



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**APOYO BIBLIOGRÁFICO PARA LA  
ASIGNATURA PROPUESTA DE SERVICIOS  
FARMACÉUTICOS PARA LA NUEVA  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**GABINO GUEVARA REYES**

ASESORA: M. EN FC. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO DE MÉX.

2007.



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.

## **DEDICTORIAS**

### **A MIS PADRES:**

Dedico este trabajo a mis padres (Gabino Guevara y Marisela Reyes) por su gran apoyo moral y que sin duda sin ellos no hubiese podido terminar el presente trabajo. Agradezco infinitamente sus palabras de aliento, sus consejos y de comprensión incondicionalmente para seguir adelante....  
GRACIAS PADRES!!!!!!!

### **AMIS AMIGOS:**

XICONTENCATL C.J, RODRIGUEZ S. Y OCAMPO J. por su ayuda en la comprensión de muchos temas, por el apoyo que me brindaron incondicionalmente y por la amistad sincera que me han dado.....

### **MARTINEZ CHAVEZ R. M.:**

A ti Rosa Maria, por la paciencia, por el poyo y la amistad que me brindaste. Por las palabras de aliento y por la paciencia que me haz tenido. Te agradezco profundamente la muestra de cariño que me haz dado, por que sin duda, eres parte del logro de este trabajo. Te amo Chavez.....

### **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco a todos mis profesores de la FES-CUAUTITLAN que me impartieron clases, por su paciencia y sus enseñanzas, muy en especial a mis asesores de tesis (Beatriz Maya, Maria Eugenia Posada, Gabriela Escalante, Cecilia Barba y Ricardo Oropeza) gracias por todas las molestias que se tomaron y por su tiempo.....GRACIAS.



## ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Glosario.....	2
Resumen.....	3
Objetivos.....	8
1.- Introducción.....	9
1.1.- Antecedentes históricos.....	11
1.2.- Concepto de posología.....	13
1.3.- Importancia del ajuste posológico en la optimización de la terapéutica...14	
2.- Influencia de factores fisiopatológicos.....	15
2.1.- Embarazo.....	15
2.2.- Edad.....	25
2.2.1.- Neonatos y niños.....	25
2.2.2.- Adultos (sexo femenino y sexo masculino).....	35
2.2.3.- Geriátría.....	43
2.3.- Peso.....	54
2.3.1.- Desnutrición.....	54
2.3.2.- Obesidad.....	60
2.4.- Insuficiencia cardiaca.....	69
2.5.- Insuficiencia hepática.....	75
2.6.- Insuficiencia renal.....	87
3.- Concepto de monitorización.....	98
3.1.- Objetivos de la monitorización.....	102
3.2.- Margen terapéutico.....	104
3.3.- Monitorización en la practica clínica.....	106



---

3.4.- Indicaciones generales de la monitorización.....	108
3.5.- Metodología de la monitorización.....	111
4.- Funciones de la Farmacocinética Clínica.....	125
4.1.- Organización e infraestructura de un servicio de Farmacocinética Clínica.....	127
4.2.- Beneficios de la monitorización.....	130
Análisis de resultados.....	132
Conclusiones.....	137
Apéndice.....	138
Bibliografía.....	147



---

**ABREVIATURAS.**

APhA	Asociación de Farmacéuticos Americanos
ABC	Área bajo la curva
CL	Aclaramiento
CLCR	Aclaración de creatinina
C <sub>max</sub>	Concentración máxima
C <sub>min</sub>	Concentración mínima
CYP-450	Citocromo P-450
DPD	Disnea Paroxística Nocturna
FDA	Food and Drug Association
G-6-PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Gp-P	Glucoproteína-P
IHF	Insuficiencia Hepática Fulminante
IM	Intramuscular
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IV	Intravenosa
L/h	Litro/hora
mL/min.	Mililitro/minuto
NAT	N- acetiltransferasa
OCT	Transportador Orgánico Catiónico
OMS	Organización mundial de la Salud
PCI	Peso Corporal Ideal
PCT	Peso Corporal Total
SC	Subcutanea
t <sub>½</sub>	Tiempo de vida media
V <sub>d</sub>	Volumen de distribución



## GLOSARIO

**Aclaramiento;** Es el volumen de sangre que se depura del fármaco por unidad de tiempo (L/hr o mL/mg).

**Área hepatoesplénica;** superficie relativa al bazo y al hígado.

**Arteriosclerosis;** dureza y engrosamiento anormales de las paredes arteriales.

**Arritmia;** alteración del ritmo en los latidos cardíacos.

**Aterosclerosis;** forma la mas común de la arteriosclerosis, caracterizada anatómicamente por el deposito de materia lipóide en la túnica íntima.

**Beriberi;** enfermedad debido a una deficiencia de tiamina (vit. B1) en la dieta.

**Biodisponibilidad; (según APhA);** velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica.

**Disgeusia;** percepción del sentido del gusto.

**Hipogueusia;** disminución del sentido del gusto.

**Hipoxemia;** oxigenación deficiente de la sangre.

**Quelación;** proceso por el cual dos o más grupos químicos pertenecientes a una misma molécula ceden un par de electrones cada uno a un ion metálico.

**Quelante;** Dícese del agente capaz de fijar iones de carácter metálico o semimetálico por quelación.

**Semivida;** Es el tiempo que transcurre hasta que la cantidad de un fármaco en el organismo (o concentración plasmática) desciende a la mitad.

**Sibilante;** que suena a modo de silbido.

**Volemia;** volumen de sangre.

**Volumen de distribución;** Es el parámetro que relaciona la concentración de un fármaco en el plasma con la cantidad total del fármaco en el organismo.



## RESUMEN.

Para que un fármaco penetre bien en el paciente y llegue a su sitio de acción se deben de tener en cuenta las propiedades farmacéuticas del mismo (formula y vía de administración) y la capacidad del enfermo para cumplir las ordenes prescritas, así como factores farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco) los cuales además de conocerse de forma general, a veces será necesario analizarlos en forma particular en cada paciente, ya que ciertos errores terapéuticos no se deben a que el fármaco sea inadecuado, sino a determinadas características del paciente como circunstancias patológicas que alteran la respuesta a los fármacos. Por consiguiente, es preciso conocer también la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos por los cuales la propia enfermedad puede cambiar la acción del fármaco.

La idea de que la medida de las concentraciones séricas de los fármacos puede ser utilizada para optimizar los tratamientos farmacológicos, estrategia conocida como monitorización, ha sido desarrollada en los últimos 30-40 años. Históricamente, aunque en los años 40's se analizó y utilizo el concepto de que la actividad de un fármaco depende de su concentración en plasma, fue hasta en 1950 cuando se propuso por primera vez la utilización de las concentraciones plasmáticas aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina. (9,10)

La farmacocinética clínica se marca como objetivo alcanzar y mantener las concentraciones plasmáticas necesarias para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia el curso de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tiene sobre ellos la presencia de diversos factores fisiológicos, patológicos o yatrogénicos. Basándose en estos conocimientos, puede predecirse el curso de las concentraciones plasmáticas y de los efectos, y diseñarse pautas





especiales para subgrupos de pacientes, llegando a individualizar el tratamiento en un paciente en particular, en función de sus características fisiológicas, enfermedad y tratamiento.

Este estudio de la dosificación es una de las características más importantes y trascendentales de la farmacología en la terapéutica, ya que un porcentaje importante de las fallas de la farmacoterapia resulta del uso incorrecto de los medicamentos indicados. (11)

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende principalmente de factores farmacocinéticos que alteran procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación y, por lo tanto, la relación entre la dosis que se administra y el nivel plasmático que se alcanza. Además la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por tanto, la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos. Los factores más importantes son los siguientes:

- a) Factores fisiológicos: Patrón genético, la edad, los hábitos alimenticios, la ingesta de alcohol y el hábito de fumar. Las diferencias que existen entre el niño, el adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo son importantes.
- b) Factores patológicos: La existencia de alteraciones en la función renal, hepática o cardíaca.
- c) Factores yatrogénicos: Es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta.

Existen grupos de población, que por sus condiciones o circunstancias, son usuarios habituales de la farmacia y exigen un tratamiento especial por parte del Farmacéutico. (13)



Así por ejemplo, como regla general, durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario. Cuando sea necesario debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad del tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratogénos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo.

La mayoría de los fármacos administrados a la madre pueden pasar en mayor o menor proporción a la leche, y a través de ella, al lactante. El niño puede sufrir riesgos como efectos tóxicos dependientes de la dosis o efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis. (6)

Otro punto importante es el grupo de pacientes de geriatría, ya que en la población mundial hay un aumento del número y proporción de individuos mayores de 65 años y aproximadamente el 60% de los medicamentos que se consumen están destinados a ellos. A medida que se envejece, las respuestas fisiológicas son más heterogéneas y aun que estos cambios proporcionan una base teórica para predecir las alteraciones de la farmacocinética de los fármacos en la senectud, poca importancia se le da a dichos cambios fisiológicos en este tipo de paciente. No obstante los problemas relacionados con los aspectos fisiológicos del envejecimiento, las enfermedades sistémicas, crónicas y múltiples, la nutrición, factores psicológicos y la polifarmacia, aumentan con la edad del paciente, complicando la terapia farmacológica, pudiendo ocasionar sobredosificaciones que aumentaran los efectos tóxicos del fármaco y poner en riesgo la vida del paciente. (1)

No solo en factores fisiológicos como el embarazo, la edad, sexo, u obesidad, existen alteraciones en la farmacocinética del fármaco, sino también en algunas enfermedades como, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca, hepática y renal.



En la insuficiencia cardiaca hay una disminución del flujo sanguíneo que llega a los tejidos, incluidos los órganos de excreción como el hígado y el riñón. Por ello está reducido tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, por lo que puede ser necesario reducir la dosis inicial y la de mantenimiento. Además, hay fármacos que provocan arritmias, reducen la contractilidad cardiaca o el flujo coronario o provocan hipotensión, los cuales deben evitarse o utilizarse con precaución en el paciente con enfermedades cardiovasculares. (6)

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también la absorción, distribución y excreción renal. El tipo de cambio farmacocinético y su intensidad dependen de las características de los fármacos y las características de la enfermedad hepática. Al igual que en la insuficiencia cardiaca y hepática, en la insuficiencia renal, la farmacocinética esta alterada. Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal este reducida su eliminación. Recordemos que los riñones reciben el 21% del gasto cardiaco total, por consiguiente, las enfermedades más importantes y frecuentes del riñón se deben a alteraciones del componente vascular. (15)

Además los fármacos que se excretan por riñón alcanzan concentraciones que pueden ser nefrotóxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal se debe de:

- a) Evitar los nefrotóxicos.
- b) Ajustar la dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación.
- c) Monitorear la posible aparición de efectos tóxicos.

La respuesta obtenida tras la administración de una determinada dosis de un fármaco es muy variable de unos individuos a otros, observándose efectos



terapéuticos en algunos pacientes, ineficacia en otros e incluso toxicidad en un determinado porcentaje de los mismos. La variabilidad interindividual en la relación dosis-efecto determina la necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, es decir adaptarlo a las necesidades de cada paciente.

Aunque la intensidad del efecto farmacológico observado al administrar un fármaco esta generalmente relacionado con la concentración que alcanza a nivel de receptores, (normalmente localizados a nivel tisular), existe un equilibrio dinámico entre la concentración del fármaco en la circulación sistémica y a nivel tisular, y por tanto, controlando las concentraciones del fármaco en circulación sistémica se dispone de un índice indirecto y fiable de la respuesta al tratamiento, así como la posibilidad de aumentar la eficacia y seguridad del mismo.

Este sistema de control de los tratamientos farmacológicos, se denomina habitualmente monitorización de concentraciones séricas de fármacos y puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones séricas, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos.

El objetivo de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o la individualización de la dosis orientada por las determinaciones analíticas de las concentraciones del fármaco.

Por lo tanto el Licenciado en Farmacia debe tener una visión global del medicamento y su utilización correcta dentro del marco de la asistencia sanitaria. Y además, es fundamental que el Licenciado en farmacia adquiera la capacidad directiva que le permita aplicar los conceptos de farmacia clínica a la asistencia de los pacientes para lograr un mejor y mayor beneficio de este.



## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general.**

☆ Elaborar un texto mediante una revisión bibliográfica, hemerográfica y electrónica que proporcione apoyo didáctico a la asignatura de Servicios Farmacéuticos de la nueva Licenciatura en Farmacia en el tema de Farmacocinética Clínica.

### **Objetivos particulares.**

☆ Revisar la influencia que tiene la edad, sexo, peso, embarazo, así como algunos factores fisiopatológicos (insuficiencia hepática, renal y cardíaca) en el ajuste posológico para la optimización de la terapéutica.

☆ Revisar la importancia de la monitorización de fármacos en la práctica clínica y sus indicaciones generales y la revisión de un servicio de farmacocinética clínica.



## 1.- INTRODUCCIÓN.

Los Servicios Farmacéuticos tienen el compromiso de lograr un empleo seguro y racional de las terapéuticas medicamentosas, por lo que, el farmacéutico debe tener una visión global del medicamento y su utilización correcta dentro del marco de la asistencia sanitaria. Para ello es importante que formación del Licenciado en Farmacia requiera un conjunto de conocimientos como son: fisiología, farmacología, bioquímica, físico-química, metodología analítica y estadística. Para que el Farmacéutico asegure que cada paciente reciba la terapéutica medicamentosa adecuada, a contribuir a la determinación de los beneficios y riesgos de la terapéutica para cada paciente, así como, realizar investigaciones para mejorar la terapéutica medicamentosa.

Los Servicios Farmacéuticos asumen la responsabilidad de la adquisición, conservación, preparación de formulas magistrales y dispensación de medicamentos, incluidos en la guía fármacoterapéutica, así como, proporcionar información a los pacientes y personal sanitario sobre dichos medicamentos, establecer un sistema de farmacovigilancia que permita la detección precoz de efectos secundarios y/o reacciones adversas, planificación de estudios de utilización de medicamentos, también se encarga de poner en marcha las unidades centralizadas de mezclas intravenosas para preparación, conservación, seguimiento y dispensación de medicamentos intravenosos y finalmente, realiza actividades de Farmacocinética Clínica, la cual se ha consolidados en los últimos años como una disciplina de gran interés sanitario, ya que dirige su aplicación hacia el desarrollo de nuevos medicamentos y a la optimización de de tratamientos farmacológicos.

La Farmacocinética también detecta respuestas anómalas, realiza el análisis retrospectivo de los errores terapéuticos o tratamientos inadecuados, actividades educativas encaminadas a asegurar el uso eficaz y racional de los medicamentos, también se encarga de dar solución a aspectos clínicos concretos, como las



interacciones farmacológicas, problemas de biodisponibilidad y de diseños de regímenes de dosificación individualizadas.

La administración de un fármaco en la misma dosis a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellas, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos. Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende principalmente de factores farmacocinéticos que alteran procesos de absorción, distribución metabolismo y excreción, y por tanto, la relación entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos que se alcanzan. Por lo que el presente trabajo proporciona información sobre la Farmacocinética Clínica, parte importante de los Servicios Farmacéuticos.

Es por esto, que la posología y la monitorización juegan un papel importante; la posología se encarga de ajustar la dosis para cada paciente considerando factores fisiológicos y fisiopatológicos, mientras que, la monitorización se ocupa de la medición de concentraciones séricas de fármacos para la individualización del tratamiento en pacientes en concreto con el fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con una mínima incidencia de efectos tóxicos.

Por tanto, el Licenciado en Farmacia debe orientar su trabajo de tal forma que sea capaz de implementar los conceptos de innovación de la práctica farmacéutica, tecnológica, de la ciencia, de investigación y educación.

Asimismo, es fundamental que el Farmacéutico adquiera la capacidad directiva que le permita alcanzar una posición de líder en la profesión y contar con un equipo de colaboradores capacitados por su actitud, conocimientos y experiencia para aplicar los conceptos de farmacia clínica a la asistencia de los pacientes, a la formación e información de los demás componentes del equipo de salud, y a estimular el avance y desarrollo de la práctica de farmacia orientada al paciente.

Quisiera, finalmente, indicar que el presente trabajo se ha concebido para los estudiantes Químicos Farmacéuticos Biólogos y especialmente para los futuros estudiantes en la Licenciatura en Farmacia.



### **1.1.- Antecedentes históricos.**

La farmacocinética clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinaria y de un gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

La idea de que la medida de las concentraciones séricas de los fármacos puede ser utilizada para optimizar los tratamientos farmacológicos (estrategia conocida como monitorización) ha sido desarrollada en los últimos 30-40 años.

Históricamente, aunque en los años 40's se analizó y utilizó el concepto de que la actividad de un fármaco depende de su concentración en plasma, fue hasta en 1950 cuando se propuso por primera vez la utilización de las concentraciones plasmáticas aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina. Uno de estos métodos es la farmacocinética clínica que emergió como una nueva disciplina a finales de la década de los 60's, ofreciendo una importante proyección clínica para el farmacéutico de hospital con una sólida base científica. Según G. Levy, considerado su fundador, es “una disciplina de las ciencias de la salud que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al control terapéutico individualizado”. Con el objetivo general de mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos.

Al comienzo de los años 60's el desarrollo de las técnicas analíticas y los diversos estudios tanto farmacocinéticos como clínicos realizados, permitieron establecer correlaciones entre las concentraciones séricas y los efectos





farmacológicos y toxicológicos para un número importante de fármacos. Como consecuencia, fue establecida la base fundamental de la monitorización a finales de los años 60's.

En los años 70's y principios de los 80's aparecen los primeros trabajos y libros que revisan el concepto de monitorización y sus aplicaciones. Durante este periodo, la monitorización alcanza una amplia aceptación y utilización en clínica para la individualización de las necesidades de la dosificación de diversos fármacos. En la década de los 80 intentaron desarrollar criterios específicos con el fin de identificar para qué fármacos y en qué circunstancias la monitorización era necesaria. Finalmente, se ha llegado a una etapa caracterizada por una visión más crítica y escéptica de la monitorización, en la que se intenta justificar con argumentos válidos los beneficios clínicos y la relación costo/beneficio derivados de la misma. (9,10)



## 1.2.- Concepto posología.

Una rama de la farmacología es la posología la cual se considera como el estudio de la dosificación correcta y se encarga de ajustar la dosis para cada paciente, considerando factores fisiológicos como son la edad, sexo, peso, embarazo, así como en algunas patologías que influyen en la farmacocinética del medicamento. (11,13)

Estas pautas no son aleatorias si no que se han establecido en base a estudios farmacocinéticos y a investigaciones tanto de la industria farmacéutica como en hospitales.

Hay que recordar que la posología recomendada es aquella que ha demostrado ser eficaz y segura a la dosis y tiempos indicados. (13)



### **1.3.- Importancia del ajuste posológico en la optimización de la terapéutica.**

La posología se considera como el estudio de la dosificación correcta. Es quien nos indica la dosis usual, en función de la edad, sexo y peso del paciente, y en casos de embarazo, además considera algunas patologías que influyen en la farmacocinética del medicamento.

Este estudio de la dosificación es una de las características más importantes y trascendentales de la farmacología en la terapéutica, ya que un porcentaje importante de las fallas de la farmacoterapia resulta del uso incorrecto de los medicamentos indicados.

La administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría de ellos, pero en algunos pacientes resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos.

Los factores más importantes son los siguientes:

- a) Factores fisiológicos: Patrón genético, la edad, los hábitos alimenticios, la ingesta de alcohol y el hábito de fumar. Las diferencias que existen entre el niño, adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo son importantes.
- b) Factores patológicos: La existencia de alteraciones en la función renal, hepática o cardíaca.
- c) Factores yatrogénicos: Es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta. (11,13)



## **2.- INFLUENCIA DE FACTORES FISIOPATOLÓGICOS EN LA FARMACOCINÉTICA.**

Las personas, la poblaciones y lo grupos étnicos varían sustancialmente en sus respuestas a los fármacos y por lo tanto requieren dosis individualizadas de los mismos. La farmacocinética clínica aplica los principios la de farmacocinética y de farmacodinamia a cada paciente. Esto permite prescribir la dosis correcta a los pacientes con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos. Dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo. (9,17)

Existen grupos de población que, por su condición o circunstancia, son usuarios habituales de la farmacia y exigen un tratamiento especial por parte del farmacéutico. Y recordar que existen diversos factores fisiopatológicos y clínicos que pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, en la que, en muchas ocasiones se requiere modificaciones posológicas. (9,13)

### **2 .1.- Embarazo**

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética. Estos cambios pueden condicionar la dosificación no solo en la madre si no a nivel fetal. La información farmacocinética durante el embarazo es limitada ya que excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto. Por otra parte, la farmacocinética puede variar significativamente entre el primero y noveno mes de la gestación. (6,16)

Como regla general, durante el embarazo debe evitarse cualquier fármaco innecesario. Cuando sea necesario debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnostico, la necesidad del tratamiento,



el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. (6)

Los cambios farmacocinéticos se producen de forma gradual, acentuándose en el primer trimestre del embarazo y volviendo a los basales en unas semanas después del parto.

La utilización de fármacos en el embarazo ha de tener en cuenta dos aspectos;

- a) Los efectos sobre el feto de los fármacos administrados a la madre.
- b) La influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos.

**a) Efectos sobre el feto de los fármacos administrados a la madre:** pueden producir efectos teratógenos sobre el feto, que se producen principalmente en el primer trimestre del embarazo y efectos sobre el desarrollo, que pueden producirse durante todo el embarazo. (6)

Se entiende por malformación congénita los defectos morfológicos observables a simple vista en el momento del nacimiento. Los efectos teratógenos son, según la OMS “Los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente”. Así pues los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no sólo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. (6)

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos pueden ser de origen genético por acción directa del fármaco o sus metabolitos



sobre los tejidos embrionarios, o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión.

Los fármacos o sus metabolitos pueden causar efectos directos sobre el feto que produzcan malformación. Pueden producir cambios en las hormonas que regulan la diferenciación sexual y pueden producir una inhibición de la síntesis o de la actividad enzimática que bloquee los numerosos procesos celulares que la requieren (ver tabla 2.1). (6)

Los factores que influyen en la acción teratógena son:

1.- *Naturaleza del agente*: En general, no hay relación entre estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan selectivamente a las células de rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan la diferenciación sexual del feto). De hecho, fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de la que sólo la talidomida es teratógena.

2.- *Intensidad del estímulo*: Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y duración del estímulo. La curva dosis–efecto teratógeno es similar a los de el efecto terapéutico tóxicos o letales. (Fig. 2.1)

El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características fisicoquímicas del fármaco, del flujo sanguíneo placentario y del grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0.1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta,



facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferencias en la proporción y rapidez con la que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayoría de los fármacos administrados crónicamente llegan en cierta proporción al feto (excepto la insulina y la heparina), por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori*. (6)

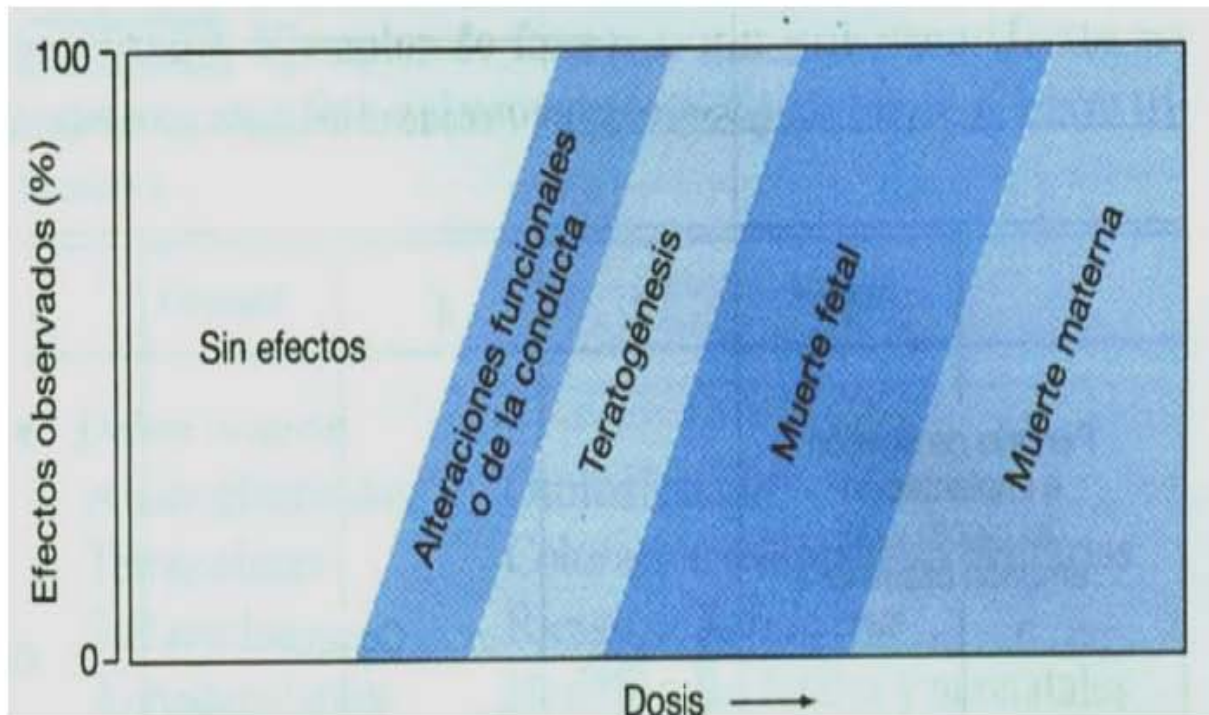


Fig. 2.1. Relación dosis efecto. Para cualquier dosis hay cierta superposición entre la muerte fetal, efectos teratogénicos y efectos funcionales. Es importante definir el intervalo de dosis con la que se observan efectos teratogénicos. Hay fármacos en que no puede definirse este intervalo, como la talidomida, donde la pendiente de esta curva es acentuada y solo se observan efectos teratogénicos con un intervalo pequeño de dosis. (6)

La placenta tiene actividad metabólica que puede proteger al feto degradando los fármacos a productos inactivos, o puede originar metabolitos tóxicos, teratogénicos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar a los



fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano excretor y evitando la acumulación de los fármacos en el feto. Sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. (6)

3.- *Fase del desarrollo*: Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos depende de la fase del desarrollo en la que actúen sobre el feto. (Fig. 2.2). La acción teratógena de los fármacos puede ser inespecífica y afectar a los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen. Otros fármacos afectan específicamente determinados órganos o tejidos (la talidomida afecta las extremidades y el oído y la aminopterina afecta el sistema nervioso). (6)

4.- *Efectos secundarios en el feto*: los fármacos además de producir malformaciones congénitas, pueden producir reacciones adversas similares a la del adulto que se manifiestan antes o después del parto. Además, los efectos de los fármacos sobre la madre pueden repercutir en el feto.

Los fármacos que llegan al feto a través de la madre pueden producir también efectos terapéuticos, por ejemplo, se ha recomendado la administración de dexametasona IM a la madre cuando hay riesgo de parto prematuro en fetos de 24 a 34 semanas, ya que reduce la morbilidad y mortalidad neonatal, así como la inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de glucoronil-transferasa con fenobarbital en niños con hiperbilirrubinemia. También se ha recomendado la administración de vitamina K a la madre tratada con antiepilépticos inductores como la fenitoína para reducir el riesgo del síndrome hemorrágico del recién nacido. (6)



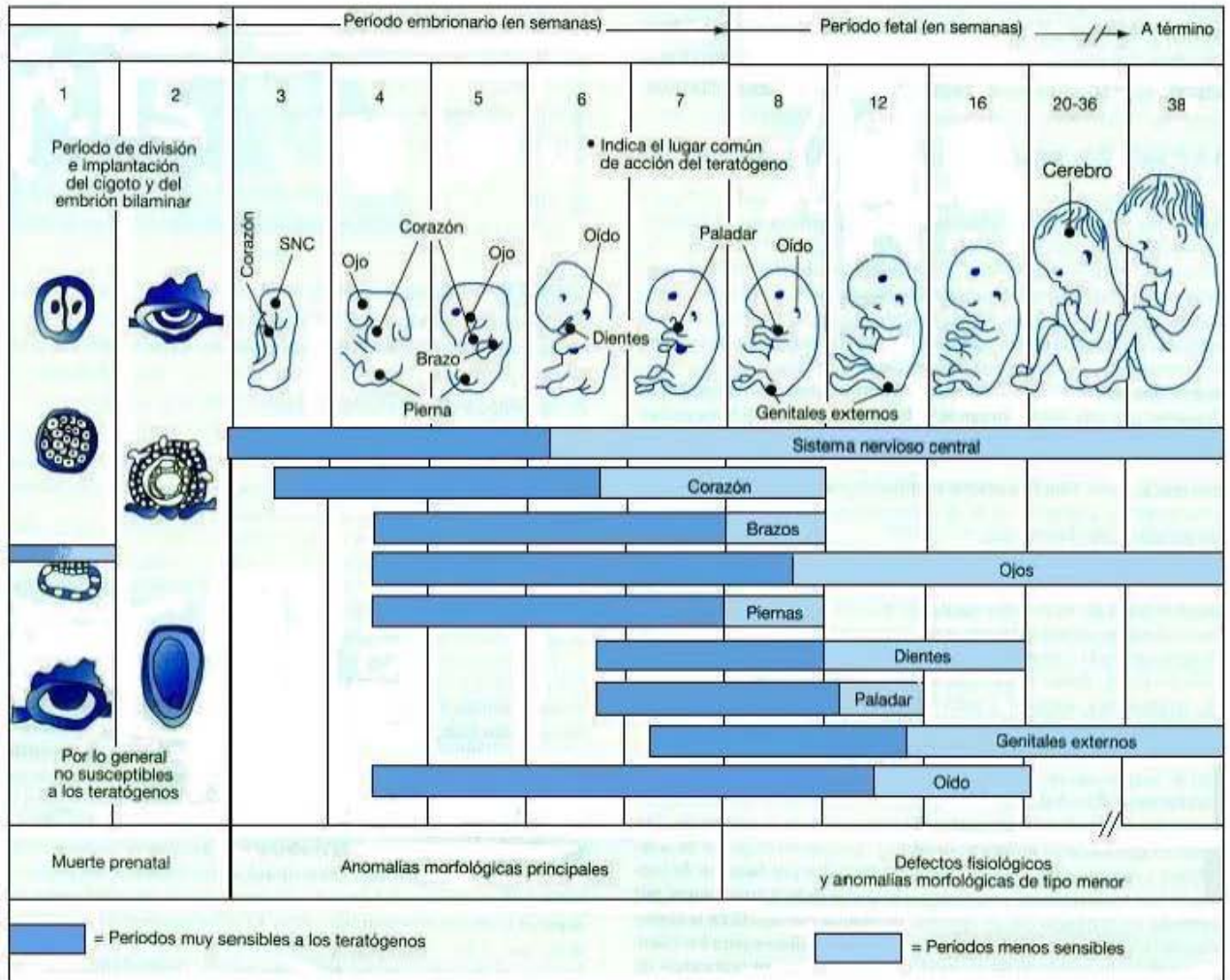


Fig. 2.2. Fases del desarrollo, consecuencias de la acción teratogena de los fármacos en cada fase y periodos de mayor sensibilidad a la acción teratogena de los fármacos. (6)

**b) Influencia del embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos;**

nos referimos propiamente a los procesos farmacocinéticos. (ver tabla 2.2)

**\* Farmacocinética.**

**➤ Absorción**

Los cambios farmacocinéticos en el embarazo son:

- ☆ Disminución en la secreción ácida (hasta del 40%).
- ☆ Aumento de la secreción del moco (que eleva el pH gástrico).
- ☆ Alargamiento del 30 al 50 % en el vaciamiento gástrico y tránsito



gastrointestinal (atribuido al aumento de la progesterona).

- ☆ Aumento del flujo sanguíneo intestinal por aumento del gasto cardíaco.
- ☆ Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y el porcentaje de tejido adiposo. (6,16)

Sin embargo, no se han descrito alteraciones clínicamente relevantes de la absorción de los fármacos por vía oral. Más importante suele ser la influencia de los vómitos y del reflujo gastroesofágico que suele haber en el embarazo. La absorción IM esta aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardiaco.

#### ✈ **Distribución:**

El último trimestre del embarazo aumenta la volemía en un 50 %, el gasto cardiaco en un 30%, también aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, renal y uterino pero no el hepático. El volumen plasmático, líquido intersticial y el agua corporal total aumentan más de lo que corresponde al aumento de peso. El agua total aumenta en unos 8 litros del cual el 60% corresponden al feto, placenta y útero, mientras que el 40% a otros tejidos maternos. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. (6,18)

La unión a proteínas plasmáticas disminuye debido a la reducción progresiva de la albúmina de 4.2 g/dL a 3.6 g/dL (fenitoína, fenobarbital y diazepam), a la disminución de la 1-alfa-glucoproteína ácida (lidocaína), al aumento de inhibidores endógenos como ácidos grasos (diazepam, fenitoína, propanolol), a la disminución de afinidad (salicilatos) o a la variación del volumen de distribución (teofilina). La disminución de albúmina, más acusada que la de las proteínas totales o de la alfa 1-glucoproteína ácida, se atribuye a la disminución de la síntesis y aumento de su eliminación más que a la dilución por aumento de volumen plasmático. Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de



distribución y reducir los niveles séricos totales, aunque la concentración del fármaco libre puede ser similar. (6)

### ✈ **Metabolismo.**

Aumenta progresivamente el metabolismo de fármacos que dependen del citocromo CYP3A4 y otros citocromos hepáticos, lo cual se ha atribuido a la acción inductora de la progesterona (máxima al final del tercer trimestre), pero puede disminuir el metabolismo dependiente CYP1A2.

No varía el flujo sanguíneo hepático, ni por lo tanto, el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción. Además hay una disminución del metabolismo del diazepam o cafeína que se ha atribuido al aumento de estrógenos. (6)

En general, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y el aclaramiento tienden a reducir los niveles séricos, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos, digoxina o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis de choque mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, se revierten después del parto (unos en pocos días y otros en pocas semanas) y que, si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, deberá reducirse para evitar toxicidad. (6)

### ✈ **Eliminación.**

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan en un 50% al final del primer trimestre, pero puede normalizarse en el tercero. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de



creatinina y de los fármacos que se excretan por riñón como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, litio o digoxina. (6)

Tabla 2.1. Ejemplos de fármacos de fármacos que producen efectos secundarios en el feto o neonato (especialmente en el tercer trimestre). (6)

FARMACO	MOTIVO
<b>1. Deben evitarse</b>	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentaria
Sulfamidas	Riesgo de <i>Kecniterus</i>
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Acido acetilsalicílico	Alteración de la coagulación, retraso en el cierre de <i>ductus</i> e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de G-6-PD
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloraquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradycardia, congestión nasal y somnolencia
<b>2. Debe utilizarse con precaución</b>	
Anestésicos generales	Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión materna
Anestésicos locales	Bradycardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
Opioides	Depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenobarbital	Depresión del SNC, síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico
Benzodacepinas	Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenitoína	Síndrome hemorrágico
$\beta$ -bloqueadores	Bradycardia e hipoglucemia
$\beta$ -adrenérgicos	Taquicardia, arritmias e hipotensión materna
Sulfato de magnesio	Debilidad neuromuscular y somnolencia
Tiazidas	Alteración electrolíticas y trombocitopenia
Diazóxido	Disminución del tono uterino e hipoglucemia
Litio	Hipotonía
Fenotiazinas	Sedación, hipotermia y alteraciones extrapiramidales



Tabla 2.2. Influencia del embarazo sobre las características farmacocinética de algunos fármacos. (6)

FÁRMACOS	NIVEL SÉRICO	VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN	ACLARAMIENTO	SEMIVIDA
<b>1. Antiinfecciosos</b>				
Ampicilina	↓	0	↑	0
Cefuroxima	↓	0	↑	↓
Moxalactam	↓	?	?	?
Ceftazidima	↓	?	?	?
Cefalotina	0	↑	0	↑
Cefacetriilo	↓	?	?	↓
Amikacina	↓	?	?	↓
Gentamicina	↓	↑	?	0
Clindamicina	0	?	?	↓
<b>2. Cardiovascular</b>				
Metopropol	↓	↑	↑	0
Sotalol	↓	0	↑	↓
Digoxina	↓	?	↑	?
Furosemida	↓	↑	↑	0
<b>3. Benzodiasepinas</b>				
Diazepam	↑	↑	0	↑
Clordiazepóxido	↓	↑	0	↑
<b>4. Antiepilépticos</b>				
Fenitoína	?	?	↑	?
Fenobarbital	↓	?	↑	?
Primodona	↓	?	↑	?
Ácido valproico	↓	↑	↑	0
<b>5. Otros</b>				
Betametasona	?	↑	↑	0
Cafeína	↑	0	↓	↑
Litio	↓	?	↑	?
Teofilina	?	↑	0,↓	↑

- : Aumentado, ↓ : Disminuido, 0 : Sin cambio, ? : Desconocido



## **2.2.- Edad.**

La terapéutica farmacológica en pediatría presenta una serie de peculiaridades que la singularizan y que diferencian, en algunos aspectos, de la propia de los pacientes de la edad adulta. La característica de la edad pediátrica es su inevitable y constante cambio desde el nacimiento hasta la edad adulta. Este hecho implica que las características fisiológicas de los niños varían de forma continua, lo que obliga a adaptar las pautas posológicas e incluso la elección de los medicamentos. Los cambios madurativos son muy notables en el periodo neonatal, y el crecimiento y desarrollo se prolongan durante años, lo que origina la necesidad de ajustar la dosificación en función de estos. En el caso del adulto mayor, el proceso del envejecimiento se asocia a un deterioro progresivo de las reservas funcionales y de la capacidad de adaptación del organismo, dichas alteraciones dan lugar cambios relevantes en la farmacocinética y farmacodinamia que sumado a la polifarmacia, incumplimiento, reacciones adversas etc. obligan a una selección de los fármacos y ajuste de la dosificación, cuya consecuencia es la prescripción de dosis menores que en la de los adultos.

(34)

### **2.2.1.- Neonatos y niños.**

La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que implica importantes alteraciones en la farmacocinética y en la posología. Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, esta se subdivide habitualmente en los siguientes subgrupos, como se observa en la tabla 2.3. (9)



Tabla 2.3. Subgrupos en la población pediátrica. (9)

Subgrupo	Tiempo
Recién nacidos prematuros	Edad gestacional menor de 36 semanas
Recién nacidos a termino	Edad gestacional mayor de 36 semanas
Neonatos	Edad postnatal de 0 a 1 mes
Lactantes	Edad de 1 a 2 meses
Niños	Edad de 1 a 12 años
Adolescentes	Edad de 12 a 18 años

La mayoría de los fármacos administrados a la madre pueden pasar en mayor o menor proporción a la leche, y a través de ella, al lactante. El niño puede sufrir riesgos como efectos tóxicos dependientes de la dosis o efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis. (6)

Los efectos tóxicos de tipo dependiente de la dosis dependen de la concentración del fármaco que se alcance en los tejidos del lactante y la toxicidad del fármaco (ver tabla 2.4). La concentración que alcanzan los fármacos en el neonato a través de la lactancia depende de:

- a) La concentración que se alcance en la madre.
- b) El paso a la leche.
- c) El acceso al lactante.
- d) Su capacidad de eliminar el fármaco.

**a) Concentración materna:** Recuérdese que hay fármacos cuyos niveles disminuyen durante el embarazo, por lo que es posible que se halla aumentado la dosis (por ejemplo fenitoína y fenobarbital), si esta dosis no se reduce tras el parto, puede haber concentraciones maternas excesivas.

**b) El paso a la leche:** El paso del fármaco a la leche se produce principalmente por difusión pasiva, siendo está mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad, menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas.



Como la leche es ligeramente más ácida (pH medio 7.2) que el plasma (pH medio de 7.4), los fármacos ácidos tendrán concentraciones menores, los neutros similares y los básicos más alta en la leche que en el plasma. La concentración de la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche. La concentración total de proteínas y la concentración de albúmina es más baja (en la leche), por lo que los fármacos que se unen de forma importante a esta proteína alcanzarán concentraciones más bajas en la leche que en el plasma. Por el contrario la concentración de proteínas específicas de la leche (caseína, lactoalbúmina y la lactoglobulina) es particularmente alta en el calostro de los primeros días disminuyendo rápidamente en dos semanas, por lo que los fármacos que se unen a estas proteínas alcanzarán concentraciones más altas en este período. (6,20)

**c) Acceso al lactante:** La cantidad de fármaco que accede al neonato depende del volumen de la leche que se segrega y que se ingiere, y de la biodisponibilidad del fármaco por vía oral en el lactante. La secreción de la leche es inhibida por factores que reducen la secreción de prolactina (dienoestrol, estradiol, estilbestrol, anticonceptivos con estrógenos, piridoxina y tiazidas) y de oxitocina (ansiedad, tabaco y alcohol). Por el contrario las anfetaminas, la metildopa y la teofilina pueden aumentar la secreción de leche.

**d) Características farmacocinéticas del lactante:** La mayoría de los fármacos alcanzan concentraciones en la leche notablemente inferiores a las del plasma de la madre y el porcentaje de la dosis materna que recibe el neonato suele ser inferior al 2%. No obstante, la inmadurez del neonato en sus primeras semanas de vida determina que la excreción renal o metabólica de los fármacos esté muy reducida, por lo que puede producirse una acumulación mayor que en la madre y alcanzar niveles tóxicos. La acumulación es mayor en neonatos prematuros o con





enfermedad renal o cardíaca; la deshidratación produce altas concentraciones séricas de los fármacos hidrosolubles. Por el contrario el riesgo de acumulación es tanto menor cuanto mayor es la edad del lactante. Por último, hay que tener en cuenta la toxicidad del fármaco ya que cuando su índice terapéutico es pequeño, como sucede con los citostáticos, bastan concentraciones relativamente bajas para provocar toxicidad. (6)

Los que llegan al niño a través de la leche pueden provocar reacciones de tipo idiosincrásico que no requiere altas concentraciones por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, anemia hemolítica por nitrofurantoína en neonatos con déficit de G-6-PD.

Tabla 2.4. Fármacos que deben evitarse durante la lactancia. (6)

<b>Fármaco</b>	<b>Motivo</b>
Ácido nalidíxico	Anemia hemolítica
Alcohol en altas dosis	Retraso de crecimiento
Alergenos	Riesgo de hipersensibilidad
Ampicilina	Diarrea
Hipoglucemiantes	Riesgo de hipoglucemia
Antineoplásicos (a)	Riesgo de mielo supresión
Cindamicina	Diarrea sanguinolenta
Cloranfenicol (a)	Riesgo de síndrome de niño gris
Diazepam	Somnolencia
Fenilbutazona	Riesgo de alteraciones hematológica
Fenitoína (a)	Síndrome Hemorrágico
Fenobarbital	Somnolencia
Laxantes	Diarrea
Metadona	Riesgo de depresión del SNC
Nitrofurantoína	Riesgo de anemia hemolítica(si hay déficit de G-6-PD)
Opiáceos	Síndrome de abstinencia
Tetraciclinas	Coloración de dientes e hipocalcemia

(a) Riesgo particularmente elevado. Además debe evitarse los fármacos que suprimen la lactancia.



Debe tenerse una especial precaución en la utilización prolongada de hormonas, corticoesteroides, citostáticos, fármacos inductores o inhibidores del metabolismo o psicofármacos que se sospeche que puedan afectar el crecimiento o el desarrollo psicomotor del niño. (6)

Una regla extrema sería que la mujer no tomase medicamentos durante la lactancia y viceversa, que cuando la medicación fuese necesaria se evitara la lactancia. Sin embargo, a las madres que necesitan tratamiento no se les debe de impedir la lactancia natural si el riesgo para el niño es poco probable. (6)

Habitualmente la administración de los medicamentos en el niño se basa en estudios realizados en adultos que son extrapolados y adaptados al menor peso del niño. En el feto, los fármacos se encuentran en equilibrio con la madre a través de la placenta que, actuando como un órgano de excreción para el feto, compensa su inmadurez hepática y renal.

De forma muy rápida en el recién nacido a término y más lento en el prematuro, se produce la maduración de los mecanismos de excreción renal y hepática. En el niño de un año, el aclaramiento hepático puede ser mayor que en el adulto, lo que determina que la dosis/kg del adulto, que podría provocar altos niveles y toxicidad en el neonato, pueda ser insuficiente en el niño. Finalmente los parámetros farmacocinéticos evolucionan hasta alcanzar los valores del adulto. (6)

## **Farmacocinética.**

### **✈ Absorción.**

La absorción oral depende del pH gástrico, la motilidad intestinal, y el primer paso hepático. En el neonato el pH gástrico está elevado (especialmente en el prematuro), alcanzando los valores del adulto a los tres años. El



vaciamiento gástrico esta alargado y alcanza los valores a los 6 meses. También existe un aumento del tiempo del tránsito intestinal. En el lactante y el niño, la absorción es similar a la del adulto, excepto la de algunos fármacos, como el propranolol y el dextropropoxifeno, que puede estar reducida debido a un mayor primer paso hepático. (6,8)

La absorción IM puede estar reducida las primeras dos semanas de vida debido a un menor flujo sanguíneo, sobretodo en el prematuro y si existe edema o alteraciones cardiovasculares. En la tabla 2.5 se mencionan algunos factores fisiológicos que influyen en la absorción en neonatos y niños. (6,8)

Tabla 2.5. Factores fisiológicos que influyen en la absorción oral de medicamentos. (8)

Parámetro	Neonato	Niño
Secreción gástrica ácida	Reducida	Normal
Tiempo de vaciamiento gástrico	Disminuido	Aumentado
Motilidad intestinal	Reducida	Normal
Función Biliar	Disminuido	Normal

#### ✈ **Distribución.**

El volumen de distribución depende del agua, la grasa y la unión a proteínas. La proporción de agua es más alta en el neonato prematuro (85%) y a término (75%) que en el adulto (65%), por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas (sulfamidas, penicilinas, aminoglucósidos) tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro. Los edemas reducirán los niveles de estos fármacos y la deshidratación los aumentará. Por el contrario la proporción de grasa es más baja en neonato prematuro (3%) o a término (12%) que en el niño de un año (30%) o el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles tendrán menor volumen de distribución en el recién nacido y mayor en el niño. (6)

Los niños recién nacidos se caracterizan por una reducción del 20% en las proteínas totales y especialmente en la albúmina. La fracción libre de los



fármacos en el neonato es mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina (ampicilina, penicilina, diazepam y cloxacilina), de 1-alfa-gluco proteína acida (alprenolol y lidocaína), y debido a una mayor presencia de sustancias desplazantes como la bilirrubina y los ácidos grasos (diazepam) o a la disminución de la afinidad (salicilato), con el consiguiente aumento del volumen aparente de distribución. (6,20)

A partir del año de vida la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrótico, alteraciones hepáticas como en una mala nutrición. (6)

#### ✈ **Metabolismo.**

La capacidad metabólica esta muy disminuida en los recién nacidos y lactantes, pero aumenta rápidamente a partir del año de edad, llegando a superar la capacidad metabólica del adulto. La capacidad del sistema citocromo P-450, responsable de las reacciones metabólicas oxidativas, se encuentran entre el 20 y el 70 % de los valores del adulto. (9,20)

La maduración no es igual para todos los procesos metabólicos. El recién nacido a término tiene una capacidad de sulfatación similar a la del adulto en el momento del nacimiento, de oxidación en días o meses (CYP 2D6 en días, CYP 3<sup>a</sup>4 en un mes y CYP 1<sup>a</sup>2 en 4-5 meses), de acetilación a los 20 días, de glucuronidación a los 2-24 meses y de alcohol deshidrogenasa a los 5 años. La maduración metabólica se retrasará tanto más cuanto más prematuro sea el neonato. La dificultad en eliminar los fármacos dependerá de las vías que utilice.

El cloranfenicol se acumula en el recién nacido por que no puede glucoronizarse ni eliminarse por riñón; el 50 % de la teofilina se elimina inalterada por el riñón en el prematuro frente a un 10% en el adulto; la falta de



eliminación del paracetamol por glucuronidación se compensa por sulfatación; el diazepam no puede hidrolizarse ni conjugarse, pero si desmetilarse; la oxidación del fenobarbital, fenitoína o teofilina esta reducida, pero puede ser normal si se han administrado fármacos inductores durante el embarazo. (6)

Finalizada la maduración metabólica, el niño puede tener una capacidad metabólica mayor que la del adulto, ya que el volumen del hígado en proporción al peso del niño de un año es el doble que en el adolescente de 14 años. Esta mayor capacidad metabólica del niño se observa con fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática (antiepilepticos, busulfan, diazepam, teofilina) o del flujo sanguíneo hepático (propranolol y dextropropoxifeno). (6)

### ✦ **Eliminación.**

Los recién nacidos y los lactantes requieren menor dosis por kilogramo de peso de muchos fármacos, mientras que los niños de edades comprendidas entre 1-10 años, necesitan dosis por kilogramo mas alta que las que necesitaría un adulto para alcanzar las mismas concentraciones séricas en equilibrio. (22)

En la excreción renal de los fármacos, esta enlentecidad en los niños pequeños y se incrementa posteriormente hasta alcanzar una actividad mayor que en los adultos (la función glomerular se dobla en una semana y alcanza los valores del adulto de 3-12 meses, mientras que, la secreción tubular madura más lentamente que la glomerular). Las enfermedades del niño pueden influir también en la eliminación de los fármacos, por ejemplo, la fibrosis quística aumenta la eliminación renal de algunos antibióticos. (6,20)

En el neonato el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles es mayor, por lo que las concentraciones tras dosis únicas serán más bajas y se necesitara dosis de carga más alta. Por el contrario, tanto el aclaramiento renal



como el hepático están reducidos por lo que se requiere dosis de mantenimiento más baja, tanto más cuanto menos sea su edad gestacional y posnatal (ver tabla 2.6). Esta dosis debe ir adaptándose al ritmo de maduración, lo que a veces, implica cambios sustanciales de dosis en las primeras semanas de vida. En los fármacos con bajo índice terapéutico (cloranfenicol, aminoglucósidos, vancomicina, digoxina, teofilina, fenobarbital o fenitoína) es conveniente monitorizar los niveles séricos, debe tenerse en cuenta que la unión a proteínas esta reducida, y que en caso de la fenitoína sería conveniente determinar las concentraciones libres.

En el niño la dosis de choque es similar a la del adulto. El aclaramiento renal a partir de los seis meses es equivalente al del adulto, por lo que la dosis/Kg de mantenimiento es similar, con excepción de la digoxina, en la que se requieren dosis más altas. El aclaramiento hepático de algunos fármacos, como antiepilépticos o la teofilina, es más alto en el niño de 1-2 años que en el adulto por lo que necesitan dosis/Kg de mantenimiento más altas. Las dosis pueden variar en presencia de enfermedades renales, hepáticas y cardiovasculares.

En el neonato el volumen de distribución suele estar aumentado y el aclaramiento reducido, por lo que la semivida está muy alargada. En el niño, el volumen de distribución se asemeja más al del adulto y el aclaramiento puede ser mayor, por lo que la semivida es más corta y puede ser necesario mayor número de tomas, por ejemplo en el adulto no fumador pueden utilizarse de 2-3 tomas de teofilina de absorción rápida, mientras que en el niño debe darse de 3 a 4 tomas por día.

Debe recordarse que entre el año y los 10-12 años, los niños metabolizan los fármacos con mayor rapidez, sobre todo los que sufren procesos de oxidación e



hidroxilación (fenitoína, fenobarbital o teofilina) por lo que suele precisar dosis superiores. Cuando se desee administrar 1 a dosis en función de la superficie corporal puede utilizarse la siguiente fórmula.

Tabla 2.6. Ejemplos de fármacos con sus respectivos cambios farmacocinéticos en etapa infantil con respecto al adulto. (6, 8, 20)

FÁRMACOS	CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS
Alprenolol	? de FL
Aminoglucósidos	Vd > en (a, b) en fármacos hidrosolubles con poca afinidad a proteínas
Ampicilina	? de FL por una menor concentración de albúmina
Busulfan	? de la metabolización (d)
Cloxacilina	? de FL por una menor concentración de albúmina
Dextropropoxifeno	Absorción ? debido a un ? efecto del primer paso (c,d)
Diazepam	FL > en (b), ? de FL por una menor concentración de albúmina, ? de la metabolización (d)
Fenitoína	? de la metabolización
Fenobarbital	Oxidación reducida
Lidocaina	? de FL
Penicilina	Vd > en (a, b) en fármacos hidrosolubles con poca afinidad a proteínas ? de FL por una menor concentración de albúmina
Propranolol	Absorción ? debido a un ? efecto del primer paso (c, d), ? de la metabolización (d)
Sulfamidas	Vd > en (a, b) en fármacos hidrosolubles con poca afinidad a proteínas
Teofilina	? de la metabolización (d)

?: Aumento      ??: Reducción      >: Mayor que      FL: Fracción libre  
**Vd**: Volumen de distribución      **a**: Prematuro      **b**: Neonatos  
**c**: En lactante      **d**: En niño

### 2.2.2.- Adulto (sexo femenino y sexo masculino).



Conseguir su biodisponibilidad completa (100%), desafortunadamente, no es siempre posible tras la administración por vía oral. Existe en efecto, numerosos factores que se concretan, en general, en una disminución de la disponibilidad. Son llamados *efectos de pérdida presistémicos* que pueden producirse antes de su absorción, debido a reacciones de descomposición del fármaco por efecto de las secreciones digestivas, de la flora bacteriana y de otros factores, y también retención por parte de ciertos elementos de la dieta, así como por el efecto del primer paso y en definitiva la cantidad de fármaco que llega a circulación sistémica dependen de la magnitud de estos efectos de pérdida.

Es importante reconocer que no solo existen diferencias entre hombres y mujeres en la manifestación de enfermedades, si no que muchas de esas diferencias se sustentan en las bases anatómicas y fisiológicas “parecidas pero no iguales”. Ir descubriendo esos matices nos permitirá comprender más racionalmente un terreno aun bastante inexplorado. Es posible que estas diferencias (aun sutiles y amparadas por nuestras limitaciones) nos permitan entender en el futuro, por que las mujeres responden de un modo diferente en el terreno farmacológico (ver tabla 2.7). (10,25)

A pesar de informarse sobre igual número de efectos adversos en hombres y mujeres, relacionado con el uso de fármacos, en estas se reportan los más serios. La mayoría están vinculados con las diferencias fisiológicas en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los fármacos. Las mujeres tienen menor peso corporal y tamaño de sus órganos y mayor cantidad de grasa corporal, y eso puede contribuir a una distribución distinta del fármaco. (25)

La distribución de volúmenes y la composición corporal también difiere entre sexos. Los hombres tienen, en promedio, mayor peso y más agua corporal total,





pero dicha diferencia disminuye a edad avanzada. La desigualdad en el peso corporal, es probablemente, una de las variantes más significativas que afecta la concentración de los fármacos. Estudios de bioequivalencia representaron en mujeres diferencias estadísticas significativas en la exposición a fármacos con cifras de hasta un 50% con respecto al hombre (una porción de estas diferencias es atribuible al tamaño corporal desigual, tema que habitualmente se desentiende a la hora de indicar una medicación). Aun ajustando las diferencias del peso corporal, persisten disparidades entre sexos que son atribuidas al metabolismo de los fármacos.

También se han observado diferencias en la secreción y reabsorción tubular, siendo mayor la filtración glomerular en el hombre. (25)

### **\*Farmacocinética.**

#### **✍ Absorción.**

Antes de 1993, las mujeres no se incluían frecuentemente en los estudios de bioequivalencia basándose en la presunción de que al hacerlo aumentaría significativamente la variabilidad interindividual, haciendo necesario el aumento del tamaño de la muestra. Pero en un análisis realizado por la FDA de 26 estudios de bioequivalencia que incluyeron 94 conjuntos de datos se mostró la existencia de más de un 20% de diferencias relacionadas con el sexo en las áreas bajo la curva concentración-tiempo (ABC) o en la concentración máxima ( $C_{max}$ ). Posteriormente se realizó una corrección según el peso corporal redujo la diferencia al 15%. De allí en más, la FDA aconsejó no excluir a las mujeres de los ensayos de bioequivalencia. (26)

Aun, con lo mencionado anteriormente, hay muy pocos datos que dan cuenta de las diferencias sexuales en la absorción o biodisponibilidad de los fármacos.



Luego de la administración oral de un fármaco, la absorción ocurre generalmente en el intestino, donde el metabolismo y el transporte activo de vuelta hacia la luz pueden afectar la biodisponibilidad sistémica. La principal enzima metabolizadora que se encuentra en las vellosidades intestinales, es el citocromo P-450 (CYP) 3A y el transportador de fármacos glucoproteína-P que se encuentra en sus adyacencias. La acción de esta enzima sobre los fármacos influye sobre la biodisponibilidad, muchas veces distintas según el sexo, así, la administración oral de verapamilo o de aspirina produce una mayor biodisponibilidad en la mujer que en el hombre. (22)

En un pequeño estudio que evaluó los efectos de la ingesta sobre la absorción de las aspirinas con cubierta entérica, las mujeres presentaron una prolongación significativa del tiempo de residencia gástrica y un marcado retardo de la absorción con las comidas, en comparación con los hombres. El etanol presenta un aumento de la biodisponibilidad en las mujeres debido a la disminución de la alcohol deshidrogenasa gástrica. (26)

### ✈ **Distribución.**

El agua constituye aproximadamente  $\frac{2}{3}$  del peso corporal del adulto: además del peso, el agua corporal depende de otros factores como son la edad, sexo y grado de obesidad. El tejido adiposo presenta un porcentaje acuoso bajo.

Por tanto, la proporción de agua en cada tejido y, en general en el organismo, depende de la cantidad de grasa presente (el contenido corporal acuoso es menor en la mujer que en el hombre debido a la mayor proporción de grasa en la mujer). (10)

Por lo general los varones pesan más que las mujeres, pero la mayor parte de las dosis de los medicamentos no se corrigen según el peso corporal. Para aquellos fármacos evaluados por la FDA, no realizar estos ajustes resulta en 20%



a 88% de aumento de las ABC en las mujeres comparadas con los varones. Para aquellos fármacos con márgenes terapéuticos estrechos esto puede aumentar significativamente el perfil de efectos adversos en las mujeres. (26)

Las mujeres presentan mayor porcentaje de grasa corporal que los varones, lo que puede afectar el volumen de distribución (Vd) de ciertos fármacos. Las mujeres tienen mayor Vd para el diazepam y la vancomicina y menor para el alprazolam, etanol y netilmicina. El Vd es importante para el cálculo de las dosis de carga y puede afectar la  $C_{max}$ , la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) y la duración de efecto. Por ejemplo, el aumento del Vd disminuirá la  $C_{max}$ , aumentará la  $t_{1/2}$  y la duración de efecto cuando la misma dosis se administra a una mujer en comparación con un varón. (26)

#### ✈ **Metabolismo.**

Aun que las diferencias no llegan a ser clínicamente importante, cada vez son mayores los datos que encuentran diferencias en el metabolismo de fármacos dependientes del sexo, que no son debidas o explicadas solamente por diferencias hormonales entre hombres y mujeres. Así, mientras determinados fármacos metabolizados muestran un menor aclaramiento en las mujeres (ejem. propranolol, oxazepam), otros son eliminados mas rápidamente (ejem. paracetamol) y para un tercer grupo no parecen existir diferencias entre sexo. (10)

Las familias de enzimas más importantes del metabolismo de fármacos son las de la citocromo P450 (CYP), las glucuronidasas (UGT) y las N-acetiltransferasas (NAT). La función primordial de las enzimas hepáticas es doble: el metabolismo de los compuestos endógenos y la biotransformación de los exógenos, como los fármacos. Las CYP constituyen una superfamilia de enzimas localizadas principalmente en el hígado, pero también en el tracto gastrointestinal, pulmones y riñones. Las isoenzimas individuales están compuestas de 3 familias



principales (CYP1, CYP2 y CYP3) e isoenzimas específicas involucradas en el metabolismo hepático de la mayor parte de los fármacos: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4.

La CYP1A2 se relaciona con la oxidación de teofilina, cafeína, clozapina, olanzapina, tacrina y ondansetrón. Es una isoenzima pasible de ser inducida por el hábito de fumar, lo que quizá contribuya a la gran variabilidad interindividual de la actividad de la enzima. El tabaquismo aumenta en mayor medida el metabolismo de la teofilina en los hombres que en las mujeres. También se demostró mayor actividad de esta isoenzimas de los varones de raza blanca y chinos, en comparación con las mujeres. En la tabla 2.7 se resumen alguna diferencias farmacocinéticas entre la mujer y el hombre.

La enzima CYP2B6 metaboliza parcialmente más de 30 sustratos, como alfentanilo, ketamina, propofol, ciclofosfamida, tamoxifeno y nevirapina. Existe una variabilidad centuplicada de la actividad de la CYP2B6 entre los diferentes individuos. Un estudio indicó que las muestras hepáticas obtenidas de mujeres tenían 3.9 veces más ARNm. <sup>(26)</sup>

Muy pocos fármacos se eliminan por la CYP2E1: etanol, clorzoxazona, halotano, isofluorano, dietiléter y metoxifluorano. Esta isoforma es la CYP más importante pasible de ser inducida por el etanol. Las mujeres no fumadoras tienen un 30% de menor actividad de la enzima que los varones, diferencia no observada en sujetos consumidores de alcohol. <sup>(26)</sup>

El CYP3A4 es el citocromo más abundante del hígado y tracto gastrointestinal humano, contribuye con aproximadamente el 30% de las enzimas CYP hepáticas. Existen pruebas de un aumento de su actividad en las mujeres, además de diferencias interraciales y relacionadas con la edad. Por ejemplo, un antagonista



del calcio como el verapamilo, parece ser más efectivo en mujeres. Varios estudios han demostrado que esta diferencia se debería a un incremento en la actividad de dicha enzima hepática en el sexo femenino, que es la responsable del más del 50% del metabolismo de los fármacos. Otra razón sería la menor actividad de moléculas transportadoras de fármacos al exterior del hígado, que facilitaría el contacto con la enzima CYP3A4. (25,26)

La CYP3A4 metaboliza los esteroides endógenos y exógenos, por lo que las diferencias dependientes del sexo no son sorprendentes y fueron demostradas para fármacos como eritromicina, metilprednisolona, prednisolona, tirilidaz, metadona, tacrolimus, modafinilo, diltiazem, nifedipina, triazolam y ciclosporina. Las mujeres exhiben en promedio 20% a 50% mayor de actividad que los varones. (26)

#### ✈ **Eliminación.**

Por su importancia fisiológica, el riñón constituye la principal vía de excreción. Algunos fármacos utilizan mayoritariamente la excreción renal como vía de eliminación, aun que muchos otros fármacos lo hacen parcialmente. Recordemos que solamente la fracción libre del fármaco puede ser aclarada renal o hepáticamente, aunque el aclaramiento de los fármacos con en elevado grado de extracción es independiente de la unión a proteínas. (10)

La excreción puede definirse como el proceso o conjunto de procesos por medio del cual un fármaco o sus metabolitos son expulsados al exterior del organismo. La excreción constituye la ruta final de eliminación del fármaco o sus metabolitos. (10)

La tasa de filtración glomerular (TFG) es 10% menor en las mujeres que en los hombres luego de la corrección para el peso corporal (esta diferencia no es



considerada con gran trascendencia clínica). La depuración de la digoxina, fármaco predominantemente eliminado por los riñones, es 12% a 14% menor en las mujeres. La digoxina también es sustrato de la Gp-P. Los varones, al disponer de una cantidad mayor de Gp-P, pueden presentar teóricamente una disminución de la biodisponibilidad y un aumento de la depuración renal. Un estudio reciente mostró que las mujeres medicadas con digoxina debido a insuficiencia cardíaca exhibieron mayor tasa de mortalidad comparadas con las que recibieron placebo. (10,26)

Los varones poseen 50% más de depuración renal para la amantadina, que es secretada activamente por el transportador de cationes orgánicos (OCT2). (26)

Las mujeres también tienen disminuida la depuración renal de muchas clases de antibióticos que se eliminan sin cambios en la orina, como vancomicina, ceftazidima, cefepima y fleroxacina.

Tabla 2.7. Resumen de algunos fármacos y sus respectivos cambios farmacocinéticos.



Fármaco	Cambios farmacocinéticos
Amantadina	Mayor depuración renal en el hombre
Aspirina	Mayor biodisponibilidad en mujeres
Alprazolam	Menor Vd en mujeres
Cefepima	Menor depuración renal en las mujeres
Ceftazidima	Menor depuración renal en las mujeres
Ciclosporina	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Diazepam	Mayor Vd en mujeres Menor depuración renal en mujeres
Digoxina	Mayor biodisponibilidad en mujeres por disminución de la alcohol deshidrogenasa
Etanol	
Eritromicina	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Fleroxacina	Menor depuración renal en las mujeres
Metadona	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Metilprednisolona	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Modafinilo	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Netilmicina	Menor Vd en mujeres
Nifedipina	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Prednisolona	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Teofilina	El tabaquismo aumenta el metabolismo en mayor proporción en hombres que en mujeres
Tirilizad	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Tracolimus	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Triazolam	Mayor metabolismo en mujeres que en hombres debido a mayor actividad de CYP3A4
Vancomicina	Mayor Vd en mujeres, menor depuración renal en las mujeres
Verapamilo	Mayor biodisponibilidad en mujeres

### 2.2.3.- Paciente geriátrico.

En la población mundial hay un aumento del número y proporción de individuos mayores de 65 años y aproximadamente el 60% de los medicamentos



que se consumen están destinados a ellos. Los problemas ocasionados por el uso de la medicación están relacionados con los aspectos fisiológicos del envejecimiento (Fig. 2.3), las enfermedades sistémicas, crónicas y múltiples, nutrición, factores psicológicos y la polifarmacia, que aumentan con la edad del paciente. (1)

Entre los cambios fisiológicos que pueden sufrir están:

- ☆ Reducción de la motilidad y riego sanguíneo del tracto gastrointestinal.
- ☆ Aumento de la grasa corporal.
- ☆ Reducción de niveles enzimáticos y flujo sanguíneo hepático.
- ☆ Disminución de la función renal.
- ☆ Disminución de la capacidad de homeostasis.
- ☆ Aumento de la sensibilidad a los fármacos que actúan en la esfera psíquica. (5)

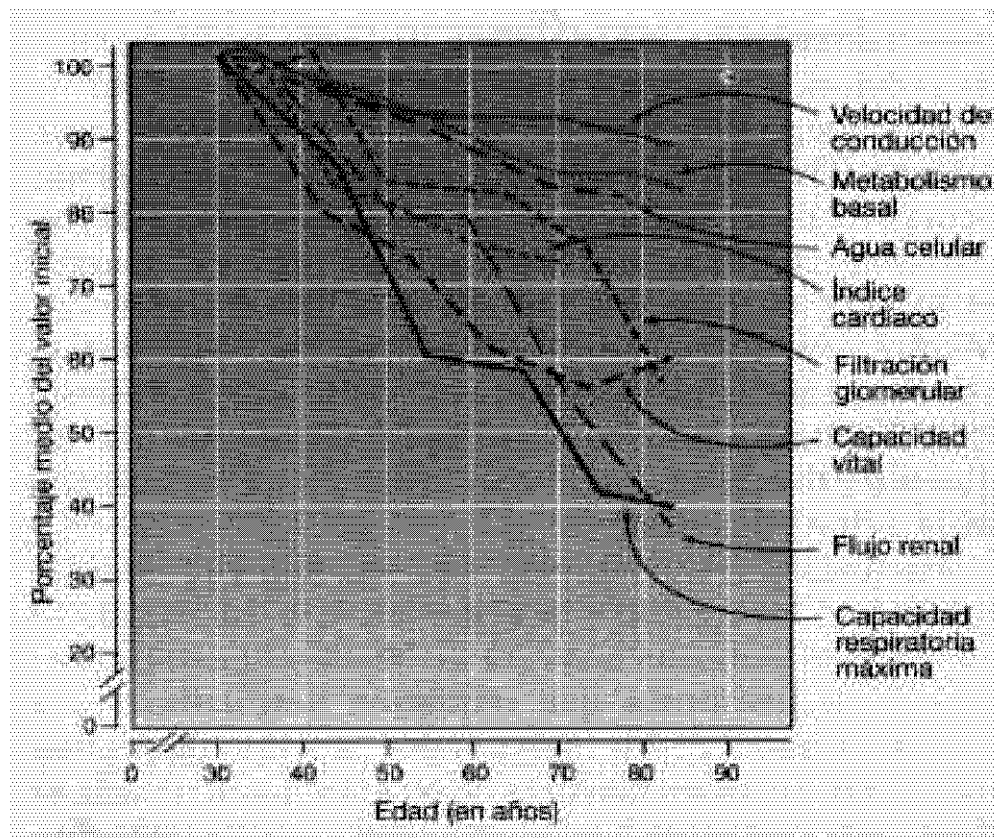


Fig.2.3. Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad. (6)

### \* Farmacocinética.

#### ✎ Absorción.

A medida que se envejece, las respuestas fisiológicas son más heterogéneas y aun que estos cambios proporcionan una base teórica para predecir las





alteraciones de la absorción de fármacos en la senectud, pocos ejemplos existen para indicar que es un problema práctico importante. Tampoco se ha demostrado que la absorción de la piel sea un problema clínicamente importante relacionado con el proceso del envejecimiento.

Las alteraciones relacionadas con la absorción podrían deberse a:

- ☆ Aumento del pH gástrico.
- ☆ El tiempo de vaciamiento gástrico aumenta.
- ☆ Disminución del flujo sanguíneo esplácnico.
- ☆ Disminución de la superficie de absorción.
- ☆ Disminución de la motilidad intestinal.
- ☆ La secreción de ácido gástrico disminuye.

Aun cuando la secreción de ácido gástrico disminuye, el tiempo de vaciamiento gástrico aumenta y el área de la superficie del conducto intestinal alto se reduce conforme la edad avanzada, el tránsito más lento, permite al fármaco permanecer más tiempo en contacto con la superficie de absorción, lográndose un balance o compensación en la absorción.

Una posible causa del retardo de la absorción es la relación de interacción entre los medicamentos y las comidas. Un ejemplo sería (para mayoría de los fármacos), la ausencia de comida en el intestino mejora la absorción, como pasa con los antibióticos, pero con otros fármacos es indistinta.

En el anciano hay una disminución de la salivación, lo cual implica una dificultad para la deglución y una disminución de la disolución de medicamentos que se administren por vía sublingual.

### ✈ **Distribución.**

Es sabido que la respuesta terapéutica depende de la concentración del fármaco, en la que participan la absorción, la distribución, la biotransformación



(metabolismo) y la eliminación, y es casualmente en el anciano donde se aprecian grandes variaciones.

Cambios fisiológicos en el paciente geriátrico:

- ☆ La masa magra corporal se reduce (influye el estilo de vida, dieta y ejercicio, no solo son por el envejecimiento).
- ☆ El agua corporal total ésta reducida.
- ☆ Aumento en las grasas como un porcentaje de la masa corporal.
- ☆ Puede existir un aumento sérico de 1-alfa- glucoproteína ácida. (3)

Puesto que la proporción de músculo en el cuerpo declina de manera invariable y la distribución de grasa aumenta en el paciente anciano, las sustancias relativamente hidrofílicas (como el alcohol y la morfina) alcanzan concentraciones más altas en sangre con la misma dosis ajustada al peso corporal, en tanto fármacos relativamente lipofílicos, como el diazepam alcanzan menor concentración circulante para una dosis equivalente. (2,3)

El fármaco que circula en el plasma lo hace en dos fracciones, una libre y otra unida a proteínas. Como la unión entre fármaco y proteínas plasmáticas es de tipo covalente, de baja afinidad, existe un constante intercambio entre las dos fracciones. Dado que el fármaco libre es el responsable de la acción farmacológica, un aumento de esta fracción puede ocasionar toxicidad, del mismo modo que su disminución puede dar como resultado niveles subterapéuticos.

Los sitios primarios de unión a proteínas plasmáticas son la albúmina y la 1-alfa- glucoproteína ácida. La 1-alfa-glucoproteína ácida fija a muchos fármacos alcalinos. En este sentido, la proporción para fijarse al fármaco libre puede alterarse de manera importante. (6)

Con la edad disminuye la albúmina, lo cual puede alterar la biodisponibilidad de ciertos fármacos unidos a proteínas y aumenta la 1-alfa-glucoproteína ácida.



La disminución de albúmina e incremento de 1-alfa-glucoproteína ácida en plasma tiene complicaciones para fármacos ácidos y básicos que se unen a ellas. Se puede asumir razonablemente que los medicamentos con Vd. Pequeño y que se unen en gran medida a proteínas del plasma, es probable que alteren la respuesta farmacológica de sustancias ingeridas de manera concurrente con propiedades similares de unión a proteína. Un ejemplo ilustrativo es la interacción de tolbutamida y salicilatos. En este caso el ácido salicílico desplaza a la tolbutamida de sus sitios de unión a proteínas, incrementando así el efecto hipoglucemiante de tolbutamida.

Por ejemplo, el diazepam se une primariamente a la albúmina, por lo tanto aumenta su fracción libre en los ancianos, por lo que se asocia a una disminución de sus requerimientos por existir una mayor cantidad de fármaco libre en plasma. Por lo tanto, en la situación que se describe podría producirse toxicidad dependiente de la dosis sin detectarse niveles elevados del fármaco en plasma, ya que lo que está aumentada es la fracción libre, con una disminución del nivel correspondiente del fármaco fijado. Dada la polimedicación frecuente en estos pacientes y el déficit de depuración de productos metabólicos, otro problema que puede producirse en la insuficiencia renal, es la competencia de distintos fármacos con propiedades fisicoquímicas similares entre sí y con sustancias endógenas por los sitios de unión de las proteínas, con los correspondientes cambios en la cantidad de fármaco libre. En la tabla 2.8 se mencionan algunos fármacos que deben ser administrados con precaución en pacientes geriátricos.



Tabla 2.8. Fármacos que deben utilizarse con precaución en el anciano. (6)

<b>1.- Fármacos que deben evitarse en el anciano.</b>	
Barbitúricos	Confusión y reacciones psicóticas
Clortalidona	Diuresis prolongada e incontinencia
Colestiramina	Disminuye la absorción de otros fármacos
Disopiramida	Insuficiencia cardíaca y efectos anticolinérgicos
Estreptomina	Ototoxicidad
Nitrofurantoína	Debe evitarse si hay insuficiencia renal
Pentazocina	Confusión
Tetraciclinas	Hepatotoxicidad
<b>2.-Fármacos que producen efectos secundarios no habituales.</b>	
Ácido etacrínico	Sordera
Clorpromazina	Hipotensión postural
Disopiramida	Retención urinaria
Estrógenos	Retención hídrica
Isoniazida	Hepatotoxicidad
Metildopa	Depresión
Trihexifemidilo	Alucinaciones visuales y auditivas
<b>3.-Fármacos que deben utilizarse a dosis mas bajas</b>	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Antidepresivos	Hipotensión y efectos anticolinérgicos
Atropina	Confusión y retención urinaria
Benzodiazepinas	Sedación y dificultad psicomotora
Carbamazepina	Monitorizar
Digoxina	Nauseas, confusión y arritmias
Fenitoina	Monitorizar
Fenobarbital	Confusión y monitorizar
Levodopa	Hipotensión y confusión
Litio	Monitorizar
Morfina	Confusión
Neurolépticos	Hipotensión, efectos anticolinérgicos, disnea tardía y síntomas extrapiramidales
Penicilinas	Convulsiones
Petidina	Confusión
Prazocina	Hipotensión ortostática (empezar con dosis bajas)
Procainamida	Nauseas, lupus y arritmias
Quinidina	Nauseas, diarrea y arritmia
Teofilina	Nauseas, temblor y arritmias
Warfarina	Hemorragias (empezar con dosis bajas)



### ✍ **Metabolismo.**

- ☆ Disminución de la masa hepática. (por tanto decrece la depuración o aclaramiento hepático).
- ☆ Se deteriora el metabolismo de oxidación.
- ☆ Disminuye el metabolismo de conjugación.
- ☆ El flujo sanguíneo hepático se ve disminuido.

El metabolismo presistémico del hígado puede afectar a algunos fármacos y condicionar su aumento de concentración en plasma (propranolol, verapamil, lidocaína); en cambio, otros fármacos no se ven afectados (imipramina, amitriptilina, morfina, meperidina). En la tabla 2.9 se observan características de algunos fármacos, así como, consideraciones para su utilización en pacientes geriátricos.

La propiedad del hígado para metabolizar los fármacos no parece declinar consistentemente de acuerdo con la edad de todos los grupos. Debiera parecer que los cambios más grandes se presentan en las reacciones de fase I, es decir, las que realiza el sistema de oxidasas de función mixta de los microsomas (diazepam, flurazepam, fenitoína etc.), así como los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático (lidocaína y propranolol).

Existen cambios menores en la propiedad del hígado para efectuar reacciones de conjugación (fase II). Algunos de estos cambios pueden originarse por una disminución en el flujo sanguíneo hepático. (6)

### ✍ **Eliminación.**

Debido a que el riñón es el principal órgano para la depuración de los fármacos del cuerpo, la declinación natural de la propiedad funcional renal es muy importante.

Cambios fisiológicos que afectan la eliminación:



- ☆ Disminución del índice de eliminación de los fármacos por el riñón.
- ☆ La pérdida de tejido renal bilateral.
- ☆ Decrece el flujo sanguíneo al riñón.
- ☆ El índice de filtración glomerular disminuye aproximadamente 35 a 50 % entre la edad de 20 a 90 años (0 – 1 mL/min.).
- ☆ El flujo renal plasmático disminuye aproximadamente 1.6% por año. (2,4)

La depuración de creatinina disminuye aproximadamente 1 mL/min/año a partir de los 30 años, esto se presenta aproximadamente en dos terceras partes de la población, (esta declinación no se refleja en un aumento equivalente de la creatinina sérica, debido a que la producción de creatinina también se reduce conforme la masa muscular declina). Este cambio es la marcada prolongación de la vida media de muchos fármacos y la posibilidad de acumulación de metabolitos a valores tóxicos si la dosis no se reduce en tamaño y/o frecuencia. Si sólo se conoce la dosis de un fármaco para un adulto joven, puede efectuarse una corrección preliminar utilizando la fórmula de Cockcroft–Gault (Cockcroft y colaboradores, 1976), que es aplicable a los pacientes que tienen de 40 a 80 años de edad:

$$\text{Depuración de creatinina (mL/minuto)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en Kg.})}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/DL}}$$

Para las mujeres, el resultado debe multiplicarse por 0.85.

Debe enfatizarse que esta aproximación es al menos una estimación de la población que quizá no sea aplicable a un paciente en particular. Si el individuo tiene una función renal normal, será demasiado baja una dosis corregida con base en este cálculo, pero una dosis baja en principio es deseable si se tiene duda de la función renal en cualquier enfermo. Si se necesita una valoración precisa, debe realizarse un análisis estándar para determinar la depuración de creatinina de 12 o 24 horas. (3)



Así, cuando una parte importante de la dosis de un medicamento se elimina principalmente por la vía renal (amantadina, digoxina, procainamida) deben prescribirse en dosis más pequeñas o con intervalos mayores. A pesar de los cambios marcados en la reserva funcional renal, las concentraciones séricas de creatinina generalmente permanecen dentro de límites normales, debemos recordar que una concentración normal de creatinina sérica en un paciente anciano en realidad refleja función renal deficiente dado que la disminución de la masa músculo-esquelética genera una carga progresivamente menor de creatinina, que se traduce en una mayor duración del efecto de los fármacos liposolubles como fentanilo, y meperidina, al estar aumentada la grasa corporal.

Los fármacos con eliminación renal pueden tener potencialmente efectos tóxicos serios en las personas de edad avanzada y entre estos se incluyen:

☆ Aminoglucósidos	☆ Digoxina	☆ Cimetidina
☆ Procainamida	☆ Amantadina	☆ Litio

Estas modificaciones determinan una acumulación de los medicamentos en el organismo lo que lleva a disminuir la dosis de acuerdo al grado de función renal, que se determina con el aclaramiento de creatinina. (4)



Tabla 2.9. Característica de la utilización de fármacos en los pacientes geriátricos. (20)

Fármacos	Cinética	Consideraciones generales	Efectos adversos
<b>Analgésicos y AINES</b>			
Ác. acetilsalicílico	- o =	=	Hemorragia digestiva
Indometacina	- o =	=	Hemorragia digestiva
Paracetamol	-	=	
Morfina	-	Disminuir dosis	Confusión
<b>Antiarrítmicos</b>			
Amiodarona	-	Disminuir dosis	Nauseas, diarrea
Sotalol	-	Disminuir dosis	
Quinidina	-	Disminuir dosis	Nauseas, diarrea y arritmias
Procainamida	-	Disminuir dosis	Nauseas, Lupus y arritmias
Lidocaína	-	Disminuir dosis	Confusión
<b>Antibióticos</b>			
Cefalosporinas	-		
Penicilinas	-	Disminuir dosis	Convulsiones
Nitofurantoína	-	No adm. si hay deterioro renal	
Vancomicina	-	Disminuir dosis Monitorizar niveles	
<b>Anticoagulantes</b>			
Heparina	=	=	Hemorragia
Anticoagulantes orales	=	Disminuir dosis Controlar tiempos	Hemorragia
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>			
		Disminuir dosis Monitorizar niveles	Hipotensión efectos anticolinérgicos
<b>Antidiabéticos</b>			
Clorpropamida	- o =	Disminuir dosis	Hipoglucemia, hiponatremia
Tolbutamida	=	=	Hipoglucemia
Insulina	-	=	
<b>Antiepilépticos</b>			
Carbamacepina	-	Reducir dosis Monitorizar niveles	Ataxia, sedación
Difenilhidantoína	-	Reducir dosis Monitorizar niveles	Ataxia
Fenobarbital	-	Reducir dosis Monitorizar niveles	Confusión
<b>Antisicóticos</b>			
Risperidona		Disminuir dosis	Hipotensión, efectos anticolinérgicos
Litio	-	Disminuir dosis	
<b>Antiulcerosos</b>			
Cimetidina	-	Disminuir dosis	Confusión
Ranitidina	=	=	
Omeprazol	-	=	





Tabla 2.9. Característica de la utilización de fármacos en los pacientes geriátricos (continuación). (20)

Fármacos	Cinética	Consideraciones generales	Efectos adversos
<b>Benzodiacepinas</b>		Disminuir dosis, usar las que eliminan por reacc. de fase II (oxazepam)	Sedación
<b>Bloqueantes β</b>			
Atenolol	- 0 =	=	Broncoesopasmos, insuficiencia cardíaca
Metopropol	- 0 =	-	Insuficiencia vascular periférica
Propanonol	- 0 =		
Labetalol	- 0 =		
<b>Broncodilatadores</b>			
Teofilina	-	Disminuir dosis	Nauseas
Estimulantes β		=	Temblor, arritmias
<b>Diureticos</b>		=	Hipotensión ortostática
furosemida	-	=	
Clortalidona	-	Evitar	
Bumetanida	-	=	
<b>Digitalicos</b>			
Digoxina	-	Disminuir dosis de carga y dosis de mantenimiento monitorizar niveles	Nauseas, arritmias
<b>Hipnoticos sedantes no benzodiacepínicos</b>			
Zoplicona	-	=	
Zolpidem		Disminuir dosis	
<b>Hipolipemiantes</b>	-		
Pravastatina		=	
Simvastatina		=	
Otros hipolipemiantes		Valorar indicaciones	Nauseas, estreñimiento, arritmia
<b>Hipotensores</b>			
Doxazosina		=	Vértigo, dolor de cabeza
Prazosina	- 0 -	Comenzar con dosis bajas	Hipotensión ortostática
Antagonistas del calcio		Comenzar con dosis bajas	
IECA	-	Disminuir dosis, monitorizar la función renal	
Clonidina		Evitar si se sospecha mal cumplimiento	Depresión, sedación
Metildopa		Evitar si se sospecha mal cumplimiento	Depresión, sedación
Reserpina		Evitar si se sospecha mal cumplimiento	Depresión, sedación
<b>Hormonas tiroideas</b>	=	Comenzar con dosis bajas	Angina de pecho, arritmias



Tabla 2.9. Característica de la utilización de fármacos en los pacientes geriátricos (continuación). (20)

Fármacos	Cinética	Consideraciones generales	Efectos adversos
<b>Incontinencia urinaria</b>			
Oxibutinina		Disminuir dosis	Sequedad de boca, confusión, náuseas estreñimiento, midriasis
Tolterodina		=	Sequedad de boca, dispepsia
<b>Nitratos</b>		Comenzar con dosis bajas	Hipotensión
<b>Tuberculostáticos</b>			
Isoniacida		Evitar profilaxis	Hepatitis
<b>Otros medicamentos</b>			
L-dopa	- o =	Disminuir dosis	Hipotensión, confusión
Corticoides			Osteoporosis
Carbonato de calcio		Dar con las comidas	
ICA; Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina			
- ; Aumento	- ; Disminución	=; Sin cambio	



## 2.4.- Peso

Se ha comprobado ampliamente que la composición de la dieta, y en particular de las carencias dietéticas, influye en el metabolismo de muchos fármacos, incluyendo productos químicos del ambiente, en los sistemas de enzimas microsómicas hepáticas. La mayor parte de la información proviene de experimentos controlados en animales, que de datos epidemiológicos, simplemente por que es más fácil reunirlos. En el hombre se necesitan mucho más estudios, pues la terapéutica eficaz con fármacos puede depender de un análisis del estado nutricional del paciente y sobre la potencia y duración de acción de los fármacos utilizados. (29)

### 2.4.1.- Desnutrición.

La desnutrición calórico-proteica grave primaria y secundaria, continúan siendo un problema importante en pacientes que requieren tratamiento médico dentro del hospital. Para muchos pudiera ser inexplicable la necesidad de utilizar medicamentos en pacientes desnutridos, cuando pareciera ser que solamente una buena dieta sería suficiente. Sin embargo, la desnutrición se acompaña de patologías o es causa de ellas, que obligan al uso de fármacos. (19)

El uso de medicamentos para tratar padecimientos que son una complicación de la desnutrición primaria o para el tratamiento farmacológico de patologías que conducen a una desnutrición secundaria, parecen ser el prerrequisito necesario para romper el círculo vicioso entre desnutrición y padecimientos asociados que detienen el crecimiento y desarrollo e incrementan el deterioro nutricional. Esto impide al organismo alcanzar las condiciones que permitan aprovechar una dieta adecuada para iniciar propiamente la recuperación nutricional. (19)



Considerando el amplio uso de medicamentos en pacientes desnutridos, es desafortunado que existan pocos estudios sobre el metabolismo y farmacocinética de medicamentos en este tipo de pacientes. Asimismo, se ha dado poca importancia a los problemas clínicos debidos al uso de fármacos en pacientes desnutridos. La preocupación por el manejo racional de medicamentos y las complicaciones causadas por su uso inadecuado en estos pacientes de alto riesgo en su manejo terapéutico, hacen necesario realizar investigaciones que permitan establecer mejores estrategias en la prescripción médica. (19)

Los cambios fisiológicos que ocurren en la mayoría de los sistemas orgánicos durante el proceso de crecimiento y desarrollo tienen importantes implicaciones prácticas para el tratamiento de pacientes en edad pediátrica, a saber, cambios en los procesos cinéticos de absorción, distribución, metabolismo y sensibilidad de los órganos blanco a la acción de los fármacos.

La prescripción racional de medicamentos en desnutridos graves con padecimientos agregados que obligan al uso de agentes farmacoterapéuticos, deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:

1. Los efectos tanto de la edad como del crecimiento y desarrollo sobre la disposición de medicamentos en el organismo, así como las repercusiones de la detención del crecimiento y desarrollo.
2. El impacto de la desnutrición grave o moderada sobre la farmacocinética de medicamentos de uso habitual.
3. Análisis de las posibles interacciones medicamentosas y la susceptibilidad individual en niños desnutridos.
4. Evaluación de los aspectos relacionados con el costo/beneficio potencial de un programa racional del uso de medicamentos. (19)

### **Farmacocinética.**



### ✈ **Absorción.**

La desnutrición es una condición patológica que puede ser reversible o no, ocasionada por la carencia de múltiples nutrientes, derivada de un desequilibrio provocado por un insuficiente aporte de energía, un gasto excesivo, por trastornos digestivos, mala absorción u otras condiciones médicas que afecta en cualquier etapa del ciclo vital, especialmente a lactantes y niños. (31,32)

Los niños y las niñas sufren un lento y progresivo deterioro de todas las células de su cuerpo, cuyas funciones son afectadas. Los procesos de interacción entre el organismo desnutrido y el medicamento también estarán afectados. La absorción del medicamento es mayor en unos casos o escasa en otros, principalmente por el intestino pues su estructura se altera y su función disminuye significativamente.

Aunque en la actualidad se realizan estudio sobre la farmacocinética y farmacodinamia en pacientes desnutridos es poca la información disponible de las alteraciones producidas en los procesos cinéticos de los fármacos en este tipo de pacientes. (33)

### ✈ **Distribución.**

Dichos cambios son la disminución en la concentración de albúmina sérica y la alteración de la unión de los fármacos a proteínas. Esto tiene importancia desde el punto de vista de la farmacocinética en cuanto a que puede aumentar la fracción libre en el plasma de algunos fármacos que tienen gran afinidad por las proteínas. La alteración en la albúmina puede deberse en muchos casos a desnutrición, circunstancia que está presente hasta en el 20% de los ancianos hospitalizados. La hipoalbuminemia incrementa los niveles libres de fármacos altamente unidos a proteínas como la quinidina, la warfarina, la rifampicina y el propranolol. (9)



Por lo general, existe disminución en la albúmina sérica, la cual fija muchos de los fármacos, en especial los ácidos débiles. (Por lo que está disminuida la unión a proteínas de algunos fármacos: salicilatos, etc.), aumenta la disponibilidad de los fármacos, y su concentración en el receptor, lo cual es para tomarlo en cuenta en la malnutrición. (19)

### ✈ **Metabolismo.**

La biotransformación de medicamentos depende de sistema enzimático como el llamado sistema de oxidasa de función mixta (MFO) los componentes de dichos sistemas (citocromo P-450, reductasa NADPH-citocromo 450 y fosfatidilcolina) utilizan NADPH y oxígeno para catalizar la oxidación de diversas sustancias. La función de estos sistemas enzimáticos depende de muchos nutrientes y disminuye cuando hay deficiencias en el nivel de proteínas, aminoácidos esenciales, ácido ascórbico, tocoferol y retinol. (18)

La deficiencia de nutrientes específicos afecta al metabolismo de medicamentos al incluir en el sistema de oxidasa de función mixta. La deficiencia de hierro incrementa la actividad del sistema de oxidasa de función mixta que depende del citocromo P-450, en tanto la deficiencia de magnesio la disminuye. El selenio y el cromo intervienen en los mecanismos de desintoxicación de cuerpos extraños por parte del glutatión. El zinc puede ser importante para la función adecuada de enzimas específicas que intervienen en la biotransformación de medicamentos. (18)

Una reducción de la cantidad o calidad de las proteínas ingeridas deprime la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas. La carencia de proteínas o de algunos aminoácidos, puede deberse no solo a circunstancias geográficas o económicas, sino también a una dieta anormal, farmacodependencia (incluyendo el alcoholismo crónico) y diversas enfermedades. Como suele ocurrir con los



pacientes con cáncer avanzado, por la mayor utilización de aminoácidos por las células neoplásicas, esto aunado a la poca ingesta. La disminución de las enzimas microsómicas hepáticas aumenta la acción y la toxicidad de la mayor parte de los fármacos que son metabolizados por dichas enzimas. (27)

La carencia dietética de ácidos grasos deprime la actividad del CYP-450 hepático, posiblemente reduciendo su capacidad para fijar sustrato. En consecuencia se perturba el metabolismo de un gran número de fármacos. Los ácidos grasos también tienen un papel activo en la inducción del CYP-450 después de la inducción del fenobarbital.

Se ha demostrado que la elevada ingestión de azúcares (glucosa, sacarosa, fructosa), pero en especial de la glucosa, disminuye el metabolismo del hexobarbital. Este efecto puede ser importante para las acciones de los barbitúricos en pacientes que se administra glucosa al 5% por periodos prolongados, por ejemplo durante los cuidados intensivos por sobredosis de barbitúricos. (27)

La carencia de vitamina A, tiamina o riboflavina disminuye la actividad de la oxidasa microsómica hepática. La carencia de ácido nicotínico reduce la disponibilidad NADPH y, por tanto, disminuye directamente la actividad de del CPY-450. La vitamina C es necesario para las reacciones hepáticas de hidroxilación y se ha comprobado que interviene en la inducción enzimática por insecticidas organoclorados. (27)

### ✈ **Eliminación.**

La oxidación de los medicamentos suele ser normal en caso de malnutrición leve o moderada pero por lo general disminuye en la malnutrición profunda. En caso de que el medicamento se muestre avidez por proteínas y que son



excretados por riñón la vida media puede ser mas breve cuando la hipoalbuminemia es mas intensa, por lo que el producto metabólico es eliminado con mayor rapidez por que no hay proteínas con las que se ligue en el plasma. (18)

La biotransformación y la eliminación de los medicamentos pueden ser modificados por las alteraciones de vías gastrointestinales como los vómitos, diarreas, hipoclorhidria, atrofia de la mucosa, y cambios de la motilidad. Las alteraciones de las proteínas los cambios de la composición corporal, que son consecuencia de la malnutrición también afectan la biodisponibilidad de los medicamentos al alterar su unión a proteínas y también el volumen de distribución. (18)

Los cancerosos muestran la máxima prevalencia de malnutrición en cualquier grupo de sujetos hospitalizados. La sola presencia del tumor puede hacer que disminuya la ingestión de diferentes nutrimentos y modalidades terapéuticas como la quimioterapia y la radiación puede exacerbar todavía más las perturbaciones nutricionales. La administración de cisplatino y otros citostáticos suele causar náusea, vómitos y menor ingesta de alimentos. Algunos fármacos alteran el sentido del gusto (disgeusia) o aminoran la agudeza de dicho sentido (hipogeusia) o dejan un regusto desagradable (anfetaminas, amilocaina, carbonato de litio, 5-fluorouracilo, metil uracilo) sin embargo los oncólogos han experimentado con algunas modificaciones dietéticas como alimentos sin olor ni color (queso cottage, puré de manzana, helado de crema) para mejorar la ingestión global de alimentos y disminuir las náuseas y los vómitos. La penicilina (un quelante de metales), hace que disminuyan los niveles de cobre y zinc lo cual puede ocasionar hipogeusia. Los individuos con deficiencia potencial de estos minerales deben recibir suplemento. (18)

#### **2.4.2.- Obesidad.**





La obesidad constituye un serio problema de salud en los países desarrollados. El 20-45% de la población de los países industrializados sufren obesidad, en los que se ha observado una alta prevalencia de esta situación en personas comprendidas entre 30 y 65 años. La dosificación de fármacos en pacientes obesos puede causar problemas, ya que experimentan alteraciones fisiológicas que pueden producir cambios farmacocinéticos, especialmente a nivel de distribución. (12,16)

La obesidad puede considerarse una enfermedad caracterizada por una excesiva acumulación de grasa corporal. En conjunción con este aumento de grasa corporal, la obesidad se ha asociado con un incremento de la mortalidad consecuente con la hipertensión, arteriosclerosis, y afecciones coronarias diabetes y diversos tipos de cáncer (mama, colon, próstata, endometrio, ovario, cérvix) y con una disminución en la esperanza de vida en comparación con los no obesos. Como consecuencia, los individuos obesos generalmente requieren mayor intervención terapéutica y farmacológica, y las requieren en etapas más tempranas de la vida. (20)

El peso ideal corporal del adulto es de 70 Kg del cuerpo (PCI). Un peso del 10-20% arriba del PCI es considerado como sobre peso (y 20 % arriba del PCI es considerado como obesidad. La dosis normal esta designada para peso corporal del adulto de 70 Kg. dicha, dosis resulta en baja concentración de fármacos en pacientes de gran peso corporal y altas concentraciones de fármaco en pacientes de bajo peso corporal. La dosis deberá ajustarse, si es necesario, sobre mg/Kg. (12)

Deben conocerse y considerarse los posibles cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que cabe esperar cuando se utilizan fármacos en pacientes obesos. Los procesos de absorción se modifican muy poco, pero la distribución y



los procesos de metabolismo y excreción pueden estar influidos por el grado de obesidad y sus consecuencias. (20)

### \* **Farmacocinética.**

#### ✍ **Absorción.**

A pesar de existir mayor flujo sanguíneo en el área hepatoesplénica de los individuos con obesidad, el conjunto de estudios conocidos indican que, en general, la obesidad no altera la absorción de los fármacos. (20)

#### ✍ **Distribución.**

Las variaciones en el peso constituyen otro factor fisiológico con una importante implicación farmacocinética especialmente a nivel de distribución. En presencia de obesidad, las alteraciones de los procesos de distribución son las que adquieren mayor importancia, siendo la mayor o menor liposolubilidad de los fármacos, un echo fundamental y determinante. (16,20)

El volumen de distribución de un fármaco depende de diversos factores, entre los que se incluyen: tamaño tisular, permeabilidad tisular, unión a proteínas plasmáticas y afinidad del propio fármaco a por diferentes compartimentos tisulares. Estos factores pueden verse afectados cuando a las propiedades fisicoquímicas del fármaco se suma la presencia de un estado patológico. En este sentido, la obesidad puede considerarse como un estado patológico al que se asocian cambios en la unión a proteínas plasmáticas e incremento en la masa total del tejido adiposo, masa magra, masa de órganos, tamaño cardíaco, volumen sanguíneo, volumen minuto, y flujo esplácnico. Así, el volumen de distribución de los fármacos más liposolubles está visiblemente aumentado, por lo que debe calcularse la dosis de choque de acuerdo con el peso total. El volumen de distribución de fármacos menos liposolubles es intermedio entre el que corresponde al peso total y al peso ideal, por lo que la dosis de choque deberá ser



menor que la sugerida por el peso total, pero mayor del que corresponde al peso ideal. Y en los fármacos no liposolubles, la dosificación deberá calcularse para un peso ideal. En la práctica, la dosis se calcula de acuerdo al peso total, sabiendo que los niveles serán tanto más altos cuanto mayor sea la proporción de grasa. (6,20)

En la obesidad, la difusión a tejidos de los fármacos más liposolubles, como benzodiazepinas, verapamilo o enflurano, registra un importante incremento, que condiciona, un aumento en su semivida, al actuar el tejido adiposo como reservorio. Sin embargo, existen excepciones. Concretamente para la ciclosporina, que es un compuesto altamente lipofílico, con un volumen de distribución relativamente elevado, se ha demostrado que este volumen de distribución es relativamente comparable en términos absolutos en individuos obesos y no obesos. Para algunos fármacos hidrosolubles (aminoglucósidos, vancomicina y teofilina), se han observado incrementos moderados de su volumen de distribución proporcionales a su incremento de masa magra. Estos incrementos, que existen a pesar de su baja afinidad por el tejido adiposo, se explican por la facilidad con la que difunden al líquido extracelular presente en dicho tejido. En cambio, no ocurre lo mismo con la digoxina, cimetidina, pednisolona o la procainamida. De ahí que los fármacos con un estrecho margen terapéutico deberán ajustarse cuidadosamente su dosificación en presencia de obesidad, mientras que la dosis de digoxina se calculará para el peso ideal del individuo, las dosificaciones de aminoglucósidos deberán incrementarse. (20)

La unión a proteínas plasmática es otro factor determinante en la farmacocinética de los fármacos. Los fármacos que se unen preferentemente a la albúmina, como el tiopental o la fenitoina, no muestran cambios evidentes en esta unión en los individuos obesos. Sin embargo, los fármacos que se unen a la 1-alfa-glucoproteína ácida pueden experimentar cambios en su unión, debido a la



mayor concentración de esta proteína en individuos obesos. Se observa, por ejemplo, para el propranolol, que muestra un descenso en su fracción libre en dichos individuos. Se han constatado en obesos cambios en la concentración de 1-alfa-glucoproteína ácida, sin afectarse la fracción libre de fármacos como triazolam, otro fármaco principalmente unido a esta proteína, y tampoco parece afectado el verapamilo. En los individuos obesos es frecuente encontrar niveles elevados de triglicéridos y colesterol, por lo que los niveles de lipoproteínas pueden estar así mismo elevados; sin embargo, las implicaciones de esta elevación de lipoproteínas no han sido suficientemente estudiadas y permanecen sin aclarar. (16,20)

El volumen de distribución de la cimetidina, digoxina o prednisolona es prácticamente igual en los pacientes obesos que en los no obesos, por lo que la dosis de choque debe calcularse basándose en el peso ideal. (6)

### ✈ **Metabolismo.**

La obesidad supone un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje del tejido magro y de agua. Paralelamente estos individuos presentan un incremento 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. (16)

La medida de los cambios en las enzimas metabolizadoras hepáticas es difícil debido a la falta general de marcadores específicos de actividad, pero se han realizado algunas experiencias con marcadores que pueden resultar orientativas. Concretamente, con antipirina como marcador del funcionamiento oxidativo, se ha observado que no se manifiesta cambios entre los individuos obesos y no obesos, pero cabe señalar que el metabolismo oxidativo para la antipirina solo es



una de las vías oxidativas existentes y no puede asegurarse que en otras vías no existan modificaciones.

El metabolismo del clorzoxazona a 6-hidroxiclorzoxazona se ha utilizado como marcador de la actividad del citocromo P-450 (CYP) 2E1 en el hombre, y se ha observado que individuos obesos existe un aumento de la actividad de esta vía enzimática. (20)

La formación de 6 $\beta$ -hidroxicortisol y N-metileritromicina desde cortisol y eritromicina, respectivamente, se han utilizado como marcador para obtener información general de la actividad de la CYP3A en seres humanos, pero los estudios realizados han proporcionado resultados contradictorios en relación con la masa corporal de los individuos, poniendo de manifiesto la dificultad de encontrar correlaciones fiables entre los marcadores de la actividad de las isoformas CYP. (20)

Por otra parte, la obesidad se acompaña con relativa frecuencia de diversas afecciones en el hígado que podrían condicionar los procesos metabólicos. Se han descrito infiltraciones de grasa, inflamación portal y fibrosis, así como un aumento en el flujo sanguíneo hepático de 30-80ml/min. Pese a ello se han demostrado alteraciones en el metabolismo de ciertos fármacos. Algunos estudios han mostrado que el metabolismo de la carbamacepina puede estar enlentecido en presencia de estas afecciones. En otros casos, el metabolismo de algunos fármacos que siguen la vía oxidativa como alprazolam, antipirina, cafeína, y diazepam no se modifican. Por el contrario, están aumentados el metabolismo oxidativo del ibuprofeno y el metabolismo mediante glucuronación de lorazepam, oxazepam y paracetamol, por lo que la dosis de mantenimiento de estos fármacos pueden ser mayores. Cabe pensar que la obesidad afecta los



diferentes caminos metabólicos dependiendo de sus caminos y sus niveles, de forma que la glucuronación se afecta significativamente., pero la sulfatación solo mejora ligera o moderadamente. Las evidencias indican que tampoco se modifica la acetilación de la procainamida, ni la eliminación de salicilatos vía conjugación, ni el metabolismo de pendiente del flujo sanguíneo hepático en el caso de la lidocaina, midazolam y verapamilo. (20)

En algunos casos, el incremento del tejido adiposo que ocurre en los obesos puede suponer una modificación en la capacidad metabólica del individuo, ya que este tejido tiene cierta capacidad de metabolismo. Esto se ha demostrado con la glutatión-transhidrogenasa, enzima responsable de la rotura de la molécula de la insulina, que esta presente en el tejido adiposo, pues, al estar este incrementado en los obesos, existe mayor capacidad de rotura de la insulina que posteriormente originará la hiperinsulinemia comúnmente observada en la obesidad. (20)

Otros datos demuestran que el tejido adiposo es responsable del incremento del aclaramiento de prednisolona en hombres obesos, ya que interconversión de la prednisona y prednisolona es dependiente de la 11-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, una enzima presente en el tejido adiposo; por lo tanto, el incremento en el tejido adiposo puede proveer un camino alternativo de aclaramiento de prednisolona. (20)

Se ha observado que el metabolismo mediante glucuronidación (paracetamol, lorazepam) y el metabolismo oxidativo (ibuprofeno y prednisolona) están aumentados, por lo que pueden requerirse dosis de mantenimiento mayores. Por el contrario, el metabolismo oxidativo (diazepam, teofilina, antipirina y cafeína), la acetilación (procainamida) y el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático (lidocaína, midazolam y verapamilo) no están alterados. (6)



## Eliminación.

Como consecuencia de la obesidad, también la excreción renal de algunos fármacos puede sufrir alteraciones, pero existen algunas discrepancias en cuanto a la influencia de los diferentes procesos renales en estos cambios.

Se produce un incremento en el peso del hígado y riñón, y un aumento en el flujo sanguíneo hepático y renal en el obeso, además, parece existir una mayor tasa de filtración glomerular para los aminoglucósidos, vancomicina, prednisona y procainamida. Se han observado cambios en la función tubular en diversos estudios, pero las funciones de secreción y reabsorción tubulares son difíciles de explorar, por lo que las conclusiones con respecto a la función tubular suelen ser indirectas. El aclaramiento renal de cimetidina, ciprofloxacino, procainamida y litio parece incrementado en individuos obesos, hecho que puede atribuirse a un aumento de la secreción tubular en el caso del litio. También la obesidad parece favorecer la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, ya que se facilita su reabsorción tubular. (20)

Asimismo, se produce un incremento de la actividad de algunos sistemas enzimáticos como glucuronación y sulfonación. Todo ello se traduce en un incremento en los aclaramientos renal y hepático de diversos fármacos. El aclaramiento renal de aminoglucósidos y cimetidina se incrementa en obesos. El aclaramiento metabólico de fármacos que experimentan reacciones de biotransformación de fase I como fenitoína no se modifican en obesos, sin embargo, se incrementa para fármacos como el ibuprofeno. Fármacos como el lorazepam, experimentan reacciones de fase II como la glucuronación, no incrementan su aclaramiento metabólico; sin embargo, el oxazepam que también experimenta reacciones de glucuronación, incrementa su aclaramiento hepático en pacientes obesos. Los cambios en la vida media de los fármacos en este tipo



de pacientes es variable, ya que depende de los cambios relativos en el aclaramiento de la eliminación y del volumen de distribución. Así, el diazepam experimenta un incremento de su vida media en obesos como consecuencia del incremento en el volumen aparente de distribución, sin embargo, los antibióticos aminoglucósidos no se modifica su vida media en la obesidad al producirse un moderado incremento en el volumen de distribución y en el aclaramiento. (16)

Las diferencias en la capacidad de distribución de fármacos en pacientes obesos cuestiona la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. En fármacos polares y con elevado volumen aparente de distribución como la digoxina apenas se incrementa el volumen de distribución total y la predicción del volumen se realiza en base al peso corporal ideal. Fármacos polares como antibióticos aminoglucósidos y cuya distribución esta limitada al flujo extracelular experimenta un moderado incremento en su volumen aparente de distribución que no es proporcional con el aumento en el peso total, como consecuencia del aumento del fluido extracelular de las grasas que también se producen en los obesos. En estos fármacos se recurre a la utilización de un peso alternativo en la predicción del volumen aparente de distribución denominado “peso de dosificación”. El peso de dosificación se calcula en base a la siguiente expresión:

$$PD = PCI + (FA/100)*(PCT - PCI)$$

Siendo PCT el peso corporal total del individuo, PCI peso corporal ideal, FA un factor de corrección denominado “factor adiposo”. El factor adiposo es específico para cada fármaco y suele utilizarse un valor estándar, siendo, por ejemplo, del 40% para aminoglucósidos y del 50% para teofilina. (16)

La dosificación de fármacos en obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción de volumen aparente de distribución utilizando el peso corporal ideal, total, o dosificación según la mayor o menor liposolubilidad. (16)





Tabla 2.10. Cambios farmacocinéticos observados en presencia de obesidad. (20)

FÁRMACOS	MECANISMOS
Alprazolam	↑ V <sub>d</sub> (25-100%), ↔ unión a proteínas
Aminoglucósidos	↑ V <sub>d</sub> (25-100%), ↑ tasa de filtración glomerular y ↑ nefrotoxicidad por
Antipirina	↑ recaptación tisular
Atracurio	↔ metabolismo
Benzodiazepinas	Dosis elevadas no dan lugar a mayor bloqueo neuromuscular (a)
Carbamacepina	↑ t <sub>1/2</sub>
Cimetidina	Metabolismo más lento
Ciprofloxacino	↔ Metabolismo y ↑ aclaramiento por ↑ secreción tubular
Diazepam	↑ Aclaramiento por ↑ secreción tubular
Digoxina	↑ V <sub>d</sub> (> 100%) y ↑ metabolismo
Enflurano	↔ Aclaramiento renal
Fenitoína	↑ t <sub>1/2</sub>
Gentamicina	↑ V <sub>d</sub> (> 100%), ↔ unión a proteínas
Ibuprofeno	↑ Aclaramiento renal
Insulina	↑ V <sub>d</sub> (25-100%) y ↑ metabolismo
Lidocaína	↑ Capacidad de rotura de la molécula de insulina
Litio	↑ V <sub>d</sub> (25-100%) y ↑ metabolismo con ↑ t <sub>1/2</sub>
Lorazepam	↑ Aclaramiento por ↓ reabsorción tubular
Midazolam	↑ V <sub>d</sub> (25-100%) y ↑ metabolismo
Oxacepam	↑ V <sub>d</sub> (> 100%)
Paracetamol	↑ Metabolismo
Prednisolona	↑ V <sub>d</sub> (25-100%) y ↑ metabolismo
Procainamida	↑ Conversión a prednisona y ↑ tasa de filtración glomerular
Propranolol	↑ Aclaramiento por ↑ de tasa de filtración glomerular
Teofilina	↔ Absorción oral, ↑ V <sub>d</sub> , ↓ de la fracción libre y ↑ de metabolismo
Triazolam	↑ V <sub>d</sub> (25-100%) y ↔ metabolismo
Vancomicina	↔ Unión a proteínas, ↑ efecto con segunda dosis
Verapamilo	↑ V <sub>d</sub> y ↑ tasa de filtración glomerular (b)
Vitamina D2	↑ V <sub>d</sub> (> 100%) y ↑ t <sub>1/2</sub>
Vitamina D3	↓ Absorción intestinal
	↓ Biodisponibilidad

↑ : Aumento    ↓ : Disminución    ↔ : Sin cambios    > : Mayor que  
t<sub>1/2</sub>: Tiempo de semivida plasmática    V<sub>d</sub>: Volumen de distribución

(a): Por desensibilización de receptores de acetilcolina

(b): Algún estudio parece demostrar lo contrario

## 2.5.- Insuficiencia cardiaca.

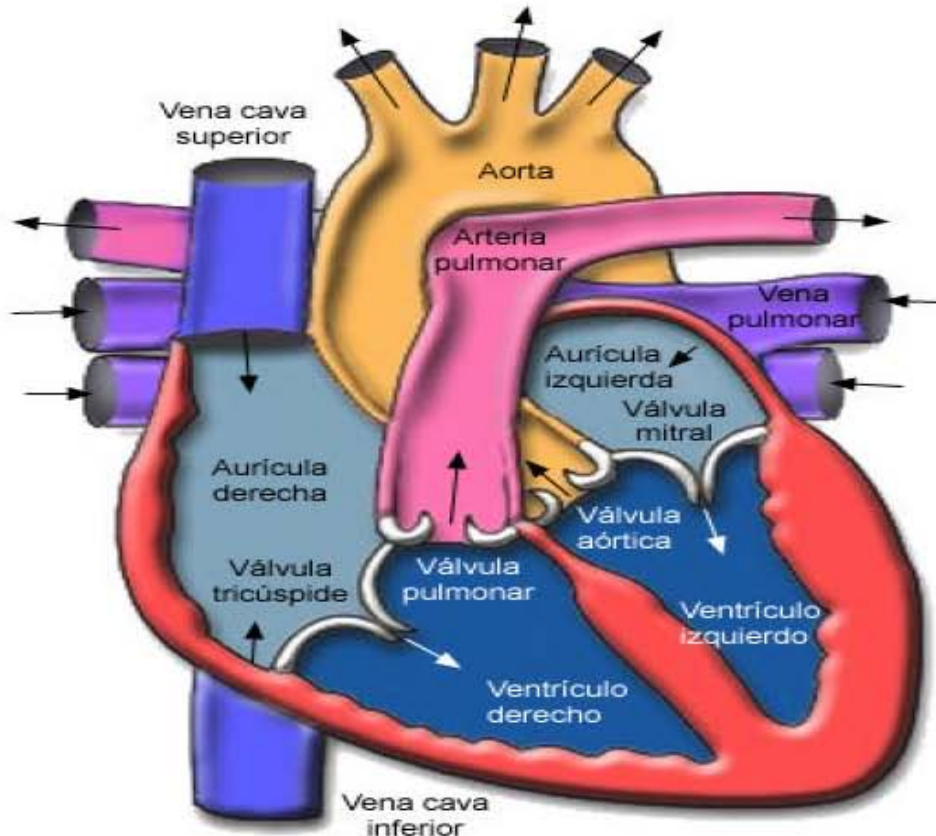


Figura 2.4. Imagen de la anatomía del corazón. (28)

Insuficiencia cardíaca se define como la incapacidad del corazón, en condiciones de llenado normales, de bombear sangre con una velocidad suficiente como para cubrir los requerimientos metabólicos de los tejidos. Cuando el corazón bombea sangre a una velocidad insuficiente, se produce retención de agua y sal por los riñones y se acumula líquido en los espacios intersticiales. Por lo tanto, en general se emplea la expresión insuficiencia cardíaca congestiva. No todos los tipos de congestión o sobrecarga de líquido se deben a insuficiencia cardíaca. Otras causas incluyen el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal, enfermedades hepáticas y la inanición. (23)

Los procesos que causan insuficiencia cardíaca son los que aumentan el trabajo cardíaco, en general durante muchos años, o que lesionan las fibras miocárdicas. Como resultado de ello el volumen minuto disminuye. La causa más común de insuficiencia ventricular izquierda es la hipertensión sistémica. Las



cardiomiopatías, la enfermedad coronaria arterosclerótica y el infarto de miocardio lesionan las fibras musculares y alteran la contractibilidad. Una embolia pulmonar puede precipitar una insuficiencia aguda del ventrículo derecho.

Las causas de insuficiencia cardíaca de volumen minuto alto incluyen el hipertiroidismo, la anemia, las fístulas arterio-venosas, el embarazo, las infecciones (particularmente pulmonares) y el beriberi. (23)

La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se deben a una insuficiencia de bajo volumen minuto como ocurre en la hipertensión, las cardiopatías ateroscleróticas y las valvulopatías. En ciertos casos de insuficiencia cardíaca, el volumen minuto es mayor que lo normal, lo cual se conoce como insuficiencia de volumen minuto elevado. Esto se debe al gran aumento de las demandas metabólicas de los tejidos o a la enorme disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El hipertiroidismo y el embarazo aumentan los requerimientos metabólicos de los tejidos. La anemia, las fístulas arteriovenosas y la hipoxemia son ejemplos de una disminución del contenido de oxígeno de la sangre.

Cuando el volumen minuto cae, de inmediato se producen reflejos. Los barorreceptores detectan la disminución de la presión arterial y aumentan el tono simpático mientras disminuyen el tono parasimpático. Esto aumenta la fuerza de contracción del corazón, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica media y el retorno venoso. Estos reflejos son máximos 30 segundos después de una caída de la presión arterial. Se produce una redistribución del flujo sanguíneo que da como resultado el mantenimiento del aporte de sangre hacia el miocardio y el cerebro. El flujo sanguíneo hacia la piel y el músculo esquelético está muy disminuido por la vasoconstricción inducida por la noradrenalina. El



flujo sanguíneo al riñón también está disminuido en la ICC. La disminución del volumen minuto reduce la velocidad de filtración glomerular porque se produce una disminución del flujo sanguíneo renal y vasoconstricción simpática de las arteriolas renales aferentes.

Los pacientes con ICC ventricular izquierda más comúnmente refieren una sensación de falta de aire (disnea). Al comienzo, la disnea se produce sólo cuando se realizan esfuerzos, pero el grado de actividad necesario para precipitar la disnea disminuye en forma progresiva hasta que el paciente presenta disnea de reposo. La ortopnea es la sensación de falta de aire que se presenta en decúbito dorsal y puede aliviarse por medio de la elevación de la cabeza con varias almohadas o en posición sentada. La disnea paroxística nocturna (DPN) es la disnea severa que ocurre durante la noche y despierta al paciente con una sensación de asfixia. La DPN por lo común se acompaña de tos, sibilancias o ambas. El paciente puede producir un esputo rosado espumoso.

Los pacientes con ICC izquierda también pueden experimentar fatiga, debilidad y alteraciones del estado mental como confusión, dificultad para concentrarse, alteración de la memoria, cefalea, insomnio y ansiedad. El examen físico del paciente con insuficiencia cardíaca izquierda revela a una persona, que puede haber perdido una considerable masa corporal. El pulso puede ser débil, si bien la presión arterial es normal hasta muy avanzada la enfermedad, las extremidades pueden estar pálidas y frías, y puede haber cianosis de los labios y los lechos ungulares. El examen del corazón muestra taquicardia. La radiografía de tórax muestra un corazón agrandado y signos de congestión venosa pulmonar.

Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha refieren aumento de peso y acumulación de líquido. En los pacientes ambulatorios el edema es simétrico en los tobillos y las piernas.



En la insuficiencia cardíaca hay una disminución del flujo sanguíneo que llega a los tejidos, incluidos los órganos de excreción como el hígado y el riñón. Por ello está reducido tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, por lo que puede ser necesario reducir la dosis inicial y la de mantenimiento. Además, hay fármacos que provocan arritmias, reducen la contractilidad cardíaca o el flujo coronario o provocan hipotensión, los cuales deben evitarse o utilizarse con precaución en el paciente con enfermedades cardiovasculares. (23)

### \* **Farmacocinética.**

#### ✍ **Absorción.**

La disminución del flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal producida por el aumento del tono simpático reduce la velocidad de absorción de algunos fármacos, por lo que puede provocar niveles máximos más bajos y tardíos cuando se administran dosis únicas. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca no reduce la cantidad absorbida ni, por tanto, el nivel estable que se alcanza tras dosis múltiples. Cuando la insuficiencia cardíaca es más grave, puede haber edema de la mucosa y reducción del flujo sanguíneo hepático; este último aumenta la absorción de los fármacos con primer paso hepático. La absorción está reducida por vía IM y SC, por lo que no es recomendable la utilización de procainamida por vía IM en pacientes con infarto y debe evitarse la administración de digoxina, fenitoína o quinidina por esta vía. En el edema agudo de pulmón, la absorción de la morfina SC está reducida; cuando mejora la función cardíaca, puede producirse una rápida absorción del fármaco administrado por vía SC y provocar una intoxicación, por lo que se prefiere administrarla en inyección IV. (6)

#### ✍ **Distribución.**

El aumento del tono simpático que se observa en la insuficiencia cardíaca reduce el flujo sanguíneo de la piel y el área esplácnica, pero preserva el riego



cerebral y cardíaco. El volumen de distribución de disopiramida, lidocaína, procainamida y quinidina está reducido en el 25-40 %, por lo que deben utilizarse dosis de choque más pequeñas. También la disminución del volumen de distribución hará que una determinada dosis de choque origine niveles séricos excesivamente altos que pueden ser tóxicos en el SNC (lidocaína y tiopental) o en el miocardio (procainamida y quinidina), por lo que deben administrarse más lentamente. En cambio, no está reducido el volumen de distribución de la digoxina ni de la teofilina, por lo que no es necesario reducir la dosis inicial. Los edemas aumentan el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los aminoglucósidos. La acidosis favorece la entrada a las células de los ácidos y reduce la de las bases (noradrenalina).

#### ✦ **Metabolismo.**

En la insuficiencia cardíaca se producen también una disminución del flujo sanguíneo hepático del 20-40%, que reduce el metabolismo de los fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático. Además, la congestión hepática, la hipoxemia y la acidosis disminuyen el metabolismo de los fármacos dependientes de la capacidad metabólica, como la teofilina, la tolbutamida o la warfarina.

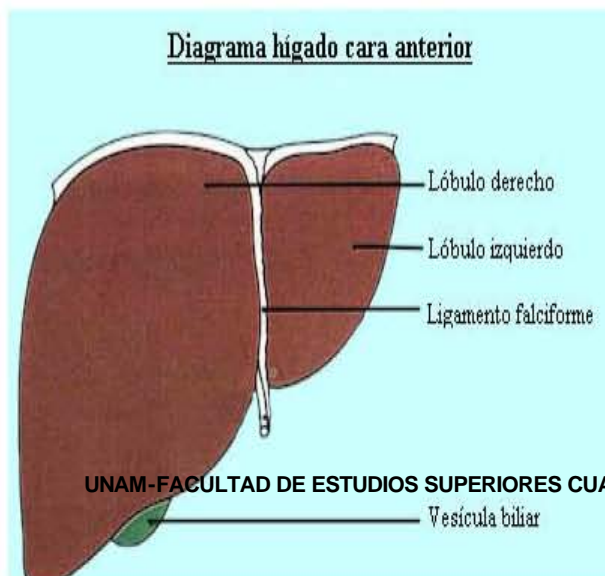
#### ✦ **Eliminación.**

La disminución del gasto cardíaco, que reduce el flujo sanguíneo renal, y la hipoperfusión tisular, que produce una insuficiencia renal de tipo prerrenal, disminuyen la eliminación de fármacos.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca debe utilizarse dosis de choque mas bajas de lidocaína, quinidina y procainamida , y dosis de mantenimiento más baja de aminoglucósidos, litio, digoxina y quinidina. La doxorubicina, los



antidepresivos tricíclicos, los beta bloqueantes, los corticoides, la fenilbutazona, la quinidina y el verapamilo deben evitarse o utilizarse con precaución con el riesgo de que empeore la insuficiencia cardíaca.



## 2.6.- INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

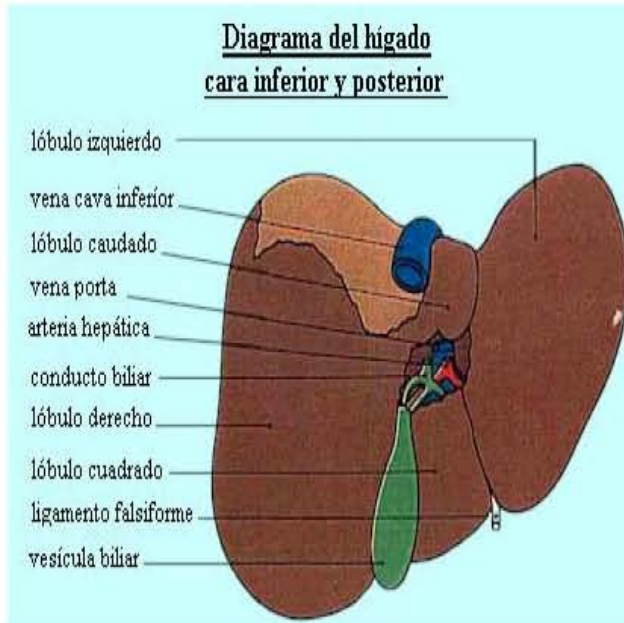


Figura 2.5. Imagen de la anatomía del hígado. (29)

El hígado es el órgano donde se metabolizan la mayoría de los fármacos y donde tiene lugar su excreción biliar, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su eliminación. Además, en el enfermo hepático suele estar reducida la excreción renal de los fármacos, así mismo está aumentado el riesgo de que algunos fármacos, como los depresores del SNC o los diuréticos ahorradores de potasio, puedan provocar una encefalopatía, así como el riesgo de hemorragia por anticoagulante. El hecho de que la eliminación hepática dependa de múltiples factores que se alteran de forma distinta en cada enfermedad hace difícil prever la dirección e intensidad de los cambios que se van a producir y, por tanto, el ajuste de la dosis que se debe realizar.

La insuficiencia hepática fulminante (IHF) es un síndrome con elevada mortalidad, de etiologías diversas que se caracterizan por un curso clínico, imprevisible, severas manifestaciones clínicas de falla hepática, ictericia, sangrado, falla hemodinámica, renal y trastornos de la conciencia.





Otra característica clínica que debe tomarse en cuenta es la evolución rápidamente progresiva que determina la muerte frecuentemente en un periodo no mayor en 4 semanas. La mortalidad puede alcanzar cifras hasta del 80%.

Las causas determinantes de la IHF son diversas, podríamos considerar procesos infecciosos de etiología viral (Hepatitis A, 7.6, hepatitis B, 47.5, hepatitis no A no B 44.9% y raramente hepatitis C, y hepatitis salmonellosica). (7)

Daño hepático por fármacos, entre los más frecuentes: acetaminofén, anestésicos, tetraciclinas, ácido valproico, eritromicina, metildopa, metiltestosterona, fenilbutazona y aflatoxinas. En México, la ingestión de hongo *Amanta Phaloides* es una causa relativamente frecuente, también pueden causar IHF, choque hipovolemico, oclusión de vena hepática por radiación.

El desarrollo establece rápidamente complicaciones del tipo hemorrágico severo, falla hemodinámica y edema cerebral.

Las alteraciones clínicas son las siguientes:

- ☆Complicaciones metabólicas
- ☆Alteraciones hemodinámicas
- ☆Coagulopatías
- ☆Infección.
- ☆Alteraciones pulmonares
- ☆Falla renal
- ☆Edema cerebral
- ☆Encefalopatía hepática

El agotamiento de glucógeno en el hígado determina con frecuencia hipoglucemia y la prolongación de la insulina en circulación se da por reducción del catabolismo de la misma. Manifestaciones electrolíticas, como hipocalcemia por la pérdida exagerada y reposición inadecuada (ha alcanzado valores 1.5 meq/L) intervien en fisiopatologías de edema y las arritmias son frecuentes.



Las alteraciones en el sistema de coagulación son de gran relevancia, el hígado sintetiza gran parte de los factores de la coagulación, prácticamente todas las pruebas se encuentran alteradas, son más notables el alargamiento de la protombina, el déficit de regeneración de tromboplastina, reducción de cuenta plaquetaria y disminución de fibrinógeno.

Se encuentra incremento del gasto cardiaco, con la disminución de las resistencias periféricas, la bradicardia se acentúa como consecuencia del edema cerebral. La falla renal es acompañante fiel del cuadro, consecuencia de hipotensión sostenida, reducción del gasto cardiaco y en ocasiones la presencia de pigmentos biliares en su estructura son determinantes de necrosis tubular aguda o cuando menos en los casos recuperables de insuficiencia renal funcional transitoria. Las alteraciones características se refieren a necrosis hepatocelular masiva de tipo centrolobulillar o difusa.

En una infección, en este tipo de pacientes, es indispensable la identificación de los gérmenes infectantes, ya que, se deben administrar medicamentos específicos vigilando dosis correctas para evitar daño renal o ajustando dosis si esta ya se estableció.

En espera de que se produzca regeneración hepática han sido empleados diversos ensayos clínicos, los cuales por su elevado costo, alta complejidad técnica sólo se pueden llevar acabo en centros especializados y en pacientes muy seleccionados, ya que existen pacientes en los cuales a pesar del apoyo artificial no pueden recuperarse y otros que pueden sobrevivir con el apoyo terapéutico. El siguiente paso es, el trasplante hepático quedando reservado para aquellos pacientes no recuperables con el apoyo artificial pero cuidadosamente seleccionados para tal procedimiento. (7)



Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero pueden afectar también la absorción, distribución y excreción renal. La farmacocinética y su intensidad dependen de las características de los fármacos y las características de la enfermedad hepática. En la tabla 2.11. se muestran algunos fármacos en los cuales se observa un cambio en la semivida de eliminación. (6)

Tabla 2.11. Efecto de la enfermedad hepática sobre la semivida de eliminación de algunos fármacos. (6)

Semivida prolongada	Semivida inalterada
Amobarbital	Ácido paraaminosalicílico
Carbenicilina	Ácido salicílico
Clindamicina	Ampicilina
Cloranfenicol	Clorpromazina
Diazepam	Colchicina
Fenilbutazona (a)	Cotrimoxazol
Fenitoína (a)	Dicumarol
Fenobarbital	Digoxina
Hexobarbital	Fenilbutazona (a)
Isoniazida	Fenitoína (a)
Lidocaína	Lorazepam
Lincomicina	Oxazepam
Meprobamato	Pentobarbital
Paracetamol	Prednisona (a)
Pentobarbital (a)	Tolbutamida (a)
Prednisona (a)	
Procainamida	
Rifampicina	
Teofilina	
Tolbutamida (a)	

a) Algunos estudios han demostrado un alargamiento de la semivida y otros no.

**a) Características del fármaco:** El aclaramiento hepático de los fármacos depende de su fracción de extracción y de su unión a proteínas del plasma. En función de estos dos parámetros, los fármacos pueden clasificarse en tres grupos.

I. Fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático: Tiene una alta fracción de extracción hepática (mayor de 0.7). su aclaramiento hepático



depende de los factores que alteran el flujo hepático, pero es independiente de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación no restrictiva.

II. Fármacos dependientes de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas: Tiene una baja fracción de extracción hepática (menos de 0.3) y de una alta unión a las proteínas del plasma (mayor del 70%). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito, pero también de la mayor o menor unión a las proteínas del plasma, por lo que se les denomina de eliminación restrictiva.

III. Fracción dependiente de la capacidad metabólica: Tiene una baja fracción de extracción hepática (menos 0.3%) y una unión deficiente a las proteínas del plasma (menor 30%). Su aclaramiento hepático depende de la capacidad metabólica del hepatocito.

**b) Características de la enfermedad hepática:** La enfermedad hepática influye de forma diferente sobre los factores que condicionan la eliminación hepática de los fármacos (ver tabla 2.12). Algunos cambios que se producen en los enfermos hepáticos o que repercuten sobre la farmacocinética de los fármacos son:

I. Disminución de la cantidad y/o actividad enzimática del hepatocito: Reduce la eliminación de los fármacos con baja fracción de extracción, pero no altera la de los fármacos con alta fracción de extracción.

II. Disminución de la masa celular: Reduce la eliminación tanto de los fármacos con alta como con baja fracción de extracción y aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con una alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.

III. Derivación portosistémica: Disminuye la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción.

IV. Capilarización sinusoidal: La pérdida de fenestraciones, desarrollo de lámina basal y depósitos de macromoléculas en el espacio de Disse hace que el metabolismo dependiente del flujo sanguíneo hepático de los fármacos poco liposolubles y con una alta unión a las proteínas del plasma pasen a ser dependientes de la disfunción. Además aumenta la biodisponibilidad oral de los fármacos con alta fracción de extracción por disminución de su primer paso hepático y cuando afecta el aporte de oxígeno, reduce la eliminación de los fármacos con metabolismo oxidativo.



V. Hipoalbúminemia, hiperbilirrubinemia y disminución de la 1-alfa-glucoproteína ácida: Reducen la unión de los fármacos a las proteínas del plasma, lo que aumenta el aclaramiento de los fármacos con baja fracción de extracción y alta unión a las proteínas del plasma. El efecto neto sobre la eliminación del fármaco dependerá de que este aumento sea mayor o menor que la disminución del metabolismo producida por los otros factores.

VII. Obstrucción biliar: Reduce la eliminación de los fármacos que se excretan por bilis, pero no está claro si afecta al metabolismo de los fármacos, ya que los cambios que se observan pueden deberse a alteraciones simultáneas de la capacidad metabólica o de la unión a proteínas del plasma.

VII. Disminución de la función renal: Se produce con frecuencia, incluso con alteraciones hepáticas moderadas, aunque suele pasar inadvertida por que el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta los fármacos que se eliminan preferentemente por el riñón, pero también los que se excretan simultáneamente por metabolismo y excreción renal. (6)

Tabla 2.12. Cambios que influyen en el metabolismo de los fármacos en algunas alteraciones hepáticas. (6)

Enfermedad	Flujo sanguíneo hepático	Masa hepatocelular	Actividad microsómica	Concentración de	
				Albúmina	Bilirrubina
<b>Cirrosis</b>					
Moderada	Disminuye	s/c, Aumenta	s/c	s/c, Disminuye	s/c, Aumenta
Grave	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Aumenta
<b>Hepatitis</b>					
Vírica	s/c, Aumenta	s/c, Disminuye	Disminuye	s/, Disminuye	s/c, Aumenta
Alcohólica	s/c, Disminuye	Aumenta, s/c, Disminuye	Disminuye	s/c, Disminuye	Aumenta

s/c; sin cambio

**\* Farmacocinética.****➤ Absorción.**

Suele observarse un aumento en la absorción de los fármacos con un primer paso hepático importante. El aumento en la absorción se debe a la disminución del primer paso hepático que se produce como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático, lo que permite que llegue más fármaco a circulación sistémica.

Además, el primer paso hepático disminuye como consecuencia del desvío extrahepático o intrahepático de parte de la sangre portal hacia la circulación sistémica, aumentando la cantidad de fármaco que se sustrae del primer paso hepático. Por ejemplo, en el caso de un fármaco con una fracción de extracción de 0.8, el desvío del 50% de la sangre portal a la cava aumenta la cantidad de fármaco que llega a circulación sistémica del 20 al 60%. (6)

**➤ Distribución.**

En los enfermos hepáticos puede haber una disminución de grasa que reduzca el volumen de distribución de los fármacos liposolubles y un aumento del contenido hídrico que aumenta el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. Sin embargo, las principales alteraciones en el volumen de distribución se deben a la disminución en la unión a las proteínas del plasma debido a la presencia de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y a la disminución de la proteína 1-alfa- glucoproteína ácida. Es más frecuente observar alteraciones en unión a proteínas en los procesos crónicos (como la cirrosis) que en los agudos (como la hepatitis vírica).

La influencia de la hipoalbuminemia puede ser selectiva ya que afecta al diazepam, pero no a la digitoxina.



## Metabolismo.

Los fármacos con una alta fracción de extracción (mayor de 0.7) son poco sensibles a las variaciones de la actividad enzimática y dependen principalmente a las variaciones del flujo sanguíneo hepático y de la masa hepática. Por ello, el aclaramiento de la lidocaína está más afectado en la cirrosis que en la hepatitis vírica. (ver tabla 2.13). Los fármacos con alta fracción de extracción tienen un primer paso hepático importante cuando se administra por vía oral, por lo que la enfermedad hepática suele aumentar su biodisponibilidad por disminución del primer paso hepático. Por ello, el aumento de niveles plasmáticos es más intenso por vía oral que por vía parenteral, ya que se multiplica el aumento de la biodisponibilidad por la disminución de la eliminación. Como consecuencia, la reducción de la dosis de los fármacos con primer paso hepático deberá ser mayor por vía oral que por vía parenteral.

El metabolismo de los fármacos con baja fracción de extracción (menos 0.3%) disminuye con la masa hepática y con la capacidad metabólica hepática, pero es independiente de las variaciones del flujo sanguíneo hepático. Los que se unen poco a proteínas del plasma son insensibles a las variaciones en la unión a proteínas. El aclaramiento de estos fármacos suele estar reducido, por lo que se requieren dosis menores, pero no hay diferencia entre vía oral y parenteral.

En cuanto a los procesos metabólicos, suelen estar más afectados los oxidativos que los de conjugación o que los de excreción biliar. Como consecuencia, la eliminación de los fármacos con metabolismos oxidativos estarán afectados por el aporte de oxígeno y la existencia de hipoxia y anemia. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo, no solo del fármaco original, sino de sus metabolitos activos (como sucede con el diazepam y el nordiazepam), lo que aumenta todavía más sus efectos. También está reducido el metabolismo



extrahepático de algunos fármacos como la succinilcolina por la reducción de la síntesis de la colinesterasa plasmática.

Además de reducir el aclaramiento, la enfermedad hepática puede alargar la semivida de eliminación, por un aumento del  $V_d$  como por reducción del aclaramiento. El alargamiento de la semivida de eliminación hace que tarde más tiempo en alcanzar el nivel estable, el efecto máximo y en desaparecer los efectos. (6)

### ✈ **Eliminación.**

La excreción biliar de los fármacos no suele estar alterada en la enfermedad hepática hepatocelular, excepto cuando hay colestasis de origen hepático. Las consecuencias de las alteraciones de la excreción biliar dependen de la proporción de fármaco que se excrete por la bilis, la forma activa o inactiva en que lo haga y la existencia de circulación enterohepática o no. En el caso de la rifampicina, ácido fusídico o vincristina que se excretan de forma importante por la bilis, estos pueden alcanzar niveles tóxicos, por lo que deben reducirse la dosis. Por el contrario, la relevancia es menor cuando el fármaco se excreta también por riñón.

La cirrosis se acompaña de alteraciones de la función renal que producen retención de sodio y agua, y reduce el aclaramiento renal de algunos fármacos (furosemida, cimetidina, ranitidina o metronidazol), lo que unido a la disminución en el metabolismo hepático, reduce el aclaramiento total pudiendo originar efectos excesivos. Esta reducción de la función renal puede verse reflejada inadecuadamente por el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica, debido a la disminución de su síntesis por disminución de la masa muscular.





El hígado es un órgano de biotransformación en el que numerosos fármacos alcanzan altas concentraciones que pueden producir efectos tóxicos, especialmente cuando se administran por vía oral. La hepatotoxicidad de los fármacos puede ser hepatocélular o citotóxica, colestasis o mixta y su instauración puede ser aguda o crónica. La gravedad varía desde alteraciones bioquímicas asintomáticas hasta una sintomatología moderada, grave e incluso mortal. El mecanismo hepatotóxico puede ser directo o idiosincrásico. El directo es más frecuente con un periodo de latencia corto y suele producir un cuadro necrótico o esteatósico, es dependiente de la dosis, predecible y reproducible, aunque puede depender de los factores coadyuvantes como el alcoholismo. El idiosincrásico (alérgico o relacionado con la formación de metabolitos tóxicos) suele ser menos frecuente, con periodos de latencia más largos, mayor variedad de afectación hepática, es independiente de la dosis y no es predecible y ni reproducible.

Los pacientes con enfermedades hepáticas tienen una frecuencia de 2 a 3 veces mayor de reacciones adversas que la población general. Al utilizar fármacos en el enfermo hepático nos debemos plantear la posibilidad de que esté aumentada la respuesta por que esta reducida su eliminación, o por que este aumentada la sensibilidad y que el fármaco pueda alterar la función hepática. Al valorar el riesgo, debe tenerse en cuenta el tipo de enfermedad hepática y su gravedad. El hígado posee una gran reserva funcional y, en general, las alteraciones del metabolismo de los fármacos son relevantes cuando el grado de afectación hepática es grave. Las consecuencias serán mayores en los fármacos con un índice terapéutico pequeño. En la tabla 2.13 se muestra la influencia enfermedades hepáticas sobre la farmacocinética de algunos fármacos.



No hay un parámetro que valore globalmente la función hepática y permita estimar su repercusión sobre la eliminación de los fármacos, como se hace con el aclaramiento de creatinina en los enfermos renales. En algunos casos en los que se conoce la o las enzimas que intervienen en el metabolismo de un determinado fármaco, pueden utilizarse pruebas farmacológicas específicas que valoren la actividad de dicha enzima. Sin embargo, es frecuente que la eliminación dependa de varias enzimas y también del flujo sanguíneo hepático, de la unión a las proteínas del plasma, y de la excreción biliar y renal, lo que limita la utilidad de estas pruebas farmacológicas.

En la práctica deben seguirse reglas generales como evitar o usar con precaución los fármacos en los que se ha constatado la existencia de un riesgo en los enfermos hepáticos, utilizar en general dosis más bajas de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas. Las dosis deberían ser del 50-90% más bajas para los fármacos con un primer paso hepático importante cuando se dan por vía oral y un 50% más baja cuando se dan por vía parenteral al igual que los fármacos con una baja fracción de extracción, tanto por vía oral como parenteral. (6)

Tabla 2.13.  
Influencia de la



enfermedad hepática sobre la farmacocinética de algunos fármacos. (6)

Fármaco	Fracción de extracción	Unión a proteínas (%)	Enfermedad hepática	Vía	% de cambio en Cl
<b>A. Flujo sanguíneo hepático dependiente</b>					
Clormetiazol	0.9	64	Cirr	Oral	-94
			Cirr	I.V.	-29
Labetalol	0.7	50	Cirr	Oral	-62
			Cirr	I.V.	-26
Lidocaína	0.7	45-80	Cirr	I.V.	-40
			HAV	I.V.	-3, -35
Morfina	0.5, 0.75	35	Cirr		-7
Pentazocina	0.8	60-70	Cirr	Oral	-46
Propoxifeno	0.95	78	Cirr		-45
Propranonol	0.64	93	Cirr	Oral	-33
			Cirr	I.V.	-52
			HAV	I.V.	-46
Verapamilo		90	Cirr		-65
<b>B. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas dependientes</b>					
Clindamicina	0.23	93	Cirr	I.V.	-59
			HC	I.V.	-26
			HAV	I.V.	-2
Clordiazepóxido			Cirr	I.V.	-50
			HAV	I.V.	-66
Clorpromazina	0.22	98	Cirr		+47
Diazepam	0.03	98	Cirr	I.V.	-50
			HAV	I.V.	-42
Fenitoína	0.03	90	HAV	I.V.	+18
Quinidina	0.27	82-90	Cirr		0
Tiopental	0.28	72-86	Cirr		+13
Tolbutamida	0.02	95	HAV	I.V.	+44
<b>C. Capacidad metabólica dependiente y unión a proteínas independientes</b>					
Ampicilina			Cirr	I.V.	-18
Antipirina	0.07	10	Cirr	I.V.	-69
			Cirr	Oral	-54
			HC	Oral	-59
			HAV	Oral	-37
Cloranfenicol	0.28	60-80	HAV	I.V.	-46
Hexobarbital	0.16		Cirr	I.V.	-62
			HAV	I.V.	-46
Paracetamol	0.43	<5	Cirr		50
Teofilina	0.09	50-60	Cirr	Oral	-70
			Cirr	I.V.	-32

Cirr: Cirrosis    Cl: Aclaramiento    HAV: Hepatitis aguda vírica    HC: Hepatitis crónica



## 2.7.- Insuficiencia renal

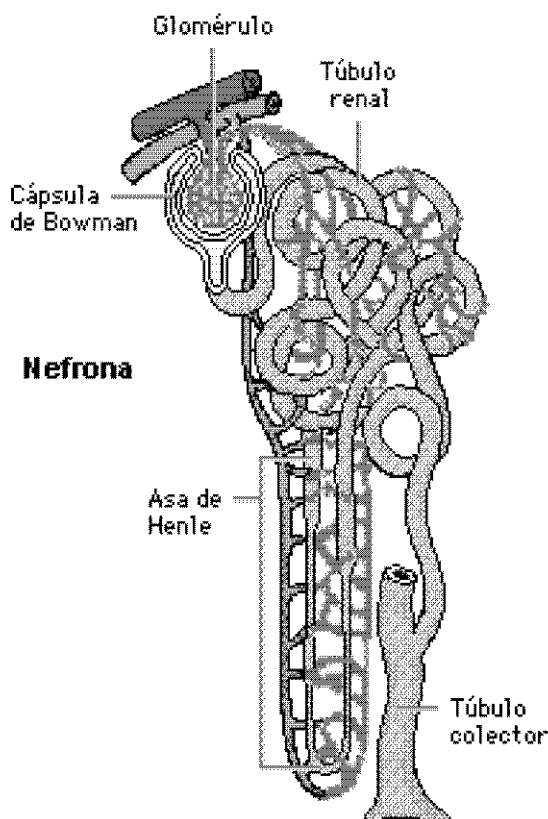


Figura 2.6. Imagen de la unidad funcional del riñón, la nefrona. (30)

El riñón constituye un órgano fundamental, entre cuyas funciones esta la de regular los fluidos corporales y el balance electrolítico (el volumen de líquido y la osmolalidad sérica son mantenidos por la regulación de la excreción de sodio y agua. El pH de los líquidos corporales se mantiene dentro de límites muy estrechos, de  $7.4 \pm 0.2$ ), así como eliminar sustancias endógenas y exógenas como los fármacos. La pérdida de la función renal, o insuficiencia renal se debe a causas diversas, entre las que se puede citar patologías como la hipertensión, pielonefritis o diabetes mellitus, sustancias nefrotóxicas como algunos fármacos, hipovolemia o ciertas reacciones con hipersensibilidad con base inmunológica. La insuficiencia renal constituye una de las patologías que mejor pueden cuantificarse evaluando la tasa de filtración glomerular a través del aclaramiento de la creatinina, que constituye una forma habitual de evaluar el grado de



funcionamiento renal. Aunque el aclaramiento de creatinina puede medirse experimentalmente, en la práctica suele estimarse a partir de la creatinina sérica y determinantes demográficas como la edad, peso, o superficie corporal, utilizando formulas diversas, siendo la más difundida la de Crockft y Gaul. Dependiendo del valor que adopta el aclaramiento de creatinina se establecen diferentes grados de función renal: Normal ( $>80$  mL/min), ligeramente reducida (50/80 mL/min), intermedia (30-50 mL/min), moderada (10-30 mL/min) y severa ( $\leq 10$  mL/min).

(9, 23)

En las enfermedades renales generalmente se encuentra alterada la unión a proteínas plasmáticas de los fármacos ácidos y neutros pero no de los básicos. (ver tabla 2.14 y 2.15) Algunas de las razones que explican los cambios en la unión a las proteínas son los siguientes:

- ☆ La hipoalbuminemia que es el resultado de la pérdida de proteínas en la orina.
- ☆ Competencia por los sitios de unión a proteínas con pequeñas moléculas ácidas.
- ☆ Cambios en la conformación de la albúmina que producen una disminución de la afinidad por los sitios de unión.
- ☆ Acumulación de metabolitos de fármacos que pueden desplazar los fármacos originales de las proteínas.

Tabla 2.14. . Fármacos ácidos cuya unión a proteínas plasmáticas esta reducida en el paciente urémico. (6, 20)

Acido valproico	Indometacina
Anfoterecina B	Metotrexato
Cefazolina	Naproxeno
Cefoxitina	Penicilina G
Ceftriazona	Salicilatos
Cloranfenicol	Sulfadiacina
Dicloxacilina	Sulfametoxazol
Doxicilina	Teofilina
Fenilbutazona	Tiopental
Fenitoina	Triptófano
Furosemida	Warfarina



Tabla 2.15. Alteraciones en la unión a proteínas de los fármacos neutros y básicos en el paciente urémico. (6,20)

<b>Disminuye</b>	<b>No cambia</b>	<b>Aumenta</b>
Diazepam	Carbamazepina	Aprindina
Digitoxina	Clonazepam	Cimetidina
Etomidato	Dapsona	Clonidina
Hidrocortisona	Dextropropoxifeno	Disopiramida
Midazolam	Digitoxina	Fentanilo
Papaverina	Fluoxetina	Lidocaína
Prednisolona	Metoclopramida	Morfina
Teofilina	Pindolol	Oxacepam
Triantereno	Prazosina	Propafenona
	Propranolol	Quinidina
	Quinidina	Zolpidem
	Trimetoprima	
	Verapamilo	

Cualquiera que sea la causa de los cambios en la unión a proteínas, la importancia clínica de los cambios en la unión y/o concentración de las proteínas plasmáticas es que se requiere ser cuidadoso en la interpretación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

Las mediciones de las concentraciones plasmáticas de fármacos generalmente se expresan como fármaco total, es decir, unido más libre. Por ejemplo, la concentración plasmática terapéutica de fenitoína en personas con un contenido normal de proteínas en plasma es de 10 y 20 mg/L, de los cuales sólo 1 a 2 mg/L representan el fármaco libre. En los pacientes con insuficiencia renal, la concentración de fenitoína libre se mantiene invariable, mientras que la concentración de fármaco total desciende en el orden a 5-10mg/L debido a modificaciones en la concentración proteica. En consecuencia, el clínico puede pensar erróneamente que se requiere un aumento en la dosis para aumentar la concentración plasmática. En realidad, dado que en los pacientes con insuficiencia renal los niveles de fenitoína libre están inalterados no se requiere



un ajuste de la dosis. La alteración de la función renal también puede afectar la eliminación renal de los metabolitos.

Los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en ocasiones con carácter preferente e incluso exclusivo, por lo que es previsible que en la enfermedad renal este reducida su eliminación (ver tabla 2.16). Además los fármacos que se excretan por riñón alcanzan concentraciones que pueden ser nefrotoxicas, lo que puede reducir aún más su eliminación. Por consiguiente, al utilizar los fármacos en la enfermedad renal se debe de:

- a) Evitar los nefrotoxicos.
- b) Ajustar la dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño para evitar su acumulación.
- c) Monitorear la posible aparición de efectos tóxicos.

Aunque las alteraciones renales afectan principalmente la excreción de los fármacos, también se producen alteraciones en su absorción, distribución y metabolismo.

Tabla 2.16. Características farmacocinéticas de algunos fármacos con eliminación predominantemente renal en casos de alteración de la función renal. (6)

#### Semivida en horas

Fármacos	Normal	IR	Fracción excretada (%)	Método de ajuste en IR
Captopril	2	21-32	50-70	Dosis
Enalapril	25-35	40-60	50	Dosis
Amikacina	2.5-3	30	95	Dosis/intervalo
Gentamicina	2.5-3	30-50	90-95	Dosis/intervalo
Cofactor	0.5-1	3	90-95	Dosis/intervalo
Imipidem	1	4	20-70	Dosis
Ofloxacino	5-8	28-37	65-80	Dosis
Famotidina	2.5-4	12	80	Dosis
Digoxina	30-40	80-100	75-85	Dosis
Torasemida	2-4	3-60	75	Dosis

**\* Farmacocinética.****✎ Absorción.**

Las náuseas, vómito, diarrea y edema pueden reducir la absorción de los fármacos por vía oral. No obstante, hay casos en que la menor absorción es compensada por la menor eliminación renal, en cuyo caso no será preciso modificar la dosis. La absorción intestinal de calcio está reducida porque hay una menor formación de metabolitos activos de la vitamina D en el riñón.

Por el contrario, la absorción del propranolol, la dihidrocodeína y el dextropropoxifeno está aumentada por disminución de su primer paso hepático.

(6)

**✎ Distribución.**

En general se considera que el volumen de distribución no está alterado en la enfermedad renal, pero puede estar reducido por disminución de la unión a los tejidos (por ejemplo Digoxina) y aumentado por disminución de la unión a la albúmina del plasma (por ejemplo Fenitoína).

En los enfermos renales hay alteraciones funcionales de la albúmina, aumento de competidores (metabolitos y ácidos grasos) acidosis, e hipoalbuminemia. Las alteraciones funcionales pueden deberse a carbamildación y afectan a los fármacos que se unen al sitio I, mientras que los competidores reducen la unión de los fármacos al sitio II.

La diálisis elimina algunos competidores endógenos y aumenta la concentración de albúmina, corrigiendo la disminución en la unión a proteínas de fenitoína, salicilatos, sulfamidas y ácido valproico. En el síndrome nefrótico, las alteraciones en la unión a proteínas se deben a hipoalbuminemia y acumulación de ácidos grasos, pero no parece que haya cambios en la capacidad de unión de la





albúmina. Estas alteraciones afectan de forma significativa a los fármacos que se unen de forma importante a la albúmina en el plasma.

Cuando se administran dosis únicas de fármacos que actúan con rapidez (tiopental o diazóxido), puede producirse un aumento transitorio de los efectos, pero cuando la administración es crónica, la concentración libre vuelve a su valor inicial, por lo que no se alteran los efectos ni es preciso reducir la dosis de mantenimiento, como sucede en el caso de diazepam, fenitoína o el ácido valproico. En estos casos, la monitorización de un bajo nivel total puede dar la falsa impresión de que el tratamiento es insuficiente y el aumento de la dosis para corregir esos niveles totales bajos puede provocar una intoxicación. Por ello es conveniente monitorizar la concentración libre.

#### ✦ **Metabolismo.**

La disminución del metabolismo puede ser directa (por ejemplo el metabolismo de la vitamina D en el parenquima renal) o indirecta (por ejemplo secundaria a la acumulación de metabolitos que inhiban el metabolismo hepático del fármaco original). En el hígado disminuye el metabolismo de los fármacos por reducción (hidrocortisona), acetilación (procainamida) y por esterasas plasmáticas (procaina), sin embargo no se afectan los procesos oxidativos (fenitoína), la glucuronidación, la sulfatación (paracetamol) ni la O-metilación (metildopa). Aunque las alteraciones del metabolismo de los fármacos en la enfermedad renal no suelen considerarse importantes, se ha descrito una disminución del aclaramiento no renal mayor a un 50% para el aciclovir, cimetidina e imipenem, que pueden obligar a reducir la dosis.

No está claro cuánto debe reducirse el aclaramiento de creatinina para que se afecte el metabolismo de los fármacos.



### ➤ **Eliminación.**

Los fármacos se filtran en el glomérulo y pueden segregarse activamente o reabsorberse en el túbulo. La insuficiencia renal afecta principalmente a los fármacos que se excretan preferentemente por la orina en forma inalterada (por ejemplo los aminoglucosidos), afectando menos a los que tienen otras vías de excreción (por ejemplo digoxina) y nada a los que se excretan preferentemente por otras vías (por ejemplo rifampicina). La influencia de la enfermedad renal es particularmente intensa cuando el fármaco es nefrotóxico ya que al reducir aún más la función renal, multiplica la acumulación y la toxicidad del fármaco.

La secreción de digoxina es inhibida por diuréticos como la espironolactona y como la reabsorción tubular depende principalmente del pH urinario, la orina ácida disminuye la eliminación de ácidos débiles con pKa entre 3.0 y 7.5, como el fenobarbital y aumenta la eliminación de bases débiles con un pKa entre 5.0 y 11.3 como los antidepresivos tricíclicos.

Los fármacos pueden producir lesiones renales que afectan el glomérulo, el túbulo, el intersticio y los vasos, así como alteraciones funcionales (ver tabla 2.17).

Además, los fármacos pueden provocar nefropatías obstructivas por precipitación del propio fármaco, de calcio y de ácido úrico, así como alteraciones hidroelectrolíticas que representan un riesgo en el enfermo renal, por ejemplo la retención de líquidos, hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia y acidosis



Las consecuencias más importantes de la enfermedad renal son la disminución del aclaramiento renal y el alargamiento de la semivida. Cuando se administra una dosis única de un fármaco con excreción renal a un paciente con insuficiencia renal, las concentraciones máximas que se alcanzan son similares y, por tanto, también lo es la intensidad del efecto. Sin embargo, el descenso de las concentraciones es más lento y, como consecuencia, aumenta la duración del efecto. Cuando se administran dosis múltiples, la cantidad eliminada en un intervalo de administración es menor y, por tanto, la acumulación de la siguiente dosis es mayor. Como consecuencia los niveles estables serán más altos y se tardará más tiempo en alcanzarlos. La acumulación del fármaco será tanto mayor cuanto más elevado sea el porcentaje del fármaco que se elimina por el riñón; por ejemplo, la semivida de la gentamicina, que se elimina en más del 90% por el riñón, se alarga 15 veces (de 2.5 a 40 horas) en pacientes con problemas renales, mientras que la de la digoxina, que se elimina además por la bilis, se alarga 4 veces (de 36 a 120 horas).

Cuando el índice terapéutico es grande, es posible que la acumulación no llegue a alcanzar niveles tóxicos y, por lo tanto, que no sea necesario reducir la dosis como sucede con las penicilinas o las cefalosporinas a dosis habituales. En los fármacos con un índice terapéutico pequeño, como aminoglucósidos, anfotericina B, digoxina o vancomicina, deben utilizarse necesariamente dosis más bajas.

Los fármacos que se eliminan por el riñón alcanzan altas concentraciones en este órgano, por lo que es frecuente que puedan producir nefrotoxicidad. A su vez, la nefrotoxicidad reducirá la eliminación del fármaco, por lo que aumentarán su acumulación y efectos tóxicos. Por ejemplo, los aminoglucósidos



pueden provocar nefrotoxicidad que no es grave por sí misma, pero que, al aumentar los niveles séricos, pueden producir ototoxicidad irreversible.

La dosis de mantenimiento depende del aclaramiento. En los fármacos sin efectos tóxicos dependientes de la dosis o con un alto índice terapéutico, es suficiente con reducir la dosis de mantenimiento a la mitad.

En los casos en que la eficacia y toxicidad del fármaco se alcanzan en un pequeño intervalo de niveles es conveniente monitorizar, cuando se pueda, los niveles séricos y vigilar estrechamente la respuesta al tratamiento.

El ajuste de la dosis diaria de un fármaco puede hacerse mediante una reducción de la dosis por toma o mediante un aumento del intervalo de administración o por ambos procedimientos:

- a) La reducción de la dosis de cada toma: Este procedimiento resulta útil cuando es importante mantener el nivel medio y evitar una exposición prolongada a niveles demasiado bajos (ineficaces) o altos (tóxicos).
- b) El aumento del intervalo de administración con la misma dosis por toma, mantiene los mismos niveles máximos y mínimos, pero entraña el riesgo de prolongar excesivamente la exposición a niveles tóxicos o subterapéuticos.
- c) En el caso de los antibióticos se utiliza con frecuencia un método intermedio, consistente en reducir la dosis y aumentar el intervalo de administración.

Cuando un paciente con insuficiencia renal que elimina con dificultad un fármaco y se somete a un programa de diálisis, puede eliminar con rapidez el fármaco durante la diálisis, bajando los niveles séricos más de lo esperado. En estos casos puede ser necesario administrar una dosis suplementaria después de la diálisis para reponer lo eliminado. Además, la dializabilidad de un fármaco es



importante para saber si la diálisis peritoneal o la hemodiálisis lo eliminaran en caso de intoxicación. Para que un fármaco sea dializable se requiere que su peso molecular sea pequeño, que sea soluble en agua, que se una poco a proteínas y que tenga un volumen de distribución pequeño.

En general los fármacos utilizados en un paciente con alteraciones renales deberán ser los más eficaces y seguros y no empeorar la función renal. Al valorar la utilización de un fármaco hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico del fármaco y el riesgo de nefrotoxicidad.

Tabla 2.17. Nefrotoxicidad de los fármacos. (6)

<p><b>1.- Insuficiencia renal aguda</b> AINES Dextranos de bajo peso molecular (si hay hipovolemia o shock) Dióxido Inhibidores de ECA (hipovolemia) Opioides (altas dosis)</p> <p><b>2.- Lesión tubular</b> Aminoglucósidos Anfotericina B Cefalotina Ciclosporina Cisplatino Contrastes radiológicos Litio Paracetamol</p>	<p><b>3.- Lesión glomerular</b> (proteinúria, síndrome nefrótico o glomerulo nefritis) Captopril Dapsona Fenoprofeno Halotano Heroína Hidralazina Indometazina Litio Oro Penicilamina Piroxicam Probenecid Trimetadiona</p>
--	---



Tabla 2.17. Nefrotoxicidad de los fármacos (continuación). (6)

**4.- Nefritis intersticial vasculitis**

AINE  
Alopurinol  
Cefalotina  
Contrastes  
Fenandiona  
Metilcilina  
Metoxiflurano  
Rifampicina  
Sulfamidas

**5.- Necrosis papilar**

Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)

**6.- Alteración de la función tubular**

Acetazolamida  
Anfoterecina B  
Tetraciclinas caducadas

**7.- Nefropatía obstructiva**

Aciclovir  
Ciprofloxacino  
Metotrexano  
Sulfanamidas

**8.- Nefrocalcinosis**

Acetazolamida (uso crónico)  
Vitamina D (sobre dosis con hipercalcinuria)

**9.- Nefropatías por ácido úrico**

Citotóxicos (en linfomas y leucemias)  
Tiazidas

**10.- Retención de sodio y agua**

Carbenoxolona  
Corticoides  
Diazóxidos  
Esteroides androgénicos  
Estrógenos  
Fenilbutazona  
Indometazina

**11.- Retención de agua**

Carbamazepina  
Clorpropamida  
Tiazidas

**12.- Poliuria**

Desmetilclortetraciclina  
Dextropropoxifeno  
Litio  
Vitamina D

**13.- Hiponatremia**

Carbamazepina  
Ciclofosfamida  
Clorpropamida  
Morfina  
Tolbutamida  
Vincristina

**14.- Hipernatremia**

Ampicilina (dosis altas)  
Carbenicilina (dosis altas)  
Penicilina G sódica (dosis altas)

**15.- Hipopotasemia**

Anfoterecina B  
Carbenoxolona  
Corticoides  
Diuréticos perdedores de potasio

**16.- Hiperpotasemia**

Diuréticos ahorradores de potasio  
Inhibidores de ECA

**17.- Hiper magnesemia**

Sales de magnesio (Antiácidos y laxantes)

**18.- Acidosis**

Acetazolamida  
Ácido nalidíxico  
Fenformina  
Isoniazida  
Nitrofurantoína



### 3.- Concepto de monitorización

La farmacocinética clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinaria y de gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica y optimización de los tratamientos farmacológicos, al fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. La monitorización de niveles séricos, también conocida como monitorización farmacocinética, constituye la forma habitual de llevar a la rutina clínica los conceptos de farmacocinética. (9,10)

La respuesta obtenida tras la administración de una determinada dosis de un fármaco es muy variable de unos individuos a otros, observándose efectos terapéuticos en algunos pacientes, ineficacia en otros e incluso toxicidad en un determinado porcentaje de los mismos. En la tabla 3.1 se muestran algunas causas que ocasionan variabilidad en la respuesta farmacocinética. (10)

La variabilidad interindividual en la relación dosis-efecto determina la necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, es decir adaptarlo a las necesidades de cada paciente.

Aunque la intensidad del efecto farmacológico observado al administrar un fármaco está generalmente relacionado con la concentración que alcanza a nivel de receptores, (normalmente localizados a nivel tisular), existe un equilibrio dinámico entre la concentración del fármaco en la circulación sistémica y a nivel tisular, y por tanto, controlando las concentraciones del fármaco en circulación sistémica se dispone de un índice indirecto y fiable de la respuesta al tratamiento, así como la posibilidad de aumentar la eficacia y seguridad del mismo.



Tabla 1. Posibles causas de variabilidad en la respuesta a los medicamentos. (9)

<b>Dependientes del paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Adherencia al tratamiento</li><li>- Edad</li><li>- Herencia genética</li><li>- Fisiopatología: insuficiencia renal, hepática, cardíaca, embarazo, obesidad...</li><li>- Sexo</li><li>- Estado nutricional/dieta</li><li>- Otros: ritmos circadianos, hábitos de vida (ej., tabaco, alcohol...)</li></ul>
<b>Dependientes del medicamento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Formulación</li><li>- Vía de administración</li><li>- Interacciones</li><li>- Variaciones farmacocinéticas (ej.: metabolismo)</li><li>- Variaciones farmacodinámicas (ej.: tolerancia)</li></ul>

Este sistema de control de los tratamientos farmacológicos, esquematizado en la figura 3.1 se denomina habitualmente monitorización de concentraciones séricas de fármacos y puede definirse como una técnica de control terapéutico, basada en la medida de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, que mediante la aplicación de los principios de la farmacocinética trata de resolver numerosos problemas terapéuticos con bases farmacocinéticas y farmacodinámicas, su objetivo fundamental es la individualización de la





posología de fármacos con escaso margen de seguridad con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos.

Podemos observar en la figura 3.2 el algoritmo que nos da una orientación para poder establecer el valor potencial de la monitorización. (9,10)

FIGURA 3.1 Representación esquematizada del concepto de monitorización de concentraciones séricas de fármacos. (10)

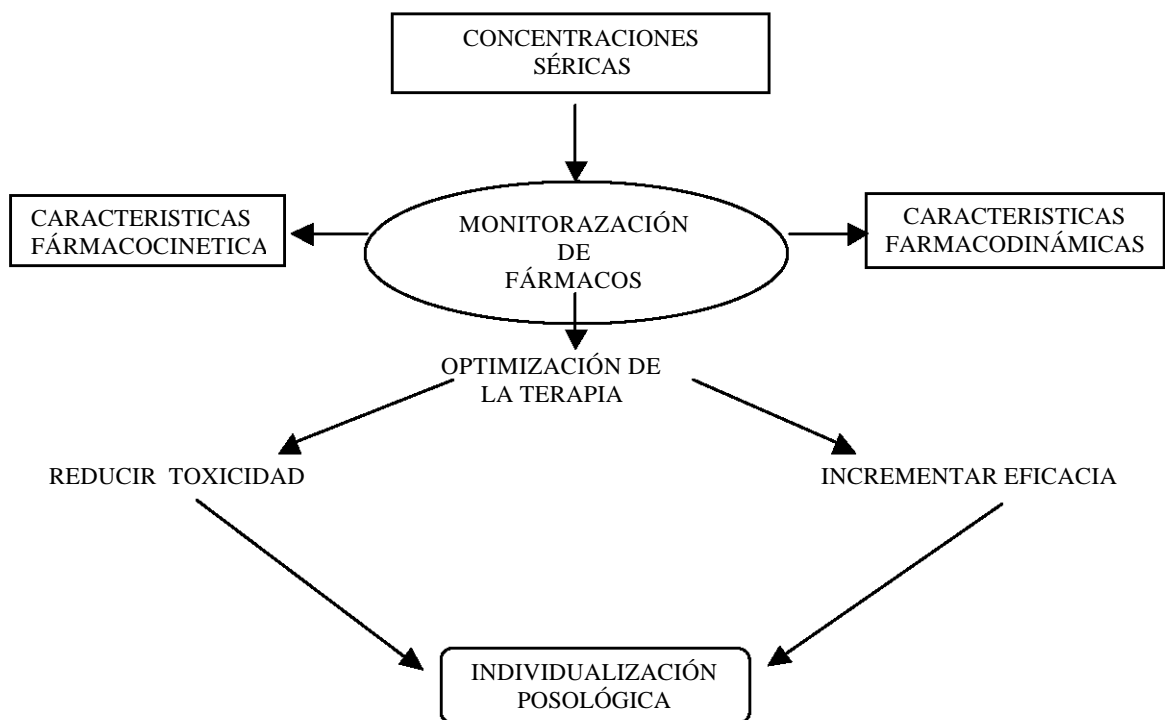
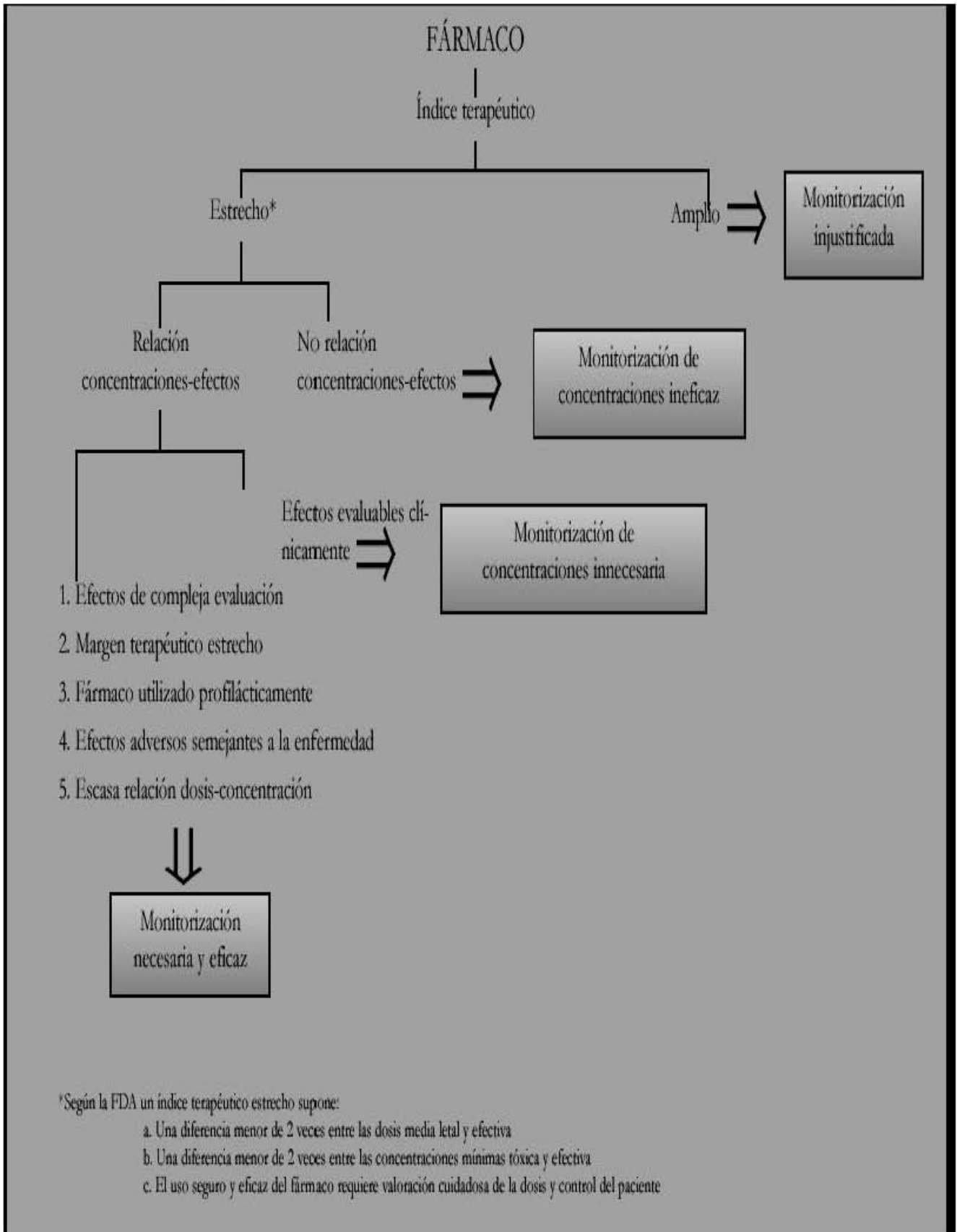


Fig. 3.2. Algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización. (9)





### 3.1.- Objetivos de la monitorización.

La farmacología clínica como ciencia estudia la acción de los fármacos sobre el organismo humano y la del organismo humano sobre los fármacos, tanto en las personas sanas como en los enfermos. Además, investiga los fundamentos del uso racional de los medicamentos (beneficio/riesgo/costo) en la población general, en subgrupos específicos y en pacientes concretos. Como especialidad médica, la farmacología clínica se ocupa, junto a otras especialidades médicas y otras profesiones sanitarias, de conseguir una óptima utilización de los medicamentos aumentando su eficacia y disminuyendo su riesgo; mediante actividades asistenciales, docentes e investigadoras aplica dichos fundamentos para mejorar de hecho la utilización de los medicamentos. (6)

El objetivo de la monitorización es la optimización de los tratamientos, lo que implica alcanzar la máxima eficacia lo mas rápidamente posible y con el mínimo riesgo de toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o la individualización de la dosis orientado por las determinaciones analíticas de las concentraciones del fármaco. (6, 9,10)

Los objetivos de la farmacología clínica son los siguientes:

- ☆Obtener información sobre las acciones de los fármacos en el ser humano mediante la investigación clínica, ensayos clínicos y estudio de farmacocinética clínica, farmacovigilancia y utilización de los medicamentos.
- ☆Recopilar y evaluar la información sobre la utilización más adecuada de los medicamentos y difundir esta información.
- ☆Aplicar estos conocimientos para mejorar la utilización de los medicamentos en la práctica clínica mediante el establecimiento de una política de utilización de los medicamentos, consultas terapéuticas, monitorización de los niveles séricos de fármacos, control de cumplimientos y desarrollo de programas de farmacovigilancia.



Para conseguir los objetivos, la farmacología clínica realiza las siguientes actividades:

- ☆ Individualización del tratamiento farmacológico.
- ☆ Control del cumplimiento terapéutico.
- ☆ Programa de farmacovigilancia.
- ☆ Realización de ensayos clínicos.
- ☆ Estudio de utilización de medicamentos.
- ☆ Información sobre fármacos. (6)

En ocasiones los términos monitorización de concentraciones séricas y farmacocinética clínica sean considerado equivalentes o se usan indistintamente, pero en realidad farmacocinética clínica es un término más amplio. Farmacocinética clínica designa la utilización de principios farmacocinéticos en la práctica clínica, lo que supone no solo la individualización de la posología a partir de las concentraciones séricas, sino también el estudio de factores clínicos y patológicos que modifican la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos e incluso algunos tipos de investigación farmacocinética en humanos, en los cuales pueden no estar implicados ni pacientes concretos ni la individualización de la terapia. Por otro lado, el término monitorización, sin especificar, describe un proceso que no necesariamente supone el uso de concentraciones de fármacos. (9)

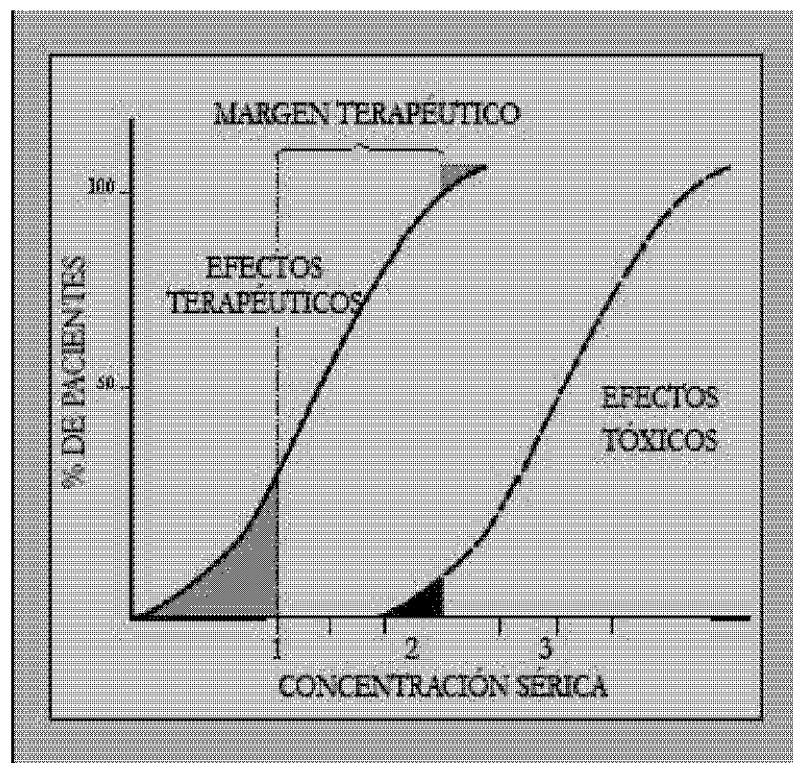


### 3.2.- Margen terapéutico.

Se denomina margen terapéutico al rango de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con una mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes (ver figura 3.3). (9,10)

Conceptualmente, el término margen terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidades obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes. El tamaño de la muestra, los criterios de selección de pacientes y la evaluación de los efectos, condicionan la magnitud del margen terapéutico y su reproducibilidad. Debe señalarse que el margen terapéutico refleja la variación en la sensibilidad de una población dada de pacientes a los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco. De modo que no define el perfil de la curva concentración-efecto para un paciente concreto si no para una población determinada.

Fig. 3.3.- Representación del margen terapéutico. (9)





Por lo tanto, alcanzar concentraciones dentro del margen terapéutico no garantiza que el 100% de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad; solo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán determinados pacientes con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones aparentemente adecuadas. (9,10)

La relación concentración-efecto puede ser diferente dependiendo de la respuesta buscada o tipo de enfermedad, y como consecuencia un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes terapéuticos para diferentes indicaciones. Por todo ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni en todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En definitiva el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos sino como estimación inicial que sirve de referencia para controlar el tratamiento de cada paciente en particular. (9)



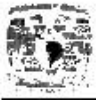
### 3.3.- Monitorización en la práctica clínica

La respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características del fármaco, de la forma en que se administre, de las características del paciente y de su enfermedad, y de las interacciones con otros fármacos que se administren simultáneamente. Estos factores hacen que la dosis “habitual” o “estándar” pueda ser insuficiente en unos pacientes y tóxica en otros. (6)

La monitorización de fármacos en terapéutica o control del tratamiento farmacológico es la evaluación de la eficacia y la toxicidad de los fármacos en la práctica clínica. Su finalidad es individualizar el tratamiento farmacológico y adaptarlo a las necesidades de cada paciente (ver fig. 3.4). (6)

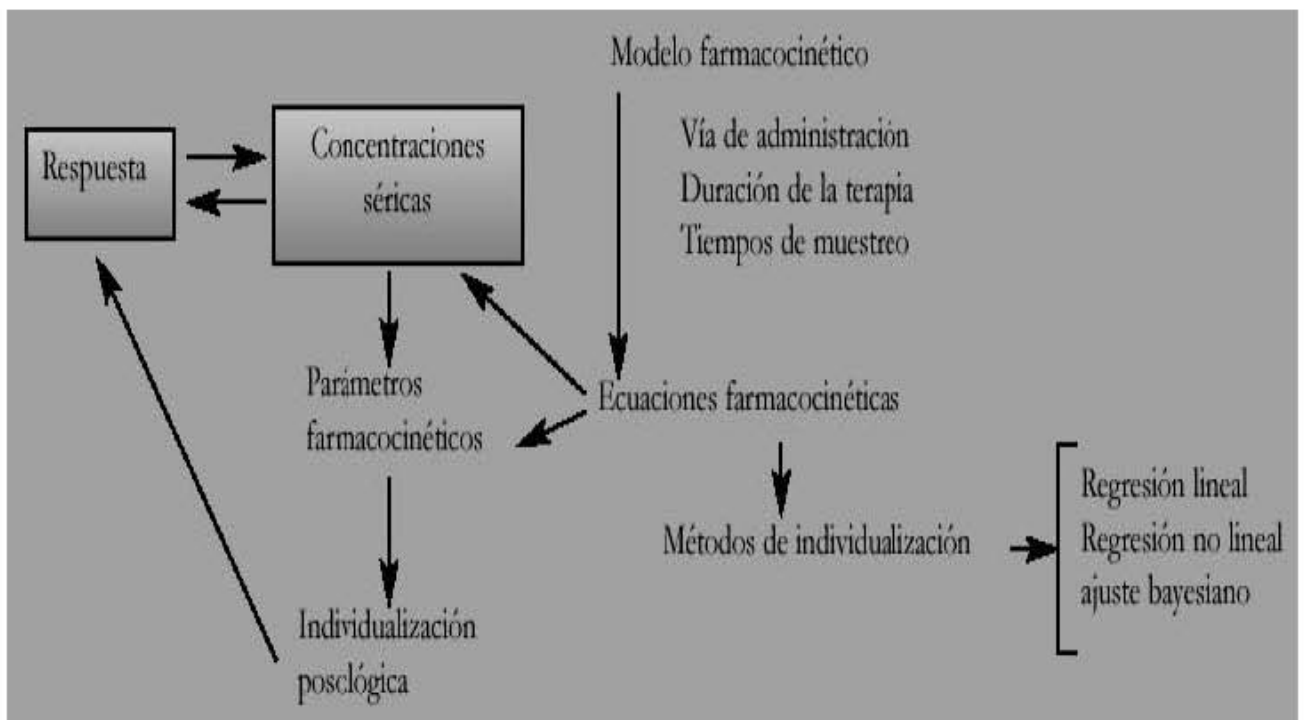
Este método es el más indicado en todas aquellas situaciones en las que se pueden valorar fácilmente los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos, como sucede con los analgésicos. En algunas ocasiones la utilización de criterios clínicos no es fácil o posible y, en su lugar, se monitorizan constantes vitales (como la presión arterial en el tratamiento antihipertensor) o parámetros bioquímicos (como la actividad de protrombina en el tratamiento con anticoagulantes orales, o la glucemia en el tratamiento antidiabético). En estos casos pueden utilizarse los niveles séricos o plasmáticos de fármacos para individualizar el tratamiento, como un aspecto más del control del tratamiento farmacológico. (6)

La monitorización de los niveles séricos de fármacos se basa en el principio de que el efecto farmacológico depende de la concentración que alcanza el fármaco en su lugar de acción y que está, a su vez, guarda mejor relación con las



concentraciones séricas que la dosis, esta monitorización no está justificada para todos los fármacos ni en todos los pacientes o circunstancias, sino sólo en aquellos casos en el que el beneficio de la determinación supera su costo. Para que la monitorización de un fármaco este justificada debe haber una necesidad de controlar el tratamiento mediante los niveles, unos requisitos que justifiquen que esta determinación va a ser útil y una garantía de que se realiza e interpreta correctamente. (6)

Fig.3.4. Esquema general de interpretación farmacocinética y utilización de concentraciones séricas en monitorización. (9)







### 3.4.- Indicaciones generales de la monitorización.

Las indicaciones al comienzo del tratamiento son individualizar la dosis cuando no se dispone de un criterio clínico, por falta de respuesta a dosis adecuadas, por sospecha de toxicidad y para establecer un nivel de referencia. Las indicaciones durante el tratamiento son valorar el cumplimiento terapéutico y valorar la influencia de factores no predecibles.

De forma general, la monitorización de concentraciones séricas de fármacos tienen las siguientes indicaciones en la práctica clínica:

a) Individualización de la dosis de los fármacos que, por tener un índice terapéutico pequeño, amplia variabilidad individual y dificultad para ajustarlos mediante criterios clínicos, se infrautilizan por miedo a su toxicidad. Cuando no se dispone de un criterio clínico para individualizar la dosis, se ajusta para que los niveles séricos queden dentro del intervalo óptimo. En los casos en los que la gravedad de la ineficacia o de la toxicidad no permite utilizar el método ensayo-error y cuando la valoración del efecto es tan lenta que llevaría años ajustar la dosis mediante este método. Y en especial cuando se utiliza en pacientes que por sus características presentan mayor riesgo modificando los niveles del fármaco de forma impredecible (por ejemplo insuficiencia renal o hepática, o politerapia con fármacos inductores o inhibidores). Si la concentración está por debajo del intervalo óptimo, se aumenta la dosis hasta alcanzar el límite inferior de éste. Si la concentración está por encima, se reduce la dosis hasta alcanzar la parte media del intervalo óptimo. (6,10)

b) Por falta de respuesta a dosis adecuadas: En los casos en los que tras alcanzar de forma gradual la dosis estándar no se observa la respuesta esperada. Un bajo nivel sérico (sea porque el paciente elimina genéticamente el fármaco más rápido de lo habitual o por la presencia de factores que aumentan la eliminación del fármaco) indicará que debe seguir aumentándose la dosis hasta conseguir la eficacia esperada o alcanzar el límite superior del intervalo óptimo. Si el nivel es alto, indicará que el paciente es resistente al fármaco y deberá probarse otro. Algunos fármacos pueden empeorar la clínica cuando se alcanzan altas



concentraciones como sucede con los antidepresivos, los antiarrítmicos o la fenitoína si las concentraciones son elevadas, debería probarse a reducir la dosis.

c) Sospecha de toxicidad. Hay manifestaciones de toxicidad que pueden pasar desapercibidas o atribuirse a una causa orgánica y, en otros casos resulta difícil valorar si existe o no toxicidad. La monitorización del nivel sérico puede ayudar a resolver la duda: si el nivel es alto (sea porque genéticamente elimina lentamente el fármaco o por la presencia de factores que disminuyan su eliminación), confirmará la sospecha de toxicidad y deberá reducirse la dosis gradualmente hasta que desaparezca. Si la reducción de la dosis mejora los efectos secundarios pero a costa de una pérdida de eficacia, deberá cambiarse de medicación. Por ello, no debe hablarse de toxicidad en general, sino saber cuál es la reacción adversa concreta y su curso temporal en relación con la administración del fármaco. En otros casos, las manifestaciones de toxicidad son claras pero, si el fármaco se está utilizando en politerapia, resulta difícil precisar a qué fármaco se debe. La detección de un alto nivel de uno de los fármacos, sugerirá que es el agente causal y permitirá reducir la dosis de ese fármaco sin modificar el resto.

d) Para establecer un nivel de referencia. Cuando se utilicen fármacos como los antiepilépticos que planteen especiales problemas farmacocinéticos o de interacciones, es conveniente conocer el nivel sérico que produce eficacia sin toxicidad. Este nivel puede servirnos posteriormente de referencia en presencia de factores que alteren la farmacocinética y los niveles de ese fármaco para reajustar la dosis y volver de nuevo a esos niveles de referencia.

e) Para controlar el cumplimiento terapéutico. Se plantea en los pacientes en los que tras haber conseguido una buena eficacia inicial se observa una recidiva. Si se observa un nivel más bajo de lo que corresponde a la dosis y no se identifica ninguna causa que lo haya podido provocar, puede pensarse que el paciente toma mal la medicación. En estos casos debe explicarse bien al paciente la naturaleza de su enfermedad y las consecuencias de tomar mal la medicación. Si el nivel corresponde a la dosis, deben buscarse otras causas de la recidiva, incluidos factores desencadenantes o un empeoramiento de la enfermedad. Cuando se debe a factores desencadenantes evitables, debe insistirse en que se eviten, aumentando el nivel sérico hasta el límite superior del intervalo óptimo si se encuentra en la parte baja o media de éste, o instaurando, si es necesario, un tratamiento de apoyo transitorio. Cuando se debe a factores desencadenantes inevitables o a un empeoramiento de la enfermedad, puede aumentarse el nivel hasta el límite superior del intervalo óptimo.



Además de estas indicaciones de aplicación directa al tratamiento de los pacientes, la monitorización de los niveles séricos permite estudiar las características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas, patológicas (ver tabla 3.2) y yatrogénicas que pueden alterarlas, identificar los factores que originan niveles excesivamente bajos o altos, y diseñar pautas específicas de administración que eviten el riesgo de ineficacia o toxicidad. (6)

Tabla 3.2. Pacientes en los que se recomienda la monitorización. (9)

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



### 3.5.- Metodología de la monitorización.

La monitorización de las concentraciones séricas de fármacos consta de dos etapas; Determinación de las concentraciones séricas e interpretación de las mismas.

La garantía de de esta estrategia depende de la calidad y fiabilidad de a información obtenida y de la adecuada utilización de criterios farmacocinéticos. La interpretación de los analíticos constituye la parte más importante de la monitorización y requiere el conocimiento de datos clínicos, tiempos precisos de tomado de muestras, tratamientos concomitantes y disponer de un margen terapéutico o concentración diana previamente definidos, adaptarlos a la población a la cual pertenece el paciente. La aplicación sobre esta información de los conceptos de farmacocinética clínica constituye el paso posterior que permite la predicción de una dosis eficiente y la programación de las pautas de dosificación adecuadas, utilizando un limitado numero de muestras de sangre y generalmente un algoritmo de estimación bayesiana disponible a través de un software comercial para algunos fármacos en diferentes poblaciones de referencia. Actualmente la monitorización se considera una intervención individualizada que tiene como objetivo conseguir la mejor relación beneficio-riesgo en el contexto clínico del paciente y las circunstancia que lo rodean. (9)

a) Información necesaria; existen una serie de factores que deben ser considerados a la hora de interpretar el dato o los datos de concentración sérica de un fármaco en un paciente en concreto (ver tabla 3.3). La obtención de esta información suele realizarse a través de una hoja de peticiones específicas diseñadas con este fin, que habitualmente no solo permite la recogida de datos sino también la emisión de resultados.



Tabla 3.3. Requisitos de información necesaria en monitorización. (9,10)

<ul style="list-style-type: none"><li>☆ <b>Características del paciente</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Datos demográficos: edad, sexo, talla, peso</li><li>- Datos clínicos y/o analíticos: patologías subyacentes, funcionamiento renal, etc.</li><li>- Otras características: procedencia, servicios, hábitos, nutrición, embarazo.</li></ul></li><li>☆ <b>Características de su enfermedad</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedad de base</li><li>- Motivos concretos</li><li>- Motivos concretos por el que se administra el fármaco</li><li>- Estado clínico del paciente</li><li>- Respuesta al tratamiento</li></ul></li><li>☆ <b>Característicos del tratamiento</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Fármacos a monitorizar, preparado comercial, vía de administración</li><li>- Historia de dosificación actual y previa: fechas, dosis intervalos</li><li>- Medicación concomitante</li></ul></li><li>☆ <b>Condición de muestreo</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Tipo de muestra: sangre, plasma, suero, orina, etc.</li><li>- Tiempo de muestras: fecha(s), hora(s)</li><li>- Lugar y modo de obtención</li></ul></li><li>☆ <b>Objetivo de la monitorización</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Individualización posológica</li><li>- Sospecha de toxicidad</li><li>- Fracaso terapéutico</li><li>- Sospecha de incumplimiento</li><li>- Control terapéutico</li></ul></li><li>☆ <b>Factores que pueden alterar la interpretación</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Fármacos y/o patologías asociadas</li><li>- Otros: presencia de metabolitos, interacciones, interferencias</li></ul></li></ul>
---

**b) Obtención de muestras;** la obtención de las muestras resulta de gran importancia, ya que tiempos inapropiados no solo constituye un inconveniente para el paciente, un gasto innecesario, si no además, puede condicionar las pautas de dosificación dando lugar a resultados de tratamiento indeseables, como la ausencia de de eficacia o la presencia de toxicidad.

El limitado número de muestras, que pueden obtenerse en la monitorización, supone la necesidad de seleccionar previamente los tiempos de muestreo más adecuados, para que las concertaciones séricas de un fármaco puedan ser correlacionadas con la respuesta clínica y cumplir los siguientes criterios:



- I) La obtención de la muestra debe realizarse en la fase posdistributiva.
- II) En situaciones de estado de equilibrio estacionario, es decir, cuando la administración repetida del fármaco determina la velocidad de que eliminación se iguale a la de administración y concentración se mantenga constante (que las concentraciones fluctúen de manera constante entre un valor máximo y un valor mínimo).
- III) La extracción debe realizarse a un tiempo tal dentro del intervalo posológico que corresponda a las concentraciones para una mayor correlación con la respuesta y que permitieron la definición del margen terapéutico (por lo general en las concentraciones mínimas, medias o máximas dentro del intervalo posológico).
- IV) El tiempo de muestreo depende de las razones clínicas que determinan la necesidad del análisis. En caso de toxicidad, la muestra debe ser obtenida en el momento en que se manifiestan los síntomas tóxicos, con independencia de otros criterios de igual modo la obtención de concentraciones tras la administración de la primera dosis, puede ser necesaria para evitar toxicidad y asegurar la eficacia en un paciente de riesgo.
- c) **Fluidos muestreados;** la utilización de las concentraciones del fármaco para optimización de los tratamientos farmacológicos, presupone obtener muestra de fluidos biológicos que se encuentran en equilibrio con el lugar de acción. Aunque diversos fluidos biológicos (saliva, LCR, sangre, etc.) han sido analizados con respecto a su capacidad de estimación de concentración de fármaco libre, su utilidad esta limitada ha fármacos muy concretos y no parecen ser superior a la determinación de fármacos libres en suero.

La sangre fetal, fluido amniótico y leche materna son útiles para determinar el grado de exposición fetal y perinatal a ciertos fármacos.

d) **Interpretación analítica;** generalmente las técnicas analíticas utilizadas en monitorización miden la concentración total del fármaco en suero o plasma, siendo dicha concentración total la suma de las fracciones de fármaco libre y unión a proteínas. En la mayor parte de los casos, la fracción libre en suero es un porcentaje más o menos constante del total, de modo que la concentración total es indicativa de los efectos farmacológicos esperados. Sin embargo cuando la unión a proteínas plasmáticas se modifica por diversas causas (procesos patológicos, interacciones, saturación, etc.), la interpretación de las concentraciones totales y



su utilización para la toma de decisiones terapéuticas es más problemática, especialmente para fármacos que se unen en un gran porcentaje a las proteínas. En estas situaciones, la determinación de las concentraciones de fármaco libre o el uso de otros fluidos biológicos alternativos (por ejemplo, saliva) puede ser conveniente. La determinación de las concentraciones libres estaría limitada a ciertos pacientes, como los que padecen una patología que modifique la fracción libre, los sometidos a terapia simultánea con fármacos capaces de desplazar el fármaco de interés de su unión a proteínas y aquellos que muestran una respuesta inesperada o anómala para una determinada concentración total

**e) Interpretación de la farmacocinética;** 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. 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. La selección del modelo farmacocinético más adecuado debe basarse en las características cinéticas inherentes al fármaco, así como en la información experimental y clínica disponible. Puesto que en la monitorización el número de muestras obtenidas por paciente es limitado, es necesario recurrir a modelos cinéticos sencillos, habitualmente mono y bicompartimentales. (9,10)

El modelo monocompartimental considera el organismo como un sistema homogéneo, por ello la evolución temporal de las concentraciones séricas representa adecuadamente la evolución en cualquier punto del mismo.

Cuando es asumido, los cálculos que permiten determinar los parámetros que describen el perfil cinético del fármaco son relativamente simples y pueden realizarse a partir de reducido número de datos experimentales. Dichos parámetros permiten realizar predicciones adecuadas, tanto de las concentraciones del fármaco como de las necesidades de dosificación para un gran de fármacos. Estos factores han determinado que el modelo monocompartimental sea el más utilizado en monitorización. (9)



Para algunos fármacos que se distribuyen ampliamente en el organismo y acceden con menor velocidad a algunos tejidos, es preferible utilizar el modelo bicompartimental. Este modelo presenta una mayor realidad fisiológica una mejor capacidad predicativa para fármacos con una marcada fase de distribución, como la vancomicina. Sin embargo, su correcta utilización supone no solo la disponibilidad de mayor información experimental, si no también la adecuada selección de tiempos de muestreo que permitan caracterizar la fase rápida y lenta de disposición.

Si no se dispone de suficientes datos y se opta por asumir el modelo más sencillo, es necesario considerar los posibles errores, tanto en los parámetros como en las recomendaciones posológicas subsecuentes que deriven de ello (infraestimación de concentraciones máximas o sobreestimación del aclaramiento).

Debe señalarse que no obstante el uso del método bayesiano en monitorización ha flexibilizado considerablemente la selección del modelo farmacocinético, al disminuir las necesidades de información experimental y criterios estrictos en tiempos de muestreo. (9)

En la actualidad los datos de concentraciones séricas, juntamente con toda la información clínica y de tratamiento de pacientes, son generalmente interpretados con ayuda de programas informáticos de Farmacocinética Clínica, en los cuales se incluyen diferentes modelos farmacocinéticos (mono y bicompartimental con cinética lineal, y modelo monocompartimental con cinética no lineal). Cuando los parámetros monitorizados es el ABC la estimación puede ser realizada por técnicas de modelos independientes (regla trapezoidal o log-trapezoidal), incluidas en estos programas. Las ecuaciones mas utilizadas en





monitorización corresponden al modelo monocompartimental, que reflejan la evolución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y de dosis recomendadas, se muestran en las tablas 3.4, 3.5 y 3.6. (9,10)

En la práctica clínica la caracterización de parámetros cinéticos individuales se realiza ajustando los datos experimentales de concentración-tiempo, disponible por paciente, a las ecuaciones matemáticas dependientes del modelo cinético utilizado, mediante diversas técnicas de ajuste de datos.

El análisis de regresión lineal, consiste en ajustar una serie de datos experimentales a una ecuación regida por unos parámetros, con el fin de predecir los valores que tomara la variable dependiente en función de la independiente. Cuando las variables se relacionan mediante la ecuación de una línea recta, se habla de un análisis de regresión lineal. Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad de linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas. Esta técnica pretende ajustar una serie de datos experimentales (concentración-tiempo) a una ecuación farmacocinética regida por unos parámetros, con el fin de encontrar los parámetros que hacen mínimo el valor de la sumatoria (SS), denominado habitualmente suma de cuadrados.

$$SS = \sum_{i=1}^n [\ln C_i - f(t, P_m)]^2$$

Siendo  $n$  el número de concentraciones disponibles,  $C_i$  el valor de concentración observado a  $t_i$ ,  $P_m$  los parámetros a estimar y  $f(t, P_m)$  la ecuación linearizada del modelo al que se pretende ajustar los datos.



Las ventajas de fundamentales de la regresión lineal residen en su sencillez, rapidez y simplicidad de cálculos. Sin embargo, puede producir errores en la estimación de los parámetros ya que precisa la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por otra parte, los parámetros presentan una capacidad predictiva limitada un periodo concreto y corto tiempo, ya que solo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, destacando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles. No obstante esta metodología resulta de gran utilidad en la mayoría de los casos que se presentan en monitorización, así como en aquellas situaciones en que no se dispone de recursos informáticos.

En la actualidad se emplea con mas frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requiere la linearización de la ecuación o transformación de las variable originales. En este caso se utiliza la ecuación correspondiente al modelo sin transformar, y el ajuste de los datos s realiza, al igual que la regresión lineal, por mínimos cuadrados de acuerdo a la siguiente ecuación;

$$SS = \sum_{i=1}^n W_i [C_i - f(t, P_m)]^2$$

El termino  $W_i$  es un factor de ponderación estadística que considera el distinto grado de incertidumbre o error que poseen los datos experimentales, y determina su mayor o menor influencia en el ajuste. Para el ajuste de las funciones se utiliza algoritmos de tipo interactivo, que partiendo de un valor inicial de los parámetros (estimaciones iniciales), los van modificando hasta encontrar aquellos valores



que hagan mínimo el valor de la suma de cuadrados. Puede utilizarse algoritmos de búsqueda directa que consiguen una buena estimación aunque las estimadas iniciales estén muy lejos de las reales, o bien algoritmos de gradiente, más precisos pero más sensibles a errores en los valores de las estimadas iniciales. Estos últimos, además, proporcionan información sobre la fiabilidad de los parámetros estimados al incorporar errores de estimación.

Las técnicas de regresión no lineal permiten utilizar ecuaciones más complejas, utilizar toda la información disponible de concentraciones a la largo del tiempo e introducir en las mismas, determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (ej. peso, aclaramiento renal), con lo que su capacidad predictiva es mayor. La estimación de los parámetros solo considera la información experimental obtenida el paciente, su principal inconveniente es que requiere un mínimo de datos superior al número de datos a estimar. En la práctica clínica el número de datos de concentración disponibles suele ser insuficiente para caracterizar correctamente los parámetros farmacocinéticos mediante este método de regresión.

Una técnica alternativa y de utilización creciente en monitorización es la estimación bayesiana. Su particularidad es la incorporación en el ajuste de los datos al modelo propuesto, no solo de la información experimental (concentración-tiempo) obtenida del paciente, si no la información conocida sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares al del paciente tratado (información poblacional). La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio, como pueden ser neonatos prematuros niños, ancianos, insuficiencia renal o pacientes críticos.



Los parámetros poblacionales necesarios para su implementación en un algoritmo bayesiano son de tres tipos:

Parámetros de efecto fijo, que cuantifican el comportamiento cinético medio de la población y las relaciones entre las diferentes variables fisiológicas (edad, aclaramiento de creatinina, sexo, etc.) y los parámetros farmacocinéticos ( $\mathbf{P}_j$ ).

Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad interindividual de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo al que se ajusta el fármaco ( $\sigma^2 \mathbf{P}_j$ ).

Parámetros de efectos aleatorios residuales, que cuantifica la magnitud de la variabilidad residual, la cual incluye fundamentalmente la variabilidad intraindividual y el error analítico de las determinaciones ( $s^2 \mathbf{C}_i$ ).

La estimación individualizada de los parámetros mediante esta técnica es similar a la empleada en regresión no lineal por mínimos cuadrados. En este caso la suma de cuadrados incluye un término adicional que evalúa las diferencias entre los parámetros estimados en el paciente, a partir de sus concentraciones séricas y los parámetros predichos considerando la población a la que pertenece dicho paciente, adoptando la siguiente ecuación;

$$SS = \sum_{j=1}^m \frac{(P_j - \hat{P}_j)^2}{\sigma^2 \mathbf{P}_j} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - f(\mathbf{P}_m, t))^2}{\sigma^2 \mathbf{C}_i}$$

Siendo  $\mathbf{P}$  el número de parámetros a estimar,  $\mathbf{P}_i$  valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos,  $\mathbf{P}_j$  los parámetros farmacocinéticos



estimados en el individuo  $s^2_{pi}$  la varianza interindividual de los parámetros en la población,  $n$  el número de concentraciones conocidas en el individuo,  $C_i$  los valores observados de dichas concentraciones,  $f(P,t)$  los valores de concentración predichos de acuerdo al modelo cinético propuesto y  $s^2_{ci}$  la varianza residual de las concentraciones observadas.

Cuando se dispone de una información limitada, la influencia de los parámetros de población en el ajuste es grande, evitando así obtener valores de parámetros individuales muy diferentes a los predichos de acuerdo a sus características.

La utilización del método bayesiano en monitorización presenta una serie de ventajas que han contribuido su amplia utilización en clínica. Y que podemos resumir en lo siguiente;

☆ Información experimental mínima: teóricamente el número de muestras será menor que el necesario para estimar los parámetros farmacocinéticos individuales mediante regresión no lineal ( $n > 1$ ). Esto puede contribuir a mejorar la relación coste-efectividad de la monitorización. No obstante, se requiere su confirmación mediante estudios clínicos que lo demuestren para cada fármaco y subpoblación en particular.

☆ Flexibilidad en los tiempos de muestreo; la selección de tiempos de muestreo es menos crítica cuando se utiliza el método bayesiano debido a la mayor contribución de los parámetros de población en la estimación, especialmente cuando el número de concentraciones obtenidos en el paciente es el mínimo (de 1 ó 2 datos). Esta ventaja adquiere especial importancia en el contexto clínico ya que para muchos fármacos el tiempo óptimo de muestreo puede no corresponder al más adecuado para el tratamiento del paciente.

☆ Versatilidad del modelo farmacocinético; la utilización de modelos no lineales y de concentraciones en situación de equilibrio pueden ser contemplados por esta técnica.



☆Consistencia en los resultados; la estimación bayesiana evita obtener parámetros muy alejados del margen de variación de los parámetros poblacionales minimizando, entre otros, los riesgos inherentes a la técnica analítica. Proporciona, además, recomendaciones de dosificación consistentes, ventaja de gran importancia cuando los programas de monitorización implica la participación de personal diferente.

Es preciso señalar también alguna de sus limitaciones que se presenta en la utilización del método bayesiano:

☆Complejidad del cálculo; la aproximación bayesiana, desde el punto de vista metodológico, es compleja y se requiere de un software específico. No obstante se han desarrollado numerosos programas de fácil utilización que realizan este tipo de estimación.

☆Fiabilidad de los parámetros de población; una inadecuada selección de la poblacional o una correcta caracterización de la misma, influye notablemente en la fiabilidad y capacidad predictiva del método bayesiano, especialmente si la información individual es limitada. La ausencia de información poblacional limita la utilización de esta estrategia para nuevos fármacos o para poblaciones específicas como pediatría, geriatría, pacientes críticos, etc. (9,10)



Tabla 3.4. Ecuaciones que reflejan la evolución de las concentraciones séricas de acuerdo a un modelo monocompartimental, tras la administración de un dosis única, un régimen de dosis múltiple y en situación de equilibrio. (9)

Vía de administración	Dosis única	Dosis múltiple	Estado de equilibrio
Bolus (i.v.)	$C = \frac{D}{V} \cdot e^{-k_e t}$	$C = \frac{D}{V} \cdot \frac{(1 - e^{-n k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e \tau})} \cdot e^{-k_e t}$	$C = \frac{D}{V} \cdot \frac{e^{-k_e t}}{(1 - e^{-n k_e \tau})}$
Perfusión continua (i.v.)	$C = \frac{K_0}{K_e V} (1 - e^{-k_e t})$	N/D	$C_{ss} = \frac{K_0}{K_e V} = \frac{K_0}{Cl}$
Perfusión intermitente (i.v.)	$C = \frac{K_0}{K_e V} (1 - e^{-k_e t})$	$C = \frac{K_0}{K_e V} \cdot \frac{(1 - e^{-n k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e \tau})} (1 - e^{-k_e t})$	$C = \frac{K_0}{K_e V} \cdot \frac{(1 - e^{-k_e t})}{(1 - e^{-k_e \tau})}$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot e^{-k_e t}$	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{(1 - e^{-n k_e \tau})}{(1 - e^{-k_e \tau})} \cdot e^{-k_e t}$	$C = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{e^{-k_e t}}{(1 - e^{-n k_e \tau})}$
Concentración media en el equilibrio (cualquier vía admón.)	N/D	N/D	$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$

$C$  = concentración sérica del fármaco a tiempo =  $t$ ;  $Cl$  = aclaramiento;  $D$  = dosis;  $K_e$ ; constante de eliminación;  $K_0$  = velocidad de perfusión;  $n$  = numero de dosis administradas;  $N/D$  = No disponible;  $\tau$  = intervalo de dosificación;  $V$  = volumen de distribución;  $F$  = fracción biodisponible;  $t'$  = duración de la perfusión



Tabla 3.5. Ecuaciones para el calculo de parámetros farmacocinéticos correspondientes a un modelo monocompartimental, a partir de datos obtenidos tras la administración del fármaco en dosis única, dosis múltiple, o situación de equilibrio. (9)

Vía de administración	Dosis única	Dosis múltiple	Equilibrio
Bolus (i.v.)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{C_0}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $Cl = K_e \cdot V$
Perfusión continua (i.v.)	N/D	N/D	$Cl = \frac{K_0}{C_{ss}}$
Perfusión intermitente (i.v.)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_e \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $V = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t'})}{K_e \cdot [C_{max} - (C_{predosis} \cdot e^{-K_e \cdot t'})]}$ $Cl = K_e \cdot V$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{C_0}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$	$K_e = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{(t_1 - t_2)}$ $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ $\frac{V}{F} = \frac{D}{(C_0 - C_{predosis})}$ $\frac{Cl}{F} = K_e \cdot \frac{V}{F}$
Concentración media en el equilibrio	N/D	N/D	$\frac{Cl}{F} = \frac{D}{C_{ss} \cdot \tau}$

$C_0$ = concentración a tiempo= 0;  $C_i$ = concentración del fármaco a tiempo=  $t_1$ ;  $C_2$ = concentración del fármaco=  $t_2$ ;  $Cl$ = aclaramiento;  $C_{predosis}$ = concentración predosis;  $C_{ss}$ = concentración de equilibrio;  $D$ =dosis;  $F$ ; fracción biodisponible;  $K_e$ = constante de velocidad de eliminación;  $K_a$ = velocidad de perfusión;  $N/D$ = no disponible;  $T$ = tiempo de perfusión;  $t_{1/2}$ = tiempo de vida media;  $V$ = volumen de distribución;  $t'$ = duración de la perfusión.





Tabla 3.6. Ecuaciones para el cálculo de regímenes de dosificación individualizada para diferentes vías de administración. (9)

Vía de administración	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN ( $\tau$ ) DOSIS DE MANTENIMIENTO (D) DOSIS DE CHOQUE (D*)
Bolus (i.v.)	$\tau = \frac{\ln C_{max,ss} - \ln C_{min,ss}}{K_e}$ $D = C_{max,ss} \cdot V \cdot (1 - e^{-K_e \tau})$ $D^* = C_{max,ss} \cdot V$
Perfusión continua (i.v.)	$K_0 = C_{ss} \cdot Cl = C_{ss} \cdot K_e \cdot V$ $D^* = C_{ss} \cdot V$
Perfusión intermitente (i.v.)	$\tau = \frac{\ln C_{max,ss} - \ln C_{min,ss}}{K_e} + T$ $D = C_{max,ss} \cdot V \cdot K_e \cdot \frac{(1 - e^{-K_e \tau})}{(1 - e^{-K_e T})}$ $D^* = \frac{K_0}{(1 - e^{-K_e \tau})}$
Extravascular (postabsorción, postdistribución)	$\tau = \frac{\ln C_{max,ss} - \ln C_{min,ss}}{K_e} + t_{max}$ $D = \frac{C_{max,ss} \cdot V}{F} \cdot \frac{(1 - e^{-K_e \tau})}{(1 - e^{-K_e t_{max}})}$ $D^* = \frac{D}{(1 - e^{-K_e \tau})}$
Concentración media en el equilibrio (cualquier vía admón.)	$D = \frac{C_{ss} \cdot \tau \cdot Cl}{F} = \frac{C_{ss} \cdot K_e \cdot V \cdot \tau}{F}$ $D^* = C_{ss} \cdot V$

$C_{ss}$ = concentración de equilibrio;  $C_{max,ss}$  y  $C_{min,ss}$  = concentraciones máximas y mínimas en equilibrio;  $F$ = fracción biodisponible;  $K_e$ = constante de velocidad de eliminación;  $T$ = tiempo;  $K_0$ = velocidad de perfusión continua;  $V$ = volumen de distribución;  $t_{max}$ = tiempo en que ocurre  $C_{max,ss}$



#### 4.- Funciones de la farmacocinética clínica.

Las funciones de la farmacocinética clínica son diversas. La primera de ellas es el diseño inicial de la posología en pacientes concretos y en funciones de diversos parámetros como: informe sobre perfil cinético del fármaco, objetivo terapéutico perseguido, procesos patológicos tratados, y variables demográficas, fisiológicas y clínicas del paciente. El conocimiento de la farmacocinética en distintos de pacientes, es pues, tipos de un requisito importante y, por ello, en esta función de la farmacocinética clínica adquiere cada vez mayor importancia la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos y la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiológicas o clínicas en las poblaciones definidas de pacientes. La segunda función de la farmacocinética clínica corresponde al control o ajuste de la posología, cuando se a necesario, con el objeto de individualizar la terapia es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente. Para ello puede recurrirse al control de concentraciones séricas del fármaco en el propio paciente (monitorización de concentraciones de fármacos) o bien otras medidas de la respuesta. En la figura 4 se observa el esquema para una correcta utilización de la monitorización.

Otras funciones de la farmacocinética clínica son:

- ☆ Detección diagnóstica, con criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas: incumplimiento, problemas de biodisponibilidad errores de medicación, cinética inusual o efectos farmacogenéticos.
- ☆ Consulta y asesoramiento en situaciones especiales, por ejemplo intoxicaciones medicamentosas o técnicas de eliminación forzadas.
- ☆ Análisis retrospectivos de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados.  
(9,10)



Figura 4. Esquema de la correcta utilización de la monitorización. (9)





#### **4.1.- Organización e infraestructura de un servicio de farmacocinética clínica.**

El servicio de monitorización debe implicarse activamente en las tres vertientes de la farmacocinética clínica: asistencial, docente e investigadora.

**La actividad asistencial;** La farmacocinética clínica trata de utilizar la información para mejorar la capacidad del clínico de predicción de la respuesta individualizada a un medicamento determinado. La primera fase del proceso incluye la valoración del paciente y las recomendaciones oportunas de dosificación inicial, así como la programación para la obtención de muestras. La siguiente fase es la determinación analítica e interpretación farmacocinética de los datos, seguida de la recomendación posológica necesaria. En la tercera fase, el paciente es monitorizado para valorar la respuesta clínica (eficacia y toxicidad), los posibles factores que puedan modificar la cinética del fármaco y la necesidad o no de nuevas concentraciones séricas del fármaco. (9)

La farmacocinética clínica además de la individualización posológica, nos permite identificar y resolver problemas terapéuticos tales como la infra o sobredosificación, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones medicamentosas o errores de medicación. La farmacocinética constituye un componente integral de la atención farmacéutica a pacientes seleccionados, en función de su farmacoterapia específica, condición patológica y objetivos del tratamiento. La monitorización farmacocinética representa un componente esencial en la consecución de los objetivos de la atención farmacéutica, alcanzar el mejor resultado para el paciente: descenso de la morbi-mortalidad, reducción de la estancia hospitalaria y prevención de efectos adversos.

**La docencia;** encaminada ha a asegurar un uso seguro y efectivo de los medicamentos, constituye otra de las actividades del servicio de farmacocinética



clínica. En el intento de mejorar el uso de la monitorización, una estrategia ha seguir es la realización de actividades de formación dirigidas a todo el personal implicado en esta actividad. Toda la información que transmitamos debe ser clara, concisa y por supuesto, proceder de datos basados en la evidencia científica. (9)

*La investigación* es considerada como otras funciones de los Servicios de Farmacocinética Clínica ya que todos los datos generados en este servicio constituyen una base excelente para la investigación. Esta actividad debería orientarse hacia la resolución de aspectos clínicos concretos, como puede ser la detección de interacciones o problemas de biodisponibilidad, la obtención de información cinética relevante en subpoblaciones específicas (quemados, pacientes críticos, oncológicos, etc.) y sus requerimientos de dosificación o la evaluación de diferentes modelos y métodos de ajuste de los datos experimentales. (9)

La metodología empleada puede tener un gran impacto en la calidad y alcance del servicio. Para el desarrollo exitoso del análisis es necesario seguir cinco pasos básicos, como a continuación se describen:

- 1) Definir el problema analítico; las características de precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, así como otros aspectos relacionados con el número de muestras necesarias y el tiempo requerido para el análisis, están relacionadas con el tipo de medicamento que se analizara.
- 2) Seleccionar la técnica analítica (de la muestra); incluye la matriz analítica (suero, sangre, saliva etc.), estabilidad de la muestra y condiciones de extracción de la muestra.
- 3) Selección de la técnica analítica; Los resultados analíticos obtenidos determinan los parámetros que constituyen la base de la monitorización: el margen terapéutico, las concentraciones máximas y mínimas y los parámetros



cinéticos en el paciente. Es preciso, así mismo, conocer las interferencias analíticas y el error analítico máximo clínicamente aceptable.

4) Estandarizar el ensayo; la validación del método es universalmente aceptada como el aspecto más importante de la estandarización, e incluye los siguientes parámetros: exactitud precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, rango de linealidad y reproducibilidad.

5) Proceso de la muestra y análisis; en el Servicio es recomendable disponer de un programa informático de gestión de laboratorio para la interpretación de los datos y recomendaciones posológicas. Existen diversos programas disponibles en el mercado, como los que se mencionan en la tabla 6.1. (9)

Tabla 5.3.1 Software disponibles en Farmacocinética Clínica.

Nombre	Compañía	No. De fármacos
MIW/Pharm	Mediware	>180
Kinetidex	Micromedex	>40
Specialized clinician	Specialized Clinical Services	>40
Therapeutic drug Monitoring	Therapeutic Softwares	30

**Los recursos materiales;** para la organización del servicio, en principio, supone un costo no muy elevado. El analizador para las determinaciones analíticas, centrifugadora, frigoríficos, archivador y un programa software farmacocinético son los elementos indispensables. (9)

**Los recursos humanos;** Las necesidades del personal, como en cualquier otra actividad, siempre están condicionadas por las cargas de trabajo. La aceptación del servicio y nuestra implicación en el proceso de toma de decisiones terapéuticas, objetivo final de la monitorización, exige la formación la actitud y nivel de calidad acordes con los objetivos. La práctica de la monitorización requiere una sólida formación en farmacocinética, terapéutica y seguimiento clínico del paciente. La actitud debe corresponder con la del profesional dispuesto a resolver problemas, comunicar, educar y, por supuesto, aprender. Con el objetivo de resolver problemas terapéuticos, es evidente que el laboratorio debe funcionar las 24 horas del día, durante todos los días de la semana.



## 4.2.-Beneficios de la monitorización

La utilización de las concentraciones séricas de fármacos constituye, hoy en día, un aspecto habitual en el control de ciertos tratamientos farmacológicos, pudiendo ser considerada, en ocasiones, un componente esencial de la terapéutica. El desarrollo y creciente aplicación de esta estrategia han permitido demostrar los principales beneficios clínicos derivados de la monitorización. Los beneficios obtenidos pueden ser directos o indirectos. (10)

a) Beneficios directos; El objetivo de fundamental de la monitorización es el diseño de criterios de dosificación individualizados que determine la máxima eficacia en el menor tiempo posible y con el mínimo riesgo de toxicidad, redundando todo ello en el mejor tratamiento posible para el paciente. (10)

b) Aunque parece evidente que la monitorización supone una notable mejora en la terapia individual, su importancia puede verse reducida si se considera que solo incluye a determinados pacientes tratados con un número reducido de fármacos. Por ello es importante considerar los beneficios clínicos indirectos que puede darse en otros pacientes o terceras personas e incluso a fármacos no habitualmente monitorizados. (10)

Debe señalarse que la monitorización permite además la supresión de determinadas incertidumbres clínicas como ausencia de respuesta, incumplimiento, sospecha de intoxicación, presencia de efectos adversos, etc. Es posible también la detección de errores de medicación, adopción de criterios para modificar el tratamiento, el análisis y evaluación de interacciones tan conocidas como insospechadas e incluso controlar indirectamente determinadas variables fisiopatológicas (por ejemplo, funcionamiento renal, rechazo postransplante, etc.). (10)

La práctica de la monitorización implica una serie de costes que también pueden ser considerados en directos o indirectos. Entre los primeros destacan el coste tanto de las extracciones como de las determinaciones analíticas y los



costos atribuibles al tiempo empleado por todo el personal implicado en el proceso. Entre los costos indirectos, pueden citarse el riesgo de ineficacia y toxicidad por la utilización inadecuada de las concentraciones e incluso los derivados de un incremento en la estancia hospitalaria o en las dosis y/o frecuencia de administración. En la tabla 4.2 se exponen los principales aspectos que condicionan la relación costo-efectividad y los beneficios directos e indirectos de la monitorización. (10,18)

Tabla 4.2.- Relación coste-efectividad de la monitorización. (10,18)

### 1.- Beneficios

#### a) Directos

- ☆ Reducción en la duración de la terapia
- ☆ Disminución de efectos adversos
- ☆ Mejores resultados terapéuticos  
(curación, calida de vida, descenso de la morbilidad-mortalidad, menor duración de la terapia, etc.)
- ☆ Reducción de costo de tratamiento  
(menor tiempo de tratamiento, disminución de la cantidad y/o numero de dosis, suspensión de fármacos ineficaces, etc.)
- ☆ Detección de errores de medicación
- ☆ Evaluación del grado de cumplimiento de la prescripción, utilizando el índice niveles séricos dosis/administrada

#### b) Indirectos

- ☆ Disminución de la estancia hospitalaria
- ☆ Contribución a la educación sanitaria (hábitos terapéuticos, cumplimiento, importancia de la farmacocinética, etc.)
- ☆ Recopilación de información relevante para investigaciones clínicas  
(farmacocinética-farmacodinámica poblacional)
- ☆ Contribución a la mejora de la terapia en general  
(identificación de subpoblaciones y/o presencia de factores con necesidades de dosificación y/o respuestas diferentes)

### 2.- Costos

#### a) Directos

- ☆ Estructura y equipamiento
- ☆ Extracción y análisis
- ☆ Tiempo del personal implicado

#### b) Indirectos

- ☆ Riesgo de ineficacia y/o toxicidad por utilización inadecuada
- ☆ Incremento en los costos de tratamiento  
(mayor duración, dosis más alta, o frecuentes, dosis desperdiciadas, etc.)





## ANÁLISIS DE RESULTADOS.

A lo largo de la historia ha existido cambios en el sector salud, por ello es importante que en la actualidad se formen profesionales dedicados y con bases sólidas en el área de la salud, y una parte fundamental para que se llave a cabo son los estudios universitarios, es por esto, que los profesores de la FES Cuautitlán proponen la asignatura de Servicios Farmacéuticos, para la formación de profesionistas capaces y actualizados en área de Farmacia Hospitalaria.

En la asignatura de Servicios Farmacéuticos se presentaran temas de interés en cuanto a las modificaciones que se producen en la farmacocinética de los fármacos en pacientes en concreto, es decir, en ciertos tipos de poblaciones de pacientes como son la pediátrica, geriátrica, insuficiencia renal etc. Ya que en este tipo de pacientes se ven alterados los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, ya sea, en un menor o mayor grado, dependiendo del tipo de población y de sus características fisiológicas, así como, de las patologías. No solo debemos señalarlos, si no, resaltar los cambios que se producen en la farmacocinética, ya que, muchas veces no se da la relevancia que debería de tener y que muchas ocasiones son causa de una terapia ineficaz (concentraciones subterapéuticas) o de toxicidad (sobredosificaciones).

Por ello, la prescripción de los fármacos se debe basar en el conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, en la mujer embarazada, existe una disminución en unión a proteínas plasmáticas. Siendo la albúmina la más afectada, debido a la disminución de su síntesis, al aumento de su eliminación y a su dilución por aumento del volumen plasmático que se da durante el embarazo, originando un aumento en el volumen de distribución de muchos fármacos, recordando que si se aumento la dosificación durante el embarazo, al final del mismo deberá de reducirse para evitar cualquier posible sobredosificación.

Una de las poblaciones más complejas es considerada la pediátrica, debido a los cambios fisiológicos que se producen durante esta etapa como consecuencia del desarrollo y que modifica tanto la posología como la farmacocinética. La edad afecta la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en lactantes y niños pueden diferir a los producidos en adultos aun cuando se realicen ajustes basados en el peso o la superficie corporal. Estas diferencias en el comportamiento farmacocinético en el proceso infantil puede ser consecuencia, de una sensibilidad diferente en los receptores o debida a la composición corporal y/o estado de maduración de las enzimas que intervienen en los procesos



de biotransformación a tal grado que, niños de entre 1 a 10 años pueden requerir mayor dosis por kilogramo de peso en comparación al adulto. Caso contrario a este tipo de paciente (pediátricos), la población geriátrica sufre progresivamente deterioro de las funciones fisiológicas, como aumento de tejido adiposo, reducción de niveles enzimáticos, disminución de agua, y una de las más importante, la disminución de la función renal, dicha disminución pudiera ser la causa de la prolongación de la vida media muchos fármacos y la posibilidad de la acumulación de metabolitos a valores tóxicos sino se reduce la dosificación y/o frecuencia.

Existen pocos estudios que indican las alteraciones de la farmacocinética de los fármacos en pacientes desnutridos. Unas de las causa más notables de la alteración farmacocinética es debida a la hipoalbuminemia, ya que, incrementa los valores de la fracción libre del fármaco, pero también existe un incremento en la excreción debido a que no hay proteínas con las que se ligue el fármaco en el plasma. En la obesidad, la farmacocinética se vera afectada dependiendo la propiedades fisicoquímicas del fármaco y el volumen de distribución, por lo que posología deberá ajustarse en mg/Kg de peso corporal, según el fármaco y el peso del paciente. Fármacos liposolubles como el verapamilo y las benzodiazepinas, tienden a aumentar su semivida, al actuar el tejido adiposo como reservorio, pero existen excepciones como la ciclosporina.

En el caso de la diferencia farmacocinética que se da en el sexo masculino y femenino, se atribuye no solo a cuestiones hormonales, sino también, al menor tamaño y peso que tiene generalmente la mujer y a la cantidad de grasa corporal (las mujeres presentan mayor grasa corporal que el hombre) lo que puede modificar el volumen de distribución de ciertos fármacos como el diazepam y vancomicina. Por ejemplo, el aumento del volumen de distribución disminuirá la concentración máxima, aumentar el tiempo de vida media y duración del efecto. También se ha reporta que el CYP 3A tiene mayor actividad en las mujeres en comparación con el hombre.

De las patologías descritas en el presente trabajo (insuficiencia cardíaca, hepática y renal), la insuficiencia cardíaca cuenta con muy poca información en cuanto a las alteraciones que se dan en dicha enfermedad. Existe una disminución del flujo sanguíneo hepático y renal, que pueden reducir el metabolismo para fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático y su excreción, respectivamente.

Las patologías como la es la insuficiencia hepática y la renal, son sin duda, las más importantes que modifican notablemente la farmacocinética.



Puesto que, en el hígado es el órgano principal donde se metabolizan la mayoría de los fármacos, por lo que es previsible que las alteraciones hepáticas reduzcan su metabolismo y eliminación. La alteración farmacocinética y su intensidad dependerán, tanto de las características del fármaco como de las características de la enfermedad. Esta enfermedad, permite que llegue más fármaco a circulación sistémica debido a una disminución del primer paso hepático. La enfermedad hepática puede reducir el metabolismo, no solo del fármaco original, sino también de sus metabolitos activos (dizepam y nordiazepam). Debemos considerar que al utilizar fármacos en el enfermo hepático existe la posibilidad de que este aumentada su respuesta debido a la reducción del metabolismo y de su eliminación, por lo que, la utilización de fármacos debe usarse con precaución, utilizar en general dosis más bajas y de lo habitual y vigilar la posible aparición de reacciones adversas.

Los riñones constituyen un órgano fundamental, tanto para regular los fluidos corporales y el balance electrolítico, así como para eliminar sustancias endógenas y exógenas como los fármacos. En la insuficiencia renal generalmente se encuentra alterada la unión a proteínas plasmáticas de los fármacos ácidos y neutros (debido a la hipoalbuminemia), por la pérdida de proteínas en orina y por que puede existir acumulación de fármacos y sustancias ácidas que desplacen a los fármacos originales de las proteínas. La interpretación de la monitorización de fármacos en este tipo de pacientes es importante cuando se monitoriza la concentración total del fármaco y no la concentración de la fracción libre del fármaco, ya que muchas veces se mantiene invariable la concentración de la fracción libre, mientras que la concentración de fármaco total puede tener niveles bajos, como es caso de la fenitoína, en estos casos, la monitorización de un bajo nivel total puede dar la falsa impresión al Farmacéutico de que el tratamiento es insuficiente y el aumento de la dosis para corregir esos niveles totales bajos podrían provocar una intoxicación. Así pues, las consecuencias más importantes en las alteraciones farmacocinéticas en estos pacientes son la disminución de del aclaramiento renal y del alargamiento de la semivida de los fármacos. El ajuste de la dosis diaria puede hacerse mediante la reducción de la dosis o del aumento del intervalo o de ambos procedimientos.

En la segunda parte del trabajo se proporcionan las bases para poder realizar una monitorización de fármacos debido a la variabilidad que existe de un individuo a otro, observándose efectos terapéuticos en la mayoría de la población, ineficacia en otros e incluso efectos tóxicos en un porcentaje de la misma, considerando, tanto las características del fármaco (físico-químicas) como las del propio paciente (fisiológicas y fisiopatológicas), todo ello para ofrecer una terapia farmacológica más eficaz.



La monitorización será reservada para aquellos casos en donde los efectos farmacológicos guarda relación con la concentración plásmica, para aquellos fármacos con estrecho margen de seguridad y para pacientes en los cuales la farmacocinética se vea alterada notablemente, así como, cuando se sospecha de toxicidad, incumplimiento terapéutico o por falta de respuesta a dosis adecuadas. La monitorización no está justificada para todos los fármacos ni para todos los pacientes o circunstancias, ya que, en algunas ocasiones pueden monitorizarse constantes vitales o parámetros bioquímicos.

Además se proporcionan fundamentos para el beneficio/costo de la monitorización de los fármacos, mediante la optimización de los tratamientos, alcanzando la máxima eficacia con el mínimo riesgo de toxicidad.

Los servicios de farmacia hospitalaria tiene el compromiso de lograr un empleo seguro, efectivo y racional de las terapéuticas medicamentosas. Por lo tanto el Farmacéutico debe tener una visión global del medicamento y su utilización correcta dentro del marco de la asistencia sanitaria. Para ello es importante que la formación del Licenciado en Farmacia requiera un conjunto de conocimientos como son: fisiología, farmacología, bioquímica, físico-química, metodología analítica y estadística. Para que el Farmacéutico asegure que cada paciente reciba la terapéutica medicamentosa adecuada, a contribuir a la determinación de los beneficios y riesgos de la terapéutica para cada paciente, así como, realizar las investigaciones necesarias para mejorar la terapéutica medicamentosa.

Como regla general, en las poblaciones con alta variabilidad farmacocinética, debería, evitarse cualquier fármaco innecesario, y cuando este sea necesario debe valorarse en cada caso el beneficio que se obtiene y los riesgos que conlleva la administración del fármaco, así como, la existencia de otros fármacos que tengan un mejor binomio beneficio-riesgo.

Por tanto, el Licenciado en Farmacia debe orientar su trabajo de tal forma que sea capaz de implementar los conceptos de innovación de la práctica farmacéutica, tecnológica, de la ciencia, de investigación y educación.

Asimismo, es fundamental que el Farmacéutico adquiera la capacidad directiva que le permita alcanzar una posición de líder en la profesión y contar con un equipo de colaboradores capacitados por su actitud, conocimientos y experiencia para aplicar los conceptos de farmacia clínica a la asistencia de los pacientes, a la



formación e información de los demás componentes del equipo de salud, y a estimular el avance y desarrollo de la práctica de farmacia orientada al paciente.

Quisiera, finalmente, indicar que el presente trabajo se ha concebido para los estudiantes Químicos Farmacéuticos Biólogos y especialmente para los futuros estudiantes en la Licenciatura en Farmacia.



## CONCLUSIONES.

➤ Se recopiló, seleccionó y organizó la información necesaria para la asignatura propuesta Servicios Farmacéuticos en el tema de Farmacocinética Clínica del nuevo plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia, la cual proporciona información al alumno para la comprensión de los temas.

➤ Se revisó la importancia que tienen los factores fisiológicos (embarazo, edad, sexo y peso) así como, factores fisiopatológicos (insuficiencia cardíaca, hepática y renal) en la Farmacocinética Clínica para su individualización posológica, con el fin de lograr la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

➤ La importancia de la monitorización de los niveles séricos, es que, permite estudiar características farmacocinéticas de los fármacos en circunstancias fisiológicas y fisiopatológicas para individualización posológica, según las necesidades de cada paciente, y optimizar el tratamiento farmacoterapéutico.



# APENDICE.

## APENDICE I

Calculo del área superficial corporal y ajuste de dosis según la superficie corporal. (34,35)

## APENDICE II

Método de ajuste de la dosis de un fármaco en la insuficiencia renal.  
(formula y nanograma ). (34)

## APENDICE III

Ejemplo de solicitud de monitorización de servicio de Farmacocinética Clínica. (9)

## APENDICE IV

Cuadro de medicamentos monitorizados en el servicio de Farmacocinética.  
(condiciones de muestreo y márgenes de seguridad). (9)

## APENDICE V

Fármacos monitorizados. (9)



## APENDICE I

### Calculo de la superficie corporal. (35)

Cálculo de Superficie corporal (SC):

1) Gegan and George

SC en m<sup>2</sup>, peso en Kgs (P), Altura en cm (A)

$$SC = 0.0235 \times P^{0.51456} \times A^{0.42246}$$

2) Dubois y Dubois

SC en m<sup>2</sup>, peso en Kgs (P), Altura en cm (A)

$$SC = 0.007184 \times P^{0.425} \times A^{0.725}$$

**Fórmula de cuando se desee ajustar la dosis en función de la superficie corporal. (34)**

Dosis = (área corporal del paciente / área corporal del adulto) (dosis del adulto)





## APENDICE II

La existencia de concentraciones máximas elevadas de gentamicina ( $C_{max} > 12 \text{ mg/L}$ ) se asocia a un incremento de toxicidad renal, mientras concentraciones mínimas elevadas se asocian a un incremento de riesgo de ototoxicidad ( $C_{min} > 2 \text{ mg/L}$ ). El 90% de gentamicina se elimina por orina de forma inalterada (fracción 0.9). La dosis habitual de mantenimiento para un adulto de 70 Kg es de 80 mg administrados por vía parenteral cada 8 horas.

Para calcular la pauta de dosificación en un paciente con depuración de creatinina de 60 mL/min (el 50% de lo normal), se utiliza una fórmula, que proporciona un factor de ajuste (FA) que se aplica a la dosis o intervalo de dosificación. (34)

$$FA = 1 - [fu (1 - kf)]$$

Donde FA es el factor de ajuste

fu es la fracción del fármaco excretado en la orina de forma inalterada

kf es la función renal relativa del sujeto respecto a la ideal

Aplicando la fórmula;

$$FA = 1 - [0.9 (1 - 60/120)] = 1 - [0.9 (1 - 0.5)] = 1 - 0.45 = 0.55$$

Las posibilidades de ajuste son:

- **Reducción de dosis manteniendo el intervalo**

$$\text{Dosis IR} = (\text{dosis habitual}) (FA) = (80 \text{ mg}) (0.55) = 44 \text{ mg}$$

Se administrarán 44 mg cada 8 hrs

- **Aumento del intervalo de administración con la misma dosis**

$$\text{Intervalo IR} = \text{intervalo habitual} / FA = 8 \text{ hrs} / 0.55 = 14.55 \text{ hrs}$$

Se administrarán 80 mg cada 14.5 hrs

- **Reacción de dosis y aumento de intervalo**

En el método se selecciona un intervalo que conviene, (por ej. 12 hrs) y ajustar la dosis

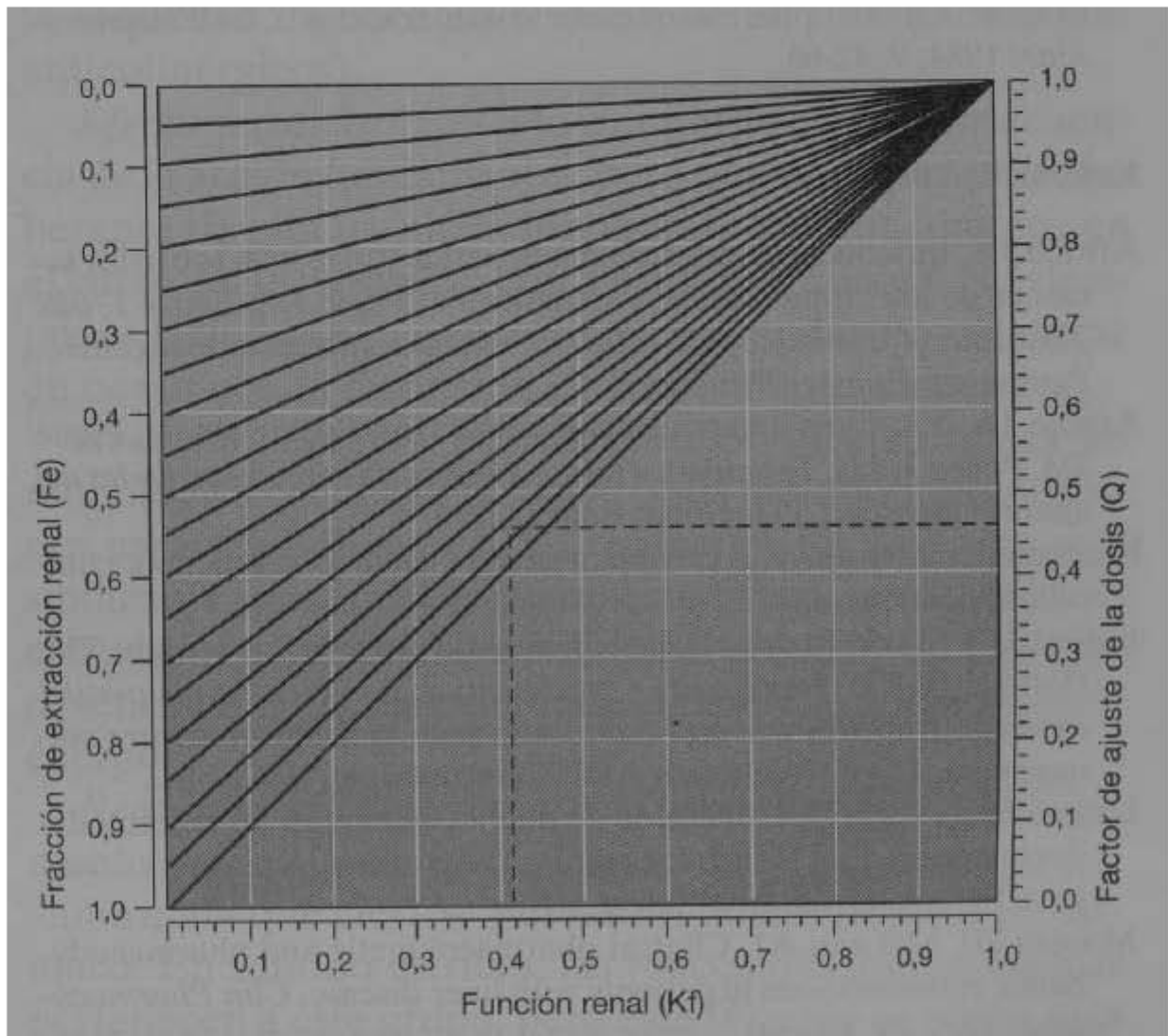
**Dosis e intervalo** = (dosis habitual x FA) (intervalo seleccionado/intervalo habitual) =  
**en IR**

$$44 \text{ mg} \times 1.5 = 66 \text{ mg}$$

Se administrarán 66 mg cada 12 hrs



Fig. 1. Nanograma de Bjornsson para el ajuste de la dosis de un fármaco en la insuficiencia renal. (6)



- 1) Identificar la línea que corresponde a la fracción de extracción renal del fármaco ( $F_e$ ).
- 2) Trazar una perpendicular al eje de la abscisa desde la cifra de función renal del paciente ( $K_f$ ).
- 3) Trazar una paralela al eje de abscisa desde la intersección de las dos líneas: el punto donde corte la ordenada corresponde al factor de ajuste de la dosis ( $Q$ ).



APENDICE III Fig.1 Ejemplo de solicitud de monitorización. (9)

**SERVICIO DE FARMACIA-FARMACOCINETICA CLINICA**

N.º REGISTRO: \_\_\_\_\_

**PACIENTE**

(Apellidos y nombre) \_\_\_\_\_

POLICLINICAS  HOSPITALIZADO  Cama \_\_\_\_\_

N.º Historia \_\_\_\_\_ Sexo: H/M

**PETICIONARIO**

Edad \_\_\_\_\_

Peso (Kg) \_\_\_\_\_

Talla (cm) \_\_\_\_\_

Dpto./Servicio: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Ordinario  Urgente

¿Desea corrección posológica? SI  NO

---

**DATOS CLINICOS**

DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ Otras Patologías: NO  SI  I. Renal

Motivo del tratamiento: \_\_\_\_\_ I. Hepática

Respuesta al tratamiento: Buena  Regular  Mala  I. Cardíaca

Efectos secundarios: NO  SI  ¿Cuáles? \_\_\_\_\_ Diarrea y/o vómitos

**MOTIVO DE LA PETICION**

Sospecha intoxicación o control niveles tóxicos

Sospecha de interacciones

Inicio tratamiento o control tras cambio dosis

Sospecha infradoseificación

Sospecha incumplimiento

Control periódico

**DATOS ANALITICOS**

Creatinina sérica (mg %) \_\_\_\_\_ Aclaramiento Cr (ml/min) \_\_\_\_\_

Urea (g/dl) \_\_\_\_\_ K (meq / l) \_\_\_\_\_

Balace de líquidos \_\_\_\_\_ Albúmina (g/dl) \_\_\_\_\_

Nutrición enteral: NO  SI

---

**TIEMPO DE MUESTREO**

¿Es cambio de dosis? SI  NO

Dosis anterior: \_\_\_\_\_

Desde: \_\_\_\_\_ Hasta: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

**TIEMPO DE MUESTREO**

Fecha y hora de la última dosis: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de extracción: \_\_\_\_\_

Nombre enfermera responsable: \_\_\_\_\_

¿Es perfusión? SI  NO  ¿Continúa? SI  NO

Hora inicio perfusión: \_\_\_\_\_ Hora fin perfusión: \_\_\_\_\_

---

DATOS FARMACOTERAPEUTICOS	MEDICAMENTO	NOMBRE COMERCIAL	VIA	DOSIS (mg) HORARIO DE ADMINISTRACION	¿DESDE EL DIA?	MARGEN TERAPEUTICO	CONCENTRACIONES DETERMINADAS
		Amicacina					C <sub>max</sub> : 20-25 µg/ml C <sub>min</sub> : 1-4 µg/ml
	Carbamacepina					4-12 µg/ml	
	Ciclosporina					100-300 ng/ml (Sangre)	
	Digoxina					0,8-2,0 ng/ml	
	Fenitoina					10-20 µg/ml	
	Fenobarbital					15-40 µg/ml	
	Gentamicina					C <sub>max</sub> : 6-10 µg/ml C <sub>min</sub> : 0,5-2 µg/ml	C <sub>2h</sub> C <sub>max</sub>
	Metotrexato					C <sub>0h</sub> < 10 - 5M C <sub>0h</sub> < 10 - 4M C <sub>2h</sub> < 10 - 7M	
	Salicilatos					150-300 µg/ml	
	Tacrolimus					8-15 ng/ml (Sangre)	
	Teofilina					10-20 µg/ml	
	Valproico					50-120 µg/ml	
	Vancomicina					C <sub>max</sub> : 30-40 µg/ml C <sub>min</sub> : 5-10 µg/ml	C <sub>2h</sub> C <sub>max</sub>
TOXICOLOGIA	A. TRICICLICOS					< 300 ng/ml	
	PARACETAMOL					C <sub>0h</sub> < 150 µg/ml C <sub>0h</sub> < 75 µg/ml C <sub>12h</sub> < 40 µg/ml	
	DROGAS ABUSO ORINA	BENZODIACEPINAS COCAINA OPIACEOS				< 200 ng/ml < 300 ng/ml < 300 ng/ml	

---

OTRA MEDICACION ADMINISTRADA

---

**INFORME FARMACOCINETICO**

Parámetros farmacocinéticos estimados: C<sub>i</sub> \_\_\_\_\_ V<sub>d</sub> \_\_\_\_\_ t<sub>1/2</sub> \_\_\_\_\_

---

Nombre Farmaceutico \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_



MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA. CONDICIONES DE MUESTREO Y MÁRGENES TERAPÉUTICOS

Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico
<b>ANTIBIÓTICOS</b>				
1. Aminoglucósidos: dosificación convencional				
Amikacina	a) Monitorear en la 4ª dosis.	2	- Previa a la administración de la dosis y 3 h después del fin de la perfusión de esa misma dosis	$C_{max} = 20-35$ , $C_{min} = 1-4$ $\mu\text{g/ml}$
Gentamicina	En situaciones de insuficiencia renal,			$C_{max} = 6-10$ , $C_{min} = 0.5-2.0$ $\mu\text{g/ml}$
Netilmicina	monitoreización en la 2ª dosis			$C_{max} = 6-10$ , $C_{min} = 0.5-2.0$ $\mu\text{g/ml}$
Tobramicina	b) Hemodialis	3	- 24 h antes de la diálisis, inmediatamente antes y al finalizar la diálisis	$C_{max} = 6-10$ , $C_{min} = 0.5-2.0$ $\mu\text{g/ml}$
2. Aminoglucósidos con ampliación del intervalo				
Amikacina	Monitorear en la 2ª dosis.	1	- 8 h después de la infusión	$C_{ss} = 10-15$ $\mu\text{g/ml}$ , $C_{max} > 60$ $\mu\text{g/ml}$
Gentamicina			C <sub>min</sub> : No detectable	$C_{ss} = 3-5$ $\mu\text{g/ml}$ , $C_{max} > 18$ $\mu\text{g/ml}$
Netilmicina				$C_{max} = 18$ $\mu\text{g/ml}$
Tobramicina				$C_{max} = 18$ $\mu\text{g/ml}$
3. Vancomicina				
	Monitorear en la 3ª-4ª dosis.	1	- Previa a la administración de una dosis	$C_{min} = 5-10$ $\mu\text{g/ml}$
			Si fueran necesarias 2 muestras, extraer la 2ª muestra 3 h después del fin de la perfusión de esa misma dosis	
<b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS</b>				
Amitriptilina	7 días	1	- Administración cada 8 y 12 h. Previa a una dosis	$< 300$ $\mu\text{g/ml}$
Imipramina			- Administración cada 24 h. 10-14 h post-dosis	(medicamento + metabolitos)



MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA, CONDICIONES DE MUESTREO Y MARGENES TERAPÉUTICOS

Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>				
Ácido valproico	a) Perifusión IV b) Oral: 2-3 días	1	- 24-48 h post-infusión	50-120 µg/ml
Carbamazepina	2-4 semanas (1-2 semanas si es cambio de dosis)	1	- Previa a la administración de una dosis - Previa a la administración de una dosis	4-12 µg/ml (monoterapia) 4-8 µg/ml (politerapia)
Fenitoina	a) Terapia IV con dosis de choque inicial: 2-3 días b) Oral: 7-15 días	1	- Previa a la administración de una dosis	10-20 µg/ml (menor en hipalbuminemia)
Fenobarbital	Oral: 3-4 semanas		- Previa a la administración de una dosis - > 8 h post-dosis	15-40 µg/ml
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>				
Metrorexato		3	- 6, 12 y 24 h post-dosis (pacientes alto riesgo) - 24, 48 y 72 h post-dosis (pacientes normales)	$C_{24h} < 10^6 M$ $C_{48h} < 10^6 M$ $C_{72h} < 10^7 M$
<b>DIGOXINA</b>				
	a) Terapia con dosis de choque inicial Tras la 1ª dosis de mantenimiento b) Terapia sin dosis de choque Función renal normal: 8 días Insuficiencia renal: 22 días	1	- > 8 h post-dosis	0,8-2,0 µg/ml



MEDICAMENTOS MONITORIZADOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA. CONDICIONES DE MUESTREO Y MARGENES TERAPÉUTICOS					
Fármaco	Tiempo desde el inicio del tratamiento*	Número de muestras	Tiempo de muestreo**	Margen terapéutico	
<b>INMUNOSUPRESORES</b>					
Ciclosporina	2 días	1	- Previa a la dosis de la mañana	TRASPLANTE RENAL < 2 meses post-trasplante: 150-300 µg/ml > 2 meses post-trasplante: 100-200 µg/ml	TRASPLANTE MÉDULA ÓSEA 200-350 µg/ml
Tacrolimus	2 días	1	- Previa a la dosis de la mañana	TRASPLANTE RENAL < 1 mes post-trasplante: 8-20 µg/ml > 1 mes post-trasplante: 8-15 µg/ml	
<b>PARACETAMOL</b>					
	Intoxicaciones	1	- Como mínimo 4 h post-ingestión	$C_{min} < 150 \mu\text{g/ml}$ $C_{min} < 75 \mu\text{g/ml}$ $C_{min} < 40 \mu\text{g/ml}$	
<b>SALICILATOS</b>					
	4 días	1	- 2 h post-dosis	150-300 µg/ml	
<b>TEOFILINA</b>					
	a) Perfusión IV continua	1	- A partir de 16-24 h desde inicio	10-20 µg/ml	
	b) Vía oral 3 días	1	- Previa a la administración de una dosis	10-20 µg/ml	
	c) Vía oral liberación retardada 3 días	1	- 4-24 h post-administración	10-20 µg/ml	

\* Tiempo medio para alcanzar estado de equilibrio, desde el inicio del tratamiento o cambio en la dosificación.

\*\* Tiempo mínimo para alcanzar equilibrio de distribución. Las concentraciones se correlacionan con la respuesta clínica.

C<sub>max</sub> = Concentración máxima; C<sub>min</sub> = Concentración mínima.



Fármacos monitorizados. (9)

Grupo terapéutico	Fármaco	Margen terapéutico
<b>Agentes cardíacos</b>		
<b>Antiarrítmicos</b>	Lidocaína	1-6 µg/ml
	Procainamida	4-8 µg/ml
	Quinidina	1-4 µg/ml
	Disopiramida	2-5 µg/ml
	Flecainida	0,2-1 µg/ml
	Amiodarona	1-2,5 µg/ml
<b>Cardiotónicos</b>	Digoxina	0,8-2,2 µg/ml
<b>Antibióticos</b>		
<b>Aminoglucósidos</b>	Amicacina	3-5 µg/ml*
	Gentamicina	1-2 µg/ml*
	Netilmicina	1-2 µg/ml*
	Tobramicina	1-2 µg/ml*
	Vancomicina	5-10 µg/ml*
<b>Otros</b>	Cloranfenicol	10-25 µg/ml
<b>Antiepilépticos</b>		
	Acido Valproico	50-100 µg/ml
	Carbamazepina	4-10 µg/ml
	Etoxisimida	40-100 µg/ml
	Fenobarbital	15-40 µg/ml
	Fenitoína	10-20 µg/ml
<b>Broncodilatadores</b>	Teofilina	8-20 µg/ml
<b>Psicofármacos</b>		
<b>Antidepressivos</b>	Amitriptilina	120-250 ng/ml
	Imipramina	150-250 ng/ml
	Nortriptilina	50-150 ng/ml
<b>Neurolépticos</b>	Clorpromazina	50-300 ng/ml
	Haloperidol	3-15 ng/ml
<b>Otros</b>	Litio	0,4-1,4 meq/l
<b>Citotóxicos</b>	Metotrexato	□ 8 µmol/l**
<b>Inmunosupresores</b>	Ciclosporina	100-150 ng/l***
	Tacrolimus	10-20 ng/ml****

\*Concentraciones mínimas  
 \*\*\*Terapia de mantenimiento

\*\*Tras 24 horas  
 \*\*\*\*El primer mes post-trasplante

**BIBLIOGRAFÍA.**

- 1) Obtenido en Internet el día 6 de Octubre del 2006. [www.facmed.unnam.mx/deptos/salud/polifa~1.htm](http://www.facmed.unnam.mx/deptos/salud/polifa~1.htm).
- 2) REGUERA E., A.; “Estado actual del manejo preoperatorio del paciente geriátrico”, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.
- 3) KATZUNG G., B.; “Farmacología básica y clínica”, Ed. El Manual Moderno, México, DF. 2002. pp. 997,998,999
- 4) Obtenido en Internet el día 10 de Noviembre del 2006. [www.Drscope.com/pac/mg-2/7mg2t7\\_p41.htm](http://www.Drscope.com/pac/mg-2/7mg2t7_p41.htm).
- 5) Obtenido en Internet el día 24 de Noviembre del 2006 [http://bvs.sld.cu/revista/far/vol33\\_3\\_99/far11399.htm](http://bvs.sld.cu/revista/far/vol33_3_99/far11399.htm)
- 6) FLORES, JESUS; “Farmacología humana”, Ed. Masson, 4<sup>a</sup> ed., Barcelona, España 2004. PP 115-158
- 7) HERRERIA G., M. J.; “Tratado de hepatología”, vol. II, Ed. Universidad de Sevilla, Sevilla, España 1996. pp. 843
- 8) Obtenido en Internet el día 14 de Diciembre del 2006. [www.uam./departamentos/medicina/farmacologia/especifica/formacióncontinuada](http://www.uam./departamentos/medicina/farmacologia/especifica/formacioncontinuada).
- 9) Obtenido en Internet el día 7 de enero del 2006. Farmacocinética Clínica [http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/tomo1\\_cap2-12.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/tomo1_cap2-12.pdf).
- 10) DOMENECH B., J; “Biofarmacia y farmacocinética”, vol I, Ed. Síntesis S.A. Madrid España 2001. pp. 355-388
- 11) FIGUEROA H., J. L.; “Glosario farmacológico”, Ed. Limusa S.A. de C.V. 2<sup>a</sup> ed. México, DF. 1999. pp. 273
- 12) RITSCHER; W. A.; “Handbook of basic pharmacokinetic” Ed. Hamilton Press 3<sup>a</sup> ed. USA. 1986. pp 370-373, 413
- 13) PLACENCIA MANUELA; “Manual de prácticas tuteladas en oficina de farmacia”, Ed. Complutense, Madrid, España 2002. pp. 5-24
- 14) BONAL DE FARGÁS, J. y CASTRO C., I.; “Manual de formación para farmacéuticos clínicos” Ed. Ediciones Díaz Santos S. A. Madrid, España. 1989. pp. 20-25
- 15) STEVENS, A. y LOWE J.; “Histología Humana”, Ed. Harcourt Brace, Madrid, España, 1999. pp. 276
- 16) HERRERA CARRANZA, J.; “Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica”, Ed. Elsevier España S.A., Madrid, España, 2003. pp. 143-173
- 17) BIRKETT, D.J. “Farmacocinética Fácil” Ed. Mc Graw-Hill, Madrid, España. 2005 pp. 9,10, 18





- 18) TESIS: ESCALANTE ALVARES, CARLOS; “Desnutrición en pacientes Adultos hospitalizados por la posible interacción fármaco-nutriente”, Universidad Autónoma de México, 2004. pp. 5-10
- 19) Obtenido en Internet el día 10 de Febrero del 2007. [www.entorno.medico.org/medicos/especialidades/pediatrica/acta/archivo/1999/no5vol20.html](http://www.entorno.medico.org/medicos/especialidades/pediatrica/acta/archivo/1999/no5vol20.html)
- 20) P. LORENZO, A. MORENO, LEZA JC.; “Farmacología Básica y Clínica” Ed. Panamericana, Madrid, España, 2005. pp. 1017-1171
- 21) Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas; Ed. Salvat, 13ª ed, México, D.F. 1997
- 22) Obtenido en Internet el día 24 de noviembre del 2006. [www.fac.org.ar/index.htm](http://www.fac.org.ar/index.htm)
- 23) GENNARO R, A.; “Remington Farmacia”, vol I, Ed. Medica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2003. pp.1244, 1245, 1285, 1286, 1287
- 24) Diccionario médico; Ed Marban libros, Madrid, España, 2005
- 25) Obtenido en Internet el día el 24 de Noviembre de 2007. [www.fac.org.ar/ccvc/llave/c172/campos.php](http://www.fac.org.ar/ccvc/llave/c172/campos.php)
- 26) Obtenido en Internet el día 20 de Enero del 2007. [www.bago.com/Bsgo/Arg/Biblio/farmaweb208.htm](http://www.bago.com/Bsgo/Arg/Biblio/farmaweb208.htm)
- 27) BOWMAN, W. C. y RAND, M. J.; “Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas”, Ed. Interamericana S.A. de C.V. México, DF. 1985 pp. 43.28, 43.29
- 28) Obtenido en Internet el día 26 de Enero del 2007. [www.tmc.edu/thi/anato\\_sp.html](http://www.tmc.edu/thi/anato_sp.html)
- 29) Obtenido en Internet el día 28 de Enero del 2007. [http://anatomia.trip.com/diagrama\\_higado\\_cara\\_inf\\_post\\_jpg8imagean](http://anatomia.trip.com/diagrama_higado_cara_inf_post_jpg8imagean)
- 30) Obtenido en Internet el día 31 de Enero de 2007. <http://html.rincondelvago.com/files/9/7/3/000299731.png>
- 31) Obtenido en Internet el día 4 de Febrero del 2007. [www.disaster-info.net/desplazados/documentos/ops/pautas2004/6anexo4.htm](http://www.disaster-info.net/desplazados/documentos/ops/pautas2004/6anexo4.htm)
- 32) Obtenido en Internet el día 5 de Febrero del 2007. [www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000404.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000404.htm)
- 33) Obtenido en Internet el día 3 de Febrero del 2007. [www.edufuturo.com/educacion.php?c=1603](http://www.edufuturo.com/educacion.php?c=1603)
- 34) BAÑOS, D. J. y FARRE, A. M.; “Principios de Farmacología Clínica”, Ed. Masson, S.A., Madrid, España, 2002. pp. 125, 147
- 35) Obtenido en Internet el día 12 de Abril del 2007 [www.renal.org.ar/revista/Vol23/3/23\\_3\\_103.htm](http://www.renal.org.ar/revista/Vol23/3/23_3_103.htm)