



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Ejercicios de simulación para la docencia en el  
Laboratorio de Farmacia Clínica II

Tesis para obtener el Título de  
Licenciado en Farmacia

P R E S E N T A:

Vargas Cardoso Karla Eugenia

Asesor:

M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

Coasesor:

QFB. Jonathan Raymundo García Martínez

Cuautilán Izcalli, Estado de México 2016



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

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

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

Ejercicios de simulación para la docencia en el Laboratorio de Farmacia Clínica II.

Que presenta la pasante: **Karla Eugenia Vargas Cardoso**  
Con número de cuenta: **412062959** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Farmacia**

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Junio de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
<b>VOCAL</b>	M.F.C. Cecilia Hernández Barba	
<b>SECRETARIO</b>	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A

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

IHM/cga\*

## Agradecimientos:

A mi mamá, Ma. Eugenia, que con su amor, dedicación y esfuerzo me ha ayudado a alcanzar mi metas a lo largo de la carrera y de mi vida. Siempre me he sentido orgullosa de ti, porque me has demostrado como luchar y salir adelante ante las adversidades de la vida. Gracias por apoyarme en mis decisiones, por ayudarme a corregir mis faltas y celebrar conmigo mis triunfos. ¡Te amo mamá!

A mi esposo amado José Paulin, mi compañero de vida, gracias por ayudarme a superar los obstáculos, por enseñarme a luchar por mis sueños y por estar conmigo día a día construyendo nuestra historia. ¡Te amo!

A mis hijas hermosas, que son el motor de mi vida, gracias por alegrarme todos los días, por sus ocurrencias y sus sonrisas, las amo tanto y todo lo que hago es para ustedes. Gracias Anne por ser tan paciente, por esperarme todos los días al llegar de la escuela, por apoyarme tanto. Gracias Dannita por enseñarme la mejor lección de mi vida. ¡LAS AMO!

A mi padre, que a pesar de todo supo salir adelante, gracias por haberme acompañado en esta etapa de mi vida, ¡Te amo pa!

A mis hermanos, Gus y Dona, que saben hacerme sonreír, y siempre me han demostrado su apoyo incondicional.

A mi mamá grande que desde el cielo me cuida, siempre te llevo en mi corazón, y a ti papá grande, gracias por apoyarnos siempre, los amo.

A los padres de mi esposo, que sin duda me han acompañado en este camino, gracias por brindarme su cariño, apoyo incondicional y sobre todo por hacerme sentir en familia.

A Paolis, que a lo largo de estos 9 años de conocernos, me has demostrado ser una amiga incondicional, siempre has tenido tiempo para escucharme y apoyarme en las decisiones que he tomado.

A Marian, Angy y Brenda, que aunque tengo poco tiempo de conocerlas, me demostraron que el trabajo puede ser muy fácil y divertido cuando existe compañerismo y amistad. Gracias por brindarme su amistad.

A mis compañeras y amigas de la carrera, Jessy, Mariana, Lorena, Mimi, Kari y a Erika gracias por su apoyo.

A la Profesora Maru, usted ha sido una persona que siempre he admirado porque es una persona que se apasiona por su trabajo y le doy muchas gracias por todas las lecciones, consejos, por su apoyo y palabras de aliento que me ha dado. Gracias por estar conmigo en los momentos difíciles. ¡Gracias por todo!

A la Profesora Bety, por ser tan paciente conmigo, por apoyarme en este proyecto tan importante, por enseñarme grandes lecciones a lo largo de la carrera. ¡Muchas gracias!

Al profesor Jonathan, por su apoyo en este proyecto tan importante. Gracias por compartirme sus ideas para enriquecer este trabajo.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de formar parte de esta comunidad, de darme los recursos para mi formación profesional. ¡Por mi raza hablará el espíritu!

## Índice

Abreviaturas.....	8
Índice de Figuras .....	9
Índice de Imágenes.....	9
Índice de Tablas.....	10
1. Introducción.....	10
2. Objetivo(s) : .....	12
3. Marco teórico.....	13
3.1 Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.....	13
3.2 Responsabilidades del Profesional Farmacéutico en la Farmacia Clínica .....	14
3.3 Fuentes de información en la práctica del farmacéutico .....	14
3.3.1 Bases de Datos en la práctica del farmacéutico.....	16
a) Journal Citation Report.....	16
b) Micromedex .....	17
c) Science Direct.....	17
3.3.2 Bases de Datos de libre acceso en la práctica del farmacéutico .....	17
a) Drugs.com .....	18
b) Vademecum.es .....	18
3.4 Farmacocinética Clínica .....	18
3.4.1 Funciones del farmacéutico en la Farmacocinética Clínica .....	19
a) Diseño inicial de la posología.....	19
b) Control o reajuste posológico (monitorización de las concentraciones de los fármacos).....	19
c) Detección de intoxicaciones medicamentosas y errores terapéuticos .....	19
3.4.2 Factores que modifican la Farmacocinética .....	20
3.4.2.1 Factores fisiológicos que modifican la Farmacocinética.....	20
a) Edad.....	20
o Pediatría.....	21
o Geriatría.....	22
b) Peso .....	23
c) Embarazo .....	24
d) Lactancia .....	24
e) Factores Genéticos.....	24
3.4.2.2 Factores patológicos que modifican la Farmacocinética .....	25
a) Insuficiencia renal (IR).....	25
b) Insuficiencia Hepática .....	26
3.5 Seguimiento Farmacoterapéutico .....	28
3.6 Monitorización de fármacos y Seguimiento Farmacocinético .....	29
3.6.1 Marcadores de funcionalidad renal y hepática .....	29

3.6.2 Hepatotoxicidad y pruebas de función hepática .....	29
a) Hepatotoxicidad .....	29
o Lesiones hepáticas agudas .....	30
o Lesiones hepáticas crónicas .....	31
b) Pruebas de función hepática .....	32
o I. Pruebas que detectan lesión de los hepatocitos: .....	33
Transaminasas: .....	33
Fosfatasa alcalina (FA): .....	34
Gammaglutamil transpeptidasa .....	34
Bilirrubina .....	35
o II. Pruebas de capacidad biosintética del hígado .....	35
o III. Pruebas que detectan la inflamación crónica del hígado, la alteración de la regulación inmunitaria y las hepatitis víricas: .....	36
3.6.3 Nefrototoxicidad y pruebas de función renal .....	36
a) Nefrototoxicidad .....	36
b) Pruebas de función renal .....	37
o Hematología .....	37
o Determinación de proteínas séricas .....	38
o Tasa de filtración glomerular .....	39
o Determinación de creatinina .....	40
o Urea .....	42
o Orina y Sedimento .....	42
o Biopsia renal .....	42
c) Algoritmo para el diagnóstico de nefrototoxicidad .....	43
3.7 Modelos Farmacocinéticos .....	45
a) Modelo Abierto Monocompartimental .....	45
b) Modelo Abierto Bicompartimental .....	45
3.7.1 Parámetros Farmacocinéticos .....	46
a) Absorción .....	46
b) Distribución .....	47
c) Eliminación .....	48
3.8 Farmacodinamia .....	49
3.8.1 Representación gráfica de la relación entre dosis de fármaco y respuesta .....	50
a) Curva dosis-respuesta .....	50
b) Curva logarítmica dosis-respuesta .....	50
3.9 Modelo PK/PD .....	51
3.10 Toxicología clínica .....	52
a) Circuito de información toxicológica .....	53
b) Toxicocinética .....	53
c) Toxicodinámica .....	54
d) Clasificación de los tratamientos en toxicología .....	55
o Tratamientos toxicodinámicos .....	56
4. Metodología empleada .....	57

5. Resultados:	59
Práctica No.1: Fuentes de Información en la práctica del Farmacéutico	60
Práctica No. 2: Interpretación de marcadores de funcionalidad renal y hepática	70
Práctica No. 3: Introducción a la Farmacocinética Clínica	77
¿A quién realizar Seguimiento Farmacocinético?	77
Práctica N.4: Parámetros para ajuste posológico	85
Práctica No. 5: Ajuste Posológico	90
Práctica No. 6: Seguimiento Farmacocinético Hepático	96
Práctica No. 7: Modelo PK-PD	100
Seguimiento Farmacocinético Renal	100
Práctica No. 8: Toxicología Clínica	108
6. Análisis de resultados	116
7. Conclusiones	121
8. Referencias	122

## Abreviaturas

AHF: Antecedentes Heredo-Familiares  
AINE: Antiinflamatorio no esteroideo  
ALT: Alanina aminotransferasa  
APNP: Antecedentes personales no patológicos  
ASS: Ácido acetilsalicílico  
AST: Aspartato aminotransferasa  
AUC: Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo  
AUC<sub>24h</sub>: Área bajo la curva en un intervalo de 24 horas  
BH: Biometría Hemática  
BUN: Blood urea nitrogen  
C: Concentración  
CMI: Concentración mínima inhibitoria  
Cp: Concentración plasmática  
Cl: Depuración  
Cl<sub>cr</sub>: Depuración de creatinina  
C<sub>max</sub>: Concentración máxima  
DL: Dosis letal  
DL<sub>50</sub>: Dosis letal 50  
DU: dosis unitaria  
ECG: Electrocardiograma  
ECM: Enfermedad por cambios mínimos  
EFNA: Excreción fraccional de sodio  
ES: Electrolitos Séricos  
FA: Fosfatasa Alcalina  
FC: Frecuencia cardiaca  
FR: Frecuencia respiratoria  
GESF: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal  
GNM: Glomerulonefritis membranosa  
GNMP: Glomerulonefritis membrano proliferativa  
Hb: Hemoglobina  
HPB: Hiperplasia Prostática Benigna  
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución  
HTX: Hepatotoxicidad  
IBP: Inhibidores de bomba de protones  
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva  
IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
IR: Insuficiencia renal  
JCR: Journal Citation Report  
K<sub>a</sub>: Constante de absorción  
KDOQI: Clasificación KDOQI  
K<sub>e</sub>: Constante de eliminación  
LDH: Lactato deshidrogenasa  
Lpm: latidos por minuto  
MAT: Microangiopatía trombótica  
MNB: Micronebulización

mTOR: Mammalian target of rapamicin  
 NIC: nefritis intersticial crónica  
 NIIA: Nefritis intersticial inmunoalérgica  
 NTA: Necrosis tubular aguda  
 PESI: Pulmonary Embolism Severity  
 PD: Farmacodinamia  
 PK: Farmacocinética  
 PRM: Problema relacionado con la medicación  
 QS: Química Sanguínea  
 RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale  
 RAFI : Reducción abierta y fijación interna  
 RTUP: Resección transuretral de la próstata  
 SFC: Seguimiento farmacocinético  
 SNG: Sonda nanogástrica  
 Tac: Tomografía abdominal  
 t: Tiempo  
 TAM: Tensión arterial media  
 TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada  
 IV: Intravenoso  
 Ucr: concentración urinaria de creatinina  
 V: Velocidad de flujo urinario  
 Vd: Volumen de distribución aparente

## Índice de Figuras

Figura 1. Captura de pantalla Bibliotecas UNAM. ....	62
Figura 2. Captura de pantalla Búsqueda básica en base de datos.....	63
Figura 3. Captura de pantalla Nombre de la base de datos.....	63
Figura 4. Captura de pantalla Búsqueda por nombre de base de datos.....	64
Figura 5. Captura de pantalla acceso por ELSEVIER.....	64
Figura 6. Captura de Pantalla Science direct .....	65
Figura 7. Captura de pantalla de Drugs.com.....	65
Figura 8. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización.....	84
Figura 9. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para algunos fármacos.....	88
Figura 10. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para algunos fármacos .....	89
Figura 11. Relación de la farmacocinética y farmacodinámica .....	90
Figura 12. Diagrama de venn Paciente-Enfermedad-Absorción .....	92
Figura 13. Diagrama de Venn Paciente-Enfermedad-Distribución .....	97
Figura 14. Diagrama de Venn Paciente-Enfermedad-Absorción.....	102
Figura 15. Diagrama de Venn Paciente-Enfermedad-Absorción .....	110

## Índice de Imágenes

Imagen 1. Pirámide de las 5S de Haynes.....	15
Imagen 2. Funciones de la Farmacocinética Clínica.....	20
Imagen 3. Algoritmo diagnóstico de la nefrotoxicidad por fármacos .....	44
Imagen 4. Curva dosis-respuesta .....	50
Imagen 5. Curva logarítmica dosis-respuesta .....	50

Imagen 6. Mortalidad general por intoxicaciones durante el 2001 en México .....	52
Imagen 7. Clasificación de los tratamientos en toxicología de acuerdo a su modo de acción..56	

## Índice de Tablas

Tabla 1. Causas de proteinuria.....	38
Tabla 2. Nefrotoxinas endógenas y exógenas.....	43
Tabla 3. Bases de Datos.....	66
Tabla 4. Anamnesis del paciente (Práctica No.1) .....	67
Tabla 5. PRM e intervención farmacéutica (Práctica No.1) .....	68
Tabla 6. Anamnesis del paciente (Práctica No.2) .....	71
Tabla 7. Parámetros subjetivos y objetivos (Práctica No.2) .....	72
Tabla 8. Pruebas clínicas(Práctica No.2) .....	73
Tabla 9. Intervención Farmacéutica(Práctica No.2) .....	73
Tabla 10. Estudios de Laboratorio(Práctica No.2) .....	75
Tabla 11. Anamnesis del paciente (Práctica No.3) .....	79
Tabla 12. Fármacos con estrecho índice terapéutico (Práctica No.3).....	80
Tabla 13. Parámetros subjetivos y objetivos (Práctica No.3).....	80
Tabla 14. Intervención Farmacéutica (Práctica No.3) .....	81
Tabla 15. Perfil Farmacoterapéutico (Práctica No.3).....	83
Tabla 16. Estimación de la concentración plasmática de algunos fármacos en determinados pacientes (Práctica No. 4).....	87
Tabla 17. Anamnesis del paciente (Práctica No.5).....	92
Tabla 18. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente (Práctica No.5).....	93
Tabla 19. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento farmacoterapéutico (Práctica No.5) .....	94
Tabla 20. Datos del paciente (Práctica No.5).....	95
Tabla 21. Farmacoterapia del paciente (Práctica No.5).....	95
Tabla 22. Resultados de laboratorio (Práctica No. 5).....	95
Tabla 23. Evolución del tratamiento para la intoxicación de digoxina (Práctica No.5).....	95
Tabla 24. Clasificación de la disfunción hepática (Práctica No. 6).....	96
Tabla 25. Parámetros Farmacocinéticos (Práctica No. 6).....	98
Tabla 26. Intervención Farmacéutica (Práctica No. 6) .....	98
Tabla 27. Anamnesis del paciente (Práctica No. 7).....	103
Tabla 28. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente (Práctica No. 7).....	104
Tabla 29. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento (Práctica No. 7).....	104
Tabla 30. Estudios clínicos del paciente de ingreso al hospital (Práctica No. 7).....	107
Tabla 31. Tratamiento del paciente (Práctica No. 7).....	107
Tabla 32. Anamnesis del paciente (Práctica No.8).....	111
Tabla 33. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente (Práctica No.8).....	112
Tabla 34. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento farmacoterapéutico (Práctica No.8).....	112
Tabla 35. Signos vitales del paciente (Práctica No.8).....	113
Tabla 36. Análisis Clínicos del paciente al ingreso al hospital (Práctica No.8).....	115

## 1. Introducción

En la Atención Farmacéutica, el profesional farmacéutico participa de manera activa en la asistencia al paciente mediante la dispensación y seguimiento de un tratamiento terapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios, a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la participación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades.

El inicio de la Farmacia Clínica se remonta a la década de los años sesenta del siglo pasado como una innovadora concepción o filosofía de la farmacia orientada hacia el paciente (Herrera, 2003). La Sociedad Europea de Farmacia Clínica, la define como “una disciplina sanitaria, que promueve el uso efectivo, seguro y económico de los medicamentos por parte del paciente y la sociedad”. Con la introducción del concepto de Farmacia Clínica, los farmacéuticos empezaron a responsabilizarse de cómo se utilizan los medicamentos en los pacientes y con ello, cambian la orientación profesional que anteriormente ponía su énfasis en el producto farmacéutico, por el énfasis colocado sobre el paciente como sujeto que consume los medicamentos y que sufre problemas de salud relacionados con el fármaco, bien porque se producen efectos indeseados en el paciente, o bien porque no se consigue el efecto terapéutico que se persigue. Ambas cosas se traducen en alteraciones de la salud de los pacientes, que son consecuencia de la utilización correcta o incorrecta de los medicamentos (Alerany, 2002). No obstante, se reconoce que en todo el mundo más del 50% de los medicamentos son prescritos inadecuadamente por los médicos en todos los niveles de atención a la salud. Esto disminuye la efectividad de los medicamentos, aumentando así la incidencia a los efectos secundarios y adversos de los medicamentos, además de las posibles interacciones entre estos, lo que se suma a otros problemas relacionados con los medicamentos que tienen su origen en los pacientes, como la automedicación y la falta de adherencia al tratamiento farmacológico (Zavala, 2015).

El farmacéutico integrado en el equipo asistencial reduce significativamente la incidencia de efectos adversos debidos a errores de medicación, ya que evalúa la información proporcionada por el paciente, su historia clínica y la de su perfil farmacoterapéutico (cuando ya exista), para determinar si tiene uno o más problemas relacionados con el uso de los medicamentos, se apoya en fuentes de información electrónicas o bibliográficas actualizadas para determinar el plan de Atención Farmacéutica.

Para que el farmacéutico clínico, sea capaz de identificar, resolver y prevenir los problemas asociados a la medicación, durante el plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia, se establecen diversas asignaturas asociadas a la Farmacia Clínica que tiene como objetivo conocer y analizar la importancia del uso de los medicamentos, favoreciendo el uso racional de ellos mediante la práctica farmacéutica dentro del equipo de salud, para ello es importante que los alumnos que cursen la asignatura, tengan un material de apoyo que incluya ejercicios de simulación teórico-práctico que les ayude a su preparación profesional en el área de la Farmacia Clínica.

## 2. Objetivo(s) :

- Estructurar un material de trabajo para el Laboratorio de Farmacia Clínica II mediante ejercicios de simulación que relacionen la teoría con la práctica para que generaciones posteriores de Licenciados en Farmacia adquieran mejor preparación para su desempeño en el campo laboral.
- Ofrecer al alumno un compendio de información actualizada enfocada a la asignatura de Farmacia Clínica II y por medio de sesiones prácticas, fomentar en el estudiante la capacidad de observación, análisis y la resolución de problemas asociados a la medicación.

### 3. Marco teórico

#### 3.1 Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica

La salud es fundamental para la satisfacción y el bienestar de la población. Entre las limitaciones para alcanzar un buen estado de salud se encuentran: la limitación al acceso a medicamentos de calidad, dificultades en el acceso a profesionales sanitarios capacitados y a la atención médica, costes inabordables a la atención sanitaria y baja cualificación de los profesionales sanitarios.

Los farmacéuticos son profesionales sanitarios específicamente capacitados e instruidos, para que gestionen la dispensación de medicamentos a los usuarios y realicen las tareas adecuadas para garantizar la seguridad y el uso eficaz de los medicamentos (FIP, 2012).

La experiencia y conocimientos adquiridos por los farmacéuticos hospitalarios en la implantación y desarrollo de la Farmacia Clínica puede y debe ser de gran ayuda para impulsar la implantación de la Atención Farmacéutica en la comunidad. De acuerdo a el Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, la Atención Farmacéutica se define como “Práctica farmacéutica que implica la relación directa entre el Profesional Farmacéutico y el paciente, con el propósito de identificar, resolver y prevenir cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos, contribuyendo así, a su educación para la salud y fomentado el uso racional de los medicamentos, en beneficio de la salud del paciente y la población”. Es por esto que la Atención Farmacéutica 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).

Por lo tanto el objetivo general de las actividades de Farmacia Clínica es promover el uso correcto y adecuado de los medicamentos. Estas actividades tienen por objeto: maximizar el efecto clínico de medicamentos, es decir, utilizando el tratamiento más eficaz para cada tipo de paciente minimizando el riesgo de eventos adversos inducidos por el tratamiento, es decir, el seguimiento del curso de la terapia y el cumplimiento del paciente con la terapia, además de reducir al mínimo los gastos de los tratamientos farmacológicos de los pacientes. Para ello; la Farmacocinética Clínica como una ciencia de carácter multidisciplinar y de un gran interés sanitario, tiene como principal objetivo la posología individualizada y la optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima

incidencia de efectos adversos (Calvo, 2002) y con ello el Farmacéutico colabora en observar la respuesta farmacológica de un tratamiento, para evaluar si la terapia está siendo benéfica para el paciente o hay que hacer ajustes a la terapia. También predice el comportamiento de un fármaco en un individuo con ciertas características de riesgo y así proponer alternativas de tratamiento para corregir y prevenir resultados negativos asociados a la terapia farmacológica.

### **3.2 Responsabilidades del Profesional Farmacéutico en la Farmacia Clínica**

El profesional farmacéutico está capacitado en el área clínica para diversas actividades, entre las cuales destacan las siguientes:

- Dispensación activa
- Información a pacientes, médicos y enfermeras respecto a la importancia del uso racional de medicamentos.
- Monitoreo de fármacos y seguimiento farmacoterapéutico.
- Evaluación de pacientes con respecto a la utilidad de su terapia.
- Asistencia al paciente y educación sanitaria.

Para el desarrollo de estas actividades el farmacéutico debe de conocer la información médica y farmacéutica (es decir, el diagnóstico, los resultados de los análisis clínicos y los antecedentes patológicos personales) de cada paciente, por lo tanto, el farmacéutico necesita información basada en evidencia imparcial, integral, objetiva y actual sobre los tratamientos, medicamentos y otros productos sanitarios en uso (FIP,2012).

### **3.3 Fuentes de información en la práctica del farmacéutico**

El conocimiento de las fuentes de información biomédicas es uno de los pilares básicos para el ejercicio profesional y para correcto desarrollo de la investigación en el área. Desde que la revolución informática propició una explosión informativa, la vida media de los conocimientos biomédicos es cada vez más corta, y la gestión de la información generada se hace más complicada en un entorno de “infoxicación” (intoxicación por exceso de información). Debido a la constante renovación de la ciencia, la información queda obsoleta rápidamente, con el agravante de que las nuevas publicaciones no sustituyen a las anteriores, sino que conviven con ellas (Aleixandre-Benavent, 2011).

La medición de la calidad de los recursos en la web con información biomédica (revistas electrónicas, guías de práctica clínica, sitios web especializados, etc.) es un tema controvertido. Algunos autores manifiestan que cualquier medición es subjetiva, pues depende del tipo de información que se requiera en cada momento y de las características y los prejuicios particulares de quien la consume. No obstante, algunos autores sostienen que no todos los profesionales tienen el tiempo, la disposición y la inclinación para utilizar apropiadamente los recursos disponibles ni comprobar la actualidad y la validez de la información, por lo que sin la medición de la calidad es imposible hacer un buen uso de internet como fuente de conocimientos (Jímenez, 2008).

Sin embargo sólo el 35% de la información de Internet es reconocida por los organismos oficiales; por ello es importante siempre considerar los siguientes elementos:

- Indicadores de disponibilidad
- Autoridad
- Actualización
- Navegación
- Diseño (Gutierrez, 2011).

No todas las fuentes proporcionan el mismo tipo de información, sino que en algunas está más procesada o sintetizada que en otras, por lo que se pueden clasificar las fuentes de información biomédica a partir del modelo piramidal de las “5S” de Haynes por su vocablo en inglés (Studies, Syntheses, Synopses, Summaries y Systems), que organiza los recursos de información en 5 niveles de información más elaborada y resumida a menos elaborada y más extensa: Sistemas, Compendios, Sinopsis, Síntesis y Estudios (Ver imagen 1).

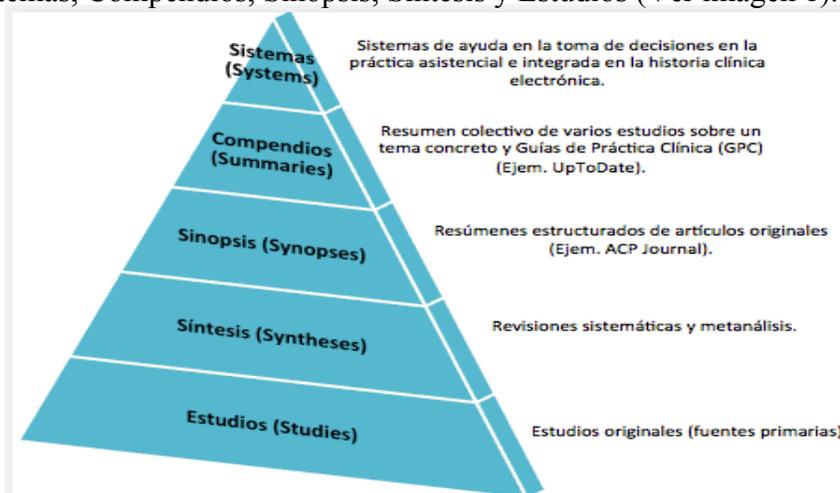


Imagen 1. Pirámide de las 5 “S” de Haynes (Infac, 2011).

Cada nivel contiene mayor volumen de información y su utilización es más compleja que el nivel inmediatamente superior, por lo que en el proceso de búsqueda se debería comenzar por el nivel superior, bajando de nivel progresivamente según las necesidades o disponibilidad (Infac, 2011).

### **3.3.1 Bases de Datos en la práctica del farmacéutico**

Por información de medicamentos entendemos el conjunto de conocimientos y técnicas que permiten la transmisión de conocimientos en materia de medicamentos con la finalidad de optimizar la terapéutica en interés del paciente y la sociedad. La información de medicamentos cada vez con más frecuencia es solicitada en base a la situación clínica de un paciente concreto y como parte integrada dentro de los programas de Atención Farmacéutica, de forma que el objetivo general de mejorar el cuidado del paciente y sus resultados en términos de salud, se convierte también en objetivo de esta actividad (Pla, 2002).

No obstante, para la formación profesional del Farmacéutico es necesario el acceso a recursos de información confiables y actualizados, para ello la Dirección General de Bibliotecas UNAM ofrece a la comunidad universitaria acceso a una gran variedad de recursos electrónicos, entre ellos bases de datos importantes para la investigación en ciencias de la salud.

A continuación se mencionan algunas de estas que pueden ser de utilidad para la formación profesional del farmacéutico:

#### **a) Journal Citation Report**

Una de las formas de medir la calidad de los recursos electrónicos obtenidos, es utilizar Journal Citation Report (JCR), ya que es una base de datos que sirve como herramienta objetiva y sistemática para evaluar de forma crítica las principales publicaciones del mundo, además que brinda información estadística basada en los datos de citas. Al recopilar las referencias citadas, la JCR web permite medir la influencia y el impacto de las investigaciones realizadas (a nivel de revistas y categorías) y muestra las relaciones entre las revistas que citan y las que son citadas. Los principales indicadores que ofrece son:

- Factor de impacto: ofrece una manera de evaluar o comparar la importancia de una revista en relación con otras del mismo campo.
- Índice de inmediatez: mide con qué frecuencia se citan los artículos de una revista en el mismo año.

### **b) Micromedex**

Micromedex es una base de datos norteamericana que contiene extensas monografías de medicamentos y otras sustancias relacionadas. Contiene información farmacológica actualizada relativa a posología, farmacocinética, contraindicaciones, efectos adversos, precauciones, indicaciones (tanto autorizadas como no autorizadas en EE.UU.), su lugar en terapéutica, etc. de forma exhaustiva y referenciada. (Infac, 2011).

De acuerdo con el catálogo de bases de datos de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM, MICROMEDEX provee el acceso a un vasto acervo sobre medicina clínica, se actualiza constantemente. Sus citas y referencias provienen de una gran diversidad de fuentes médicas, con la participación en el trabajo editorial de más de 100 profesionistas médicos de diversas especialidades, con especial énfasis en: farmacológica, fármacos para el uso de médicos, químicos y farmacéuticos, interacciones de un medicamento con otros fármacos, hierbas medicinales, alimentos, patologías, alcohol, tabaco y pruebas de laboratorio además de reacciones alérgicas previas, así como toxicología, educación para los pacientes, y enfermedades (DGB,UNAM, 2012).

### **c) Science Direct**

Science Direct es la plataforma de consulta de una base de datos de revistas y libros editados por Elsevier, considerado el mayor proveedor mundial de información científica, técnica y médica, y publica más de 2,000 revistas, así como libros y bases de datos secundarias. Entre las principales editoriales se encuentran: Academic Press, North Holland o Pergamon, entre otras. La colección contiene más de 9.5 millones de documentos en texto completo, de alta calidad científica en 2,500 revistas y más de 11,000 libros, que abarcan diferentes áreas temáticas, entre las cuales se destacan: medicina, biología, física, matemáticas, ingeniería civil, ingeniería química, ingeniería informática, medio ambiente, ciencia de los materiales, ciencias sociales, sociología, artes y humanidades, economía, agricultura. La base de datos anualmente incluye casi 0.5 millones de nuevos documentos. Comprende millones de artículos en una gran cantidad de archivos de información histórica antes de 1995 (DGB,UNAM, 2012).

### **3.3.2 Bases de Datos de libre acceso en la práctica del farmacéutico**

Existen otras bases de datos de libre acceso que son de gran utilidad para el farmacéutico, entre las cuales se mencionan las siguientes:

#### **a) Drugs.com**

Drugs.com es una base de datos muy popular, completa y actualizada que contiene monografías de medicamentos en línea de forma gratuita, con más de 24,000 descripciones de fármacos, productos naturales, medicamentos de uso humano y de uso veterinario, productos sanitarios y gran cantidad de servicios que engloban, entre otros temas, enfermedades, tratamientos, ensayos clínicos, interacciones, etc. También se ofrece información sobre las últimas noticias farmacéuticas. Este sitio web está avalado por Micromedex, Facts & Comparisons y Multum, y es uno de los mejores ejemplos de la utilidad de internet aplicada a la difusión de los conocimientos farmacéuticos.

#### **b) Vademecum.es**

Es una base de datos de acceso libre, aunque es necesario registrarse previamente para acceder a cualquier tipo de información incluida en el apartado de Vademecum Internacional. Como en su edición impresa, se puede acceder a todo tipo de información sobre cualquier medicamento autorizado en España, México y Chile, clasificado por su principio activo, actividad terapéutica, laboratorio que lo comercializa o por su clasificación farmacológica.

La base de datos de medicamentos ofrece una información eficaz e indispensable para la práctica clínica que incluye módulos de soporte a la decisión clínica.

### **3.4 Farmacocinética Clínica**

La Farmacocinética Clínica se entiende como el conjunto de actividades dirigidas a optimizar la farmacoterapia por medio del diseño de pautas posológicas individualizadas y la aplicación de principios farmacocinéticos para el monitoreo terapéutico (AAFH,2008).

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podría 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.

### 3.4.1 Funciones del farmacéutico en la Farmacocinética Clínica

La Farmacocinética Clínica es una disciplina con diversas funciones entre las cuales destacan:

#### **a) Diseño inicial de la posología**

Se puede realizar 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 perseguido, proceso patológico tratado y variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas del paciente (Calvo, 2002).

#### **b) Control o reajuste posológico (monitorización de las concentraciones de los fármacos)**

Con el objetivo de individualizar la terapia, es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente, se puede realizar la monitorización de las concentraciones de los fármacos y así 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, 2002).

#### **c) Detección de intoxicaciones medicamentosas y errores terapéuticos**

En base a criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas:

- Incumplimiento de tratamiento
- Genética alterada
- Errores de medicación
- Interacciones farmacológicas
- Intoxicaciones medicamentosas
- Enfermedades concomitantes

En la imagen 2. Podemos observar de manera resumida las funciones de la Farmacocinética Clínica

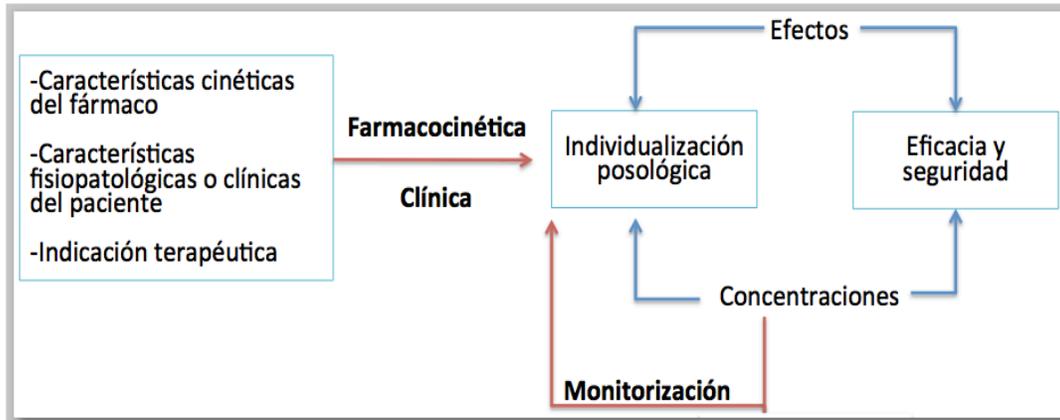


Imagen 2. Funciones de la Farmacocinética Clínica (Calvo,2002).

### 3.4.2 Factores que modifican la Farmacocinética

La farmacocinética se define como 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. Sin embargo diversos factores fisiológicos y patológicos pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas (Calvo, 2002).

#### 3.4.2.1 Factores fisiológicos que modifican la Farmacocinética

##### a) Edad

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos y los mecanismos de acción de los mismos, la síntesis enzimática y la producción y distribución de los receptores (Valsecchia- Malgor, 2000).

Por esta razón se muestran a continuación los tipos de pacientes más susceptibles a los cambios en la farmacocinética:

### ○ **Pediatría**

En la etapa perinatal suceden grandes cambios y necesidades adaptativas que condicionan las respuestas farmacocinéticas y de los receptores, cuyo desconocimiento ha llevado a numerosos fracasos terapéuticos. (Valsecchia- Malgor, 2000 ).

Durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad. En este periodo se produce un incremento del pH gástrico, lo que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se encuentra aumentado en los niños recién nacidos y en los neonatos. Los niños tienen, así mismo, reducida la secreción biliar lo que dificulta a absorción de sustancias liposolubles como la vitamina E. La absorción percutánea suele estar incrementada por una mayor permeabilidad, unida a un menor espesor de la piel.

Las alteraciones en los procesos de distribución afectan al conjunto de la población pediátrica, pero muy especialmente a los niños recién nacidos y prematuros. Estos cambios suelen relacionarse con los cambios en la composición corporal. Los niños recién nacidos presentan un incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular acompañado de una disminución en el agua intracelular. Esto supone un incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente los fármacos hidrosolubles y en niños prematuros. Por otra parte, los niños recién nacidos se caracterizan por una reducción del porcentaje de albúmina que, unido a una mayor presencia de sustancias desplazantes como la bilirrubina o los ácidos grasos libres, justifica una reducción en el porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con el consiguiente incremento en el volumen aparente de distribución. El incremento en la permeabilidad de las membranas en la población pediátrica contribuye también al incremento en el volumen aparente de distribución.

En relación con el metabolismo, los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto pero reducidos, incrementándose con la edad. Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico 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 al adulto. La excreción renal se encuentra también disminuida en los niños recién nacidos debido a la inmadurez en la filtración glomerular y en la secreción tubular. La filtración glomerular se encuentra notablemente reducida en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas, incrementándose proporcionalmente con la edad postconcepcional y alcanzando valores cercanos a los adultos a los 6 meses de edad. La

secreción tubular también se encuentra disminuida al nacer, incrementándose durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce aproximadamente a los 3 años de edad.

Los fármacos que se eliminan preferentemente a través del riñón como los antibióticos aminoglucósidos o la digoxina, experimentan una disminución de su depuración renal en niños recién nacidos y en neonatos en relación con los adultos (Calvo, 2002).

La consideración del niño, en especial el recién nacido como si fuera un adulto pequeño ha producido casos de severa iatrogenia medicamentosa : kernicterus (por sulfas), síndrome gris del recién nacido (cloramfenicol), sorderas (por aminoglucósidos) (Valsecia- Malgor, 2000).

#### ○ Geriatria

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento, alterando la respuesta a los fármacos prescritos.

En el proceso de absorción de los fármacos puede modificarse con la edad, de acuerdo con los siguientes fenómenos:

- La secreción basal, la acidez y la máxima secreción de jugo gástrico disminuyen con la edad. Con frecuencia existe hipotrofia o atrofia de la mucosa gástrica. Como consecuencia el pH del contenido gástrico aumenta y ello dificulta la absorción de ácidos débiles y la solubilidad de otros fármacos. Un pH más alcalino acelera el tiempo de vaciamiento gástrico dificultando la absorción de los ácidos débiles e incrementando la absorción de bases débiles ya que llegan más rápidamente al intestino delgado donde se absorben.
- Fármacos que modifican la motilidad gastrointestinal como los opiáceos, los anticolinérgicos o los antidepresivos tricíclicos, dificultan la absorción en una forma más importante en ancianos que en los jóvenes.
- La absorción de calcio, hierro, tiamina, vitamina B12 disminuyen con la edad, coincidiendo con la disminución de la actividad de los procesos de transporte activo.
- Biodisponibilidad: La lidocaína, propranolol o labetalol que poseen un alto índice de metabolización, ya que presentan el efecto del primer paso por el hígado, exhiben una mayor biodisponibilidad en ancianos que en jóvenes, debido a la relativa insuficiencia hepática (Valsecia-Malgor,2000).

Por lo que respecta a la distribución, dos puntos merecen ser mencionados:

- Las modificaciones de la composición corporal: 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 psicótrpos, se acumulan a nivel del tejido adiposo, y esto prolonga su acción.
- Fijación proteica plasmática.. 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 (Lacaille, 2005).

Los ancianos tienen también disminuida su función hepática y renal. Se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta una reducción del 40%. La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone un aumento en la variabilidad interindividual de la depuración hepática (Calvo, 2002).

#### **b) Peso**

Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresiones, etc. Por otra parte estos pacientes experimentan importantes alteraciones fisiológicas que producen alteraciones farmacocinéticas, especialmente a nivel de distribución, que obligan a realizar reajustes posológicos para muchos fármacos.

La obesidad supone un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua. Paralelamente estos individuos presentan un aumento en el tamaño de los órganos, en el gasto cardíaco y en el volumen total de sangre, en la filtración glomerular y en la actividad enzimática de los hepatocitos.

La distribución de los fármacos en pacientes obesos está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución de fármacos cuestiona la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución.

### **c) Embarazo**

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética. Estos cambios pueden condicionar la dosificación, no sólo en la madre sino también a nivel fetal. La información farmacocinética disponible durante el embarazo es limitada, debido a la dificultad de realizar estudios en esta población. Por otra parte, la farmacocinética puede variar significativamente entre el primer y el noveno mes de gestación. Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y en el porcentaje de tejido adiposo. También se produce un incremento del volumen plasmático y del agua corporal total. Paralelamente, se produce una reducción en el contenido de albúmina y un incremento en los ácidos grasos libres. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. Por otra parte, se produce un incremento en el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a un aumento de la depuración renal (Calvo, 2002)

### **d) Lactancia**

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 (Damase- Michel, 2004).

### **e) 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 variaciones 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,2002).

### 3.4.2.2 Factores patológicos que modifican la Farmacocinética

#### **a) Insuficiencia renal (IR)**

El riñón constituye un órgano fundamental, entre cuyas funciones está la de regular los fluidos corporales y el balance electrolítico, así como la eliminación de sustancias endógenas y exógenas como los fármacos.

La pérdida de la funcionalidad renal, o insuficiencia renal, se debe a causas diversas, entre las que se pueden citar patologías como la hipertensión, pielonefritis o diabetes mellitus, sustancias nefrotóxicas como algunos fármacos, hipovolemia o ciertas reacciones de hipersensibilidad con base inmunológica (Calvo,2002).

La insuficiencia renal altera la absorción de algunos fármacos, reduciendo y aumentando su biodisponibilidad.

La uremia presente en la IR altera la absorción de determinados fármacos. Así, la acidez del estómago en pacientes urémicos puede estar aumentada. La disolución de muchos fármacos necesita un medio ácido y, por consiguiente, su absorción puede ser incompleta y más lenta cuando aumenta el pH del estómago. Además, situaciones como la deshidratación o la hipopotasemia que pueden darse en la insuficiencia renal, altera la perfusión tisular y la motilidad intestinal y por tanto la absorción de determinados fármacos.

Por otra parte, el riñón interviene en la síntesis de vitamina D. Por este motivo en estos pacientes la absorción de calcio se ve disminuida.

En el proceso de distribución los fármacos que se unen fuertemente a proteínas o que son hidrosolubles tienden a permanecer en el líquido extracelular y, en consecuencia, su volumen de distribución es bajo. En cambio, los fármacos liposolubles penetran bien en los tejidos y los volúmenes de distribución son elevados.

El metabolismo hepático de los fármacos no se ve muy alterado en los pacientes urémicos. Generalmente, se asume que la insuficiencia renal solo afecta la depuración de los fármacos que se eliminan por vía renal. Sin embargo, existen datos que demuestran cierta influencia de la insuficiencia renal en la depuración de los fármacos que se eliminan preferentemente por metabolismo hepático. Esto se ha achacado a la reducción de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas y a la disminución de la actividad enzimática hepática total, que ha sido observada en animales con insuficiencia renal.

La excreción renal de un fármaco (o sus metabolitos) es una función que incluye tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

Todos ellos se modifican en la IR de manera proporcional a su gravedad. Habitualmente la vida media ( $t_{1/2}$ : tiempo en que la concentración en sangre del fármaco se reduce a la mitad una vez finalizada la absorción) del fármaco aumenta lentamente conforme disminuye el aclaramiento de creatinina hasta 30 ml/min (Sola, 2011).

#### **b) Insuficiencia Hepática**

Los tipos de enfermedad hepática son diferentes en su fisiopatología y en cómo afectan al metabolismo de los fármacos. Además, este efecto va a depender de la gravedad de la enfermedad, y probablemente de manera no muy lineal dada la gran reserva funcional del hígado. Por ello, la influencia de las enfermedades hepáticas sobre la farmacocinética es compleja. La extensión de la afectación del hígado varía con el tipo de patología y de unos pacientes a otros y puede afectar a la masa hepática, a las funciones biosintéticas y biotransformadoras, al flujo sanguíneo hepático y a las concentraciones de albúmina y bilirrubina, factores todos ellos que influyen en la farmacocinética de los fármacos metabolizados.

El hígado constituye una primera barrera detoxificante en el paso de fármacos a la circulación sistémica, ejerciendo lo que conocemos como efecto de primer paso para un número importante de fármacos, especialmente aquéllos con una alta extracción. Por ello, en casos de insuficiencia hepática crónica, cuando la capacidad funcional del sistema P450 está disminuida, se producirá un incremento de la biodisponibilidad. Ésta se puede ver incrementada de manera notable, por la presencia de derivaciones portosistémicas que evitan el paso del flujo portal por el hígado. Algunos fármacos que presentan un aumento muy

importante de la biodisponibilidad son lidocaína, meperidina, propranolol, labetalol o verapamilo.

Para el proceso de distribución los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar importante hipoalbuminemia y/o ascitis. El volumen de distribución en estos casos, especialmente de los fármacos muy unidos a proteínas (>90%) puede aumentar de manera importante, lo que conlleva a un incremento de la vida media del fármaco, el tiempo para alcanzar el equilibrio estacionario y, por tanto, la posible acumulación del fármaco. Igualmente, en casos de hiperbilirrubinemia puede existir desplazamiento de la unión a proteínas, pudiendo tener especial relevancia clínica en fármacos con alta unión a proteínas y cuando la capacidad metabólica es baja, lo cual es frecuente en pacientes con hiperbilirrubinemia y enfermedad hepática crónica.

En el proceso de metabolismo los fármacos que se eliminan previo metabolismo hepático se pueden clasificar en dos grupos: fármacos con alta y baja tasa de extracción hepática. El aclaramiento de fármacos con alta tasa de extracción hepática (mayor de 0,5-0,7) se verá más afectado por cambios en el flujo hepático que por los otros determinantes de la eliminación hepática (capacidad biotransformadora y fracción del fármaco ligado a proteínas plasmáticas). Por tanto, en las hepatopatías crónicas al disminuir el flujo hepático, el aclaramiento suele reducirse.

Además, al disminuir el efecto de primer paso, la biodisponibilidad por vía oral puede aumentar significativamente.

Las variaciones que producen las modificaciones de la función hepática sobre los fármacos con baja tasa de extracción hepática son menos predecibles. Dependen menos de las alteraciones en el flujo hepático y más de la fracción del fármaco unido a proteínas plasmáticas (cuando esta fracción es alta) y de los procesos metabólicos.

La alteración de la eliminación renal, en el marco de la enfermedad hepática crónica, se manifiesta más claramente cuando se presenta el síndrome hepato-renal, caracterizado por una disminución del flujo renal y la filtración glomerular.

En esta situación, la eliminación de fármacos se ve disminuida y si el fármaco utiliza ambas vías (hepática y renal), la disminución del aclaramiento puede estar doblemente comprometida en relación a la situación normal o de compromiso de sólo una de las vías de eliminación.

Algunos fármacos se excretan de forma activa por vía biliar o bien sufren fenómenos de recirculación entero-hepática. En aquellos casos en los que en la enfermedad hepática existe una colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, dependiendo de la proporción del fármaco que se excreta por bilis. En este caso, se encuentran fármacos que se excretan de manera muy importante por bilis como rifampicina, ácido fusídico, doxorubicina o vincristina, en los que es preciso un ajuste de dosis. En los casos en que el fármaco se elimina también por vía renal, es poco probable que se precise ajuste de dosis excepto que la función renal esté comprometida (Sola, 2011).

### **3.5 Seguimiento Farmacoterapéutico**

El Seguimiento farmacoterapéutico (SFT), es 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 Problemas Relacionados con la Medicación (PRM). Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continua, 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 ( Secretaría de Salud, 2010)

El procedimiento para realizar SFT consta de las siguientes fases:

- 1.- Identificación del paciente con problemas relacionados a su medicación
- 2.- Estado de situación
- 3.- Fase de estudio
- 4.- Fase de evaluación
- 5.- Fase de intervención
- 6.- Resultado de la intervención
- 7.- Nuevo estado de situación

Para la realización de del SFT existen diferentes métodos que permiten realizarlos, entre ellos se encuentran el método Dáder, el método Iaser, el método seleccionado, dependerá del criterio de cada profesional farmacéutico, sin embargo el objetivo es el mismo; detectar, prevenir y resolver problemas relacionados con la medicación del paciente.

### 3.6 Monitorización de fármacos y Seguimiento Farmacocinético

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.

El seguimiento farmacocinético permite la monitorización de fármacos, se considera una intervención individualizada que tiene como objetivo conseguir la mejor relación beneficio/riesgo en el contexto clínico del paciente y las circunstancias que lo rodean (Calvo, 2002). En esta monitorización, se recomienda incluir a los pacientes neonatos, pediátricos, ancianos, críticos, con infecciones severas y/o crónicas, trasplantados, con insuficiencia renal y/o hepática y/o cardíaca y a aquellos con patologías o estados fisiopatológicos que puedan alterar los parámetros farmacocinéticos de numerosos fármacos.

La determinación de las concentraciones de fármacos (monitoreo terapéutico) se puede realizar en fluidos biológicos (normalmente plasmáticos, séricos o sanguíneos, aunque también podrá tratarse de líquido cefalorraquídeo, semen, saliva, esputo u otros), para estimar los parámetros farmacocinéticos del mismo en el paciente. Estos serán la base para el cálculo de los esquemas de dosificación, aunque no los únicos parámetros a tenerse en cuenta en donde también se incluirán otros datos del paciente tales como demográficos, farmacoterapéuticos, fisiopatológicos, clínicos y bioquímicos de relevancia (AAFH,2008).

Por lo tanto 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.

#### 3.6.1 Marcadores de funcionalidad renal y hepática

Los marcadores de funcionalidad renal y hepática que pueden ser útiles para estimar las concentraciones séricas de algún fármaco en cuestión al realizar seguimiento farmacocinético.

A continuación se describen las pruebas de funcionalidad renal y hepática:

#### 3.6.2 Hepatotoxicidad y pruebas de función hepática

##### a) Hepatotoxicidad

El hígado es un órgano que se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabopatías, procesos autoinmunes y

distintos defectos genéticos. En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba. La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. La hepatotoxicidad intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. Mientras algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. Otros ejemplos de hepatotoxicidad intrínseca son los producidos por el ácido acetilsalicílico, la intoxicación por setas (*amanita phalloides*) y las alteraciones hepáticas producidas por productos industriales como el tetracloruro de carbono. La hepatotoxicidad idiosincrásica, en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica (Umaprasanna, 2005).

Las reacciones adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye, al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- 1) Aumento de alanino aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad
- 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad.
- 3) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad. (Tejada, 2010).

De acuerdo al tipo de lesión hepática que se produzca después del efecto tóxico de los medicamentos, se clasifican de la siguiente manera:

- **Lesiones hepáticas agudas**

La lesión colestásica se manifiesta por un incremento aislado de Fosfatasa Alcalina (FA) mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre Alanina

aminotransferasa/ Fosfatasa Alcalina (ALT/FA) menor de 2. Dicho tipo de lesión puede ser de dos tipos:

I) Colestasis blanda, pura o canalicular (“bland cholestasis”):

Este tipo de lesión es poco frecuente y se caracteriza por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o mínimamente alteradas en ausencia de signos de hipersensibilidad. La biopsia hepática muestra colestasis hepatocitaria y canálculos biliares dilatados con trombos de bilis, pero sin evidencia de necrosis o inflamación. El pronóstico de este tipo de lesión es bueno, ya que la recuperación es completa y sin secuelas. Los medicamentos asociados a esta clase de alteraciones son los esteroides sexuales, la citarabina y la azatioprina.

II) Hepatitis aguda colestásica o variedad hepatocanalicular:

Se manifiesta clínicamente por un cuadro de dolor a nivel del hipocondrio derecho que puede simular una patología de la vía biliar extrahepática, acompañándose frecuentemente de manifestaciones de hipersensibilidad. La evolución natural de este cuadro es la resolución espontánea a los 3 meses de la suspensión del fármaco, aunque ocasionalmente puede cronificarse debido a la destrucción de los conductillos biliares, conocido como ductopenia o síndrome de la desaparición de conductos biliares (“vanishing bile duct syndrome”). Entre los fármacos que han sido involucrados con este tipo de lesión los más destacados son la amoxicilina-clavulánico, los antibióticos macrólidos y las fenotiazinas.

La lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Las manifestaciones clínico-patológicas incluyen datos tanto de lesión hepatocelular como colestásica e incluye también en este grupo las lesiones granulomatosas. Se asocia frecuentemente a síntomas de hipersensibilidad y el pronóstico es generalmente bueno (Tejada, 2010)

○ **Lesiones hepáticas crónicas**

Estas lesiones se definen como crónicas cuando las anormalidades bioquímicas persisten más allá de tres meses.

La mayoría de las reacciones hepatotóxicas cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que se descubren habitualmente mediante la aparición de una elevación de los niveles de transaminasas (ALT y AST) o de las enzimas de colestasis (GGT y FA) en la analítica sanguínea. Los síntomas más frecuentes, cuando aparecen, son la astenia, la

hiporexia, el malestar general, molestias a nivel del hipocondrio derecho y la ictericia. Otros síntomas y signos como la fiebre, el exantema cutáneo y la eosinofilia en sangre periférica son datos sugestivos de inmunoalergia que aparecen en un 20-25% e los casos de hepatotoxicidad . El incremento bioquímico aislado de la enzima hepática gammaglutamil transpeptidasa es la reacción hepática a fármacos más frecuente y traduce un fenómeno de “inducción enzimática microsomal” sin repercusión patológica. Este hallazgo es especialmente común con la medicación antiepiléptica (difenilhidantoína y fenobarbital), pero muchos otros fármacos como la rifampicina y las benzodiazepinas pueden también causarla. En cambio, el aumento de transaminasas se produce por muerte de los hepatocitos y es una medida semicuantitativa sensible de lesión hepática.

Hay ocasiones en las que la elevación de enzimas hepáticas no sólo no se acompaña de patología hepática significativa sino que puede disminuir o incluso normalizarse, a pesar de la continuación del tratamiento responsable del mismo, debido a la adaptación y tolerancia que desarrolla el tejido hepático. Ejemplos característicos de lo previamente expuesto son la isoniazida y la tacrina.

Tal y como indicó en 1978 H. Zimmerman y se ha confirmado en estudios posteriores, la lesión hepatocelular asociada a ictericia presenta una mayor mortalidad, del 10 al 50% dependiendo del fármaco culpable de la lesión, por lo que la combinación de un aumento significativo del nivel de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, acompañado de ictericia con una bilirrubina mayor de 2-3 mg/dl o mayor de dos veces el límite superior de la normalidad, es indicativo de una mayor riesgo de desarrollar una lesión hepática severa (Tejada, 2010).

### **b)Pruebas de función hepática**

Las pruebas de función hepática son útiles en la evaluación y el tratamiento de las hepatopatías. Proporcionan un método no invasivo de detección de la existencia de disfunción hepática. Además, el patrón de anomalías ayuda a reconocer el tipo general de trastorno hepático, asimismo, ayudan a determinar la gravedad de la disfunción hepática y evaluar la respuesta a la terapia.

En general, existen tres grupos diferentes de pruebas de función hepática:

- I. Pruebas que detectan lesión de los hepatocitos (pruebas de lesión hepática)
- II. Pruebas de capacidad biosintética del hígado.

III. Pruebas que detectan la inflamación crónica del hígado, la alteración de la regulación inmunitaria y las hepatitis víricas (Umaprasanna, 2005).

A continuación se describen cada una de las pruebas de disfunción hepática:

○ **I. Pruebas que detectan lesión de los hepatocitos:**

**Transaminasas:**

Las transaminasas séricas son indicadores sensibles de lesión hepática y los más utilizados de disfunción del hepatocito; la alanina aminotransferasa (ALT, conocida también como transaminasa glutámico-pirúvica sérica o SGPT) y la aspartato aminotransferasa (AST, conocida también como transaminasa glutámico-oxalacética sérica o SGOT). Estas enzimas catalizan la transferencia de los grupos alfa-amino de la alanina y el ácido aspártico respectivamente, al grupo alfa-ceto del ácido cetoglutarico. Ambas requieren como cofactor el 5'-fosfato de piridoxal. En los tejidos, la ALT se encuentra en el citosol, mientras que la AST está en el citosol y en las mitocondrias. Ambas aminotransferasas están presentes normalmente en el suero en bajas concentraciones (menos de 30 a 40 UI/l). La aspartato aminotransferasa se encuentra en: hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. La alanina aminotransferasa está presente en su mayor concentración en el hígado y es una prueba más sensible y específica del daño hepatocelular agudo. La aspartato aminotransferasa se elimina más rápidamente que la ALT. La mayoría de las transaminasas se eliminan por el sistema reticuloendotelial. Ni la ALT ni la AST tienen isoenzimas específicas de tejido. Las transaminasas están elevadas en todos los tipos de hepatitis aguda y crónica, la cirrosis, la mononucleosis infecciosa, la insuficiencia cardíaca, las neoplasias y la hepatopatía alcohólica. Los mayores aumentos ocurren en trastornos asociados con lesión hepatocelular extensa (ejemplo: lesiones producidas por infecciones víricas y fármacos), insuficiencia cardíaca aguda y tras la exposición a hepatotoxinas como el tetracloruro de carbono. Las elevaciones de las transaminasas pueden anunciar una hepatitis vírica aguda y la elevación de la bilirrubina sérica puede retrasarse hasta una semana. Los fármacos, como el ácido paraaminosalicílico y la eritromicina, además de la cetoacidosis diabética y de las dietas con alto contenido en sucrosa, pueden dar lugar a valores falsamente elevados de transaminasas.

La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada

en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de 5. Los síntomas suelen ser inespecíficos, simulando generalmente una hepatitis viral aguda. Es la forma de hepatotoxicidad más frecuente y puede ser debida tanto a un mecanismo intrínseco (paracetamol), como idiosincrásico.

### **Fosfatasa alcalina (FA):**

La fosfatasa alcalina (FA) comprende un grupo de enzimas presentes en una amplia variedad de tejidos que incluyen: hígado, hueso, intestino, riñón, placenta, leucocitos y diversas neoplasias. La fosfatasa alcalina cataliza la hidrólisis de un gran número de ésteres orgánicos de fosfato, óptimamente con un pH alcalino, y mediante esta reacción se generan fosfatos inorgánicos y radical orgánico. Tiende a aumentar en tejidos que experimentan un estímulo metabólico, de ahí el aumento en fosfatasa alcalina durante la adolescencia y el embarazo. El hígado y el hueso son las mayores fuentes de fosfatasa alcalina sérica. Los individuos con grupos sanguíneos O y B pueden tener un valor significativo de fosfatasa alcalina sérica derivada del intestino delgado, particularmente después de ingerir comida grasa, lo que fundamenta su obtención en ayunas. La FA hepática está presente en la zona apical de la membrana plasmática hepatocitaria y en la zona luminal del epitelio del conducto biliar. Los aumentos de FA en las hepatopatías proceden de la síntesis aumentada y del incremento de su liberación al suero más que de una secreción biliar deteriorada. Dado que las elevaciones séricas de FA requieren la síntesis de nueva enzima, la FA puede no estar elevada en las siguientes 24 a 48 horas de la obstrucción biliar aguda. Además, dado que la semivida de la FA sérica es aproximadamente de una semana, el valor sérico puede permanecer elevado durante semanas tras la resolución de la obstrucción biliar. Los valores de FA de hasta tres veces por encima de lo normal son relativamente inespecíficos y ocurren en diferentes hepatopatías. Sin embargo, se observan elevaciones notables de la FA sérica en la obstrucción biliar intra y extrahepática y en las hepatopatías infiltrativas.

### **Gammaglutamil transpeptidasa**

La gammaglutamil transpeptidasa se encuentra en muchos tejidos que incluyen: hígado, riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón y cerebro. No se encuentra en cantidades apreciables en el hueso, y por eso es útil para confirmar el origen hepático de una FA elevada. La gammaglutamil transpeptidasa es una enzima microsomal y, como tal, es inducible por el alcohol y varios fármacos como la warfarina y los anticonvulsivantes (Umbrasanna, 2005).

## **Bilirrubina**

La bilirrubina presente normalmente en el suero representa un equilibrio entre el aporte por la producción y la eliminación hepática del pigmento. Las causas de hiperbilirrubinemia incluyen la producción excesiva de bilirrubina, la captación, la conjugación o la excreción alteradas de la bilirrubina, y la secreción de los hepatocitos o conductos biliares dañados. La mayor utilidad del fraccionamiento de la bilirrubina sérica total en las fracciones no conjugada y de reacción directa reside en la detección de afecciones caracterizadas por hiperbilirrubinemia no conjugada. Se requiere este diagnóstico cuando la bilirrubina indirecta está por encima de 1,2 mg/dl y la fracción directa es menor del 20% de la bilirrubina sérica total. Cuando la bilirrubina sérica está mínimamente elevada, es difícil distinguir la naturaleza de su elevación por la falta de seguridad de la reacción diazo. La bilirrubina sérica total no es un indicador sensible de la disfunción hepática y puede reflejar, no siempre con seguridad, el grado del daño hepático. En una situación de estabilidad, la bilirrubina sérica habitualmente refleja la intensidad de la ictericia y el aumento en el pigmento biliar total corporal. El grado de elevación de la bilirrubina sérica total no especifica la causa de ictericia en un paciente concreto (Umaprasanna, 2005).

### **○ II. Pruebas de capacidad biosintética del hígado.**

El tiempo de protrombina y la albúmina sérica son las pruebas de la capacidad biosintética hepática más frecuentemente utilizadas.

## **Tiempo de protrombina**

Mide la actividad de varios factores de la coagulación implicados en la vía extrínseca de la coagulación, incluyendo los factores I, II, V, VII y X. Las causas de un tiempo elevado de protrombina incluyen el déficit en vitamina K, el uso de warfarina, la coagulación intravascular diseminada y la hepatopatía. Los valores del factor VIII están bajos en la coagulación intravascular diseminada, pero están normales en la hepatopatía.

## **Albúmina sérica**

Es una proteína que se sintetiza exclusivamente en el hígado. Cada día se sintetizan y se secretan por los hepatocitos aproximadamente 10 g de albúmina. Con la lesión hepatocelular progresiva, la capacidad de síntesis hepática disminuye y descienden los valores de albúmina.

Como la semivida de la albúmina sérica es aproximadamente de 20 días, su determinación es menos útil que el tiempo de protrombina en la insuficiencia hepática aguda. El abuso intenso de alcohol y la inflamación crónica inhiben la síntesis de albúmina.

○ **III. Pruebas que detectan la inflamación crónica del hígado, la alteración de la regulación inmunitaria y las hepatitis víricas:**

Las inmunoglobulinas séricas se producen por la estimulación de linfocitos B y están elevadas en la hepatopatía crónica. La elevación de inmunoglobulinas en la hepatopatía crónica se debe a la función deteriorada de las células reticuloendoteliales de los sinusoides o al cortocircuito de la sangre venosa portal que evita el hígado. Se hallan incrementos marcados en las inmunoglobulinas séricas en la hepatitis autoinmunitaria. Se encuentran aumentos policlonales difusos de las inmunoglobulinas G y M en la mayoría de los tipos de cirrosis y son inespecíficos. Los aumentos en inmunoglobulina A se ven en la cirrosis alcohólica, y de inmunoglobulina M en la cirrosis biliar primaria. La hipergammaglobulinemia, con o sin hipoalbuminemia, no es específica de hepatopatía y puede encontrarse en otras enfermedades inflamatorias crónicas y en procesos malignos (Umaprasanna, 2005).

### 3.6.3 Nefrotoxicidad y pruebas de función renal

#### a) Nefrotoxicidad

El riñón es el responsable del mantenimiento del equilibrio hidrosalino normal, la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas, entre ellas los fármacos.

La nefrotoxicidad se define como la afectación renal por tóxicos, se caracteriza por alteraciones funcionales (insuficiencia renal aguda) o estructurales (tubular aguda). Pueden ser productos químicos o biológicos, que actúan de forma directa o a través de sus metabolitos, y que pueden ser ingeridos, inhalados, inyectados o producidos por el propio organismo.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados por el riñón, el deterioro de la función renal determina cambios importantes en la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos fármacos (Sola,2011).

Los fármacos pueden causar fracaso renal agudo o crónico a través de diversos mecanismos, que incluyen alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, toxicidad de células tubulares, nefropatía por cristales, mioglobinuria, microangiopatía trombótica o inflamación.

En general, a través de estos mecanismos patogénicos, se van a producir dos lesiones fundamentales a nivel renal:

- **Necrosis tubular aguda (NTA)**

Si el daño de la célula tubular se produce por isquemia (disminución de la perfusión a través de los capilares peritubulares), o tóxica por daño directo del fármaco, o indirecta a través de la producción de cristaluria o mioglobinuria. Se han detectado algunos factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de toxicidad como es la hipotensión, una nefropatía preexistente, una hepatopatía asociada (disminuye el metabolismo del fármaco), un tratamiento prolongado o dosis elevada del fármaco, edad avanzada o un tratamiento concomitante con otros fármacos que son nefrotóxicos.

- **Nefritis intersticial**

Puede ser aguda como la nefritis intersticial inmunoalérgica (NIIA) o crónica (NIC). En este caso, el mecanismo por el cual se daña la célula tubular es inflamatorio/alérgico, y no existen factores de riesgo predisponentes. Sin embargo, en ocasiones, los fármacos pueden producir una toxicidad directa sobre los podocitos, dando lugar a podocitopatías como la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) o la enfermedad de cambios mínimos (ECM), o una toxicidad indirecta del glomérulo a través de la formación de inmunocomplejos que se depositan en la membrana basal glomerular, dando lugar a glomerulopatías como la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o la glomerulonefritis membranosa (GNM).

## **b) Pruebas de función renal**

Para llegar al diagnóstico de la toxicidad farmacológica, además de realizar una historia clínica completa y detallada, será necesario disponer de una serie de pruebas complementarias diagnósticas que se muestran a continuación.

- **Hematología**

En las formas agudas de enfermedad renal se puede observar un deterioro agudo de la función con un grado de severidad variable. En las primeras publicaciones sobre la nefritis intersticial inmunoalérgica (NIIA) se hizo hincapié en la importancia en el diagnóstico de la tríada clásica

de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia. Sin embargo, sólo una minoría de los pacientes (menos de 10-15%) presenta estas tres características juntas. Los hallazgos clínicos específicos de la NIIA están relacionados con una reacción de tipo alérgico y podemos encontrar fiebre de bajo grado en el 36% de los casos y una erupción cutánea maculopapular en el 22%. Un hallazgo que puede ayudarnos a este diagnóstico es la presencia de eosinofilia (más de 500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>) puede ocurrir hasta en un 35% de los pacientes y se considera como una expresión más de esta reacción de tipo alérgico. La MAT se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y un fracaso renal agudo. Los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), los niveles indetectables de haptoglobina y la presencia de esquistocitos confirman la presencia de la hemólisis intravascular.

La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y un fracaso renal agudo. Los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), los niveles indetectables de haptoglobina y la presencia de esquistocitos confirman la presencia de la hemólisis intravascular.

○ **Determinación de proteínas séricas**

La proteinuria se ha definido como el exceso de excreción de proteínas en la orina, por lo común más de 150 a 160 mg/24 h en adultos. Por lo regular la proteinuria se acompaña de otras anormalidades clínicas como incremento de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina sérica, sedimento urinario anormal o manifestaciones clínicas como fiebre, erupciones o vasculitis (McPhee,2012).

Existen cuatro razones principales para el desarrollo de proteinuria que se observan en la tabla1:

Tabla 1. Causas de proteinuria

<b>Tipo de Proteinuria</b>	<b>Causa</b>
<b>Proteinuria funcional</b>	Es un proceso benigno derivado de factores causantes de tensión, como enfermedad aguda, ejercicio y “proteinuria ortostática”. Esta última, habitualmente encontrada en personas menores de 30 años de edad.
<b>Proteinuria por sobrecarga</b>	Puede ser consecuencia de la producción excesiva de proteínas plasmáticas filtrables circulantes (gammapatías monoclonales), como las proteínas de Bence Jones relacionadas con el mieloma múltiple.. Otros ejemplos de proteinuria por sobrecarga incluyen la

	mioglobinuria en la rabdomiólisis y la hemoglobinuria en la hemólisis.
<b>Proteinuria glomerular</b>	Se debe al adelgazamiento de los procesos digitiformes de las células epiteliales y alteración de la permeabilidad glomerular, con aumento de la fracción de filtración de las proteínas plasmáticas normales. Las enfermedades glomerulares se acompañan de cierto grado de proteinuria.
<b>Proteinuria tubular</b>	Es resultado de la reabsorción defectuosa en el túbulo proximal de las proteínas filtradas de manera normal, como la microglobulina $\beta_2$ y las cadenas ligeras de inmunoglobulina. Las causas incluyen necrosis tubular aguda, lesión tóxica (plomo, aminoglucósidos), nefritis intersticial inducida por fármacos y padecimientos metabólicos hereditarios (enfermedad de Wilson y síndrome de Fanconi).

○ **Tasa de filtración glomerular**

La excreción renal de los fármacos y sus metabolitos suele realizarse por filtración glomerular y mediante transportadores farmacoespecífico. Si un fármaco o sus metabolitos se excretan en su mayor parte por los riñones, y las concentraciones plasmáticas altas se asocian a efectos secundarios, deberá reducirse la dosificación en las personas con disfunción renal, para evitar la aparición de efectos tóxicos. En la uremia puede alterarse la unión a proteínas de algunos fármacos (como la difenilhidantoína), por lo que podría convenir medir la concentración de fármaco libre.

La filtración glomerular (GFR, glomerular filtration rate), constituye un índice útil de la función renal a nivel del glomérulo; sin embargo, los sujetos con nefropatías pueden tener la filtración en nivel normal o mayor, por hiperfiltración en el glomérulo o enfermedad en un segmento diferente de la nefrona, en plano intersticial, o en vasos que riegan el riñón. La filtración glomerular mide el volumen de plasma ultrafiltrado a través de los capilares glomerulares, y guarda relación con la capacidad de los riñones para filtrar líquidos y sustancias diversas. La GFR diaria en personas normales es variable, con un intervalo de 150 a 250 L/24 h o 100 a 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; puede medirse en forma indirecta mediante la cuantificación de la depuración renal de sustancias en el plasma que no se unen con proteínas plasmáticas, que se filtra con libertad a través del glomérulo y que no se

secretan ni se reabsorben en los túbulos renales. La fórmula utilizada para conocer la depuración renal de una sustancia es

$$C = \frac{U * V}{P}$$

donde C es la depuración, U y P son las concentraciones urinaria y plasmática de la sustancia (mg/100 ml) y V es la velocidad de flujo urinario (ml/min). En la práctica clínica, la velocidad de depuración de la creatinina endógena, la depuración de creatinina, es una manera para calcular la GFR (McPhee,2012).

#### ○ **Determinación de creatinina**

La creatinina es un producto del metabolismo muscular que se sintetiza a una velocidad relativamente constante y se elimina por excreción renal. Se filtra de manera libre en el glomérulo y no se reabsorbe en los túbulos renales en condición estable. Cuando la función renal es estable, la producción y la excreción de creatinina son iguales; por lo tanto sus concentraciones plasmáticas permanecen constantes. Sin embargo, no es un indicador perfecto de la GFR por las razones siguientes:

1) Por lo regular, una pequeña cantidad se elimina por secreción tubular y la fracción secretada aumenta en forma progresiva a medida que disminuye la GFR.

2) En caso de insuficiencia renal grave, los microorganismos intestinales degradan la creatinina.

3) El consumo de carne y la masa muscular de un individuo afectan las concentraciones plasmáticas basales de creatinina.

4) Algunos fármacos de uso frecuente, como ácido acetilsalicílico, cimetidina, probenecid y trimetoprim, reducen la secreción tubular de creatinina, lo que incrementa su concentración plasmática e indica de forma equivocada disfunción renal, y

5) La exactitud de la medición exige que la concentración plasmática de creatinina sea estable durante 24 h, por lo que durante el desarrollo y la recuperación de la insuficiencia renal aguda la depuración de creatinina tiene un valor cuestionable.

Para calcular la depuración de creatinina se recolecta la orina de 24 h y ese mismo día se mide la concentración plasmática de creatinina. La recolección incompleta o prolongada es fuente

común de error. Una manera de medir la integridad de la recolección consiste en calcular la excreción de creatinina en 24 h; la cantidad debe ser constante:

$$U_{cr} \times V = 15 \text{ a } 20 \text{ mg/kg para mujeres jóvenes sanas}$$

$$U_{cr} \times V = 20 \text{ a } 25 \text{ mg/kg para varones jóvenes sanos}$$

Donde  $U_{cr}$  se refiere a la concentración urinaria de creatinina (mg/100 ml) y  $V$  es la velocidad de flujo urinario (ml/min). La depuración de creatinina ( $Cl_{cr}$ ) es cercana a 100 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en mujeres jóvenes sanas y 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en varones jóvenes sanos. La depuración de creatinina disminuye un promedio de 0.8 ml/min por año después de los 40 años de edad como parte del proceso de envejecimiento.

En las nefropatías no terminales, los cambios de la eliminación renal de fármacos suelen ser proporcionales a los de la depuración de creatinina, que puede medirse de manera directa o estimarse a partir de la creatinina sérica. Esta estimación, si se sabe la cantidad de fármaco que se excreta normalmente por los riñones y la que se excreta por mecanismos extrarrenales, permite calcular los ajustes de dosis necesarios. En la práctica, casi todas las decisiones de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal utilizan los ajustes de la dosis o de los intervalos de dosificación que recomiendan las publicaciones con base en la gravedad de la disfunción renal, que se mide con la depuración de creatinina. Cualquier modificación de la dosis realizada de esta manera supone una primera aproximación y debe respaldarse después con las concentraciones plasmáticas y la observación clínica, para optimizar aún más el tratamiento de cada paciente (McPhee, 2012).

Para calcular la depuración de creatinina puede utilizarse la fórmula de Cockcroft y Gault, que incorpora la edad, sexo y peso a partir de las concentraciones plasmáticas de creatinina sin hacer mediciones urinarias:

Hombres;

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

Mujeres;

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

### ○ **Urea**

La urea es otro índice útil para la valoración de la función renal. Se sintetiza principalmente en el hígado y es el producto final del catabolismo de las proteínas. La urea se filtra de manera libre en el glomérulo y se reabsorbe cerca de 30 a 70% en la nefrona. A diferencia de la depuración de creatinina, que sobreestima la GFR, la depuración de urea la subestima. La reabsorción de urea disminuye en los pacientes con euvolemia, mientras que la hipovolemia provoca mayor reabsorción renal de urea, lo que eleva el BUN. El cociente BUN: creatinina normal es 10:1. Con la deshidratación, el índice puede elevarse hasta 20:1 o más. Otras causas de incremento del BUN incluyen aumento del catabolismo (sangrado gastrointestinal, lisis celular y uso de corticosteroides), elevación de la proteína dietética e hipoperfusión renal (insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis de arteria renal). Se observan bajas concentraciones de BUN en la enfermedad hepática y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

### ○ **Orina y Sedimento**

Generalmente, las NTA tendrán una Excreción fraccional de sodio (EFNa) mayor del 1%, con un sodio elevado y una creatinina disminuida en la orina.

En el caso de una nefrotoxicidad secundaria a una cristaluria se observarán estos cristales en el sedimento urinario. Un hallazgo de gran importancia en el diagnóstico diferencial de estas entidades es el que ocurre en las rabdomiólisis, en la que podemos encontrar una positividad para sangre en el sistemático de orina y, sin embargo, no encontraremos hematíes en el sedimento, por lo que estaríamos hablando de una mioglobinuria. En las NIIA un hallazgo muy frecuente (más del 80% de los casos) es la leucocituria, con frecuencia acompañadas de cilindros leucocitarios. Por último, cualquiera de las glomerulopatías mencionadas se presentará con una proteinuria superior a 1 g/día, con o sin microhematuria (Cavero,2015).

### ○ **Biopsia renal**

En ocasiones, es necesaria una confirmación histológica que nos dará el diagnóstico definitivo del tipo de daño renal, como ocurre en las NIIA. Sin embargo, sin la sospecha clínica puede ser difícil llegar a correlacionar dicho daño renal con un fármaco. Esto ocurre fundamentalmente en aquellas formas de nefrotoxicidad farmacológica menos conocidas

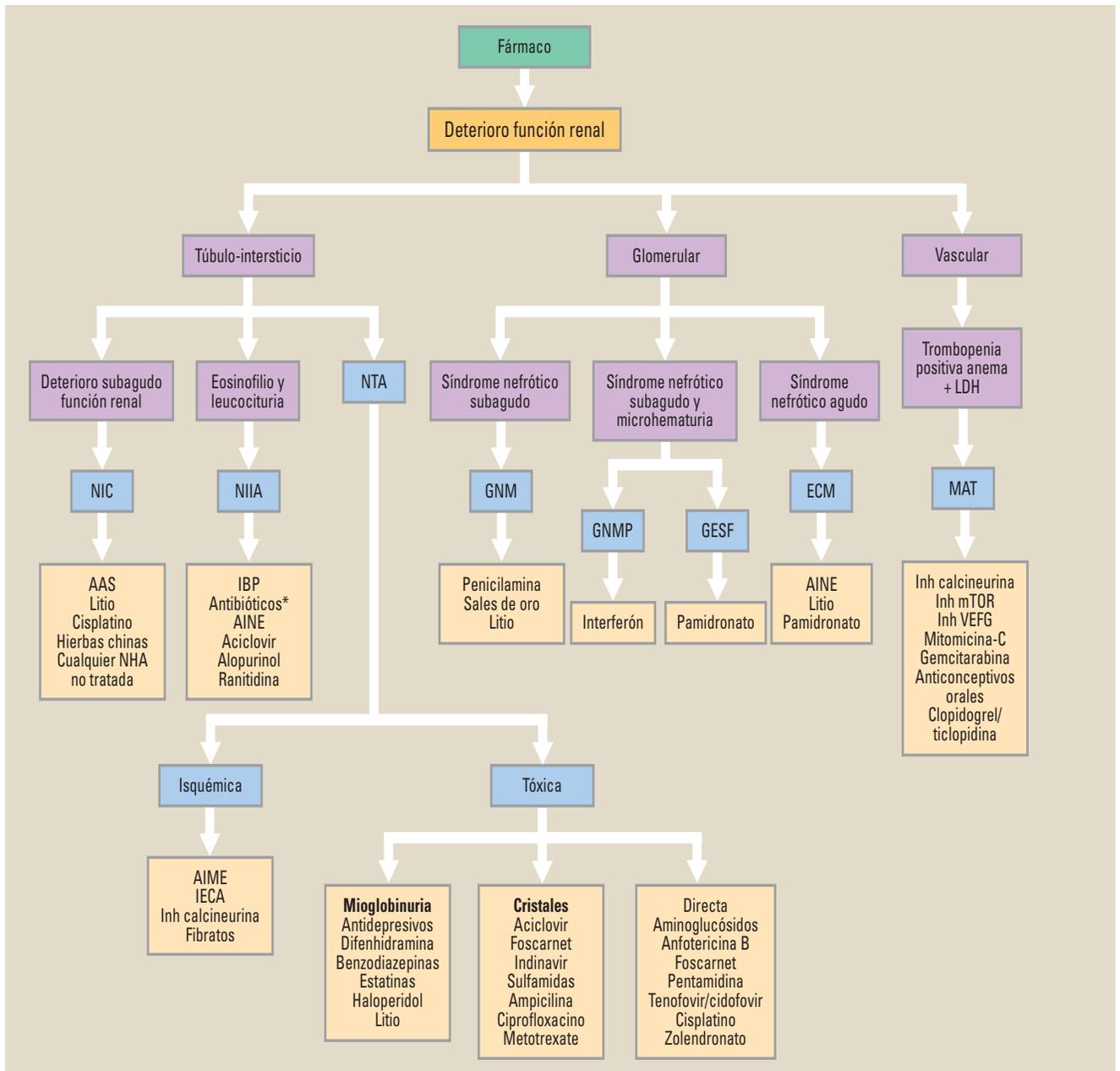
(glomerulopatías o MAT), o ante el uso de fármacos nuevos o de los que no hay descritos casos de toxicidad renal.

**c) Algoritmo para el diagnóstico de nefrotoxicidad**

Una vez obtenida la historia clínica del paciente y de haber obtenido las pruebas de función renal, se puede aplicar el algoritmo para el diagnóstico de nefrotoxicidad (ver imagen 3). Si se trata de una lesión renal aguda causada por daño de túbulo recibe el nombre de necrosis tubular aguda y explica aproximadamente 85% de los casos de lesión intrínseca aguda de los riñones. Las dos causas principales de dicha necrosis son la isquemia y la exposición a nefrotoxinas. La primera origina daño tubular, producido por situaciones de deficiencia de riego y suele ser antecedida por una situación de hiperazoemia prerrenal. Las nefrotoxinas pueden ser endógenas y exógenas, en la tabla 2 se observan algunos ejemplos de estas sustancias:

Tabla 2. Nefrotoxinas exógenas y endógenas

<b>Nefrotoxinas exógenas</b>	<b>Nefrotoxinas endógenas</b>
Aminoglucósidos Medios de contraste radiográfico Ciclosporina Antineoplásicos: cis-plátino Metales pesados: mercurio, cadmio, arsénico	Productos que contienen hem, ácido úrico y paraproteínas



**Imagen 3. Algoritmo diagnóstico de la nefrotoxicidad por fármacos**

\*Antibióticos: β-lactámicos, quinolonas, rifampicina, sulfamidas, vancomicina.

ASS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ECM: enfermedad por cambios mínimos; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; GNM: glomerulonefritis membranosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; IBP: Inhibidores de bomba de protones; IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MAT: microangiopatía trombótica; mTOR: mammalian target of rapamicin; NIIA: nefritis intersticial inmunoalérgica; NTA necrosis tubular aguda; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

### 3.7 Modelos Farmacocinéticos

Un modelo farmacocinético es una representación física, matemática y esquemática que trata de describir, explicar y predecir las concentraciones plasmáticas o productos de biotransformación en fluidos biológicos o tejidos en función del tiempo, para explicar los procesos 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 el, 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. 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, 2002).

#### **a) Modelo Abierto Monocompartimental**

Si consideramos el cuerpo como un compartimento único, los cálculos farmacocinéticos son relativamente simples. La distribución de un fármaco ocurre rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimento central. Por lo tanto hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos.

#### **b) Modelo Abierto Bicompartimental**

En algunas situaciones es más adecuado considerar al cuerpo con dos compartimentos, al pensar en la distribución de los fármacos, su eliminación y el efecto farmacológico. El primer compartimento se puede considerar como un volumen de rápido equilibrado, generalmente compuesto por sangre y aquellos órganos o tejidos que tienen flujo sanguíneo alto. Este primer compartimento tiene un volumen al que se le llama  $V_i$  o volumen inicial. El segundo compartimento se equilibra en fármaco durante un periodo de tiempo algo más largo. Este volumen se conoce como  $V_t$  o volumen tisular. El tiempo de caída a la mitad de la fase de distribución se conoce como vida media alfa ( $\alpha$ ), y el tiempo de caída a la mitad de la fase de

la eliminación del fármaco desde el cuerpo se conoce con el nombre de vida media ( $\beta$ ). La suma de  $V_i$  y  $V_t$  es el volumen aparente de distribución ( $V_d$ ). Se considera que los fármacos entran y son eliminados a partir de  $V_i$  (Winter, 1998).

### 3.7.1 Parámetros Farmacocinéticos

Para la estimación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, es necesario establecer parámetros farmacocinéticos, retomando el concepto de farmacocinética como 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, podemos establecer algunos parámetros en las siguientes etapas de la farmacocinética;

#### a) Absorción

La absorción es el proceso por el cual un fármaco llega a la circulación sistémica.

Los parámetros que definen la absorción son:

- Velocidad de absorción.
- Constante de absorción ( $K_a$ ).
- Semivida de absorción ( $t_{1/2a}$ ).
- Biodisponibilidad.
- Área bajo la curva
- Concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo en que se alcanza ( $t_{max}$ ).

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, es decir:

$$t_{1/2a} = \frac{\ln 2}{K_a}$$

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, 2002).

El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) representa la exposición del organismo al fármaco. Normalmente se refiere a la curva desde el tiempo 0 hasta tiempo infinito, a menos que se indique el intervalo. Por ejemplo, el  $AUC_{24h}$  se refiere al área bajo la curva en un intervalo de 24 horas.

Se expresa en:

$$\frac{(\text{Unidades de peso})(\text{Unidades de tiempo})}{(\text{Unidades de volumen})}$$

Este producto se puede obtener por integración cinética ó regla de los trapecios.

Tras una administración endovenosa, el AUC se puede calcular a partir de la siguiente expresión:

$$AUC_0^\infty = \frac{Cp^0}{K_e}$$

Mientras que para una administración extravasal, el modelo matemático que lo describe es el siguiente:

$$Cp = \frac{K_a F D}{Vd(K_a + K_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Donde Cp se refiere a la concentración plasmática, Ke se refiere a la constante de eliminación, F a la fracción absorbible, D dosis (cantidad administrada), Ka constante de absorción, Vd volumen de distribución aparente.

### **b) Distribución**

La distribución es un proceso farmacocinético en el que tiene lugar el transporte del fármaco desde el lugar de absorción hasta el órgano diana; sin embargo, una vez absorbido es distribuido no solo a este sino también a todos los órganos donde probablemente va a ser metabolizado, eliminado o acumulado (Soloaga, 2011).

El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco total presente en un organismo y la concentración plasmática que esa cantidad genera. Es un parámetro propio de

cada sustancia, según sus características fisicoquímicas (pKa, tamaño molecular, lipofilidad/hidrofiliidad, porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, etc.) (Escobar, 2012).

Si el organismo estuviera formado por un compartimento acuoso único, en cuya agua se distribuyera el fármaco de forma homogénea, podría calcularse el volumen de este compartimento si se conociera 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. Por lo tanto 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:

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

Donde Cp es la concentración plasmática.

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, 2002).

### **c) Eliminación**

La cinética de eliminación cuantifica la velocidad de eliminación de un fármaco. Las dos constantes más importantes son:

- Depuración (Cl)
- Constante de eliminación (K<sub>e</sub>)
- Semivida de eliminación (t<sub>1/2e</sub>)

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:

$$Cl_{\text{renal}} = \frac{\text{Velocidad de eliminación renal}}{C}$$

$$Cl_{\text{hepática}} = \frac{\text{Velocidad de eliminación hepática}}{C}$$

$$Cl_{\text{otra}} = \frac{\text{Velocidad de eliminación otra}}{C}$$

$$Cl_{\text{sistémica}} = Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{hepática}} + Cl_{\text{otra}}$$

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 ecuación matemática que describe la  $K_e$  es la siguiente:

- Para un modelo abierto monocompartimental

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

Donde  $m$  es la pendiente,  $C_p$  se refiere a la concentración plasmática.

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, 2002).

### 3.8 Farmacodinamia

La farmacodinamia es la rama de la farmacología que estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos, órganos y sistemas y su mecanismo de acción bioquímico o molecular. La farmacodinamia también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para comparar los efectos de los fármacos sobre el organismo (Lorenzo, 2008). Para ello se pueden realizar curvas dosis-respuesta, estas se establecen mediante estudios efectuados en animales, órganos aislados o células únicas. Estas curvas son básicas en el estudio de los efectos farmacológicos respecto a la dosis administrada, realizar estudios

comparativos de potencia de fármacos y estudio de fármacos agonistas, agonistas parciales y antagonistas (Betés, 2008).

### 3.8.1 Representación gráfica de la relación entre dosis de fármaco y respuesta

#### a) Curva dosis-respuesta

Como se puede observar en la imagen 4, la curva dosis-respuesta representa el incremento en el efecto (eje y) que se obtiene al incrementar la dosis (eje x). Normalmente, hasta que no se ha administrado una determinada dosis, no se observa efecto alguno (período de latencia). A partir de este punto, existe una proporcionalidad entre el incremento de la dosis y el incremento del efecto observado. La mayor proporcionalidad está hacia el 50% del efecto máximo que corresponde a la dosis eficaz 50 (DE<sub>50</sub>). Posteriormente la gráfica se aplana, lo que indica que se ha llegado al efectos máximo alcanzado con ese fármaco. A partir de este punto, aunque se aumentara la dosis, no se observará un efecto mayor.

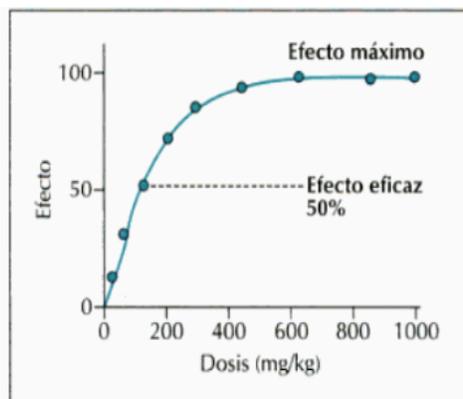


Imagen 4. Curva dosis-respuesta (Betés,2008)

#### b) Curva logarítmica dosis-respuesta

La curva logarítmica dosis-respuesta (ver imagen 5), es lo modificación de la gráfica curva dosis-respuesta. adopta forma de S (sigmoidea). En ella se caracterizan tres zonas: una primera parte en la que no aparece respuesta o efecto, posteriormente se encuentra la parte recta de la gráfica donde la proporcionalidad dosis-respuesta es más precisa y que coincide con el intervalo de dosis que producen entre el 25% y el 75% de la respuesta máxima, y finalmente la curva se aplana y no se obtiene respuesta por más que se aumenten las dosis. Con esta representación gráfica se puede calcular la DE<sub>50</sub>, que es la dosis que da lugar al 50% del efecto máximo (Betés, 2008).

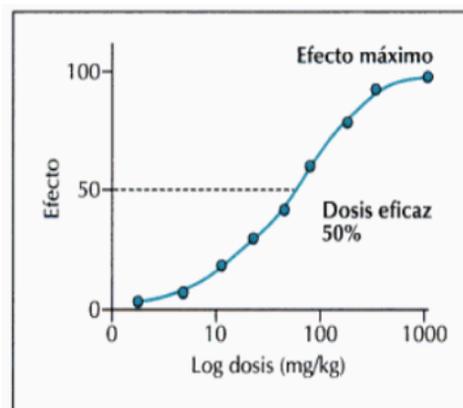


Imagen 5. Curva logarítmica dosis-respuesta (Betés,2008)

### 3.9 Modelo PK/PD

El concepto original de un modelo PK/PD fue descrito por Gerhard Levy en 1996. La farmacocinética (PK) es un estudio de una relación entre el tiempo y concentración del fármaco, mientras que la farmacodinamia (PD) estudia las respuestas farmacológicas. Por lo tanto el modelo PK/PD es el análisis entre la relación de la farmacocinética y farmacodinámica (PD), es decir, estos modelos crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD) (Hocht, 2008). Esta relación se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros farmacocinéticos permitiendo así dar seguimiento farmacocinético para la individualización posológica de la terapia farmacológica de un paciente.

El seguimiento farmacocinético permite la monitorización de concentraciones de fármacos para la optimización de los tratamientos farmacológicos. Como profesionales Farmacéuticos es importante considerar aquellas situaciones propias del paciente en estado crítico que pueden alterar la respuesta terapéutica esperada debido a cambios en la farmacocinética (Escobar, 2012).

Para la interpretación de las concentraciones determinadas es necesario utilizar un modelo Farmacocinético, que simplifique el complejo sistema biológico del organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. El modelo PK/PD en la investigación clínica podría contribuir en el desarrollo del fármaco y en la práctica clínica en varios aspectos, entre ellos la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos, mayor información durante el proceso del desarrollo, identificación de factores de variabilidad de la respuesta farmacológica, y permitir además una identificación de los factores de variabilidad de la respuesta farmacológica, para determinar los requerimientos óptimos del fármaco y dosis en cada paciente (Hocht, 2008).

En la mayor parte de los casos la optimización de los tratamientos farmacológicos consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su efecto, intentar conseguirla lo más rápidamente posiblemente estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular. El objetivo final de la monitorización es 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,2002). Así, los farmacéuticos basados en evidencias para un uso óptimo y adecuado de los medicamentos, incluyendo los parámetros de control y modelos farmacocinéticos realizarán los ajustes de prescripción necesarios. Cuando corresponda, los farmacéuticos deben proporcionar asesoramiento o recomendaciones al prescriptor sobre la farmacoterapia, incluyendo la selección del medicamento y la dosis adecuada (FIP,2012).

### 3.10 Toxicología clínica

La Toxicología se puede definir como “La ciencia que estudia los efectos adversos, (o la toxicidad), de las sustancias y productos químicos sobre los organismos vivos así como los mecanismos de acción, diagnóstico, prevención y tratamiento de las intoxicaciones”. De acuerdo con las enseñanzas de Paracelso, “La dosis correcta es la que diferencia a un veneno de un remedio”. Por lo tanto no se pueden clasificar a las sustancias químicas como inocuas y tóxicas, sin embargo, se han creado grados de toxicidad, basados en la DL (dosis letal), DL 50 (dosis letal 50), que poseen un cierto valor práctico (Valverde, 2002).

Estadísticas recogidas de distintos autores, muestran que del 1,3% al 9,4% de los ingresos por urgencias en el hospital corresponden a patologías producidas por intoxicaciones debidas a: medicamentos, productos industriales, productos de uso doméstico, productos agrícolas o drogas de abuso. Ante este panorama el farmacéutico clínico deberá estar capacitado para establecer protocolos para el manejo toxicológico del paciente. Durante el 2001 en México fallecieron 1,339 personas (niños y adultos) por intoxicaciones; de estas muertes 968 (72%) fueron accidentales y 371 (28%) corresponden a suicidios. Uno de los agentes más frecuente de las muertes accidentales fueron los medicamentos con un porcentaje de 21.6% en el caso de los adultos y 18.3% en el caso de los niños, como se puede observar en la Imagen 6.

Agente	Adultos		Niños	
	Accidentes N (%)	Suicidios N (%)	Accidentes N (%)	Suicidios N (%)
Medicamentos	176 (21.6)	49 (14.1)	28 (18.3)	4 (17.4)
Gases tóxicos	166 (20.4)	5 (1.4)	64 (41.8)	0
Plaguicidas	114 (13.9)	177 (50.8)	20 (13.1)	14 (60.9)
Drogas (narcóticos y alucinógenos)	97 (11.9)	2 (0.6)	1 (0.65)	0
Disolventes orgánicos	19 (2.3)	4 (1.2)	3 (1.96)	0
Alcohol	22 (2.7)	1 (0.3)	0	0
No especificados	221 (27.1)	110 (31.6)	37 (24.2)	5 (21.7)
Total	815 (100)	348 (100)	153 (100)	23 (100)

Fuente: Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades (CEMECE).

Imagen 6 .- Mortalidad general por intoxicaciones durante el 2001 en México (Rodríguez, 2005).

La mayor parte de las intoxicaciones accidentales agudas son prevenibles a través de medidas como evitar la automedicación, hacer hincapié en la dosificación adecuada para niños y adultos mayores e impedir, en lo posible, la polifarmacia (Rodríguez, 2005). Para ello la Atención Farmacéutica 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 (Secretaría de Salud, 2010).

#### **a) Circuito de información toxicológica**

El proceso de información pasiva consta de cuatro fases:

- 1) Recepción de la consulta; en esta fase, se realiza la identificación del paciente, así como del consultante, datos sobre el accidente y sobre el agente intoxicante.
- 2) Búsqueda de la respuesta; Una vez asentados los pilares de la respuesta, se podrá proceder a la identificación precisa del principio activo tóxico mediante el nombre comercial, la forma farmacéutica o mediante la analítica toxicológica, así como la búsqueda de la toxicidad del producto y cálculo de la dosis tóxica para el paciente en cuestión, considerando edad y peso. Se realiza el análisis de signos y síntomas del paciente para determinar si la sintomatología está relacionada o no con el producto en cuestión.
- 3) Emisión del informe; La formulación de la respuesta dependerá del tipo de solicitante, particular o médico, de la gravedad de la intoxicación etc. Se tienen que descartar las sustancias que no están produciendo el cuadro toxicológico.
- 4) Seguimiento del caso; Se propone un tratamiento y posibles dietas apropiadas.

#### **b) Toxicocinética**

El término toxicocinética denota la absorción, distribución, excreción y metabolismo de sustancias tóxicas, dosis tóxicas de fármacos terapéuticos y sus metabolitos.

Para el estudio de la toxicocinética es necesario considerar los siguientes aspectos:

- Volumen de distribución (Vd)
- Depuración

### ○ **Volumen de Distribución(V<sub>d</sub>)**

Se define como el volumen eficaz en el cual se distribuye una sustancia en el cuerpo. Un V<sub>d</sub> considerable implica que el fármaco no es fácilmente accesible a medidas dirigidas a purificar la sangre, como la hemodiálisis. Son ejemplos de fármacos con grandes volúmenes de distribución (>5 l/kg): antidepresivos, antipsicóticos, antipalúdicos, opioides, propranolol y verapamilo. los fármacos con V<sub>d</sub> relativamente pequeño (<1 l/kg) son salicilatos, etanol, fenobarbital, litio, ácido valproico y difenilhidantoína.

### ○ **Depuración**

Es una medida de la cantidad de fármaco eliminado del plasma por unidad de tiempo. La depuración total para la mayor parte de los fármacos equivale a la suma de la eliminación a través de la excreción renal y metabolismo hepático. Al establecer una estrategia de destoxificación, es importante saber la contribución de cada órgano a la depuración total. Por ejemplo, si un fármaco es eliminado en 95% por el metabolismo hepático y sólo 5% por la excreción renal, un incremento incluso drástico de las concentraciones urinarias del fármaco tendrá escaso efecto sobre la eliminación global. La sobredosis de un fármaco puede modificar los procesos farmacocinéticos habituales y esto debe tenerse en cuenta al aplicar la cinética a los pacientes con intoxicación. Por ejemplo, la disolución e los comprimidos o el tiempo de vaciamiento gástrico pueden estar reducidos y retardar la absorción y los efectos tóxicos máximos. los fármacos pueden lesionar la barrera epitelial del tubo digestivo y de esta manera aumentar la absorción. Si se sobrepasa la capacidad del hígado para metabolizar un fármaco, una mayor cantidad de éste pasará a la circulación. Con un incremento drástico de la concentración sanguínea del fármaco, puede excederse la capacidad de unión a las proteínas, lo cual produce una mayor fracción del fármaco libre y un efecto tóxico más intenso. En dosis habituales, la mayor parte de los fármacos son eliminados a una velocidad proporcional a la concentración plasmática (cinética de primer orden). Si la concentración plasmática es muy elevada y se satura el metabolismo normal, la velocidad de eliminación puede volverse fija (cinética de orden 0). Este cambio de la cinética puede prolongar notablemente la semivida sérica efectiva y aumentar la toxicidad (Katzung,2012).

### **c) Toxicodinámica**

El término toxicodinámica se utiliza para designar los efectos nocivos de estas sustancias sobre las funciones vitales. Cuando se consideran los datos cuantitativos de la relación dosis-

respuesta, se debe tener presente tanto el índice terapéutico como la superposición de las curvas de respuesta terapéutica y tóxica. Por ejemplo, dos fármacos pueden tener el mismo índice terapéutico pero diferentes intervalos de dosis seguros si las pendientes de sus curvas de dosis/respuesta no son los mismos.

Para muchos fármacos, parte del efecto tóxico puede ser diferente de la acción terapéutica. Por ejemplo, la intoxicación por fármacos que tienen efectos atropínicos (p. ej., antidepresivos tricíclicos) reduce la sudoración, lo cual dificulta más la disipación de calor. En la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, también puede haber una mayor actividad muscular o convulsiones; la producción de calor por el cuerpo se intensifica de esta manera y puede sobrevenir una hiperpirexia letal. la sobredosis de fármacos que deprimen el sistema cardiovascular, por ejemplo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  o bloqueadores  $\beta$ , o bien, los antagonistas de los conductos del calcio, pueden alterar intensamente la función cardíaca y todas las funciones que dependen del flujo sanguíneo, como la eliminación renal y hepática de la toxina y cualquier otro fármaco que pueda administrarse (Katzung,2012).

#### **d) Clasificación de los tratamientos en toxicología**

En función de su mecanismo de acción, toxicodinámico o toxicocinético, los tratamientos practicados en las intoxicaciones medicamentosas pueden clasificarse en:

- **Tratamientos toxicocinéticos**

Disminuyen la biodisponibilidad de los tóxicos, como el lavado gástrico o el carbón activado, modifican la gravedad potencial de una intoxicación y, probablemente, su duración aunque no tienen efecto sobre la gravedad presente. En efecto, aplicando la relación dosis-efecto, esos tratamientos disminuyen la dosis administrada y, por consiguiente, el efecto esperado. Sin embargo, un lavado gástrico nunca ha corregido el fallo de la presión arterial de una intoxicación por betabloqueantes. Esta limitación de los tratamientos toxicocinéticos, que disminuyen la gravedad potencial pero no la gravedad presente de una intoxicación, puede extenderse a los tratamientos que aumentan la eliminación en forma inalterada o disminución de un metabolismo activador, así como a aquellos que aceleran un tratamiento inactivador. Esto explica la preeminencia absoluta de un tratamiento sintomático ante una intoxicación con repercusión clínica, sobre todo cuando el pronóstico vital está comprometido. La rapidez de

acción de los tratamientos que provocan la redistribución extracelular de los tóxicos (inmunoterapias específicas, hidroxicoalamina) es tal que produce inmediatamente una mejoría clínica. Esto explica que la inmunoterapia específica se haya convertido en el tratamiento en primera elección en la intoxicación digitalica grave.

○ **Tratamientos toxicodinámicos**

Modifican la expresión clínica de una intoxicación, aunque no tienen efecto sobre su duración. Los tratamientos sintomáticos (por ejemplo: ventilación artificial, cardiotónicos) son tratamientos toxicodinámicos en la medida en que corrigen los síntomas. Un tratamiento sintomático adecuadamente realizado es a menudo suficiente para asegurar la evolución favorable de numerosas intoxicaciones. En la intoxicación opiácea, los tratamientos del propio fallo vital, a saber, la insuficiencia respiratoria de origen central, mediante ventilación asistida o por medio de naloxona constituyen dos enfoques toxicodinámicos diferentes del mismo problema. Sucede lo mismo en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria de un coma por benzodiazepinas, con la ventilación asistida o el flumazenilo. En ambos casos, la duración de la intoxicación no se modifica: se debe esperar a la eliminación de los tóxicos del organismo para interrumpir el tratamiento. En relación con el tratamiento sintomático, el tratamiento mediante antídotos es menos invasivo y más fácil de realizar. Se entiende el interés por asociar los tratamientos toxicocinéticos, que disminuyen la importancia y la duración de la intoxicación, con los tratamientos toxicodinámicos, que modifican la sintomatología clínica. (Goldgran-Toledano, 2002).

En la Imagen 7 se pueden observar los diferentes tratamientos utilizados en intoxicaciones de acuerdo a su mecanismo de acción.

<b>Tratamientos toxicocinéticos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la biodisponibilidad del tóxico: lavado gástrico, carbón activado, etc.</li> <li>• Redistribución extracelular del tóxico: inmunoterapia específica.</li> <li>• Eliminación del tóxico en forma inalterada: quelantes, diuresis forzada, depuración extrarenal.</li> <li>• Disminución de un metabolismo activador: fomepizol.</li> <li>• Aceleración de un metabolismo inactivador: N-acetilcisteína, tiosulfato sódico.</li> </ul>
<b>Tratamientos toxicodinámicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desplazamiento del tóxico de su receptor por antagonista:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Competitivos</li> <li>-No competitivos</li> </ul> </li> <li>• Corto circuito de la unión tóxico-receptor: glucagón, vitamina B, vitamina K.</li> <li>• Corrección de los efectos periféricos del tóxico: tratamientos sintomáticos.</li> </ul>

**Imagen 7 Clasificación de los tratamientos en toxicología de acuerdo a su modo de acción**

## 4. Metodología empleada

1.- Recabar información hemerográfica empleando libros, artículos de revistas, tesis, y páginas web, así como bases de datos institucionales, con la finalidad de obtener información verídica y con un respaldo científico. Como criterio de selección, se estableció ocupar referencias del año 2000 en adelante, a excepción de el libro de Farmacocinética clínica básica del autor Winter del año 1994, ya que la información recabada de esta referencia es de gran utilidad para la formación del Farmacéutico clínico.

2.- Seleccionar la información más apropiada y actualizada para la elaboración del material de apoyo en el laboratorio de Farmacia Clínica II, el cual se espera sirva como herramienta para brindar un compendio de información y aplicación de las asignaturas que lleva el Farmacéutico clínico a lo largo de su carrera de acuerdo al plan de estudios vigentes.

3.- Después de seleccionar la información, estructurar el material de apoyo en sesiones prácticas, las cuales buscan orientar al alumno en su formación profesional, por lo que cada una deberá contener:

- Título de la práctica:

La estructuración de las sesiones prácticas se realizaron de acuerdo al programa de la asignatura de Farmacia Clínica II para la Licenciatura en Farmacia de FESC.

- Cuestionario para la investigación previa a la práctica:

Estas preguntas ayudan a cumplir los objetivos de cada sesión, ya que el alumno se familiariza con el tema antes de realizar cada práctica.

- Introducción:

Da una breve orientación de cada una de las sesiones prácticas.

- Objetivo (s):

Dan dirección y establecen las metas a alcanzar después de cada sesión.

- Metodología de trabajo:

Se establece una serie de instrucciones a seguir, para alcanzar los objetivos de cada práctica.

- Resultados:

En este apartado se da una guía para facilitar la resolución de cada sesión práctica, así como anexos, casos clínicos, tablas y/o diagramas para reportar y facilitar el análisis de resultados.

- Requisitos para el reporte.

4.- Revisión del material de apoyo.

5.- Realización de las correcciones pertinentes al material de apoyo con la finalidad de ofrecer al alumno un compendio de información actualizada, así como una guía de trabajo para la asignatura de Farmacia Clínica II.

## 5. Resultados:

# **Ejercicios de simulación para la docencia en el laboratorio de Farmacia Clínica II**

## Práctica No.1: Fuentes de Información en la práctica del Farmacéutico

### Investigación previa

- a) Defina Fuentes de Información
- b) ¿Qué es una base de datos?
- c) ¿Cuáles son las bases de datos que conoces y cuales te sirven para realizar seguimiento farmacoterapéutico?

### Introducción

El conocimiento de las fuentes de información biomédicas es uno de los pilares básicos para el ejercicio profesional y para correcto desarrollo de la investigación en el área. Desde que la revolución informática propició una explosión informativa, la vida media de los conocimientos biomédicos es cada vez más corta, y la gestión de la información generada se hace más complicada en un entorno de «infoxicación» (intoxicación por exceso de información). Debido a la constante renovación de la ciencia, la información queda obsoleta rápidamente, con el agravante de que las nuevas publicaciones no sustituyen a las anteriores, sino que conviven con ellas (Aleixandre-Benavent ,2011). Sin embargo sólo el 35% de la información de Internet es reconocida por los organismos oficiales; por ello es importante siempre considerar lo siguientes elementos:

- Indicadores de disponibilidad
- Autoridad
- Actualización
- Navegación
- Diseño (Gutierrez, 2011)

La medición de la calidad de los recursos en la web con información biomédica (revistas electrónicas, guías de práctica clínica, sitios web especializados, etc.) es un tema controvertido. Algunos autores manifiestan que cualquier medición es subjetiva, pues depende del tipo de información que se requiera en cada momento y de las características y los prejuicios particulares de quien la consume. No obstante, algunos autores sostienen que no todos los profesionales tienen el tiempo, la disposición y la inclinación para utilizar apropiadamente los recursos disponibles ni comprobar la actualidad y la validez de la

información, por lo que sin la medición de la calidad es imposible hacer un buen uso de internet como fuente de conocimientos (Jiménez, 2008).

La Información de medicamentos cada vez con más frecuencia es solicitada en base a la situación clínica de un paciente concreto y como parte integrada dentro de los programas de Atención Farmacéutica, de forma que el objetivo general de mejorar el cuidado del paciente y sus resultados en términos de salud, se convierte también en objetivo de esta actividad.

Algunas bases de datos que te pueden ayudar a realizar el seguimiento farmacoterapéutico son:

- **Micromedex:** De acuerdo con el catálogo de bases de datos de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM, MICROMEDEX provee el acceso a un vasto acervo sobre medicina clínica, se actualiza constantemente. Sus citas y referencias provienen de una gran diversidad de fuentes médicas, con la participación en el trabajo editorial de más de 100 profesionistas médicos de diversas especialidades, con especial énfasis en: farmacológica, fármacos para el uso de médicos, químicos y farmacéuticos, interacciones de un medicamento con otros fármacos, hierbas medicinales, alimentos, patologías, alcohol, tabaco y pruebas de laboratorio además de reacciones alérgicas previas, así como toxicología, educación para los pacientes, y enfermedades.
- **Drugs:** Es una base de datos muy popular, completa y actualizada que contiene monografías de medicamentos en línea de forma gratuita, con más de 24,000 descripciones de fármacos y productos naturales.

Sin embargo también se pueden acceder a revistas electrónicas mediante bases de datos como:

-Scielo

-Science direct

### **Objetivo**

Realizar búsquedas confiables de información, mediante el uso de bases de datos y revistas electrónicas, para asegurar la calidad de la información que se obtiene al realizar seguimiento farmacoterapéutico.

## Metodología de trabajo

- 1.- El asesor del grupo proporcionará un tema de investigación a cada alumno.
- 2.- Ingresar a Bibliotecas UNAM, en la opción de catálogos, mediante la siguiente dirección electrónica: <http://www.dgbiblio.unam.mx/index.php/catalogos>.
- 3.- Selecciona la opción de Bases de datos (ver figura 1)

**Catálogos y Recursos Electrónicos**

Los Catálogos Colectivos te permiten consultar los registros de todos los acervos del Sistema Bibliotecario de la UNAM: libros (LIBRUNAM), revistas (SERIUNAM), tesis (TESIUNAM), mapas (MAPAMEX), así como otras colecciones especializadas.

Además, la Dirección General de Bibliotecas ofrece a la comunidad universitaria acceso a una gran variedad de recursos electrónicos, que encontrarás en las siguientes listas.

Catálogos Colectivos	Recursos Electrónicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• LIBRUNAM</li><li>• SERIUNAM</li><li>• <a href="#">TESIUNAM: Catálogo</a></li><li>• TESIUNAM: Búsqueda de texto completo</li><li>• MAPAMEX</li><li>• Fondo antiguo</li><li>• Multimedia UNAM</li><li>• Autoridades LIBRUNAM</li><li>• Catálogo de Partituras</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bases de datos ←</li><li>• Revistas electrónicas</li><li>• Recursos electrónicos en evaluación</li><li>• Recursos libres</li><li>• Hermes - Open Access</li><li>• Colección de impresos sueltos 'Tobías Chávez'</li><li>• Folletería mexicana Siglo XIX</li><li>• Propiedad Artística y Literaria</li></ul>
Revistas Latinoamericanas	Redes de Bibliotecas
<ul style="list-style-type: none"><li>• CLASE - Ciencias sociales y humanidades</li><li>• PERIODICA - Ciencias exactas y naturales</li><li>• Latindex - Directorio de revistas académicas</li><li>• SciELO México - Revistas en texto completo</li><li>• Red SciELO - Revistas en texto completo</li><li>• BIBLAT - Indicadores bibliométricos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consorcio Nacional de Recursos de Información Científica y Tecnológica (CONRICYT)</li><li>• Red de Bibliotecas ECOES</li><li>• Catálogo Nacional de Bibliotecas Académicas</li><li>• Catálogo de Unión de Autoridad de Materia</li></ul>

Figura 1. Captura de pantalla Bibliotecas UNAM.

4.- Ingresar el nombre de la base de datos tal y como se muestra en la figura 2:



Figura 2. Captura de pantalla Búsqueda básica en base de datos

5.- Acceder a MICROMEDEX y realizar la búsqueda de información necesaria.

6.- Para acceder a algunas revistas electrónicas, puedes ingresar a Science direct, repite el paso 2 y 3 de la metodología ya establecida anteriormente.

7.-Ahora selecciona la opción de Nombre como se muestra en la figura 3

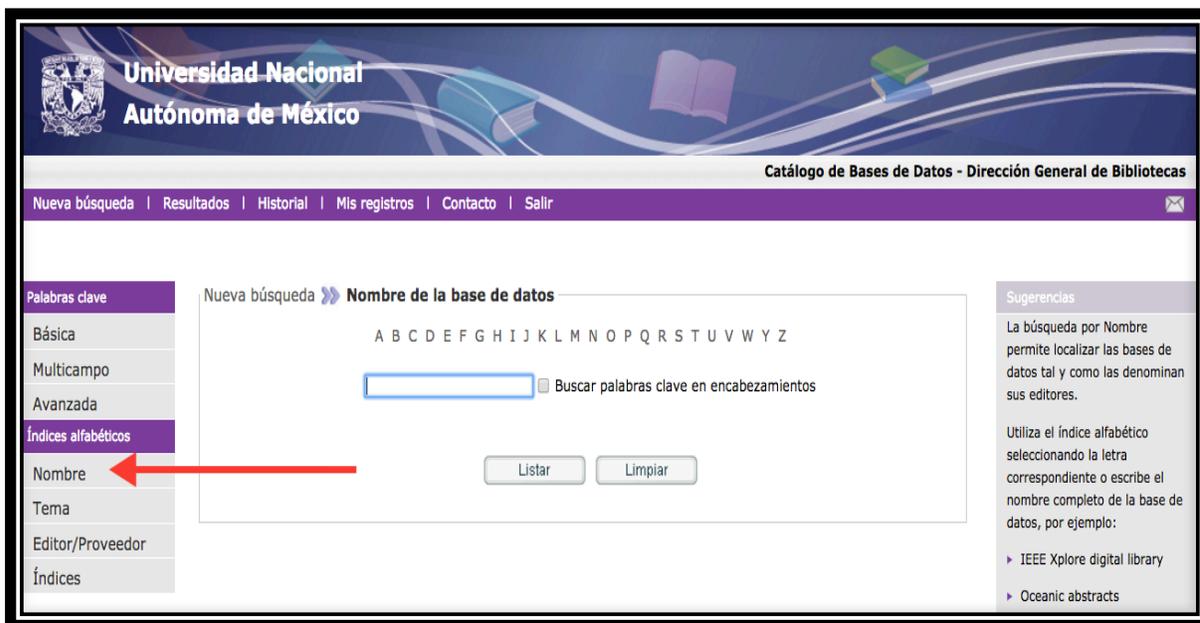


Figura 3. Captura de pantalla Nombre de la base de datos

8.-Una vez que ingresaste a la opción de nombre, escribir en la barra Science direct (Ver figura 4).

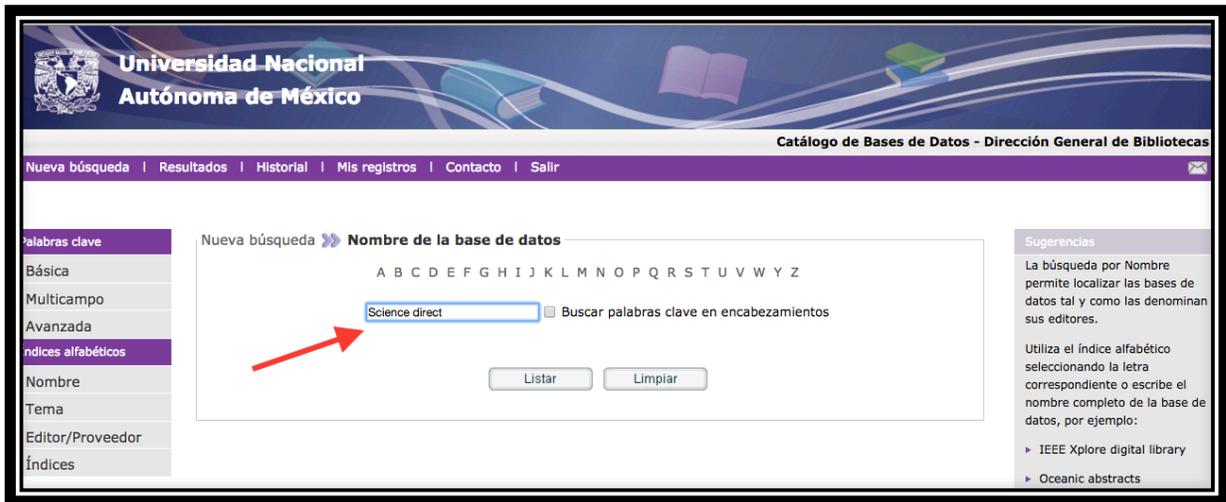


Figura 4. Captura de pantalla Búsqueda por nombre de base de datos

9.- Seleccionar la opción Acceso por ELSEVIER como se muestra en la Figura 5:

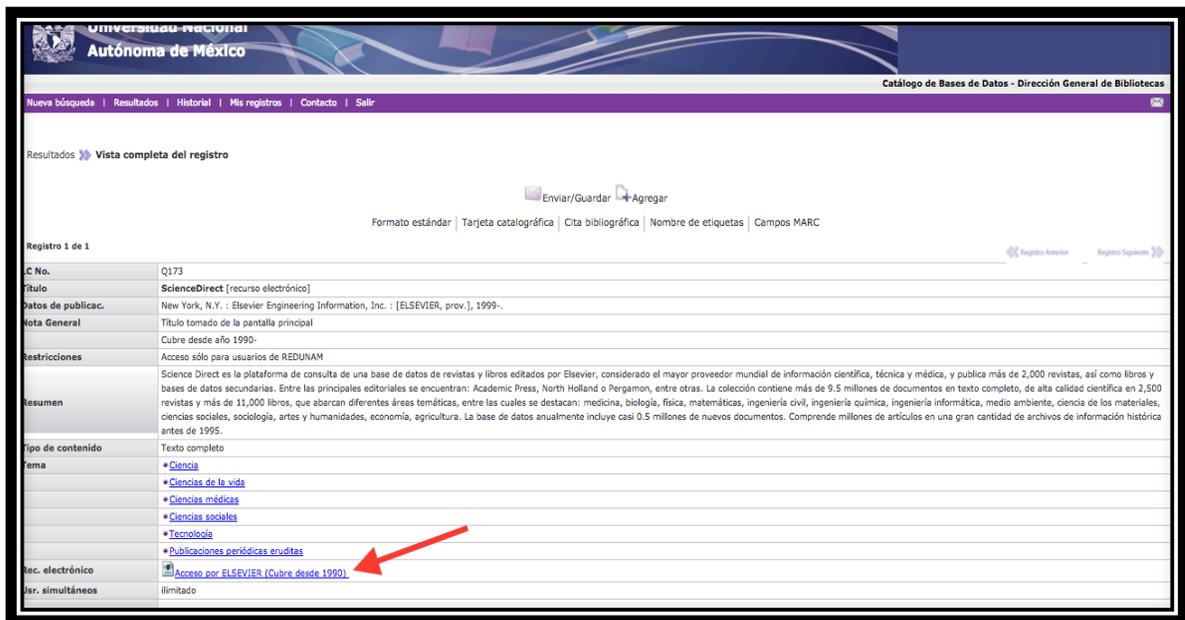


Figura 5. Captura de pantalla acceso por ELSEVIER

10.- Realizar la búsqueda de información necesaria (Ver Figura 6)

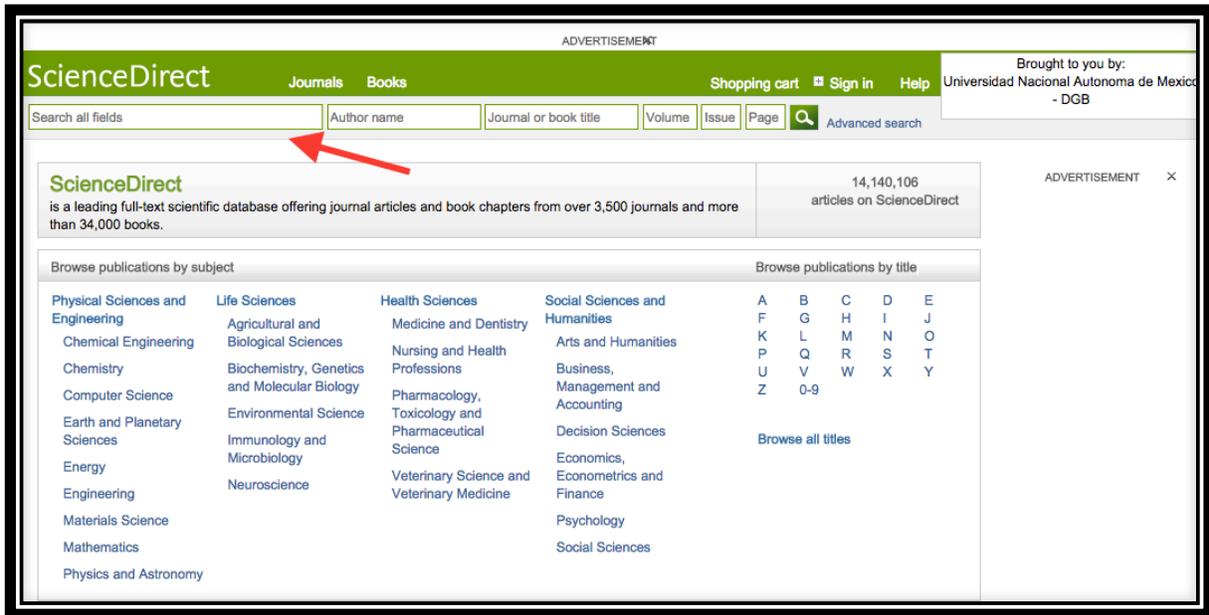


Figura 6. Captura de Pantalla Science direct

11.- Recuerda que para ingresar los recursos externos de Bibliotecas UNAM es necesario tener activa tu cuenta de acceso remoto.

12.- Para ingresar a Drugs.com, ingresa la siguiente dirección electrónica: <http://www.drugs.com/> (ver Figura 7).

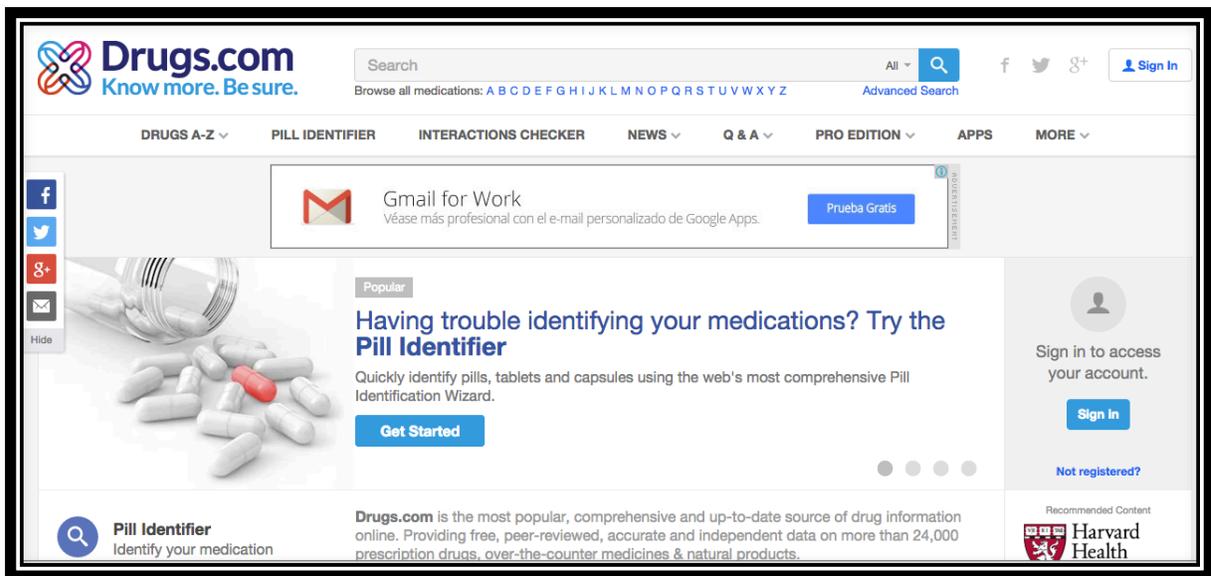


Figura 7. Captura de pantalla de Drugs.com

13.- Establecer la metodología de trabajo para acceder a este tipo de bases de datos, además de documentar toda la información recopilada realizada durante la investigación.

14.- Llenar la tabla 3.

15.- Realizar la anamnesis del paciente del caso clínico del anexo 1 y llenar el formato de la tabla 4.

16.- Identificar los posibles PRM del caso clínico utilizando las bases de datos más útiles.

17.- Realizar intervención farmacéutica, en caso de que sea necesario y llenar la tabla 5.

### **Resultados**

Tabla 3. Bases de Datos

<b>Nombre de la base de datos</b>	<b>¿Como ingresar a la base de datos?</b>	<b>Tipo de información que se puede obtener en la base de datos</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>

Tabla 4. Anamnesis del paciente

Nombre del caso clínico:				
<b>Fecha:</b>				
<b>Nombre del paciente:</b>				
<b>Edad:</b>				
<b>Sexo:</b>				
<b>Alergias:</b>				
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>				
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>				
<b>Hábitos alimenticios:</b>				
<b>Diagnóstico:</b>				
<b>Examen físico:</b>				
<b>Signos vitales:</b>				
<b>Descripción general del caso clínico:</b>				
<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
Medicamento (Nombre y vía de administración)	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de suspensión	Indicación
Observaciones:				

Tabla 5. PRM e intervención farmacéutica

Tipo de PRM	Intervención Farmacéutica	Nombre de la base de datos consultada

**Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias

**Anexo I**

**Caso Clínico: Intoxicación de lactante por vitamina D**

Lactante de 6 meses de edad que presenta rechazo de las tomas de leche materna en el último mes, con pérdida ponderal de 900 g. Manifiesta decaimiento e irritabilidad y no presenta diarrea. Los padres refieren que ha recibido suplementos de Vitamina D (Biominol A + D), además de otros suplementos vitamínicos.

En el examen físico presenta aspecto desnutrido, coloración pálida de la piel, no de mucosas, pulsos periféricos palpables y revascularización adecuada.

El análisis de sangre presenta en el hemograma, hemoglobina 10,4 g/dL; hematocrito 29%; leucocitos 12.560/  $\mu$ L y plaquetas 610.000/  $\mu$ L. La bioquímica general es normal, excepto concentración de calcio total en sangre de 5,5mmol/L (intervalo de referencia: 2,25-2,75 mmol/L). La gasometría venosa muestra pH 7,4; y concentración de Calcio iónico 2,52mmol/L (IR: 1,15-1,23 mmol/L).

El electrocardiograma resultó normal, y en la ecografía renal se observó nefrocalcinosis bilateral grado II-III, y pielectasia izquierda sin imágenes de litiasis. Ante el hallazgo de hipercalcemia severa se ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica para iniciar monitorización cardiorrespiratoria continua, se suspende la alimentación, y se inicia tratamiento con hiperhidratación y furosemida, metilprednisolona y bifosfonatos.

La función renal mostró una diuresis con mínima poliuria y proteinuria, mínima acidosis metabólica con concentración de bicarbonato en sangre de 21 mmol/L (intervalo de referencia: 21-28 mmol/L); y los valores de microalbúmina, creatinina, sodio y potasio en orina son normales, excepto altos valores de calcio en orina de 9,5 mmol/L (intervalo de referencia: 1,25-8,75). A la semana de ingreso, el lactante siguió mostrando imágenes de nefrocalcinosis bilateral.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de 1,25 -dihidroxitamina D mediante radioinmunoensayo y de 25-hidroxitamina D total mediante enzimoimmunoensayo quimioluminiscente (Liaison®), y además se separaron y cuantificaron las fracciones 25-hidroxi D2 y 25-hidroxi D3, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para diferenciar la fracción causante de la intoxicación. Los valores de 25-hidroxitamina D (482 y 544 ng/mL, primer y tercer día, respectivamente) resultaron ser muy elevados (López, 2012).

## Práctica No. 2: Interpretación de marcadores de funcionalidad renal y hepática

### Investigación previa:

- a) Describa cada una de las pruebas de función hepática
- b) Describa cada una de las pruebas de función renal
- c) Mencione algunos ejemplos de medicamentos que se eliminan mediante la excreción biliar

### Introducción

El hígado es un órgano que se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos. En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba. La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos (Umprasanna, 2005). Es por ello que el profesional Farmacéutico debe ser capaz de interpretar algunos parámetros bioquímicos como una herramienta de apoyo en el seguimiento farmacoterapéutico y/o monitorización de los fármacos.

Las pruebas de función hepática incluyen tanto test bioquímicos (AST, ALT, o fosfatasa alcalina), así como niveles de bilirrubina sérica, albúmina o pruebas de coagulación como la actividad de protrombina. La gran frecuencia con la que estas pruebas son incluidas en exámenes de rutina, tanto de pacientes sintomáticos como asintomáticos, hace que sea de vital importancia la correcta evaluación de los resultados (Moreno, 2007).

El riñón es el responsable de la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas, entre ellas los fármacos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados por el riñón, el deterioro de la función renal determina cambios importantes en la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos fármacos (Sola, 2011).

El compromiso de la función renal o hepática puede aumentar el tiempo de vida media de eliminación de los fármacos acumulando los mismos sino se corrigen las dosis e intervalos, lo que puede ocasionar toxicidad (Soloaga, 2011).

## **Objetivo**

Conocer la importancia de las pruebas de función renal y hepática, mediante el análisis de casos clínicos para realizar la interpretación de este tipo de pruebas como una herramienta de trabajo en el seguimiento farmacoterapéutico.

## **Metodología de trabajo**

- 1.- Leer detenidamente el caso clínico del anexo II
- 2.- Realizar la anamnesis del paciente, puede utilizar el formato de la tabla 6.
- 3.- Enlistar los parámetros objetivos y subjetivos, utilice el formato de la tabla 7.
- 4.- Enliste y clasifique las pruebas clínicas que se le realizaron al paciente, de acuerdo a los marcadores de funcionalidad renal o hepática e interprete cada una de las pruebas utilice el formato de la tabla 8.
- 5.- Analizar: ¿Cuáles son las pruebas clínicas que pueden ayudar a estimar la concentración plasmática de los fármacos que se utilizaron en la terapia farmacológica del paciente?
- 6.- Proponga la intervención farmacéutica, en caso de ser necesario.

## **Resultados**

Tabla 6. Anamnesis del paciente

Nombre del caso clínico:	
<b>Fecha:</b>	
<b>Nombre del paciente:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	
<b>Alergias:</b>	
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>	
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>	
<b>Hábitos alimenticios:</b>	
<b>Diagnóstico:</b>	
<b>Examen físico:</b>	
<b>Signos vitales:</b>	

<b>Descripción general del caso clínico:</b>				
<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
<b>Medicamento (Nombre y vía de administración)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de suspensión</b>	<b>Indicación</b>
Observaciones:				

Tabla 7 . Parámetros subjetivos y objetivos

Subjetivos	Objetivos

Tabla 8. Pruebas clínicas

Prueba clínica	Valor obtenido	Valor de referencia	Interpretación

Tabla 9. Intervención Farmacéutica

Parámetro de seguimiento	Resultado	Intervención Farmacéutica

**Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

## Anexo II

### Caso Clínico: Paciente diabético

Nota de Ingreso:

Hombre de 26 años de edad residentes del Distrito Federal, soltero, judío, sedentario, quien cuenta con los siguientes antecedentes:

AHF: Padre con complicaciones quirúrgicas abdominales.

APNP: Ingesta de bebidas alcohólicas ocasionalmente. Tabaquismo negado. Sedentario.

Viajes recientes/ Inmunizaciones: negados.

Antecedentes Personales Patológicos:

- Médicos:

Diabetes Mellitus diagnosticada hace 6 meses en tratamiento con compectact (tabletas de 15mg de pioglitazona y 850mg de metformina).

Cáncer testicular tratado con orquiectomía bilateral.

- Quirúrgicos:

Apendicectomía , orquiectomía por cáncer testicular y colecistectomía sin complicaciones.

Inicia el día jueves con presencia de mialgias y artralgias así como tos con expectoración amarilla-verdosa, acompañado de náusea y fiebre hasta 39.5°C, el médico tratante solicita un radiografía de tórax, reportando infiltrado basal izquierdo, se inicia tratamiento con elequine.

Sus signos vitales al ingreso a urgencias son:

FC: 140 lpm; TA: 110/70; FR: 40Rpm; Saturación al aire ambiente de 80%.

Exploración física:

Paciente endomórfico, diaforético, pálido, con regular estado de hidratación, taquipneico, tórax normolíneo, campos pulmonares con disminución de la transmisión del murmullo vesicular bibasal y estertores finos aislados diseminados . Área cardiaca de adecuada intensidad, sin soplos o agregados.. Abdomen globuloso por panículo adiposo, ruidos peristálticos presentes, disminuidos en frecuencia, se palpa hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal con borde liso, doloroso a la palpación de mesogastrio con descompresión dolorosa, timpánico y distendido.

Diagnóstico: Riesgo alto de Tromboembolia pulmonar PESI clase IV 126 pts, simplificado de 3 pts, Ginebra riesgo intermedio 9 pts (30%)/ Neumonía adquirida en la comunidad Pseudohiponatremia / Desequilibrio hidroelectrolítico.

Pruebas de función hepática:

AST/TGO 102 Factor de incremento 2.0

ALT/TGP 129 Factor de incremento 2.39

Fosfatasa alcalina 46 Factor de incremento 0.4

Bilirrubina total 1.0

Bilirrubina directa 0.5

Bilirrubina indirecta 0.5

Proteínas totales 7.4

Albúmina 3.9

Globulinas 3.5

Relación A/G 1.1

Rx de tórax: Infiltrado basal izquierdo.

Rx de abdomen: Aumento de la glándula hepática, con aire en asas intestinales, con discreta dilatación de asas colónicas, aire distal.

ECG: Taquicardia sinusal con alteraciones de repolarización del ventrículo derecho.

Tabla 10. Estudios de Laboratorio

<b>Estudio de laboratorio</b>	<b>Resultado</b>	<b>Resultado de Referencia</b>
<b>BH:</b>		
<b>Leucocitos</b>	12.7	4.5-11.0
<b>Hb</b>	15.5	14.0-18.0
<b>Hematocrito</b>	37.2	37-47
<b>Plaquetas</b>	309	150-450
<b>Segmentados</b>	79	55-70
<b>Banda</b>	0	-
<b>QS:</b>		
<b>Glucosa</b>	185	70-105 mg/dL
<b>BUN</b>	12	6 a 20 mg/dL
<b>Creatinina</b>	1.3	0.4-1.4 mg/dL

<b>ES:</b>		
<b>Sodio</b>	134	137-145 meq/L
<b>Potasio</b>	3.3	3.5-5.6 meq/L
<b>Cloro</b>	96	100-112 meq/L
<b>CO<sub>2</sub></b>	24.6	23-29 meq/L
<b>Calcio</b>	10	8.5-10.5 mg/dL
<b>Fósforo</b>	2.3	2.4-4.7 mg/dL
<b>Magnesio</b>	24.6	1.9-2.5 mg/dL

NOTA: Los valores de referencia pueden variar dependiendo del instrumento donde se realicen las mediciones, para lo cual cada laboratorio maneja sus propios valores de referencia.

#### Tratamiento

Paciente con factor de riesgo para presentar enfermedad tromboembólica, se da dosis de enoxaparina terapéutica. Se esperan resultados de ecocardiograma transtorácico para normar conducta.

Durante su estancia a urgencia se le administró pulmicort y atrovent, con los que se logra revertir espasmo bronquial logrando saturación 92% y frecuencia cardiaca de 30-44 rpm. Posteriormente se indica tratamiento con levofloxacino, meropenem vancomicina y tamiflu.

#### Nota de evolución

El paciente presenta náusea y aumento de esfuerzo respiratorio. Tórax normolíneo con datos de dificultad respiratoria de 35 rpm, hipoventilación generalizada. Abdomen blando depresible doloroso en epigastrio, peristalsis aumentada, sin datos de irritación peritoneal.

## Práctica No. 3: Introducción a la Farmacocinética Clínica ¿A quién realizar Seguimiento Farmacocinético?

### Investigación previa

- a) ¿Qué es la farmacocinética clínica?
- b) ¿En qué casos se debe realizar seguimiento farmacocinético (SFC)?
- c) ¿Cuál es la diferencia entre seguimiento farmacoterapéutico y seguimiento farmacocinético?

### Introducción

El inicio de la Farmacia Clínica se remonta a la década de los años sesenta del siglo pasado como una innovadora concepción o filosofía de la farmacia orientada hacia el paciente (Herrera, 2003). La Sociedad Europea de Farmacia Clínica, la define como “una disciplina sanitaria, que promueve el uso efectivo, seguro y económico de los medicamentos por parte del paciente y la sociedad”.

La Farmacia Clínica abrió un nuevo marco de trabajo y de ejercicio profesional de la farmacia hacia una intervención farmacéutica orientada al paciente en donde los farmacéuticos empezaron a responsabilizarse de cómo se utilizan los medicamentos en los pacientes y con ello, cambian la orientación profesional que anteriormente ponía su énfasis en el producto farmacéutico, por el énfasis colocado sobre el paciente como sujeto que consume los medicamentos y que sufre problemas de salud relacionados con el fármaco, bien porque se producen efectos indeseados en el paciente, o bien porque no se consigue el efecto terapéutico que se persigue (Alerany, 2002).

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. Sin embargo, 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 necesidad de monitorizar está claramente justificada en los siguientes casos (Calvo, 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.

### **Objetivo**

Conocer el concepto de Farmacocinética clínica como parte de la preparación profesional del Farmacéutico, para establecer los parámetros de priorización y selección para realizar seguimiento farmacocinético y asegurar la eficacia terapéutica del fármaco en cuestión.

### **Metodología**

1. Leer cuidadosamente el caso clínico del anexo III y realizar la anamnesis del paciente, utilice el formato de la tabla 11.
2. De acuerdo a la historia farmacoterapéutica del paciente, enliste los fármacos que tengan margen de seguridad estrecho, utilice el formato de la tabla 12.
3. Realice una curva concentración-efecto de dichos fármacos.
4. Enlistar los parámetros objetivos y subjetivos e identificar los posibles PRM del caso clínico, utilizar el formato de la tabla 13.
5. Realizar intervención farmacéutica en caso de ser necesario utilizar el formato de la tabla 14.
6. Proponer un algoritmo para realizar seguimiento farmacocinético, puede guiarse con el algoritmo de la figura 8.
7. Evalúe si los fármacos de la terapia del paciente son candidatos para el seguimiento farmacocinético

8. ¿Qué pruebas bioquímicas pueden ayudarnos a realizar la monitorización de los fármacos seleccionados?

### **Resultados**

Tabla 11. Anamnesis del paciente

<b>Nombre del caso clínico:</b>	
<b>Fecha:</b>	
<b>Nombre del paciente:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	
<b>Alergias:</b>	
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>	
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>	
<b>Hábitos alimenticios:</b>	
<b>Diagnóstico:</b>	
<b>Examen físico:</b>	
<b>Signos vitales:</b>	
<b>Descripción general del caso clínico:</b>	

<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
<b>Medicamento (Nombre y vía de administración)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de suspensión</b>	<b>Indicación</b>
Observaciones:				

Tabla 12. Fármacos con estrecho índice terapéutico

<b>Nombre del fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>índice terapéutico</b>

Tabla 13. Parámetros subjetivos y objetivos

<b>Subjetivos</b>	<b>Objetivos</b>

Tabla 14. Intervención Farmacéutica

PRM	Intervención Farmacéutica

**Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

**Anexo III**

**Caso clínico: Paciente con síndrome neurológico maligno**

Se trata de paciente femenino de 37 años de edad, con alergia conocida a penicilina.

Antecedentes Heredo-Familiares: Madre con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Abuela hipertensa.

Hábitos: tabaquismo positivo desde los 19 años con 2 cigarros al día, el cual fue suspendido hace aproximadamente dos años. Etilismo ocasional desde los 19 años.

Antecedentes quirúrgicos: 2 cesáreas y salpingoclasia.

La paciente inicia su padecimiento al sufrir una caída de 1.55 m (su propia altura), la cual se encuentra hemiparesia de lado izquierdo del cuerpo, relajación de esfínteres, pérdida progresiva de la alerta, somnolienta, con vómito en 6 ocasiones, Tac: reporta lesión hipertensa del lóbulo frontal derecho con extensión a sistema ventricular, en los ventrículos laterales (3° y 4° ventrículo).

En la exploración física, la paciente presenta un RASS de 5 con sedación a base de propofol pasando a 12 ml/h, además de dexmedetomidina y analgesia a base de buprenorfina pasando a 42 ml/h; no hay datos de irritación meníngea no rigidez en la nuca, Babinsky negativo, reflejos osteotendinosos disminuidos.

Se realiza craneotomía, drenaje ventricular, duroplastia dejando dos drenajes y durante la cirugía se observa una probable malformación arteriovenosa con un balance hídrico de 195 ml.

Nota de evolución:

Actualmente a nivel neurológico se encuentra sin sedación, se retiró midazolam hace 3 días posterior a doppler craneal de control reportando vasoespasmo leve a moderado de lado derecho a nivel respiratorio sin alteraciones, mantiene índices de oxigenación adecuadas, no presenta secreciones purulentas, sin embargo, se solicita expectoración con trampa por riesgo de infección nosocomial a neumonía asociada a irrigación mecánica, se reportó pico febril ayer y hoy por lo que se continúa tratamiento empírico con meropenem y levofloxacino, hemodinámico sin apoyo de fármacos vasopresores a nivel metabólico en equilibrio ácido-base, a nivel hídrico, renal mantiene adecuados volúmenes urinarios, se espera evolución neurológica de la paciente, se reporta evolución importante de creatinina quinasa (CK) 15 UI/ml por lo que hay que rescatar rabdomiolisis, que puede estar ocasionada por varios factores, hipocalcemia, estado epiléptico no convulsivo, síndrome neurológico maligno, se incrementan soluciones cristaloides y se vigila función renal; se observa una orina de alta densidad con coloración altamente concentrada, oscura, semejante al refresco de manzana.

Pruebas de laboratorio: hipernatremia, hipermagnesemia, hipercloremia, hipocalcemia, creatinina, BUN, hematocrito, y niveles de potasio se encuentran en rangos normales.

En la tabla 15 se muestra el perfil farmacoterapéutico de la paciente.

Tabla 15. Perfil Farmacoterapéutico

Perfil Farmacoterapéutico				Dias en tratamiento										
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Frec. Dosis	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Propofol	50 mg	IV	DU	C	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Combivent	1 vial/2.5ml	MNB	C/8	C	C	C	C	C	C	S	S	S	S	S
Vancomicina	1g	IV	C/8	C	C	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Omeprazol	40 mg	IV	C/24	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
DFH	150 mg	IV	C/8	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Paracetamol	1g	IV	C/8	C	C	C	S	S	S	S	C	C	C	C
Metoclopramida	10 mg	IV	C/8	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Furosemida	10 mg	IV	C/6	C	C	C	C	C	C	C	C	S	C	S
Vecuronio	4 mg	IV	DU	C	S	s	S	S	S	S	S	S	S	S
Amlodipino	5 mg	SNG	C/2	C	C	S	S	S	S	C	C	C	C	C
Enoxaparina	40 mg	IV	C/24		C	c	C	C	C	C	C	C	C	C
Clonixinato de lisina	100 mg	IV	C/8		C	C	C	C	C	C	C	C	C	S
Tramadol	100 mg	IV	C/8		C	C	C	C	C	C	C	C	S	C
Levofloxacino		IV	C/24							C	C	C	C	C
Prozocine		SNG	C/6									C	C	C
Metroprolol		SNG	C/12									C	C	C
Meropenem	1g/100 ml	IV	C/8											C
Captopril		SNG												C

Nota: DU:dosis unitaria; IV: Intravenoso; MNB: Micronebulización; SNG: Sonda nasogástrica;  
C:Continua; S:Suspendido.

### Algoritmo para establecer el SFC

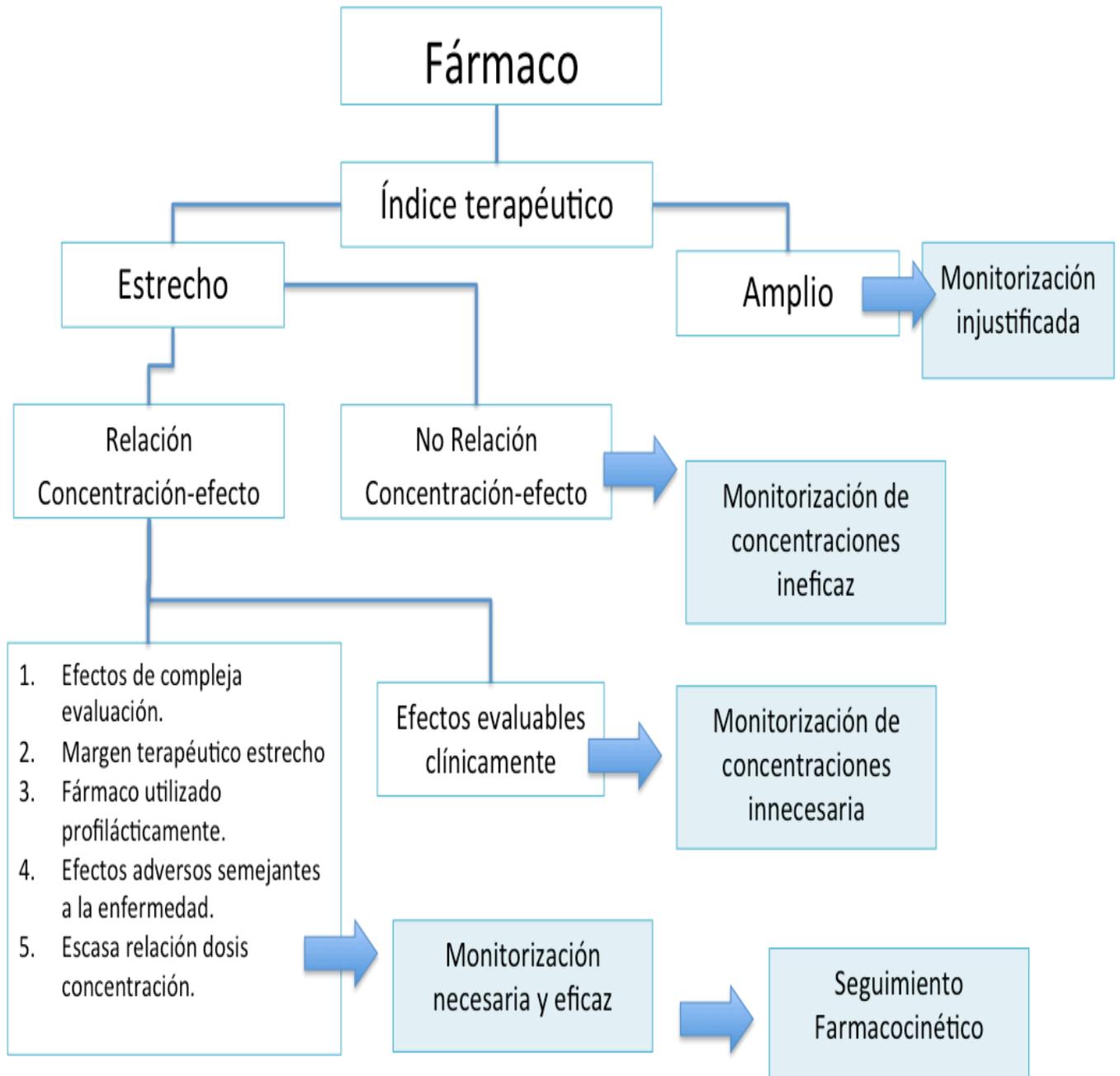


Figura 8. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización (Calvo,2002).

## Práctica N.4: Parámetros para ajuste posológico

### Investigación previa

- a) Defina Ajuste posológico.
- b) ¿Cuáles son los objetivos de realizar ajuste posológico y a que pacientes se les realiza?.
- c) ¿Qué son los parámetro farmacocinético?. De ejemplos de estos parámetros.

### Introducción

La dosis “estándar” de un fármaco se basa en estudios con voluntarios sanos e individuos con la capacidad promedio para absorber, distribuir y eliminar el compuesto. Esta dosis no es adecuada para todos los pacientes ya que varios procesos fisiológicos y patológicos determinan el ajuste de la dosis en pacientes individuales. Estos procesos modifican los parámetros farmacocinéticos específicos. Los dos parámetros básicos son la eliminación, que es la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar el fármaco, y el volumen de distribución, la medida del espacio aparente en el cuerpo disponible para contener el fármaco.

- El volumen de distribución (Vd) relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo con su concentración (C) en la sangre o el plasma:

$$Vd = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{C}$$

El volumen de distribución puede definirse con respecto a la sangre, el plasma o el agua (fármaco libre), según sea la concentración empleada en la ecuación ( $C = C_b, C_p$  o  $C_u$ ) (Katzung, 2012)

En pacientes obesos o con aumento de volumen intersticial (cirrosis hepática y ascitis, insuficiencia cardíaca, edema, embarazo), el Vd es mayor y la concentración plasmática menor de lo esperado; en cambio cuando hay deshidratación (vómitos, diarreas, hemorragias, pacientes añosos) el volumen de distribución puede estar disminuido.

- La eliminación (Cl) de un fármaco es el factor que predice la velocidad de depuración con respecto a la concentración del compuesto:

$$Cl = \frac{\text{Velocidad de eliminación}}{c}$$

Al igual que el volumen de distribución, la eliminación puede definirse en relación con la sangre ( $Cl_b$ ), el plasma ( $Cl_p$ ) o el agua ( $Cl_u$ ), de acuerdo con la concentración cuantificada. La depuración de un fármaco del cuerpo puede incluir procesos que ocurren en los riñones, pulmones, hígado y otros órganos. La división de la velocidad de eliminación en cada órgano entre la concentración del fármaco que se le presenta indica la eliminación (Katzung, 2012)

### **Objetivo**

Proponer y calcular parámetros farmacocinéticos de utilidad para la estimación de la concentración plasmática de un fármaco determinado mediante la aplicación de modelos farmacocinéticos.

### **Metodología de trabajo**

1.- De acuerdo al anexo IV, seleccionar algunos fármacos y calcular los parámetros farmacocinéticos para el ajuste posológico, utilizar el formato de la tabla 14.

- Estimar la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, utilizando el valor de creatinina plasmática de cada paciente.

Hombres;

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

Mujeres;

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

- Obtener el dato de la depuración renal de cada fármaco (por ejemplo vancomicina tiene una depuración renal del 75%)
- Calcular la depuración del fármaco en cuestión:

$$Cl_{\text{fármaco}} = Cl_{\text{creatinina}} * (\text{Depuración renal del fármaco ej. } 75\% = 0.75) = \text{mL/min}$$

2.- De acuerdo a los resultados obtenidos, evalúe la seguridad de la farmacoterapia.

### **Resultados**

Tabla 16 Estimación de la concentración plasmática de algunos fármacos en determinados pacientes

<b>Nombre del Fármaco:</b>							
<b>Vía de administración y Dosis administrada:</b>							
<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>Creatinina plasmática</b>	<b>Volumen de distribución</b>	<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Concentración plasmática del fármaco</b>
Femenino	60	40	152	1.5 mg/dL			
Masculino	25	94	175	0.5mg/dL			

### **Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

## Anexo IV

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%) <sup>1</sup>	Unido en plasma (%)	Eliminación (L/h/70 kg) <sup>2</sup>	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración deseada	Concentración tóxica
Aciclovir	23	75	15	19.8	48	2.4	...	...
Ácido acetilsalicílico	68	1	49	39	11	0.25	...	...
Ácido salicílico	100	15	85	0.84	12	13	200 mg/L	>200 mg/L
Ácido valproico	100	2	93	0.462	9.1	14	75 mg/L	>150 mg/L
Amikacina	...	98	4	5.46	19	2.3	10 mg/L <sup>3</sup> ...	...
Amoxicilina	93	86	18	10.8	15	1.7	...	...
Ampicilina	62	82	18	16.2	20	1.3	...	...
Anfotericina	...	4	90	1.92	53	18	...	...
Atenolol	56	94	5	10.2	67	6.1	1 mg/L	...
Atropina	50	57	18	24.6	120	4.3	...	...
Captoprilo	65	38	30	50.4	57	2.2	50 ng/ml	...
Carbamazepina	70	1	74	5.34	98	15	6 mg/L	>9 mg/L
Cefalexina	90	91	14	18	18	0.9	...	...
Cefalotina	...	52	71	28.2	18	0.57	...	...
Ciclosporina	30	1	98	23.9	244	15	200 ng/ml	>400 ng/ml
Cimetidina	62	62	19	32.4	70	1.9	0.8 mg/L	...
Ciprofloxacina	60	65	40	25.2	130	4.1	...	...
Clonidina	95	62	20	12.6	150	12	1 ng/ml	...
Cloranfenicol	80	25	53	10.2	66	2.7	...	...
Clordiazepóxido	100	1	97	2.28	21	10	1 mg/L	...
Cloroquina	89	61	61	45	13 000	214	20 ng/ml	250 ng/ml
Clorpropamida	90	20	96	0.126	6.8	33	...	...
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43	300 ng/ml	...
Digoxina	70	67	25	9	500	39	1 ng/ml	>2 ng/ml
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7	...	...
Disopiramida	83	55	2	5.04	41	6	3 mg/ml	>8 mg/ml
Enalaprilo	95	90	55	9	40	3	>0.5 ng/ml	...
Eritromicina	35	12	84	38.4	55	1.6	...	...
Etambutol	77	79	5	36	110	3.1	...	>10 mg/L
Difenilhidantoinato	90	2	89	Depende de conc. <sup>5</sup>	45	Depende de conc. <sup>6</sup>	10 mg/L	>20 mg/L
Fenobarbital	100	24	51	0.258	38	98	15 mg/L	>30 mg/L
Fluoxetina	60	3	94	40.2	2 500	53	...	...
Furosemida	61	66	99	8.4	7.7	1.5	...	>25 mg/L
Gentamicina	...	76	10	4.7	20	3	3 mg/L <sup>3</sup>	...
Hidralazina	40	10	87	234	105	1	100 ng/ml	...
Imipramina	40	2	90	63	1 600	18	200 ng/ml	>1 mg/L

Figura 9. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para algunos fármacos

(Katzung,2012)

Fármaco	Disponibilidad oral (F) (%)	Excreción urinaria (%) <sup>1</sup>	Unido en plasma (%)	Eliminación (L/h/70 kg) <sup>2</sup>	Volumen de distribución (L/70 kg)	Semivida (h)	Concentración deseada	Concentración tóxica
Indometacina	98	15	90	8.4	18	2.4	1 mg/L	>5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4.9	0.1 mg/L	...
Lidocaína	35	2	70	38.4	77	1.8	3 mg/L	>6 mg/L
Litio	100	95	0	1.5	55	22	0.7 meq/L	>2 meq/L
Meperidina	52	12	58	72	310	3.2	0.5 mg/L	...
Metoprolol	38	10	11	63	290	3.2	25 ng/mL	...
Metotrexato	70	48	34	9	39	7.2	750 µM-h <sup>4,5</sup>	>950 µM-h
Metronidazol	99	10	10	5.4	52	8.5	4 mg/L	...
Midazolam	44	56	95	27.6	77	1.9	...	...
Morfina	24	8	35	60	230	1.9	15 ng/ml	...
Nifedipina	50	0	96	29.4	55	1.8	50 ng/ml	...
Nortriptilina	51	2	92	30	1300	31	100 ng/ml	>500 ng/ml
Paracetamol	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	>300 mg/L
Piridostigmina	14	85	...	36	77	1.9	75 ng/ml	...
Prazosina	68	1	95	12.6	42	2.9	...	...
Procainamida	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	>14 mg/L
Propranolol	26	1	87	50.4	270	3.9	20 ng/ml	...
Quinidina	80	18	87	19.8	190	6.2	3 mg/L	>8 mg/L
Ranitidina	52	69	15	43.8	91	2.1	100 ng/ml	...
Rifampicina	?	7	89	14.4	68	3.5	...	...
Sulfametoxazol	100	14	62	1.32	15	10	...	...
Teofilina	96	18	56	2.8	35	8.1	10 mg/L	>20 mg/L
Terbutalina	14	56	20	14.4	125	14	2 ng/ml	...
Tetraciclina	77	58	65	7.2	105	11	...	...
Tobramicina	...	90	10	4.62	18	2.2	...	...
Tocainida	89	38	10	10.8	210	14	10 mg/L	...
Tolbutamida	93	0	96	1.02	7	5.9	100 mg/L	...
Trimetoprim	100	69	44	9	130	11	...	...
Tubocurarina	...	63	50	8.1	27	2	0.6 mg/L	...
Vancomicina	...	79	30	5.88	27	5.6	20 mg/L <sup>3</sup>	...
Verapamilo	22	3	90	63	350	4	...	...
Warfarina	93	3	99	0.192	9.8	37	...	...
Zidovudina	63	18	25	61.8	98	1.1	...	...

<sup>1</sup>Si se asume una depuración de creatinina de 100 ml/min/70 kg.

<sup>2</sup>Convertir a ml/min mediante la multiplicación del número presentado por 16.6.

<sup>3</sup>Concentración promedio del estado estable.

<sup>4</sup>Área bajo la curva deseada después de una dosis única.

<sup>5</sup>Puede calcularse a partir de la C medida con  $CL = V_{\max}/(K_m + C)$ ;  $V_{\max} = 415$  mg/día,  $K_m = 5$  mg/L. Véase el texto.

Figura 10. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para algunos fármacos  
(Katzung,2012)

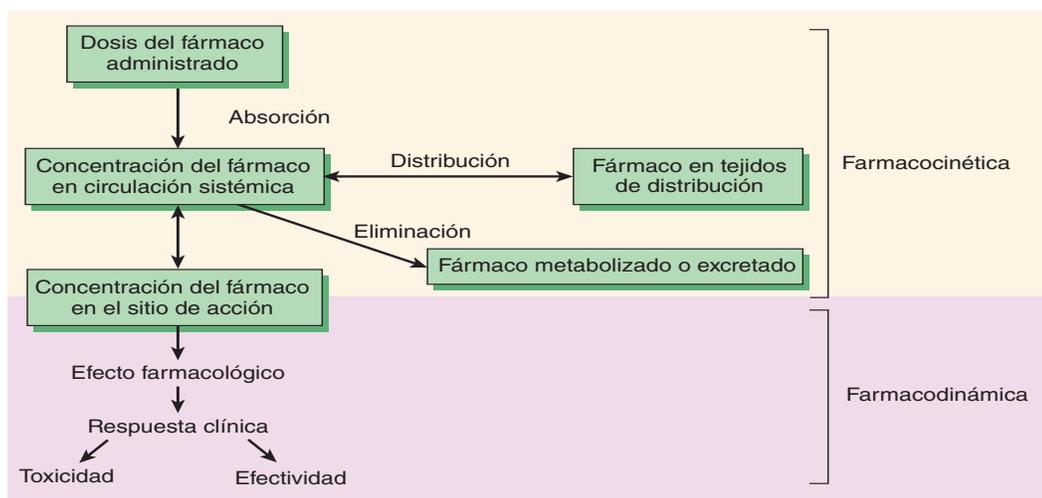
## Práctica No. 5: Ajuste Posológico

### Investigación previa

- Defina que es Ajuste Posológico
- Escriba los objetivos del Ajuste posológico
- Buscar un artículo en las bases de datos que se estudiaron con anterioridad en la práctica 1, en donde se realice ajuste posológico y realice un resumen del mismo que tenga una extensión de entre media cuartilla y una cuartilla.

### Introducción

El objetivo del tratamiento es obtener el efecto beneficioso deseado con efectos adversos mínimos. Cuando se elige un fármaco para un paciente, el médico debe decidir cuál es la mejor dosis para la consecución de este objetivo, sin embargo el farmacéutico está capacitado para evaluar la eficacia del tratamiento. Una forma racional de alcanzar esta meta consiste en combinar los principios de la farmacocinética con la farmacodinámica para determinar la relación dosis-efecto. Ver figura 11 en donde la relación entre dosis y efecto puede separarse en componentes farmacocinéticos (dosis-concentración) y farmacodinámicos (concentración-efecto). La concentración establece un vínculo entre la farmacocinética y la farmacodinámica, y es el objetivo de la estrategia de concentración ideal para la administración racional (Katzung,2012).



**Figura 11. Relación de la farmacocinética y farmacodinámica (Katzung,2012).**

Por lo tanto el ajuste posológico se refiere a la adecuación de la dosis de determinado fármaco, tomando en cuenta factores como la edad, el peso y las características fisiopatológicas del

paciente, a fin de poder establecer una dosis terapéutica, es decir, que los niveles séricos alcanzados sean suficientes para producir el efecto deseado (Devesa, 2012).

La digoxina es un agente inotrópico que se utiliza principalmente en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación atrial. SE absorbe de forma incompleta y una fracción sustancial de una dosis absorbida es aclarada por los riñones. En personas sanas el aclaramiento metabólico de digoxina es de aproximadamente 0.57 a 0.86 ml/min/kg y el aclaramiento renal es aproximadamente igual, o un poco inferior, que el aclaramiento de creatinina. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva reduce el aclaramiento metabólico de digoxina a aproximadamente la mitad de su valor habitual, y también puede reducir el aclaramiento renal.

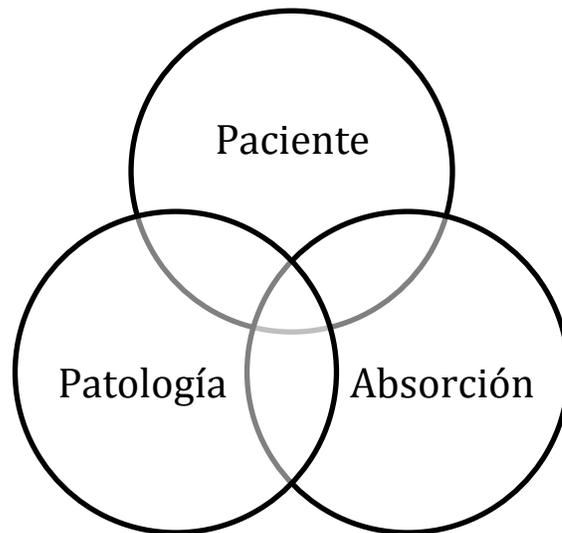
### **Objetivo**

Proponer el ajuste posológico de Digoxina en el tratamiento de un paciente, considerando los parámetros farmacocinéticos del fármaco y el estado fisiopatológico del paciente para buscar la seguridad en su tratamiento.

### **Metodología de trabajo**

- 1.- Leer detenidamente el caso clínico del anexo V.
- 2.- Realizar la anamnesis del paciente, utilice el formato de la tabla 17.
- 3.- Enlistar los problemas del paciente, utilice el formato de la 18.
- 4.- Establecer los parámetros objetivos y subjetivos, utilizar el formato de la tabla 19.
- 5.- Realice un Diagrama de Venn para cada Parámetro Farmacocinético: absorción, distribución, biotransformación y excreción considerando los factores del paciente y de la enfermedad que puede modificar la Farmacocinética de Digoxina utilizada en el tratamiento. Así como la realización de un Diagrama de Venn considerando los Parámetros Farmacodinámicos, los factores del paciente y de la enfermedad que puedan influenciar en la eficacia del tratamiento. Ver ejemplo de la Figura 12.

Figura 12. Diagrama de venn Paciente-Enfermedad-Absorción



6.- Utilizando los parámetros farmacocinéticos establecidos, proponga el ajuste posológico que realizaría a Digoxina para ser administrada al paciente y evalúe si su propuesta asegura la eficacia del tratamiento y la salud del paciente.

7.- Describir y justificar una propuesta de ajuste posológico en base a la modificación de los parámetros farmacocinéticos del paciente que están siendo afectados a causa de la patología del paciente.

### **Resultados**

Tabla 17. Anamnesis del paciente

Nombre del caso clínico:	
<b>Fecha:</b>	
<b>Nombre del paciente:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	
<b>Alergias:</b>	
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>	
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>	
<b>Hábitos alimenticios:</b>	
<b>Diagnóstico:</b>	

<b>Examen físico:</b>				
<b>Signos vitales:</b>				
<b>Descripción general del caso clínico:</b>				
<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
Medicamento (Nombre y vía de administración)	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de suspensión	Indicación
Observaciones:				

Tabla 18. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente

Problemas del paciente

Tabla 19. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento farmacoterapéutico

Subjetivos	Objetivos

**Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

**Anexo V**

**Caso Clínico: Paciente con intoxicación por digoxina**

Paciente femenino de 70 años con un peso de 50 kg, diagnosticada anteriormente con valvulopatía múltiple y fibrilación auricular crónica la cual fue tratada con digoxina y recientemente con acenocumarol, sin embargo la paciente ingresa al hospital con palpitaciones, dolor precordial, edemas en los miembros inferiores y mareos ocasionales, se le diagnostica Insuficiencia cardiaca congestiva, la cual es tratada con los medicamentos que se observan en la tabla 21, Al inicio del tratamiento se observa una rápida mejoría del paciente, sin embargo 5 días después del ingreso al hospital, la paciente presenta náuseas y vómitos, sin otros datos exploratorios relevantes, por lo que se administra metoclopramida.

De acuerdo a los datos clínicos de la Tabla 22, se observa una intoxicación por digoxina.

Tabla 20. Datos del paciente

<b>Paciente</b>	<b>Femenino</b> <b>70 años</b> <b>40 kg</b>
<b>Diagnósticos anteriores</b>	Valvulopatía múltiple Fibrilación auricular crónica
<b>Tratamiento actual</b>	Digoxina 0.25 mg /día vo
<b>Datos de ingreso</b>	Palpitaciones Dolor precordial Edemas en los miembros inferiores Mareos ocasionales
<b>Datos clínicos</b>	-Valores analíticos normales -Creatinina sérica de 1mg/dl -Rx tórax: ICC
Diagnóstico del médico:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardiaca congestiva.</li> </ul>	

Tabla 21. Farmacoterapia del paciente

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>
Acenocumarol	2mg/día
Haloperidol	20gotas/día
Furosemina	40-40-0 mg vo
Enalapril	5mg /día
Ranitidina	300 mg /día vo
Digoxina	0.25 mg /día vo
<b>**Metoclopramida</b>	

\*\*Nota: al inicio del tratamiento se observa una rápida mejoría del paciente, sin embargo 5 días después del ingreso al hospital, la paciente presenta náuseas y vómitos, sin otros datos exploratorios relevantes, por lo que se administra metoclopramida.

Tabla 22. Resultados de laboratorio (sospecha de intoxicación digitálica)

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia</b>
<b>Creatinina sérica</b>	1.9 mg/dl	Hombres: 0.7 a 1.3 mg/dL Mujeres: 0.6 a 1.1 mg/dL
<b>Digoxinemia</b>	4.08 ng/mL	-----
<b>Potasio</b>	Niveles normales	

Se suspende el tratamiento con Digoxina y se administra carbón activado

Tabla 23. Evolución del tratamiento para la intoxicación de digoxina

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia</b>
<b>Creatinina sérica</b>	1.9 mg/dl 1.8 mg/dl	Hombres: 0.7 a 1.3 mg/dL Mujeres: 0.6 a 1.1 mg/dL
<b>Digoxinemia</b>	4.08 ng/mL 3.56 ng/mL 1.07ng/mL	-----
<b>Potasio</b>	Niveles normales	

## Práctica No. 6: Seguimiento Farmacocinético Hepático

### Investigación previa

- a) ¿Cuáles son los parámetros farmacocinéticos que se utilizan en el seguimiento farmacocinético hepático?
- b) ¿Qué factores de la farmacocinética se modifican en la insuficiencia hepática?
- c) Mencione algunos fármacos que se excretan principalmente por vía hepática.

### Introducción

Para la valoración de alteraciones de función hepática no hay un método cuantitativo específico, equivalente al aclaramiento de creatinina utilizado para evaluar la función renal, y que permita el ajuste de dosis en pacientes con hepatopatías. Por ello, las recomendaciones serán necesariamente poco precisas. Indudablemente la mejor guía para el ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía proviene de estudios clínicos y cinéticos que evalúan el impacto de la enfermedad y su gravedad (leve, moderada, grave) sobre un fármaco concreto. Es también importante hacer una cuidadosa evaluación del tipo de cambios fisiopatológicos existentes: fallo hepático, reducción del flujo o existencia de derivación portosistémica.

Como norma general, se puede utilizar la clasificación de Child-Pugh, basada en el grado de disfunción hepática para estimar las dosis iniciales de los fármacos con una elevada extracción hepática. Según esta clasificación (ver tabla 24) la disfunción hepática se divide en tres grupos:

- . A: enfermedad bien compensada
- . B: compromiso funcional significativo
- . C: enfermedad descompensada (Sola, 2011).

Tabla 24. Clasificación de la disfunción hepática

Dosificación según gravedad de la hepatopatía	
Grado Ghild-Pugh	Primera dosis
A	Normal
B	Reducir 10-40%
C	Reducir 50%

Los fármacos con fenómeno de primer paso importante (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática) y los fármacos muy unidos a proteínas van a ser aquellos en los que existe más riesgo de alteración farmacocinética y en los que es muy probable la necesidad de modificar la dosis.

### **Objetivo**

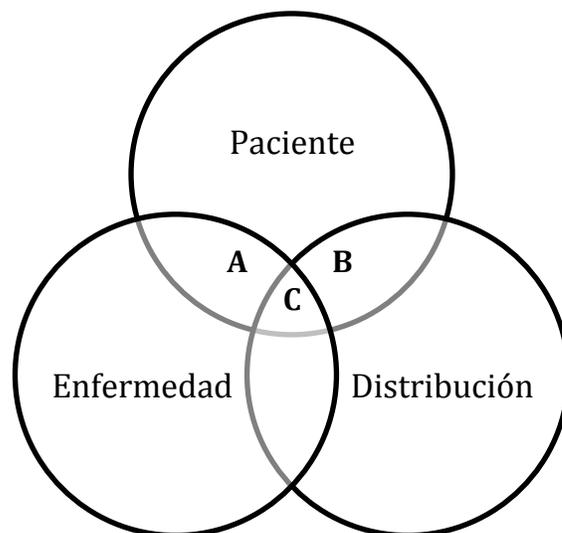
Estudiar la historia clínica de un paciente crítico y proponer los parámetros farmacocinéticos que puede seguirse para realizar el seguimiento farmacocinético de la terapia del paciente y garantizar la calidad farmacoterapéutica.

### **Metodología de trabajo**

- 1.- Leer detenidamente el caso clínico del anexo VI.
- 2.- Realice un Diagrama de Venn para cada Parámetro Farmacocinético: absorción, distribución, biotransformación y excreción considerando los factores del paciente y de la enfermedad que puede modificar la Farmacocinética de los fármacos utilizados en el tratamiento. Así como la realización de un Diagrama de Venn considerando los Parámetros Farmacodinámicos, los factores del paciente y de la enfermedad que puedan influenciar en la eficacia del tratamiento.

Ejemplo:

Figura 13. Diagrama de Venn Paciente-Enfermedad-Distribución



Intersecciones:

- a) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente pueden modificar o alterar la enfermedad del paciente.
- b) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente que modifican la Farmacocinética de los medicamentos utilizados en el tratamiento del paciente.
- c) ¿Qué factores patológicos y fisiológicos de la enfermedad modifican el proceso Farmacocinético a estudiar?

3.- La dosis inicial de quinidina es de 100mg/6 horas, calcule la Ke y el T<sub>1/2</sub>

Utilizar las siguientes fórmulas:

$$Ke = \frac{Cl}{Vd}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{Ke}$$

4.- De acuerdo a los parámetros farmacocinéticos obtenidos, evalúe si la dosis inicial para el tratamiento del paciente es segura

5.- Realizar intervención Farmacéutica

### **Resultados**

Tabla 25. Parámetros Farmacocinéticos

<b>Parámetro Farmacocinético</b>	<b>Interpretación</b>

Tabla 26. Intervención Farmacéutica

<b>Intervención Farmacéutica</b>

## Anexo VI

### **Caso Clínico: Paciente con cirrosis**

Paciente masculino de 60 kg y 52 años, con una larga historia de abuso del alcohol y cirrosis, desarrolló contracciones ventriculares prematuras e insuficiencia cardíaca. Se le tiene que administrar quinidina a este paciente. ¿Cuál es la dosis de arranque razonable de quinidina para este paciente?

Nota: El aclaramiento promedio para la quinidina es de 4,7 ml/min/kg. La mayor parte del aclaramiento de quinidina se debe al metabolismo, sólo un 20% del aclaramiento de quinidina se debe a excreción renal. El aclaramiento de quinidina desciende a 3.0-3.9 ml/min/kg ó 0.17-0.23 l/h/kg en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva presumiblemente debido a que se reduce el flujo hepático de sangre.

El volumen de distribución es de 8.1 L/kg, sin embargo en pacientes con insuficiencia cardíaca este volumen se aumenta al doble.

## Práctica No. 7: Modelo PK-PD Seguimiento Farmacocinético Renal

### Investigación previa

- a) ¿Cuáles son los parámetros farmacocinéticos que se utilizan en el seguimiento farmacocinético renal?
- b) ¿Qué es un modelo PK-PD?
- c) Describa los parámetros farmacocinéticos que se utilizan para la monitorización de vancomicina

### Introducción

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos optimiza la terapia antimicrobiana, puede contribuir en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica en varios aspectos, entre ellos la evaluación de eficacia y seguridad de los antimicrobianos, identificación de factores de variabilidad de la respuesta farmacológica y ayuda a determinar requerimientos óptimos del fármaco así como la dosis en cada paciente.

El ajuste posológico se puede realizar de varias formas pero, en general, en fármacos con un estrecho margen terapéutico se aconseja el ajuste posológico basado directamente en los niveles plasmáticos. La monitorización de niveles plasmáticos es el método más eficaz y es el empleado en fármacos como digoxina, aminoglucósidos, fenitoína o vancomicina. (Sola, 2011)

Los principales parámetros farmacocinéticos son la  $C_{max}$ , el tiempo de vida media de eliminación y el área bajo la curva.

- Área bajo la curva (ABC): son las concentraciones séricas del fármaco libre (no unido a proteínas) en función del tiempo. Depende de la dosis, de la vía de administración y de la biodisponibilidad.
- El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) es el tiempo requerido para disminuir la concentración plasmática de una fármaco a la mitad.
- La concentración máxima sérica ( $C_{max}$ ) está determinada por la dosis y por el volumen de distribución y por otros factores como el tamaño del paciente y el porcentaje de grasa corporal (Sánchez, 2005).

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 establecen la sensibilidad o resistencia de los distintos patógenos. Los índices de eficacia que mejor se correlacionan con la respuesta son:

- $C_{\max}/CMI$ ; Para antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado efecto post- antibiótico, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas . En términos generales, para estos antibióticos se ha demostrado que las  $C_{\max}$  cerca de 10 veces mayores a CMI, pueden ser predictoras de una antibioticoterapia más efectiva (Carrillo, 2013).
- $ABC/CMI$ ; Se correlaciona con la actividad bactericida de antibióticos dependientes de la concentración como las tetraciclinas, glicopéptidos, daptomicina y fluoroquinolonas. De forma general se acepta que cuando la variable subrogada de la respuesta es la relación entre ABC y la CMI, el valor mínimo recomendado es  $\geq 35-40$  en las infecciones producidas por grampositivos y  $\geq 125$  cuando se trata de gramnegativos (González, 2013)
- Tiempo por encima de la CMI ( $T > CMI$  . 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 valor mínimo es  $\geq 40-50\%$  del intervalo posológico, aunque este valor puede incrementarse en determinadas situaciones, particularmente en los pacientes inmunosuprimidos (Carrillo, 2013).

### **Objetivo**

Estudiar la historia clínica de un paciente crítico y proponer que tipo de modelo PK/PD puede seguirse para realizar el seguimiento de la terapia del paciente y garantizar la calidad farmacoterapéutica.

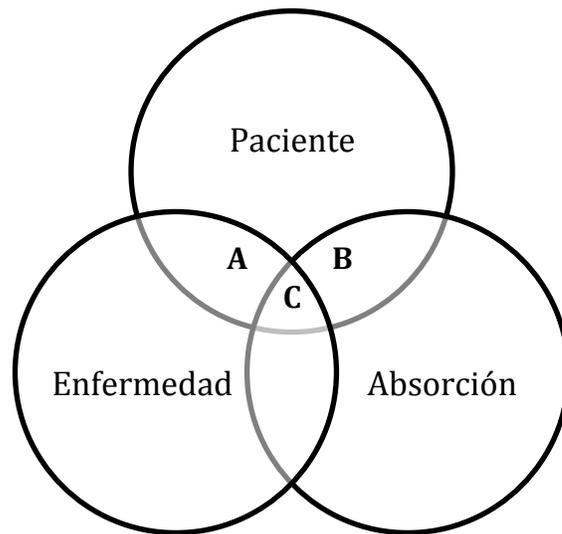
### **Metodología de trabajo**

- 1.- Leer detenidamente el caso clínico del anexo VII.
- 2.- Realizar la anamnesis del paciente, utilice el formato de la tabla 27.
- 3.- Enlistar los problemas del paciente, utilice el formato de la tabla 28.
- 4.- Establecer los parámetros objetivos y subjetivos, utilizar el formato de la tabla 29.

5.- Realice un Diagrama de Venn para cada Parámetro Farmacocinético: absorción, distribución, biotransformación y excreción considerando los factores del paciente y de la enfermedad que puede modificar la Farmacocinética de los fármacos utilizados en el tratamiento. Así como la realización de un Diagrama de Venn considerando los Parámetros Farmacodinámicos, los factores del paciente y de la enfermedad que puedan influenciar en la eficacia del tratamiento (ver figura 14).

Ejemplo:

Figura 14. Diagrama de Venn Paciente-Enfermedad-Absorción



Intersecciones:

- A) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente pueden modificar o alterar la enfermedad del paciente.
- B) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente que modifican la Farmacocinética de los medicamentos utilizados en el tratamiento del paciente.
- C) ¿Qué factores patológicos y fisiológicos de la enfermedad modifican el proceso Farmacocinético a estudiar?

6.- Posteriormente realizar un análisis considerando estas tres intersecciones y establecer los parámetros de seguimiento para evaluar si la terapia del paciente es segura.

7.- De acuerdo con el tipo de antibiótico al cual se le realizará el monitoreo selecciona el índice de eficacia es decir el valor de referencia: (Para vancomicina se utiliza  $ABC/CMI \geq 400$ ).

- Estimación del valor que toma el correspondiente parámetro farmacocinético en el paciente al que se le prescribe el antibiótico con una determinada pauta de dosificación (vancomicina: 2000mg/ 24 horas) :En función de la edad, peso y del aclaramiento de creatinina( $Cl_{Cr}$  se calcula el aclaramiento del fármaco( $Cl$ ) y por lo tanto el  $ABC_{24h}=D_{24h}/Cl$
- Seleccione el valor que tomará CMI
- Estimación de la variable subrogada  $(ABC/CMI)_{24h}$  y comparación con el índice de eficacia (valor mínimo recomendado)

8.- Realice su Intervención Farmacéutica (Justifique)

### **Resultados**

Tabla 27. Anamnesis del paciente

Nombre del caso clínico:	
<b>Fecha:</b>	
<b>Nombre del paciente:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	
<b>Alergias:</b>	
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>	
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>	
<b>Hábitos alimenticios:</b>	
<b>Diagnóstico:</b>	
<b>Examen físico:</b>	
<b>Signos vitales:</b>	
<b>Descripción general del caso clínico:</b>	

<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
<b>Medicamento (Nombre y vía de administración)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de suspensión</b>	<b>Indicación</b>
Observaciones:				

Tabla 28. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente

<b>Problemas del paciente</b>

Tabla 29. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento

<b>Subjetivos</b>	<b>Objetivos</b>

### **Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

### **Anexo VII**

#### **Caso clínico: Paciente geriátrico**

##### **Datos clínicos**

Paciente: 77 años proveniente de hemodiálisis

Sexo: masculino

Peso: 56 kg

Talla: 1.67 m

Antecedentes: Absceso escrotal

Antecedentes Heredo-Familiares: Madre con hipertensión arterial isquémica, así como dos hermanos, madre con cáncer de riñón, sin hijos, una hermana con cardiopatía isquémica.

Hábitos: Tabaquismo desde los 18 años suspendido hace 48 años, ingesta de alcohol ocasional, dieta en moderada cantidad.

Antecedentes personales patológicos:

1.- Médicos

Hipertensión arterial sistémica desde hace 5 años en tratamiento.

Insuficiencia renal hace 5 años, refiere como aguda post-obstructiva por HPB, con RTUP, actualmente en tratamiento sustitutivo.

Enfermedad ácido péptica con manejo intermitente

Hipertrofia prostática benigna hace 4 años RTUP, manejo por parte de urología.

2.- Quirúrgicos.

RTUP hace 5 años

RAFI de clavícula derecha a los 12 años

Cuadro clínico: Aproximadamente a las 14:00 horas, acude a sesión de hemodiálisis, donde súbitamente presenta movimientos anormales, convulsiones tónico-clónicas, presentó inestabilidad hemodinámica. El paciente se encuentra en malas condiciones generales, con pulso, sin respuesta a estímulos verbales o táctiles, con ritmo de fibrilación auricular de respuesta ventricular alta, saturación periférica menor 80%. Considerando ritmo inestable. Se procede a sedación para realizar cardioversión eléctrica, en la inducción presenta reversión a ritmo sinusal, se procede a intubación orotraqueal sin complicaciones a primer intento con tubo número 8. Posteriormente el paciente es trasladado a terapia intensiva, su llegada con TAM de 160 mmHg. Se inició manejo intravenoso para crisis hipertensiva. Se realizó estudio de tomografía de cráneo sin eventos agudos, con atrofia cortical importante. Actualmente se encuentra en las siguientes condiciones.

Tratamiento: paciente de la octava década de la vida cursando primeras horas dentro de la unidad, ingresa posterior a código ABC, actualmente con los datos que se van reportando probablemente se trate de paciente posterior a estatus epiléptico en estado postictal, cursando con crisis hipertensiva, se requiere protección de la vía aérea. Se realizó estudio de tomografía de cráneo donde se observa atrofia cortical. Se inició impregnación con keppra, y se reajusta dosis de 500 mg cada 24 horas reajuste renal en paciente en diálisis. Se realiza estudio de electroencefalograma. Pendientes de evolución.

Diagnóstico: 1.- Crisis convulsiva, 2.- Crisis hipertensiva tipo emergencia, 3.- Acidosis metabólica de anión gap elevado, Delta Gap 8, Delta ratio 0.3, hiperlactatemia, 4.- Insuficiencia renal crónica agudizada KDOQI V, etiología post-obstructiva, hipertensión arterial secundaria.

Tabla 30. Estudios clínicos del paciente de ingreso al hospital

Análisis	Resultado	Valor de referencia
Biometría hemática	Hb: 9.9 Hto: 29.3 Leucocitos: 13.7 Plaquetas: 198 000 Neutrófilos: 90 Banda: 3 Linfocitos: 2 Monocitos: 3	Hb: 14.5-18.5 Hto: 42-50 Leucocitos: 4.8-10 Plaquetas:150-450 Neutrófilos:1.5-6.6 Banda: -- Linfocitos:-- Monocitos:--
Electrolitos séricos	Na: 137 K: 3.9 Cl: 98 P: 4.3 Mg: 2.3 K: 8.4	Na: 137-145 K: 3.5-5.6 Cl: 96 a 106 P: 2.4-4.1 Mg: 1.5-2.5 K: 3.5-5
Prolactina	57	2-18
Química sanguínea	AST:18 DHL:237 CPK:462 Creatinina: 11.4	AST:10-50 DHL: 100 - 200 CPK:10-120 0.7-1.3
Examen general de orina	Turbio: ++ Osmolaridad: 490 pH: 8.0 Proteínas: 662 Leucocitos: Incontables Nitritos: negativos	sin turbidez Osmolaridad: pH: 5-7 Proteínas: negativo Leucocitos: negativo Nitritos: negativo

Tabla 31. Tratamiento del paciente

<b>Vancomicina Vial</b> <b>500mg</b>	<b>1g</b>	<b>Intravenosa</b>	<b>C/12horas</b>	<b>23-03-2014</b> <b>20:11</b>
---	-----------	--------------------	------------------	-----------------------------------

## Práctica No. 8: Toxicología Clínica

### Investigación previa

- a) Investigue los tipos de intoxicación que puede sufrir un paciente
- b) Describe los protocolos de urgencia que siguen cuando se ingresa un paciente intoxicado por sobredosis o intoxicación accidental.
- c) Para un paciente que se intoxica a causa de una Interacción Farmacológica ¿Qué procedimiento debe seguirse?. Realiza tu propuesta a través de un diagrama de flujo, justificando en un texto la razón de tu procedimiento.

### Introducción

La Toxicología se puede definir como “La ciencia que estudia los efectos adversos, (o la toxicidad), de las sustancias y productos químicos sobre los organismos vivos así como los mecanismos de acción, diagnóstico, prevención y tratamiento de las intoxicaciones”. De acuerdo con las enseñanzas de Paracelso, “La dosis correcta es la que diferencia a un veneno de un remedio”. Por lo tanto no se pueden clasificar a las sustancias químicas como inocuas y tóxicas, sin embargo, se han creado grados de toxicidad, basados en la DL (dosis letal), DL 50 (dosis letal 50), que poseen un cierto valor práctico (Valverde, 2002).

La inmensa mayoría de fármacos actúa a distancia de su lugar de absorción que, generalmente, es digestivo. Para que un fármaco ejerza un efecto tóxico, es preciso que se absorba, que pase a la corriente sanguínea y que se distribuya a los órganos diana. Un producto es tóxico por su actividad intrínseca y por su proporción de ocupación de receptores o de dianas celulares. Esta interacción tóxico-receptor o tóxico- diana ocasiona la modificación del funcionamiento celular y, a continuación, del órgano, que se expresan en forma de síntomas. La duración de la expresión clínica de una intoxicación está en función del tiempo de vida del producto en el organismo (resultante de la absorción del tóxico y de su eliminación). La duración de estos síntomas también depende de la capacidad del organismo para reconstituir las dianas celulares, incluso las células destruidas (Goldgran-Toledano, 2002). Las interacciones entre los fármacos con otra sustancia también pueden potenciar los mecanismos causantes de la toxicidad y dar cuenta de una forma accidental de intoxicación (Acuña, 2011).

En función del mecanismo de acción del tóxico (toxicodinámico o toxicocinético) los

tratamientos practicados en las intoxicaciones medicamentosas pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Tratamientos que favorecen la modificación de la concentración del tóxico a nivel de los órganos diana son tratamientos toxicocinéticos.
- Tratamientos que propician la modulación de la unión tóxico-receptor o tóxico-diana, las alteraciones celulares y los síntomas que se derivan de ellas son tratamientos toxicodinámicos.

La terapéutica de las personas intoxicadas se basa en cuatro pilares:

- El tratamiento sintomático de los signos, síntomas y alteraciones biológicas que presenta el paciente.
- Las medidas para reducir la absorción del tóxico
- Los antídotos que antagonizan la acción tóxica
- El aumento de la eliminación del tóxico, sea por vía renal o utilizando sistemas de depuración artificial.

En la práctica clínica, las medidas sintomáticas y las que tratan de evitar la absorción digestiva de los tóxicos son las que se aplican con mayor frecuencia, siendo el carbón activado el método de descontaminación más utilizado en la actualidad por su mayor eficacia y seguridad, especialmente en las intoxicaciones causadas por fármacos (Amigó-Tadín, 2010) .

### **Objetivo**

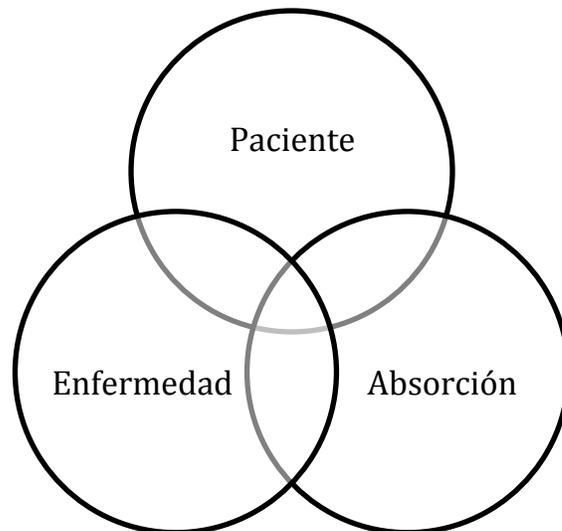
Proponer un esquema de manejo toxicológico del paciente, mediante el seguimiento farmacoterapéutico y farmacocinético para buscar la seguridad del tratamiento.

### **Metodología de trabajo**

- 1.- Leer detenidamente el caso clínico del anexo VII.
- 2.- Realizar la anamnesis del paciente, utilice el formato de la tabla 32.
- 3.- Enlistar los problemas del paciente, utilice el formato de la tabla 33.

- 4.- Establecer los parámetros objetivos y subjetivos, utilizar el formato de la tabla 34.
- 5.- Identificar los posibles PRM.
- 6.- Realice un Diagrama de Venn para cada parámetro farmacocinético: absorción, distribución, biotransformación y excreción considerando los factores del paciente y de la enfermedad que puede modificar la farmacocinética de Risperidona utilizada en el tratamiento. Así como la realización de un Diagrama de Venn considerando los parámetros farmacodinámicos, los factores del paciente y de la enfermedad que puedan influenciar en la eficacia del tratamiento (ver ejemplo figura 15).

Figura 15. Diagrama de ven Paciente-Enfermedad-Absorción



Intersecciones:

- A) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente pueden modificar o alterar la enfermedad del paciente.
  - B) Factores fisiológicos, patológicos, hábitos de vida del paciente que modifican la Farmacocinética risperidona.
  - C) ¿Qué factores patológicos y fisiológicos de la enfermedad modifican el proceso Farmacocinético a estudiar?
- 7.- Realizar una curva dosis-respuesta.
  - 8.- Utilizando los parámetros farmacocinéticos establecidos, proponga el manejo toxicológico el paciente y evalúe si su propuesta asegura la eficacia del tratamiento y la salud del paciente.

## **Resultados**

Tabla 32. Anamnesis del paciente

<b>Nombre del caso clínico:</b>				
<b>Fecha:</b>				
<b>Nombre del paciente:</b>				
<b>Edad:</b>				
<b>Sexo:</b>				
<b>Alergias:</b>				
<b>Antecedentes Heredo Familiares:</b>				
<b>Antecedentes quirúrgicos:</b>				
<b>Hábitos alimenticios:</b>				
<b>Diagnóstico:</b>				
<b>Examen físico:</b>				
<b>Signos vitales:</b>				
<b>Descripción general del caso clínico:</b>				
<b>Anamnesis Farmacológica</b>				
<b>Medicamento (Nombre y vía de administración)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de suspensión</b>	<b>Indicación</b>
<b>Observaciones:</b>				

Tabla 33. Problemas patológicos y fisiológicos del paciente

Problemas del paciente

Tabla 34. Parámetros subjetivos y objetivos de seguimiento farmacoterapéutico

Subjetivos	Objetivos

**Requisitos del reporte**

- a) Portada (datos de la institución, nombre del alumno, nombre de la práctica, grupo, licenciatura, nombre del profesor).
- b) Introducción al tema ( máximo una cuartilla y media).
- c) Objetivo de la práctica.
- d) Descripción de la metodología.
- e) Diagrama de flujo.
- f) Resultados ( puede anexar más tablas, diagramas, dibujos, etc.).
- g) Análisis de resultados: Opinión crítica sobre los resultados de investigación.
- h) Conclusiones: En base a los objetivos planteados.
- i) Referencias.

## Anexo VII

### Caso Clínico: Intoxicación por risperidona

Nota de ingreso:

Se trata de un niño de 8 años de edad con peso de 45 Kg y Talla de 1.37m, quien ingresa de Urgencias con diagnóstico de dolor abdominal en estudio.

La madre refiere que aproximadamente a las 19:00hrs inició con dolor abdominal localizado en la fosa ilíaca derecha, persistiendo y posteriormente migrando hacia mesogastrio. El paciente lo refiere como sordo, localizado y de 8/10 de intensidad. De manera dirigida se interroga hora del último alimento (justo antes del dolor) 18.30-19hrs, última evacuación 20:hrs, de aspecto normal, sin moco, sin sangre, niega vómito en este evento. Refiere que el fin de semana cursó con cefalea y fiebre, automedicado con paracetamol en dosis única, con mejoría y limitación a sus molestias.

El paciente ha tenido eventos previos recientes de gastroenteritis inespecíficas. Como antecedente agregado existente aparentemente un trastorno psiquiátrico pendiente de definir, tratado actualmente con risperidona 0.25mg/24hrs por las noches, la madre refiere síntomas tipo alucinaciones, además de problemas de aprendizaje en la escuela. Ha notado que desde el inicio del tratamiento con risperidona, Gabriel tiene mucho apetito. Niega alergias, hospitalizaciones previas, cirugías, traumatismos o antecedentes relevantes.

Tabla 35. Signos vitales del paciente

<b>Signo vital</b>	<b>Resultado</b>
Tensión arterial	114/57
Temperatura	36.7°C
Frecuencia Cardíaca	107
Frecuencia Respiratoria	20

Exploración física:

Neurológicamente consciente, orientado, activo y cooperador. Su lenguaje es estructurado, correcto y fluido. Ojos, oídos y garganta sin alteraciones. Es evidente acantosis nigricans que abarca  $\frac{3}{4}$  de la circunferencia del cuello, además de axilas, caras internas de ambos muslos, pliegues de codos, huecos poplíteos, y zona de fricción del pantalón. También se evidencia una dermatosis localizada en mitad izquierda de región dorsal y lumbar, caracterizada por una placa hiperpigmentada de bordes definidos aspecto geográfica, hiperqueratósica. Se observa otra dermatosis tipo queratosis pilar en brazos y espalda, así como en el dorso de ambas manos con incremento de la consistencia de la piel. No se identifican ganglios en ningún nivel. Cardiopulmonar sin compromiso, sin soplos ni agregados. Pezones invertidos ambos, pseudoginecomastia. Abdomen distendido, timpanismo generalizado, peristalsis disminuida en intensidad y frecuencia. Abundante tejido adiposo, no se palpó masas o visceromegalias, hay dolor a la palpación media y profunda en todo el abdomen pero más importantemente en el punto de McBurney, sin rebote, sin otros lados de irritación peritoneal.

Diagnóstico: Escolar masculino hipertrófico. Obesidad. Probable resistencia a la insulina. Síndrome doloroso abdominal en estudio.

Tratamiento: Buscapina ampolleta 20 mg/mL vía intravenosa en caso de dolor

Tabla 36. Análisis Clínicos del paciente al ingreso al hospital

<b>Análisis</b>	<b>Resultado</b>
Biometría hemática	Leucocitos: 13.4 Eritrocitos: 5.55 Hb: 15.5 Hto: 45.6 Plaquetas: 365, 000
Reacciones febriles	Tífico H : negativo Brucella abortus: negativo Proteus OX-19 : 1:160 Paratífico-A: negativo Paratífico-B: negativo Tífico O: 1:80
TTPA Tiempo de Trombina Fibrinógeno Tiempo de protrombina	27 15 326 10
Química sanguínea	Glucosa: 105 Nitrógeno de urea: 11 Creatinina: 0.6
Examen general de orina	Color: amarillo Aspecto: Claro Densidad: 1.016 Osmolaridad: 525 pH: 7.0 Proteínas: negativo Acetona: negativo Hemoglobina: negativo Glucosa: negativo Bilirrubina: negativo Nitritos: negativo Urobilinógeno: normal Leucocitos: 0-1 x campo Eritrocitos: 0-1 x campo Bacterias: 1+ Cilindros: no se observan Cristales: no se observan Observaciones: 0.1 x campo células epiteliales

## 6. Análisis de resultados

La Atención farmacéutica se encarga de buscar, prevenir y resolver problemas relacionados con los medicamentos, con el objetivo de alcanzar los resultados de salud que se esperan para mejorar la calidad de vida del paciente, por lo tanto es una de las principales actividades que debe llevar a cabo el Farmacéutico.

El alumno a través de la asignatura de Farmacia Clínica II, adquiere destrezas para asegurar que la terapia medicamentosa sea la más adecuada a cada paciente, mediante el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se estén ocupando durante el tratamiento farmacológico.

Es importante que el alumno de la Licenciatura en Farmacia lleve asignaturas previas a Farmacia Clínica II, que lo orienten y le den los fundamentos necesarios que faciliten la enseñanza de la farmacia hospitalaria y clínica.

Este compendio de información incluye los temas que se ven en el programa de la asignatura, y para facilitar su aprendizaje se estructuró en sesiones prácticas:

- Práctica No.1 Fuentes de información en la práctica del farmacéutico:

Es de vital importancia que el alumno conozca diversas fuentes de información que lo ayuden a la resolución de casos clínicos, así como la obtención de conocimientos actualizados para asegurar la veracidad de la información con la que está trabajando. Además de mantenerse constantemente informado en los avances relacionados con la práctica profesional. En esta sesión práctica se invita a que el alumno consulte diferentes bases de datos que nos oferta la Dirección General de Bibliotecas UNAM, así como se le proporciona una tabla donde el alumno va a clasificar el tipo de información que puede obtener de las diferentes bases de datos consultadas. Se asigna un caso clínico de un paciente de 6 meses de edad que presenta intoxicación por vitamina D y una serie de pruebas clínicas que se le hicieron al paciente, donde es importante determinar las características morfológicas, fisiológicas y la composición corporal del paciente pediátrico para determinar el comportamiento farmacocinético de los fármacos al aplicar una terapia medicamentosa, y así proponer la intervención farmacéutica.

- Práctica No.2 Interpretación de marcadores de funcionalidad renal y hepática:

A lo largo del plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia se tienen pocas asignaturas que permiten la interpretación de las diversas pruebas clínicas que se le aplican a los pacientes hospitalarios y ambulatorios, por lo que en esta práctica se busca que el alumno sea capaz de interpretar pruebas que evalúan la función renal y hepática no sólo como parte del diagnóstico, sino también para la estimación de parámetros objetivos que permitan asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en cuestión. Para ello, se asigna un ejercicio de simulación (caso clínico), en donde el alumno, utilizando las bases de datos que sean de más utilidad, identifica posibles interacciones medicamentosas de la farmacoterapia del paciente, además de clasificar las pruebas de función renal y hepática que se efectuaron al mismo. Las pruebas de función hepática que se indican como parte del diagnóstico para el paciente tales como bilirrubina total e indirecta y las transaminasas, muestran alteraciones, por lo que se sospecha de lesión hepática, además de que el paciente fue sometido a tratamiento con diferentes antibióticos por lo que la hepatotoxicidad causada por fármacos queda a criterio del alumno.

- Práctica No.3 Algoritmo para realizar Seguimiento Farmacocinético:

La Farmacocinética Clínica es una disciplina que tiene como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática del fármaco necesaria para conseguir el efecto terapéutico, sin que este llegue a producir efectos tóxicos, sin embargo ya en la práctica profesional, es imposible realizar seguimiento farmacocinético a todos los pacientes, por cuestiones de tiempo y económicas, por lo que se han establecido diferentes criterios de priorización, considerando las características fisiológicas y patológicas del paciente, así como el margen e índice terapéutico de los fármacos para llevar a cabo este tipo de seguimiento. En esta sesión práctica, se busca que el alumno sea capaz de establecer sus propios criterios para realizar el SFC, mediante el diseño de un algoritmo. Además se asigna un caso clínico de una paciente de 37 años con síndrome neurológico maligno a la cual se le administró varios medicamentos, si se hace un análisis con detenimiento, encontramos diferentes tipos de PRM, como el de la administración de vancomicina, ya que a la paciente se le está administrando 3g/día y la dosis máxima permitida es de 2g/día.

Otro punto muy importante es que la paciente al ingresar al hospital, no presentaba rhabdomiólisis, sin embargo después de la farmacoterapia se reporta una evolución importante de creatinina quinasa (CK), la cual puede estar asociada a la hipocalcemia que presenta la paciente por la administración de furosemida.

- Práctica No.4 Parámetros para ajuste posológico:

Una de las aplicaciones de la Farmacia Clínica, es la de diseñar las pautas posológicas que garanticen la seguridad del paciente y la eficacia del tratamiento, pero antes de realizar el ajuste de dosis, es importante que el alumno identifique los parámetros para realizar dicho ajuste. En esta práctica se aprende a calcular parámetros farmacocinéticos que son clave para conocer la cinética del fármaco dentro del organismo. Tomando el caso de la paciente de 60 años de edad con un peso de 40 kg, una altura de 1.52m y concentración plasmática de creatinina de 1.5 mg/dL, se estima la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault la cual nos da de  $Cl_{cr}=25.18$  mL/min. Y utilizando los datos del anexo IV, se busca el fármaco que se utilizará para la terapia de la paciente, en este caso tobramicina, la cual tiene una excreción urinaria del 90% y un volumen de distribución de 18 L/70Kg, y se pide estimar la concentración plasmática del fármaco en cuestión, por lo tanto:

$$Cl_{\text{fármaco}} = Cl_{cr} * (\% \text{ de excreción urinaria del fármaco}) = \text{mL/min.}$$

Sustituyendo:

$$Cl_{\text{fármaco}} = 25.18 \text{ mL/min} * 0.90 = 22.6 \text{ mL/min.}$$

Al estimar la concentración plasmática del fármaco, se pueden obtener otros parámetros que permiten realizar la monitorización de fármacos y el seguimiento farmacocinético para poder individualizar la posología del paciente.

- Práctica No.5 Ajuste Posológico:

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas de un fármaco, permite individualizar el tratamiento de un paciente concreto, en función de sus características genéticas, fisiológicas, patológicas y de tratamientos concomitantes. Así, en esta sesión práctica el alumno será capaz de realizar ajuste posológico, justificando que la terapia no es segura para el paciente. Se trata de un caso clínico en donde una paciente de 70 años de edad, es diagnosticada con anterioridad con valvulopatía múltiple y fibrilación auricular crónica, la cual fue tratada con digoxina y recientemente con

acenocumarol, sin embargo la paciente ingresa al hospital con presencia de palpitations, dolor precordial y edemas en los miembros inferiores, a la paciente se le diagnostica Insuficiencia cardiaca congestiva, además de intoxicación por digoxina, por esta razón se debe establecer el ajuste posológico para este fármaco. Considerando que la concentración plasmática de creatinina de la paciente es de 1.9mg/dL y utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault se calcula la depuración de creatinina  $Cl_{cr}=17.39$  mL/min. Por lo tanto:

Si la  $Cl_{cr} > 20$  mL/min; la dosis de mantenimiento  $Dm=0,250$  mg/día

Y si  $CLcr < 20$  mL/min o se tiene un peso del paciente  $< 40$  kg; la dosis de mantenimiento  $Dm= 0,125$  mg/día.

- Práctica No.6 Seguimiento farmacocinético hepático:

La mayoría de los fármacos se excretan por vía renal, sin embargo algunos se excretan por otras vías, entre ellas la vía hepática, por lo que en esta sesión práctica se busca que el alumno se familiarice con este tipo de fármacos, ya que son comunes en la práctica profesional. El ejercicio de simulación para esta sesión práctica trata de un paciente de 60 kg y 52 años de edad con insuficiencia cardiaca congestiva, al cual se le desea administrar quinidina, sin embargo la patología que padece puede modificar los procesos farmacocinéticos del fármaco en cuestión, es por ello que se debe hacer un ajuste de la dosis calculando diferentes parámetros farmacocinéticos como la  $K_e$  y el  $T_{1/2}$ . Es importante considerar que el volumen de distribución de quinidina se ve disminuido en presencia de Insuficiencia cardiaca congestiva, sin embargo en presencia de enfermedad hepática, existe un aumento de la fracción libre de quinidina, por lo tanto el volumen de distribución puede aumentar, por lo tanto si se desea conseguir un efecto terapéutico, la dosis inicial de este fármaco deberá reducirse entre la mitad y un tercio del valor habitual. (el valor habitual es de 200 mg/6 horas).

- Práctica No.7 Modelo PK/PD seguimiento farmacocinético renal:

El objetivo de todo tratamiento farmacológico es alcanzar un nivel terapéutico sin efectos adversos. En la insuficiencia renal, las alteraciones en la farmacocinética aumentan la frecuencia de la aparición de estos efectos indeseados. Se producen cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos que modifican las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis normales. Es necesario,

por tanto, conocer los cambios en la farmacocinética y en la sensibilidad a los fármacos para individualizar la terapia de estos pacientes, 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, el modelado PK/PD permite optimizar la terapia farmacológica del paciente a través de índices de eficacia que se han establecido para garantizar la máxima probabilidad de éxito terapéutico mediante estudios de la correlación entre la eficacia observada y el valor que tomó el índice en cada caso. En esta práctica, se establece un caso clínico que trata de un paciente de 77 años de edad proveniente de una sesión de hemodiálisis y presenta inestabilidad hemodinámica, se le administró vancomicina (1g/12 horas), y se cuenta con los estudios clínicos que se le tomaron cuando ingresó al hospital, sin embargo la prueba de determinación plasmática de creatinina arroja un resultado de 11.4 mg/dl, por lo que el paciente requiere ajuste renal de este fármaco. En esta práctica el alumno tendrá que establecer un modelo PK/PD y así hacer el ajuste a la posología del paciente.

- Práctica No.8 Toxicología Clínica:

Otra de las responsabilidades que tiene el Farmacéutico Clínico es participar en la prevención, identificación y el tratamiento de las intoxicaciones, ya sea por intoxicaciones medicamentosas de tipo accidental o intencional, debido a que conoce su farmacocinética y farmacodinámica, lo que le permite establecer protocolos de atención para el paciente intoxicado. En esta práctica se busca que el alumno identifique la toxicidad que puede darse cuando se administran tratamientos farmacológicos por tiempos prolongados y las características fisiológicas y patológicas que propician la modificación de la farmacocinética de dicho fármaco, el caso clínico en esta sesión práctica trata de un paciente de 8 años de edad con problemas de obesidad y de acuerdo a sus datos clínicos probable resistencia a la insulina. Se sospecha de intoxicación por risperidona, ya que el paciente ha sido tratado con este para un trastorno psiquiátrico. La finalidad de esta práctica es que el alumno establezca un esquema para el manejo toxicológico del paciente.

## 7. Conclusiones

- Se elaboró el material de trabajo para el Laboratorio de Farmacia Clínica II el cual contiene ejercicios de simulación teórico-prácticos con el nombre de “Ejercicios de simulación para la docencia en el laboratorio de Farmacia Clínica II”, así los alumnos de la Licenciatura en Farmacia obtendrán una mejor preparación para su desempeño en el campo laboral.
- Este material de apoyo contiene información actualizada y relacionada a los temas que se ven en el programa de la asignatura para facilitar la comprensión de las sesiones prácticas.
- Por medio de las sesiones prácticas que contiene este material de apoyo, se fomenta en el estudiante la capacidad de observación, análisis y la resolución de problemas asociados a la medicación.
- Actualmente el laboratorio de la asignatura de Farmacia Clínica II no cuenta con un material de apoyo y ejercicios de simulación que sirvan como herramienta de trabajo para orientar a los alumnos, por lo que este trabajo es innovador y se espera que contribuya al desarrollo de las habilidades y destrezas de los alumnos.

## 8. Referencias

1. Acuña J. Intoxicación grave por psicofármacos. Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes; *Revista Médica Clínica*. 2011;22(3) 332-339.
2. Alerany C., Bassons T., Bonal J., Gascón P.(2002) Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. *Farmacia Hospitalaria Hospitalaria* [En línea] [Fecha de consulta: 29 julio 2015]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap21.pdf>.
3. Aleixandre-Benavent. Fuentes de información en ciencias de la salud en Internet. *Panace* 2011; 12 (33): 112-120.
4. Amigó -Tadín, Nogué-Xarauy, Miró-Andreu. Presentación clínica, actitud terapéutica y evolución de las intoxicaciones agudas tratadas con carbón activado: ¿existen diferencias entre hombres y mujeres?. España; *Enfermería Clínica*. 2010;20(5):273–279.
5. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (2008). Farmacocinética Clínica: Norma Básica. [En línea] [Fecha de consulta: 23 enero 2016]. Disponible en: [http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/farmacocin\\_clinica.pdf](http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/farmacocin_clinica.pdf).
6. Baños D., Farre M. (2002). Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona, España: *Masson*.
7. Betés T. [2008]. Farmacología para fisioterapeutas. Madrid: Medica Panamericana.
8. Calvo M., García J., (et al.) (2002). Farmacocinética clínica. *Farmacia Hospitalaria* [En línea] [Fecha de consulta: 17 junio 2015]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>.
9. Carrillo R., Zavaleta M., (et al.), (2013). México; *Revista de la Facultad de Medicina*, vol.56 no.3
10. Cavero T., Morales E (2015). Protocolo de evaluación de la nefrotoxicidad inducida por fármacos. *Medicine*;11(82):4931-4
11. Damase-Michel, Rolland, M., Assouline, C., Ricoire, 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>
12. Devesa C., Matose C., Peral L., Sanz G (2012). Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *Farmacia hospitalaria*. 36(6):483-491

13. Escobar L., Nella M., (et al). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista Medica de Chile*. [En línea]. 2012; 140: 780-788 [Fecha de consulta: 16 junio 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v140n6/art14.pdf>
14. European Society of Clinical Pharmacy. Clinical Pharmacy- a definition. [En línea] [Fecha de consulta: 20 de agosto 2015]. Disponible en: [http://www.escpweb.org/cms/Clinical\\_pharmacy](http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy).
15. FIP, OMS. (2012). Buenas prácticas en Farmacia. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: estándares de calidad de los servicios farmacéuticos [En línea] [Fecha de consulta: 17 junio 2015]. Disponible en [https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=334&table\\_id=.CLIN](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=334&table_id=.CLIN)
16. Gleason J. (2011). *Déjàreview Farmacología*, 2ª edición, México: Manual Moderno.
17. Goodman, L. & Gilman, A (2007). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11a ed. México: McGraw-Hill.
18. Goldgran-Toledano, B. Mégarbane, F. Baud (2002). Principios generales del tratamiento de las intoxicaciones medicamentosas. Paris; *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.
19. González O. (2013). Individualización de la terapia Farmacológica de la vancomicina, mediante un modelo PK-PD en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva e intermedia estudio retrospectivo. Tesis Licenciatura: FES-C, Universidad Nacional Autónoma de México.
20. Gutiérrez G. (2011). Fuentes de Información en Farmacovigilancia. [En línea] [Fecha de consulta: 15 agosto 2015]. Disponible en: [www.cofepris.gob.mx/.../Farmacovigilancia/Fuentes%20de%20Informac...](http://www.cofepris.gob.mx/.../Farmacovigilancia/Fuentes%20de%20Informac...)
21. Herrera J (2003). *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Madrid: Elsevier.
22. Hocht C., Mayer M., Opezzo J. Bertera F., Taira., Modelo farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. *Revista Argentina de Cardiología* 2006 Vol.76 N.4.
23. Información Farmacoterapéutica de Comarca (Ifac). Fuentes de información de medicamentos. 2011. Vol.19 N.6: 33-40.

24. Jiménez J., García F (et al). Evaluación de sitios web con información sobre medicamentos. *Atención Primaria*. España: 2008;41(7):360–366.
25. Katzung G., Masters, S. (2009). Basic and Clinical Pharmacology 11a Ed. China: McGraw-Hill Medical.
26. Lacaille, S. , Legrain S (2005). Prescripción de medicamentos en la persona de edad avanzada. Paris: Elsevier.
27. López F., Sancho N., Ruiz F., Cañizares F., Tovar I. Intoxicación por sobredosificación de vitamina D en un lactante. *Revista del laboratorio clínico*. España: 2012;5(1):49-53.
28. Lorenzo P. [et al.]. (2008). Farmacología básica y clínica. 18ª edición. Madrid: Médica Panamericana.
29. McPhee (2012). Diagnóstico Clínico y Tratamiento, 50ª edición. México: McGraw-Hill.
30. Moreno Borque A, González Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno Otero R (2007). Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna, Madrid* ; 24: 38-46.
31. Peretta (2005) Reingeniería farmacéutica. Principios y protocolos de atención al paciente. 2da edición. Buenos Aires: Médica Panamericana.
32. Pla R., García D., Martín M., Porta A., 2002. Información de medicamentos. España: Farmacia Hospitalaria.
33. Rodríguez L., Wilkins A., Olvera R., Silva R. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México, México; *Medicina Interna*, 2005; 21:123-32.
34. 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. 230-235.
35. Secretaria de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2010). Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y otros insumos para la salud, 4ta edición, México: Secretaria de Salud.

36. Sola. P., García M. (2011). Fármacos en insuficiencia renal y hepática . Boletín Farmacéutico de Catilla- La Mancha [En línea] [Fecha de consulta: 01 agosto 2015]. Disponible en:  
[http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/farmacos\\_en\\_insuficiencia\\_renal\\_y\\_hepatica.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/farmacos_en_insuficiencia_renal_y_hepatica.pdf)
37. Soloaga R. (2011). Farmacocinética y farmacodinamia (pK-pD). Aplicación Clínica. Bioanálisis; Nov-Dic. 22-33.
38. Tejada F. (2010). Hepatotoxicidad por fármacos. *Revista Clínica Medica*; 3 (3): 177-191
39. Umapasanna S., Rajender R. (2005). Conducto hepatobiliar y páncreas. Los Requisitos en Gastroenterología, Pages 1–15
40. Universidad Nacional Autónoma de México (2012). Catalogo de bases de datos- Dirección General de Bibliotecas. Disponible en : <http://oreon.dgbiblio.unam.mx>.
41. Valsecia-Malgor. 2000 Farmacología Médica. 2da edición [En línea] disponible: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>
42. Valverde E., García E.,(et al.) Toxicología Clínica *Farmacia Hospitalaria* [En línea] [Fecha de consulta: 17 abril 2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap213.pdf>
43. Winter, M. (1994). Farmacocinética clínica básica 2a Ed. Madrid, España: Díaz de Santos.