concuerda con las recomendaciones para la determinación de niveles séricos de vancomicina.
3	Sin relación utilizo furosemida y dobutamina; durante el uso de dobutamina se determinaron los niveles séricos de vancomicina y estos fueron menores a los calculados.
4	No se relacionan, se utilizo conjuntamente vancomicina, dobutamina y dopamina, pero se tuvieron variaciones en los niveles de vancomicina así como en la $Cl_{creatinina}$.
6	Utilizo furosemida 20 mg cada 8 horas, los niveles de vancomicina obtenidos fueron menores a los calculados, las diferencias fueron muy altas; adicionalmente su $t_{1/2}$ es de 22.35 horas, lo que sugiere que el uso de furosemida si disminuye los niveles de vanco debido a un aumento en su eliminación; lo que indica que en uso conjunto de vancomicina y diuréticos, debe monitoreas estrechamente los niveles de vancomicina, así como también la función renal.

Tabla 41. Comparación de la $Cmin_{ss}$ (mg/L) estimada con el valor de la concentración de vancomicina medido (Continuación).	
Número de paciente	Observación
9	Los valores no concuerdan, posiblemente a que la paciente se encuentra en hemodiálisis convencional y posteriormente terapia de remplazo renal con prisma; además la paciente tiene problemas cardiacos, también contribuye en alteraciones en la farmacocinética de la vancomicina.
10	Los niveles son más bajos de lo esperado, lo cual está relacionado con la interacción farmacológica del antibiótico con la dopamina y la furosemida, además el paciente presenta insuficiencia renal y problemas cardiacos.
12	Las concentraciones medidas resultaron ser mayores a las calculadas, posiblemente debido a la interacción farmacológica entre la vancomicina y la gentamicina.
13	Al comparar los el valor calcula y el los valores obtenidos, se observa que la variación es entre los valores medidos es muy diferente, lo cual es atribuible tanto a la muestra obtenida y que la vancomicina se dio en infusión continua.
16	Sin relación entre el valor medio y el calculado.
17	No concuerdan, puede ser porque el paciente pasaba por deshidratación, además tenía falla prerrenal, es decir su $Cl_{creatinina}$ no estaba regido por disminución del riñón sino por un una obstrucción o bien por una menor cantidad de sangre filtrada.
18	Los valores calculados y los medidos no concuerdan posiblemente a por el ajuste en la dosis y el tiempo de toma de la muestra.

Sin embargo el cálculo de la $Cmin_{ss}$ permite establecer el tiempo de infusión (t') así como también el intervalo de administración (τ) de la vancomicina, puesto que para su cálculo involucra ambos aspectos:

$$Cmax_{ss} = \frac{\left(\frac{Dosis}{t'}\right) \cdot (1 - e^{-K_{el}t'})}{Vd \cdot K_{el} \cdot (1 - e^{-K_{el}\tau})} [=] mg/L$$

$$Cmin_{ss} = Cmax_{ss} \cdot e^{-K_{el}(\tau-t')} [=] mg/L$$

Es decir al considerar tanto t' como τ , es posible mantener la $Cmin_{ss}$ dentro del rango terapéutico y arriba del valor de la MIC, además de establecer la forma de administración.

RECOMENDACIONES.

El uso de los antibióticos debe ser racional, seguro y eficaz, lo cual puede llevarse a cabo mediante la farmacocinética clínica que es una herramienta que permite integrar las propiedades de los fármacos y las características individuales de los pacientes, mediante modelos PK/PD que contribuyen a cumplir estos objetivos; sin embargo el tratamiento antibacteriano debe ser abordado por un equipo de salud que conozca la importancia de su uso adecuado, ya que son muchos los factores que pueden afectar su eficacia, por lo que se recomienda:

- Evaluar la condición del paciente antes del inicio de un antibiótico.
- Plantear el objetivo del tratamiento antibacteriano, profiláctico o tratamiento.
- Determinar el antibiótico necesario para el diagnóstico, mediante pruebas de sensibilidad.
- Integrar las características individuales del paciente con el uso del antibiótico.
- Establecer puntos de evaluación, en los cuales se determine si el tratamiento está cumpliendo con los objetivos planteados.
- Estar en continuo monitoreo y seguimiento de datos de ineficacia, toxicidad, efectos no deseados y reacciones adversas.

En cuanto al uso de vancomicina se recomienda:

- Determinar la MIC del microorganismo, en el caso de su uso como tratamiento.
- En el caso de su uso profiláctico determinar la idoneidad y necesidad del antibiótico.
- Considerar las características individuales de los pacientes para establecer la posología.
- Utilizar el modelo PK/PD de vancomicina al inicio del tratamiento para determinar la eficacia del tratamiento y en caso de ser necesario hacer ajustes posológicos.
- Caracterizar la farmacocinética de la vancomicina, con la finalidad de predecir posibles alteraciones que repercutan la eficacia y seguridad.

- Replantear el modelo PK/PD de vancomicina, al presentar cambios en la función renal del paciente.
- Monitorizar niveles de vancomicina en aquellos pacientes que presenten alteraciones en la eliminación del antibiótico.
- Mantener en seguimiento a los pacientes que utilicen vancomicina, monitorizando datos de toxicidad.
- Tener en cuenta que el modelo PK/PD de vancomicina debe ser individualizado a cada paciente, por lo tanto, la interpretación de los resultados obtenidos debe hacerse acorde a las características del paciente y de los factores que pueden repercutir en la cinética de la vancomicina.

7. CONCLUSIONES.

- Se aplicó un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) del antimicrobiano vancomicina en pacientes de la unidad de terapia intensiva e intermedia de un hospital.
- Fue posible obtener un procedimiento que permita individualizar la terapia antimicrobiana, mediante un modelo PK/PD.
- Así mismo se utilizó y relaciono la farmacocinética y la farmacodinamia de la vancomicina, mediante los parámetros establecidos.
- Se determinaron que los principales factores que alteran la farmacocinética de la vancomicina, son las interacciones farmacológicas que aumentan su eliminación y las patologías que tienen relación con la eliminación y la distribución del antibacteriano, como lo es la insuficiencia renal y las afecciones cardiacas.
- También se determinó que aquellos pacientes en los cuales existan factores que contribuyan a alteraciones en la farmacocinética de la vancomicina, debe hacerse un seguimiento y monitoreo estrecho.
- Adicionalmente se evidenció la necesidad de hacer ajustes en la posología de la vancomicina para asegurar su seguridad y eficacia.
- Se creó un concentrado de información que le permitan al farmacéutico clínico, utilizarla como herramienta en el monitoreo de fármacos en la práctica clínica.
- Así como también, se recaudó la información actual, hasta el año 2013, sobre los Modelos Farmacocinéticos-Farmacodinámicos (PK/PD) de los antimicrobianos.
- Esto permitirá ofrecer una alternativa para el farmacéutico clínico durante la validación del uso de vancomicina en pacientes hospitalizados, con la finalidad de brindar un tratamiento seguro, eficaz e individualizado a las necesidades del paciente.
- Finalmente se evidenció que es el farmacéutico clínico, el profesional de la salud capacitado para realizar el seguimiento farmacocinético de pacientes, puesto que cuenta con una formación que le permite integrar tanto las propiedades de los fármacos, su efecto en un organismo y las características individuales de los pacientes, con lo que es posible ofrecer una medicación segura y eficaz.

8. REFERENCIAS.

- Aguilera, L. (2012). *Conceptos básicos de Farmacocinética Farmacodinámia en TIVA*. España: Universidad del País Vasco. Recuperado de: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/tiva_conceptos_basicos.pdf
- Aguilera, L. (2012). *Conceptos básicos de Farmacocinética Farmacodinámia en TIVA*. España: Universidad del País Vasco. Recuperado de: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/tiva_conceptos_basicos.pdf
- Álvarez, F. et al. (2008). Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farmacia Hospitalaria*. 32(2):113-23. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/recomendaciones-monitorizacion-antibioticos-pacientes-criticos-ingresados-uci-13117680-documento-consenso-2008>
- Arias, T. (1999). *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington, D.C.: Pan American Health Org.
- Baños Díez, J.E. y Farré Albaladejo, M. (2002). *Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos*. Barcelona, España: Masson.
- Barranco Garduño, L.; Neri Salvador, J.; Molina, H.; Carrasco Portugal, M.; Flores Murrieta, F.; y Patiño Camacho, S. (2011). La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Medicina Interna De México*. 27(4), 370-377.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interactions* (8ª Ed). Gran Bretaña: Pharmaceutical Press.
- Beltrán B., C. (2004). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Revista Chilena de Infectología*. 21 (Supl 1): S39-S44. doi: 10.4067/S0716-10182004021100008 Recuperado de: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0716-10182004021100008&script=sci_arttext
- Berg, M.J.; Stumbo, P.J.; Chenard, C.A.; Fincham, R.W; Schneider, P.J. & Schottelius, D. (1995). Folic Acid improves Phenytoin Pharmacokinetics. *Journal of the American*

- Dietetic Association*. Volume 95. Issue 3, 352-356. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002822395000909>
- Bonal, J.; Alerany, C.; Bassons, T. Y P. Gascón. (2002). Farmacia clínica y atención farmacéutica. En Gamundi Planas, M. C. (Ed.). *Farmacia hospitalaria. Tomo I* (626). España: SEFH. Recuperado de: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap25.pdf>
- Brunton, L.L; Goodman, L.F.; Blumenthal, D. & Buxton, I. (2007). *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. United States of America: McGraw-Hill.
- Calderón-Ospina, C. A.; Guzmán-Ramírez, G.M.; Sarmiento-Monroy, J.C.; Gómez-Angulo, D.L.; Joya-Higuera, A.Y.; Ríos-Barajas, L.F.; Romero-Soler, J.P.; Rosado-Sierra, K.V.; Y Soler-Barrera, J.N. (2010). Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. *MÉDICAS UIS*. 2011; 24(1):65-85. Recuperado de: <http://www.medicasuis.org/anteriores/volumen24.1/Nefrotoxicidad.pdf>
- Calvo Hernández, M.V. y Planas Vila, M. (2008). *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas*. Barcelona, España: Editorial Glosa.
- Calvo, M. V., García, M. J., Martínez, J. y Fernández, M. M. (2002). Farmacocinética clínica. En Gamundi Planas, M. C. (Ed.). *Farmacia hospitalaria. Tomo I* (626). España: SEFH. Recuperado de: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
- Cárcamo Sánchez, D. G. (2007). *Material bibliográfico de apoyo para la asignatura de servicios farmacéuticos de octavo semestre del nuevo plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia*. (Tesis inédita de licenciatura). FESC-UNAM, Estado de México.
- Cárdenas Rodríguez, H.L. y Cortés Arroyo, A.R. (1996). *Aspectos biofarmacéuticos de la evolución de medicamentos*. México: UAM – Xochimilco.
- Cercenado, E. y Cantón, R. (2013). *Análisis farmacocinético-farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano*. España: SEIMC. Recuperado de: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap46.pdf>

- Choi, E. I. & Weller, P. F. (2011). *Vancomycin hypersensitivity*. USA: UpToDate. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-hypersensitivity>
- Cochat, P. y Bacchetta, J. (2008). *Nefrotoxicidad*. Paris, Francia: Elsevier.
- Craig, W. A. (2000). Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos: fundamentos para la dosificación antibacteriana en ratones y hombres. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 20(5): 178-190. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2000/ei005c.pdf>
- Cruz Antonio, L. (1998). *Influencia de la ingesta de chile (Capsicum annum) sobre la farmacocinética de la aspirina*. México: UNAM – Facultad de Química. Tesis que para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas.
- Damase-Michel, C.; Rolland, M.; Assouline, C.; Tricoire, J. y Lacroix, I. (2004). Medicación en la lactancia materna. *EMC - Tratado de Medicina*. 8 (3):1-10. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541004703128>
- De Borja de la Quintana Gordon, F.; Chamorro, C.; Planas, A. y López, E. (2004). *Monitorización en Anestesia, Cuidados Críticos y Medicina de Urgencias*. Madrid, España: Elsevier.
- Delotte, J.; Isnard, V. y Bongain, A. (2007). Uso de antibióticos en la mujer durante el embarazo y la lactancia. *EMC - Tratado de Medicina*. 11 (2): 1-5. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541007706451>
- DeRyke, A. & Alexander, D. P. (2009). Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration. *Hospital Pharmacy*. 44 (9), 751-765. doi: 10.1310/hpj4409-751
- Díaz Ruíz, P.; González Perera, I.; Román González, N.; Suárez González, M. y Tévar Alfonso, E. (2010). *Manual para la Monitorización de Antibióticos*. España: Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
- Díez Rodríguez, M. d. V. y Martín Sobrino, N. (2002). *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. España: Ministerio de Sanidad y Consumo. Recuperado de: <http://www.sefh.es/consenso/consenso.pdf>

- Diquet, B. y Soubrie, C. (1998). Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Encyclopédie Pratique de Médecine.* 1-0120.
- Domecq Jeldres, C. (1993). *Fundamentos de Farmacia Clínica.* Santiago de Chile: BDUC.
- Doménech Berezpe, J.; Martínez Cano, J. y Plá delfina, J.M. (2001). *Biofarmacia y farmacocinética volumen I: Farmacocinética.* Madrid, España: Síntesis.
- Dudley, M.N. & Ambrose, P.G. (2000). Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. *Current Opinion in Microbiology.* Volume 3, Issue 5, 515-521. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527400001326>
- European Medicines Agency. (2010). *Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections.* Londres: EMA. Recuperado de: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079928.pdf
- Fernández Megía, M. J.; Carrasco, A. M.; Ruiz Balaguer, N; Ezquer Borrás, J. Y Martín, J. (2001). Monitorización de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). *Farmacia Hospitalaria.* Vol. 25. N.º 4, pp. 197-202. Recuperado de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pidet_articulo=13119108&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=121&ty=159&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v31n6a13119108pdf001.pdf
- Flórez, J. (2003). *Farmacología humana* (4ª Ed.). Barcelona, España: Masson.
- Giráldez, J. Y Aldaz, A. (2002). Docencia en Farmacia Hospitalaria. En Gamundi Planas, M. C. (Ed.). *Farmacia hospitalaria. Tomo I* (626). España: SEFH. Recuperado de: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap25.pdf>
- Gnansia, E. R. (2006). Antibióticos y embarazo. *EMC-Ginecología-Obstetricia.* 42 (4): 1-11. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X06479650>
- González Marcos, O.; Méndez Puga, M.E.; Pasaye Chávez, K. y Ramírez Hernández, E. G. (2012). Interacción Farmacocinética ácido folínico-fenitoína sódica: reporte de un

- caso en el Centro Médico ABC. VI Congreso Nacional de Farmacovigilancia. México.
- Goodman, L. & Gilman, A. (2007). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (11ª Ed). México: McGraw-Hill.
- Goubaux, B.; Pérus, O. y Raucoules-Aimé, M. (2011). Manejo perioperatorio del paciente obeso. *EMC - Anestesia-Reanimación*. 37 (4): 1-11. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1280470311711331>
- Govantes Betes, J.; Lorenzo Velázquez, P. y Govantes Estes, C. (2006). *Manual Normon* (8ª Ed.). Madrid, España: Laboratorios Normon.
- Grau, S. (2002). Antimicrobianos. En Gamundi Planas, M. C. (Ed.). *Farmacia hospitalaria. Tomo I* (626). España: SEFH. Recuperado de: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1315.pdf>
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada (ESPAÑA); Grupo de Investigación en Farmacología (CTS-164) y Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFaC). (2007). *Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM)*. Granada, España: Ars Pharm.2007;48(1):5-17. Recuperado de: http://farmacia.ugr.es/ars/ars_web/ProjectARS/pdf/374.pdf
- Hall Ramírez, V. (2003). *Atención farmacéutica seguimiento del tratamiento farmacológico*. Costa Rica: Universidad de Costa Rica. Recuperado de: <http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed14.pdf>
- Hocht, C., Mayer, M. A., Opezzo, J. A., Bertera, F. y Taira, C. (2008). Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. *Revista Argentina de Cardiología*. 76 (4), 305-312. Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482008000400012
- Holford, N. (2001). Concentration controlled therapy. *International Congress Series*. 1220,135-144. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S053151310100293X>

- Jelliffe, R. (2000). Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit.* 22(3), 325-9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10850402>
- Jiménez Torres, N. V. y Climente Martí, M. (2005). *Manual para la atención farmacéutica* (3ª Ed). España: AFAHPE AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset.
- Juárez-Olguín, H.; Sandoval-Ramírez, E.; y Guillé-Pérez, A. (2009). Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. *Acta Pediatrica De Mexico*, 30(1), 23-30.
- Katzung, B. G., Masters, S. & Trevor, A. J. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology* 11a Ed. China: McGraw-Hill Medical.
- Legrain, S. y Lacaille, S. (2005). Prescripción de medicamentos en la persona de edad avanzada. Paris: Elsevier.
- Llopis Salvia, P. (2001). *Farmacocinética poblacional de la vancomicina en pacientes críticos*. España: Universidad de Valencia. Tesis que para obtener el título de Doctor en Farmacia. Información obtenida de: <http://www.tesisenred.net/handle/10803/9755>
- Llopis Salvia, P. (2002). *Farmacocinética poblacional de la vancomicina en pacientes críticos*. España: Universidad de Valencia. Tesis que para obtener el título de Doctor en Farmacia. Información obtenida de: <http://www.tesisenred.net/handle/10803/9755>
- Lodise, T. P; Lomaestro, B. & Drusano, G. L. (2007). Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clin Infect Dis.* (2007) 44(3): 357-363 doi:10.1086/510590
- Machuca, M.; Fernández-Llimós, F. Y Faus, M. J. (2003). *Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico*. Granda, España: La Gráfica S.C. And Granada
- Martínez Chávez, R. M. (2006). *Material bibliográfico de apoyo para la asignatura de farmacia hospitalaria y comunitaria del séptimo semestre del nuevo plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia*. (Tesis inédita de licenciatura). FESC-UNAM, Estado de México.

- Medina Gutiérrez, A. A. y Lugo Goytia, G. (2006). Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. México: *Revista Mexicana de Anestesiología*. 29S128-S130.
- México. Secretaría de Salud. (2009). *Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria*. México: Secretaría de Salud. Recuperado de: <http://www.dgplades.salud.gob.mx/descargas/SS-Modelo Nacional Farmacia Hospitalaria-2008-09 VPCF Protec.pdf>
- México. Secretaría de Salud. (2010). *Suplemento para Establecimientos Dedicados a la Venta y Suministro de Medicamentos y Demás Insumos para la Salud* (4ª Ed). México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Moleón Getino, T. (2007). *Introducción a la simulación de los ensayos clínicos: metodología para el desarrollo y mejora de fármacos*. Barcelona, España: Universidad de Barcelona.
- Molero, R. y Acosta, M. (2002). Planificación y organización de un servicio de farmacia. En Gamundi Planas, M. C. (Ed.). *Farmacia hospitalaria. Tomo I* (626). España: SEFH. Recuperado de: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap11.pdf>
- Montañés Pauls, B. (2009). *Farmacocinética de la vancomicina en administración intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria*. (Tesis inédita de doctorado). Universidad de Valencia. Servei de Publicacions. Valencia, España. Recuperado de: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/9764/montanes.pdf?sequence=1>
- Núñez Freile, B. (2012). *Farmacología clínica de los antibióticos. Farmacocinética y Farmacodinamia*. Recuperado de: www.ura-merck.com/public/index.php?option...id
- Núñez Pérez, A. J. (2009). *Procedimientos administrativos en la práctica de la farmacia hospitalaria en una institución de salud privada en la ciudad de México*. (Tesis inédita de licenciatura). FESC-UNAM, Estado de México.
- Oficina Regional de La Organización Mundial de la Salud. (1993). *El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud*. Tokio: OMS. Recuperado de: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf>

- Peretta, M. D. (2005). *Reingeniería farmacéutica. Principios y protocolos de la atención al paciente* (2ª Ed). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- Pérez Menéndez-Conde, C. (2010). *Problemas de salud relacionados con los medicamentos (PRM) con motivo de ingreso hospitalario*. (Tesis inédita de doctorado, Universidad Complutense de Madrid). Recuperado de: <http://eprints.ucm.es/10731/1/T31858.pdf>
- Revilla Cuesta, N. (2009). *Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI*. Salamanca, España: Universidad de Salamanca. Tesis Doctoral. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10366/76312>
- Reyna, E. (2012). *Modelo nacional de farmacia hospitalaria*. México, D.F.: COFEPRIS. Recuperado de: http://www.dgplades.salud.gob.mx/interior/modelo_farmacia.html#
- Rojas Silva, C. A. (2006). *Investigación farmacocinética básica de un nuevo fármaco, revisión bibliográfica*. México: UNAM – FESC.
- Ruano, R.; Martín-Reyes, G.; Muñoz, I.; Pizarro, J.L., Gallego, C.; Moreno, M.V.; Ruiz1, J.; Franquelo, R.; Ramos, B. y Fernández, J. (2005). Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes en hemodiálisis. *Farmacia Hospitalaria*. Volume 29, Issue 6, 2005, Pages 354-358. Recuperad de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634305736953>
- Rubio, E., Frati Munari, A.C. y González Pier, E. (2005). *Hacia una política farmacéutica integral para México*. México, D.F.: Secretaría de Salud.
- Rybak, M.J.; Lomaestro, B.M.; Rotschafer, J.C.; Moellering, R.C.; Craig, W.A.; Billeter, M.; Dalovisio, J.R. & Levine, D.P. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*. 29(11):1275-1279, November. doi: 10.2146/ajhp080434
- Sánchez Navarro, A. J. (2005). Optimización de la terapia antibacteriana mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo. *Revista Española de Quimioterapia*. Vol. 18, Nº. 3. Págs. 230-235. Recuperado de: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/18/3/230.pdf>

- Sánchez Romero, A.; García Delgado, R.; Durán Quintana, J.A.; y Onsurbe Ramírez, I. (2005). Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 31 (9), 424-433. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359305729622>
- Schoemaker, R.C.; Van Gerven, J.M. & Cohen, A.F. (1998). Estimating potency for the Emax-model without attaining maximal effects. *J Pharmacokinet Biopharm*. 26:581-93. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205772>
- Schoenwald, R. D. (2002). *Pharmacokinetics in drug discovery and development*. USA: CRC Press.
- Soriano-García, F. (2010). Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 28:461-6. - vol.28 núm 07. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/aspectos-farmacocineticos-farmacodinamicos-lectura-interpretada-antibiograma>
- Teruel, J. L.; Sabater, J.; Galeano, C.; Rivera, M.; Merino, J. L.; Fernández Lucas, M.; Marcén, R. y Ortuño, J. (2007). La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología*. Volumen 27. Número 3. Recuperado de: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E258/P1-E258-S132-A4461.pdf>
- Tessler, J.; Errasti, A. E. y Rothlin, R. P. (2007). *Farmacodinamia*. Recuperado de: http://api.ning.com/files/aBa0tjC-SKi-fL489I4VD5Y3rerIW700avydPSAJn3OcvQWsb3RcaOqqdKqpAp7jNTVT8HW2v2Yh*ICzmjpl2OITAvAPaPE0/FcodinamiaJ.Tessler.pdf
- Universidad Nacional del Litoral. (2006). *Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) aplicados al uso racional de los antimicrobianos*. Santa Fe, Argentina: Universidad Nacional del Litoral. Recuperado de: <http://www.fcv.unl.edu.ar/.../FarmacologiaGeneralAplicada>
- Winter, M. E. (1994). *Farmacocinética clínica básica* 2ª Ed. Madrid, España: Díaz de Santos.