

# **SERIE MEDICAMENTOS ESENCIALES Y TECNOLOGIA**

## **5.15**

### **Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Farmacocinética Clínica**

Elaborado por:  
**Guillermo González Marín**  
Profesor de Farmacia Clínica  
Facultad de Química  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Santiago, Chile

**1997**

**Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE)  
División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP)  
Organización Panamericana de la Salud  
Organización Mundial de la Salud**

## CONTENIDO

---

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. DEFINICIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>3. BENEFICIOS DE LA IMPLANTACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA..</b>	<b>3</b>
<b>4. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS A MONITOREAR .....</b>	<b>4</b>
4.1 EL EFECTO FARMACOLÓGICO DEBE CORRELACIONARSE CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS ...	4
4.2 FÁRMACOS CON RANGO TERAPÉUTICO ESTRECHO .....	5
4.3 CUANDO NO EXISTE UNA CORRELACIÓN ENTRE LA DOSIS Y EL EFECTO FARMACOLÓGICO.....	5
4.4 EXISTE DIFICULTAD PARA VALORAR CLÍNICAMENTE LA EFICIENCIA.....	5
4.5 EL EFECTO FARMACOLÓGICO ES DIFÍCIL DE MEDIR .....	5
4.6 MEDICAMENTOS QUE EXHIBEN UNA CINÉTICA DEPENDIENTE DE LA DOSIS ADMINISTRATIVA.....	5
<b>5. MARGEN TERAPÉUTICO.....</b>	<b>6</b>
<b>6. OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
6.1 MISIÓN .....	7
6.2 PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LOS SERVICIOS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA (20).....	7
<b>7. COSTO-EFECTIVIDAD DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA .....</b>	<b>9</b>
<b>8. IMPLANTACIÓN DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN UN HOSPITAL .....</b>	<b>13</b>
8.1 REQUISITOS PRELIMINARES .....	13
8.2 REQUERIMIENTOS.....	15
8.3 POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS DE FUNCIONAMIENTO.....	15
8.4 PERSONAL.....	18
8.5 EDUCACIÓN Y ENTRENAMIENTO DE LOS FARMACÉUTICOS .....	19
8.6 RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE.....	19
8.7 EQUIPAMIENTO.....	23
8.8 APOYO COMPUTACIONAL PARA EL SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA .....	24
8.9 CONTROL DE CALIDAD: .....	26

## **CONTENIDO (CONT)**

**PAGINA**

<b>9. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES .....</b>	<b>26</b>
<b>10.UTILIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA .....</b>	<b>27</b>
10.1 ELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO: .....	29
10.2 CÁLCULO DE LA DOSIS DE CARGA: .....	31
10.3 CÁLCULO DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO .....	33
<b>11. PROCEDIMIENTOS PARA EL USO DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS .....</b>	<b>35</b>
11.1 EVALUACIÓN DE UN RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN NUEVO .....	36
11.2 EVALUACIÓN DE UNA TERAPIA DE MEDICAMENTOS YA ESTABLECIDA.....	39
11.3 AJUSTE DE LA DOSIS DE UN MEDICAMENTO EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL.....	41
<b>12. EVALUACIÓN DE LAS ACTIVIDADES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>13. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO A: ECUACIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA INTERPRETAR CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS</b>	
<b>ANEXO B: FICHA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS</b>	
<b>ANEXO C: PERFIL DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA</b>	

## 1. INTRODUCCION

---

Los servicios de Farmacocinética Clínica se desarrollaron en los hospitales de Estados Unidos por la década de los años sesenta, como consecuencia del auge de la biofarmacia y farmacocinética en los centros universitarios. La palabra farmacocinética describe el destino de un fármaco en el organismo, desde que éste ingresa al torrente circulatorio hasta que se elimina. Kruger- Theimer (1) en Estados Unidos fue el primer investigador en aplicar la teoría de la farmacocinética al ambiente clínico. Las teorías de este investigador fueron modificadas posteriormente por los trabajos de Wagner y Riegelman (2) y Levy (3) correlacionó las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el organismo con el efecto farmacológico de ellos. Sin embargo, no fue hasta la década de los años setenta, en que se inició la práctica rutinaria de la farmacocinética en los hospitales. Entre los años sesenta y setenta, no existían las técnicas analíticas precisas y reproducibles que tenemos actualmente. Por este motivo, se retardó la aplicación de la farmacocinética a la práctica clínica. Otro factor que influyó en la implantación de estos servicios, fue el deficiente conocimiento que se tenía de las correlaciones entre las concentraciones sanguíneas y la efectividad clínica de los medicamentos.

A partir de 1970 se produce un auge en el desarrollo de la farmacocinética en Estados Unidos. Comienzan a publicarse trabajos que muestran el efecto de las enfermedades sobre la cinética de los medicamentos en el organismo humano. Ya en esa época comienza a definirse con mayor precisión las correlaciones de efectividad/toxicidad con las concentraciones plasmáticas de varios medicamentos. Los avances en las metodologías analítica, cromatografía líquida de alta resolución, radioinmunoensayo, cromatografía gaseosa, etc., se tradujeron en métodos más precisos, sensibles y reproducibles que permitieron definir los modelos farmacocinéticos con mayor precisión. Esto permitió llevar a cabo estudios poblacionales de muchos medicamentos, los que demostraron la gran variabilidad que se observa en la absorción, distribución y excreción, cuando una dosis única establecida se administra a varios sujetos. Este concepto de variabilidad fue reconocido por Dettli (4) quien llegó a establecer que para ciertos medicamentos, la única manera de alcanzar una dosis segura y efectiva en un paciente determinado, era a través de la medición de las concentraciones plasmáticas. También dejó establecido que la implantación de laboratorios apropiados para este propósito, era un problema primordial que debía resolverse en el corto plazo. De aquí, surgieron los primeros servicios de farmacocinética clínica en los hospitales de Estados Unidos.

## 2. DEFINICIÓN

---

Un servicio de farmacocinética clínica se define como la aplicación de los principios de la farmacocinética para obtener el mejor régimen terapéutico para un paciente determinado. En forma más simple, se puede decir que los servicios de farmacocinética clínica, sugieren al médico un régimen de dosificación más seguro y efectivo, basado en la interpretación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, más bien que en decisiones empíricas, como se efectúa habitualmente sólo a través del peso corporal y la altura (5).

## 3. BENEFICIOS DE LA IMPLANTACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

---

La experiencia indica que estos servicios, una vez implantados en los hospitales, ayudan al cuidado del paciente, asegurándole una terapia más efectiva y con menos riesgos de presentar reacciones adversas, además de reducir los costos, acortando los días de estancia del paciente en el hospital. Existen en la literatura innumerables trabajos que demuestran los beneficios que estos servicios de farmacocinética clínica traen al paciente, al hospital y al profesional que los usa. Cabana (6), ha enfatizado la importancia de la aplicación de la farmacocinética clínica en la medicina, y Zografi (7), la importancia de la enseñanza de la farmacocinética en las universidades. Bootman et al (8) documentaron los beneficios terapéuticos ofrecidos al paciente a través de la individualización de la terapia con gentamicina aplicando los principios farmacocinéticos. Koch-Wesser (9) efectúa una revisión de los principios farmacocinéticos usados en la monitorización de la terapia de medicamentos. Enfatiza en su publicación, que la “dosis habitual” de la mayoría de los medicamentos puede producir poco efecto en algunos pacientes, en otros puede desarrollar efectos adversos serios, y sólo en una pequeña proporción de enfermos se puede lograr el efecto terapéutico deseado. Más aún, el uso de dosis estandarizadas que producen efectos subterapéuticos, se puede interpretar como un tratamiento inefectivo que muchas veces conlleva a la suspensión del tratamiento y al cambio del medicamento. Por este motivo, afirma Koch-Wesser, la terapia con medicamentos potentes es más segura y efectiva si se individualiza la dosis para cada paciente en particular. Esta individualización puede efectuarse más efectivamente a través de la medición de las concentraciones séricas de los fármacos. Estos mismos conceptos han sido profundizados por otros investigadores. Dollery (10) establece que los medicamentos que poseen un índice terapéutico estrecho, se pueden dosificar en forma más segura si se miden las concentraciones séricas en vez del efecto clínico del medicamento, un ejemplo que puede servir para aclarar este concepto es el uso de los digitálicos. Se ha demostrado que la intoxicación digitálica se desarrolla en el 20-30% de los pacientes que reciben estos medicamentos (11, 12).

Los síntomas que produce la intoxicación en la mayoría de los casos son indefinidos, o bien pueden simular otros trastornos: alteraciones gastrointestinales, alteraciones visuales y del electrocardiograma, arritmias, etc. En los ancianos, esta sintomatología no se produce o pasa desapercibida. Por estos motivos, una medición de la concentración sérica del digitálico en estos pacientes puede ser clave para el diagnóstico de la intoxicación digitálica (9,13,14). Se ha demostrado también que la determinación de las concentraciones séricas ha sido útil para predecir la nefrotoxicidad inducida por gentamicina (15-16). El efecto broncodilatador de la teofilina se ha alcanzado más efectivamente, individualizando la dosis a través de las concentraciones plasmáticas séricas (9,17).

Se puede concluir, que el uso apropiado de la farmacocinética clínica puede mejorar la condición general del paciente, alcanzando concentraciones plasmáticas más efectivas, seguras y que disminuye la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos dependientes de la dosis. Además, que se minimizan las alteraciones en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos que muchas veces alteran la respuesta del fármaco en los pacientes.

Cuando se usan apropiadamente, los principios de farmacocinética clínica pueden ser extremadamente útiles en la práctica clínica, sin embargo, se debe también conocer sus limitaciones. La utilización de las concentraciones séricas es sólo un medio para alcanzar la meta u objetivo terapéutico. Por tal motivo, el uso de ellas debe acompañarse de un diagnóstico apropiado del paciente y todo valor entregado por el laboratorio debe cotejarse con las condiciones clínicas de éste para evitar errores que podrían tener graves consecuencias para el paciente.

## **4. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS A MONITOREAR**

---

No todos los fármacos utilizados en el tratamiento de las patologías, necesitan ser monitoreados. Existen criterios bien definidos para incluir aquellos medicamentos que realmente lo necesitan, entre ellos se citan los siguientes:

### **4.1 EL EFECTO FARMACOLÓGICO DEBE CORRELACIONARSE CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS**

Un principio básico para aplicar la farmacocinética al cuidado del paciente, es que las concentraciones séricas del medicamento se correlacionen directamente con el efecto o toxicidad del fármaco y que los márgenes efectivos o tóxicos de éste, deben conocerse. Si este principio no se cumple, la medición de las concentraciones séricas no tiene ningún significado clínico.

## **4.2 FÁRMACOS CON RANGO TERAPÉUTICO ESTRECHO**

En los fármacos en los cuales la concentración sérica efectiva y la toxicidad se encuentran cercanas, es frecuente que la dosis “habitual” pueda producir intoxicaciones o efectos adversos que podrían poner en peligro la vida del paciente, o bien, llevar a suspender la terapia, especialmente en aquellos pacientes en la que está alterada la eliminación, tal como se ha demostrado para la teofilina en pacientes con insuficiencia cardíaca (18) y hepática (19).

## **4.3 CUANDO NO EXISTE UNA CORRELACIÓN ENTRE LA DOSIS Y EL EFECTO FARMACOLÓGICO**

La gran variabilidad que se observa en las concentraciones séricas de algunos medicamentos cuando se administran las dosis habituales, se refleja en la respuesta terapéutica. La gran mayoría de los pacientes responde en forma diferente a estas dosis recomendadas por el fabricante.

## **4.4 EXISTE DIFICULTAD PARA VALORAR CLÍNICAMENTE LA EFICIENCIA**

En aquellos casos que no se puede medir directamente el efecto clínico de los medicamentos, como por ejemplo en la profilaxis de la crisis convulsivas de los anti-epilépticos, es más útil ajustar la dosis midiendo la concentración sérica de ellos.

## **4.5 EL EFECTO FARMACOLÓGICO ES DIFÍCIL DE MEDIR**

Cuando el efecto farmacológico o terapéutico de un medicamento no se puede medir fácilmente, es mejor dosificar el medicamento en el paciente midiendo el efecto clínico en vez de las concentraciones plasmáticas, (ej. la presión arterial para un fármaco anti-hipertensivo o la glicemia en el caso de medicamentos hipoglicemiantes orales).

## **4.6 MEDICAMENTOS QUE EXHIBEN UNA CINÉTICA DEPENDIENTE DE LA DOSIS ADMINISTRATIVA**

Aquellos medicamentos que no siguen una cinética lineal o de primer orden en las cuales es imposible predecir la concentración plasmática generada por una dosis determinada, la monitorización por concentraciones plasmáticas es de gran valor para ajustar la posología. (Ej. la fenitoína).

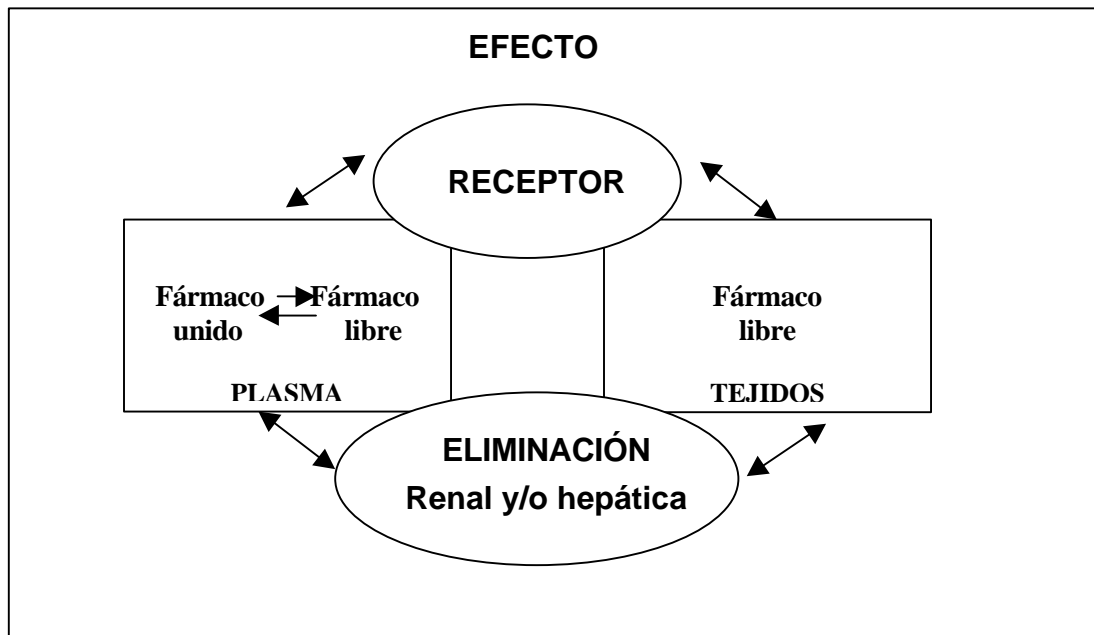
Otros factores que deben tomarse en cuenta para que el programa de monitorización tenga éxito son los siguientes:

- Se debe contar con métodos analíticos sensibles, específicos, reproducibles y de costo razonable para la determinación analítica del fármaco
- El laboratorio debe ser capaz de informar en forma rápida los resultados para poder tomar la acción apropiada en el paciente. Idealmente, éste debería ser capaz de entregar un informe antes de la administración de la próxima dosis al paciente.
- El médico y el profesional responsable del servicio de farmacocinética clínica, deben conocer las ventajas y las limitaciones del monitoreo de los medicamentos, así como saber interpretar los valores de las concentraciones séricas con el fin de ajustar la dosis del medicamento correctamente. Estos mismos profesionales deben manejar los conocimientos adecuados de los principales parámetros farmacocinéticos como rango terapéutico, vida media de eliminación, aclaramiento plasmático y volumen de distribución. Es importante que también conozcan la influencia de las diversas patologías sobre estos parámetros.

## 5. MARGEN TERAPÉUTICO

Todos los medicamentos tienen un margen terapéutico, algunos muy estrechos (digoxina), y otros muy amplios (penicilina), en el cual, bajo él, la probabilidad de tener un efecto farmacológico es baja, y sobre él, existe una gran probabilidad de producir un efecto adverso o tóxico. Si se examina la Figura 1, se puede observar que la información más útil para el clínico es la cantidad de fármaco que alcanza el sitio específico de acción y la cantidad de fármaco que se distribuye en los compartimentos tisulares.

**Figura 1 - Esquema que muestra la relación dinámica entre el fármaco y el efecto farmacológico**





Sin embargo, en la práctica, la única información fácilmente disponible es la concentración del fármaco en el suero. Una vez que el fármaco alcanza sus concentraciones al estado de equilibrio (aproximadamente entre 5-7 semivida de eliminación), éstas reflejarán indirectamente, las concentraciones en el sitio de acción. En la práctica clínica no es posible conocer la curva dosis-respuesta para cada paciente que da el margen terapéutico, por esta razón deben utilizarse valores estadísticos de una población, cuyos promedios de concentración máximo y mínimo que se relacionan con la efectividad-toxicidad, servirán para efectuar las primeras aproximaciones del régimen de dosificación.

En resumen, la práctica diaria de la monitorización terapéutica, usa los principios de la farmacocinética combinada con la medición de las concentraciones plasmáticas para monitorear la eficacia y seguridad de un amplio número de medicamentos que se utilizan comúnmente en clínica, tales como aminoglicósidos, anti-epilépticos, broncodilatadores, glucósidos cardíacos, anti-arrítmicos y otros.

## **6. OBJETIVOS**

---

Los servicios de farmacocinética clínica deben cumplir con los siguientes objetivos:

- Servir de apoyo al diagnóstico de una patología sobre dosificación o intoxicación voluntaria o accidental, inducida por medicamentos (ej. una intoxicación digitálica)
- Determinar la dosis de carga y de mantenimiento en pacientes que lo requieran (ej. medicamentos con vida medias prolongadas)
- Ajustar la dosis en pacientes con patologías renales o hepáticas (ej. gentamicina, que se elimina prácticamente por vía renal).

### **6.1 MISIÓN**

La misión del servicio de farmacocinética clínica es “mejorar la calidad del tratamiento medicamentoso” como parte de la calidad de la atención hospitalaria al paciente.

### **6.2 PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LOS SERVICIOS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA (20)**

El o los farmacéuticos involucrados en la aplicación de la farmacocinética clínica al manejo de la terapia farmacológica del paciente, tienen como misión:

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

A medida que se conocen más las características farmacocinéticas de los medicamentos y se establecen sus concentraciones séricas, aumenta la responsabilidad del farmacéutico para involucrarse más activamente en el manejo terapéutico del paciente.

## 7. COSTO-EFECTIVIDAD DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

---

La justificación de nuevos programas es una responsabilidad del jefe del servicio de farmacia. La estrategia más utilizada para cumplir con este fin, es el análisis costo-beneficio que lleva implícito el instaurar un nuevo servicio en el hospital. Este, es un instrumento que sirve para efectuar decisiones analíticas que relacionan los beneficios que dan los servicios para el cuidado del paciente, y los costos económicos que conlleva entregar estos servicios. En otras palabras, el análisis costo-beneficio es un método de expresar los beneficios y los costos del programa en un común denominador: un valor económico.

El monitoreo de las concentraciones séricas es un servicio relativamente nuevo en el medio latinoamericano y significa un costo adicional para el hospital. El costo de la atención médica en los países en vías de desarrollo se ha incrementado en los últimos años, como ha sucedido con otros procedimientos y tecnologías médicas. Por lo tanto, es de mucha importancia evaluar e investigar el costo-efectividad que significa implantar un servicio de esta naturaleza en el hospital o centro asistencial. Si se define el objetivo del monitoreo de los fármacos como un mejoramiento de la calidad del tratamiento con medicamentos, éste debería ser entonces la meta para investigar la efectividad versus el costo-beneficio.

La eficacia, la efectividad, el costo-efectividad y el costo-beneficio son términos relacionados que se confunden frecuentemente. La diferencia entre eficacia y efectividad por un lado, y de costo-efectividad o costo-beneficio por el otro, es el hecho de que en los dos últimos términos se refieren no solamente al rendimiento del procedimiento, sino también a los costos. Existe, sin embargo, otra característica que diferencia efectividad, costo-efectividad y costo-beneficio de eficacia y se refiere a la forma que ellos se evalúan. Mientras la eficacia de un procedimiento clínico se mide bajo condiciones experimentales, la efectividad (y por lo tanto también el costo-beneficio, o costo-efectividad) deben evaluarse durante la aplicación del procedimiento en la práctica general (21). Esta es una de las razones de porqué los estudios controlados prospectivos de análisis costo-beneficio son difíciles de llevar a cabo.

En la tabla 1 se resume los principales beneficios que se pueden esperar de la aplicación de la monitorización de los medicamentos por concentraciones séricas que se deben considerar cuando se intenta evaluar la relación costo-beneficio.

**Tabla 1 - Efectos benéficos de la monitorización de fármacos (21)**

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

Los beneficios pueden ser directos o indirectos. Entre los primeros se pueden citar el mejoramiento de la sobrevida del paciente. Un ejemplo sería el caso de un paciente que está en tratamiento con un antibiótico por una bacteremia por gram negativos, o un paciente que sufre de arritmias malignas en tratamiento con un medicamento anti-arrítmico. El uso de la monitorización por concentraciones séricas puede acortar la duración del tratamiento (paciente con antibiótico), o puede mejorar la sintomatología del paciente (paciente con anti-arrítmico). Estos procedimientos pueden reducir los costos debido a la disminución de las reacciones adversas o a un control insuficiente. Estos parámetros deberían teóricamente expresarse en dinero ahorrado para obtener el costo-beneficio directo.

Los efectos indirectos son más difíciles de evaluar. Se puede esperar que la implantación de los servicios de farmacocinética clínica redundará en un mejoramiento de los hábitos de prescripción de los médicos. En el paciente, una educación con relación a su terapia mejorará la adhesión al tratamiento con medicamentos, y si la información entregada y los datos del paciente son cuidadosamente obtenidos, se podrá formar una base de datos que sirva para conformar los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

Los servicios de farmacocinética clínica tienen también un costo para el paciente y para el hospital. Éstos pueden dividirse en directos e indirectos. Entre los primeros están el costo de la metodología analítica y los del servicio mismo (personal, insumos, etc.). Entre los segundos, los costos que significa obtener la muestra sanguínea y los datos clínicos del paciente.

Otros aspectos a considerar serían el aumento en los costos del tratamiento por reacciones adversas al medicamento que se está monitoreando, y el incremento en el período del tratamiento. En referencia a este último punto, hay que aclarar que la implantación de un servicio de este tipo, podría, teóricamente, aumentar la frecuencia de reacciones adversas debido a una mala práctica en la toma de la muestra y de los datos clínicos, que llevarían a sobredosificar al paciente por los valores “sub-terapéuticos obtenidos” (21).

Sin embargo, existen evidencias para muchos medicamentos de que el uso de la medición de las concentraciones séricas rutinarias, está asociado a un mejoramiento en la respuesta terapéutica. Gram et al (22) demostraron en un estudio randomizado, cruzado y a doble ciego, en pacientes con ataques epilépticos, que ajustando la dosis de ácido valproico de modo de alcanzar concentraciones séricas promedios de 43.3 µg/mL, se controlaba mejor la frecuencia de las convulsiones que cuando se obtenían valores más bajos. Estudios similares se han encontrado con la teofilina (23, 24) y los antidepresivos tricíclicos (25).

Se sabe también, que el uso de las dosis habituales, aún en poblaciones homogéneas, resultará en una gran diferencia en las concentraciones plasmáticas entre los pacientes que reciben el medicamento. Estas diferencias se explican por la gran variabilidad inter-individual en la farmacocinética. Moore, et al (26) en un estudio de 100 pacientes, en el cual administró tobramicina de acuerdo a un esquema de dosificación, y en el cual se tomaba en cuenta el peso del paciente y la función renal para tratar neumonías por gram negativos, demostraron que las dosis calculadas para cada paciente dieron mejores resultados cuando la concentración promedio alcanzó valores de 5-7 mg/L. Sin embargo, sólo el 50% de los pacientes alcanzó este rango.

Cuando las concentraciones plasmáticas de medicamentos se usan sin la interpretación de un experto en farmacocinética, la monitorización por este método es a menudo inefectiva. Froscher, et al (27) llevaron a cabo un estudio con diseño randomizado en pacientes epilépticos, los cuales fueron divididos en dos grupos. En uno de ellos, los resultados obtenidos de la medición de la concentración sérica del antiepiléptico, se entregaron al médico tratante, mientras que al otro grupo, se les prescribió el medicamento sin esta información. Se demostró que el uso de la monitorización de medicamentos fue inefectivo, ya que no hubo diferencias significativas entre el grupo en el cual se entregó el informe al médico y aquel que no se le entregó. La inefectividad del monitoreo de medicamentos cuando se usa sin una apropiada interpretación por un especialista en farmacocinética clínica, o sea, un profesional experto en el tema, ha sido demostrada por varios estudios (28, 29, 30, 31). En ellos se observó que una gran proporción de las muestras de sangre se tomaron incorrectamente, y de aquellas que se tomaron de acuerdo a las normas, el 50% fueron interpretadas incorrectamente y llevaron a una acción inapropiada en el paciente.

A diferencia de lo planteado anteriormente, existen también estudios que demuestran que cuando los resultados de las concentraciones plasmáticas son interpretados por profesionales expertos, la monitorización de medicamentos por concentraciones séricas aumenta el número de pacientes que alcanzan los rangos terapéuticos deseados. Burton, et al (32), demostraron en un estudio prospectivo controlado, que usando los valores de las concentraciones séricas junto con métodos estadístico bayesianos, se alcanzaron en forma más efectiva las concentraciones séricas de gentamicina deseadas, ya que sólo el 15% de los pacientes estuvieron fuera de él. Otros estudios demostraron resultados similares con medicamentos como teofilina (23), lidocaína (33), anti-convulsivos (29), y digoxina (34).

Se pueden sacar dos conclusiones en relación al costo-beneficio de la monitorización de los medicamentos con base a las evidencias anteriores: Primero, la medición de las concentraciones séricas de los fármacos sin un servicio de farmacocinética clínica, generalmente no es costo-efectivo, y en segundo lugar, para algunos medicamentos, hay una evidencia indirecta que los resultados de la monitorización de medicamentos si son interpretados por expertos, es efectiva en mejorar la calidad de los tratamientos con medicamentos para aquellos fármacos en los cuales se ha demostrado una correlación concentración-efecto.

## 8. IMPLANTACIÓN DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN UN HOSPITAL

---

### 8.1 REQUISITOS PRELIMINARES

Antes de pensar en la implantación de un servicio de farmacocinética clínica, otros servicios clínicos fundamentales deben estar ya funcionando en el servicio de farmacia del hospital. Entre éstos:

#### 8.1.1 *Un Comité de Farmacia y Terapéutica Operativo*<sup>1</sup>

El Comité de Farmacia y Terapéutica es un componente fundamental para el buen funcionamiento del servicio de farmacia del hospital. Es importante que este Comité se encuentre operativo en la institución donde se intenta implementar los servicios de farmacocinética clínica. El jefe de la farmacia y los farmacéuticos involucrados en el servicio de farmacocinética clínica, deberán conocer a fondo los roles y el funcionamiento que le competen a este Comité en el ámbito del hospital. El Comité de Farmacia y Terapéutica sirve como grupo asesor al equipo médico y es el puente de comunicación entre el servicio de farmacia y los otros servicios del hospital. Su misión es recomendar políticas al cuerpo médico y a la administración del hospital sobre el buen uso de los medicamentos y de todas aquellas otras materias relacionadas con éstos.

Es en este Comité donde deben discutirse y analizarse qué medicamentos serán monitorizados a través de la medición de niveles séricos y en qué pacientes. Es importante tener presente que cada medición que se haga al paciente representa un costo, y si el servicio no es efectivo y no se traduce en una acción concreta, sólo va a representar un mayor gasto para el hospital. Por tal motivo, deben definirse las políticas de funcionamiento de este servicio en una instancia en que estén representados todos los servicios clínicos del hospital.

---

<sup>1</sup> Más información sobre este tema en: N. Girón y M. Bittner; 5.1. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Selección y Formulario de Medicamentos, Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. OPS, Octubre 1997.

### **8.1.2 Un sistema de distribución de medicamentos por dosis unitaria (dependiendo de los recursos del hospital)<sup>2</sup>**

Entre las responsabilidades principales del servicio de farmacia está la distribución de los medicamentos al paciente hospitalizado y ambulatorio. Para asegurar que los pacientes reciban el medicamento correcto y a tiempos apropiados, el farmacéutico debe hacerse responsable de la distribución y el control de todos los medicamentos usados en el hospital.

Una de las causas más comunes de la falla de la terapia con medicamentos, son los errores de la medicación que se pueden producir por un mal sistema de distribución por parte de la farmacia del hospital. Si éste no cuenta con un sistema confiable de distribución de medicamentos, no se debe intentar racionalizar el régimen terapéutico a un paciente determinado, ya que los sistemas tradicionales de distribución de medicamentos causan errores de administración, o bien llevan a una falta de cumplimiento por parte del paciente. Si el hospital cuenta con un sistema de distribución por dosis unitaria (que sería el ideal), el servicio de farmacocinética clínica contará con el perfil terapéutico del paciente que servirá para confirmar la administración del fármaco. Por lo tanto podrá asegurarse de que las acciones sugeridas por él, se están cumpliendo en el paciente (ej, un cambio de dosis, un cambio de intervalo, o suspensión del tratamiento).

### **8.1.3 Un Centro de Información de Medicamentos<sup>3</sup>**

La gran cantidad de información que deben manejar actualmente los profesionales de la salud, amerita que ésta se centralice, generalmente como un servicio anexo al servicio de farmacia. No se puede pretender implementar un servicio de farmacocinética clínica, si el hospital no cuenta con un Centro de Información de Medicamentos donde se encuentre la información mínima que necesitan los profesionales de la salud. Este Centro de Información debe contar con un mínimo de suscripciones a revistas especializadas. El servicio de farmacocinética clínica debe trabajar en estrecha colaboración con el Centro de Información de Medicamentos

---

<sup>2</sup> Más información sobre este tema en: N. Girón y R. D'Alessio; 5.3. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. OPS. Octubre 1997.

<sup>3</sup> Más información sobre este tema en: N. Girón, R. D'Alessio; U. Busto; 5.4. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos. Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. OPS. Octubre 1997.



## **8.2 REQUERIMIENTOS**

Una vez tomada la decisión de implantar un servicio de farmacocinética clínica en el hospital, se deberán estudiar las estrategias para su funcionamiento. Esto implica definir las políticas y procedimientos, el espacio físico donde se ubicará el centro, los recursos humanos o personal que se hará responsable del servicio, su financiamiento y su equipamiento, la identificación de otros departamentos o instituciones que pueden colaborar (universidades, instituciones privadas, departamento de análisis clínico), y finalmente, las políticas y procedimientos de este servicio.

En la planificación de un servicio de farmacocinética clínica, lo primero que debe considerarse y decidir es si el servicio de farmacocinética clínica contará con un laboratorio de análisis propio, en el cual se harán mediciones de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos para efectuar los informes necesarios y realizar los cambios de la terapia de acuerdo a los resultados. La decisión puede referirse solo a la implantación del servicio, en el cual se aprovecharán los equipos ya instalados en el departamento de análisis clínico del hospital, donde se harán cargo de efectuar las mediciones de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

La decisión de tomar una u otra opción, dependerá de varios factores: 1) del tipo de pruebas o test que habitualmente se efectúan en el hospital en el o los departamentos de análisis clínico. Por ejemplo, si existe un laboratorio de inmunología o medicina nuclear que utilizan radioinmunoensayo, se podría aprovechar este laboratorio para que se efectúen las mediciones de las concentraciones séricas de digoxina, digitoxina o aminoglicósidos. El departamento de bioquímica clínica se encuentra en la mayoría de los hospitales de mediana a alta complejidad. En estos laboratorios se puede contar con instrumentos, como espectrofotómetros con detectores UV y cromatógrafos líquidos o de gas, que servirán para efectuar la mayoría de las mediciones de fármacos en sangre.

Cuando se cuenta con pocos recursos, como es el caso de la mayoría de los hospitales de Latinoamérica, deben utilizarse al máximo los recursos humanos y materiales de las instituciones. Por lo tanto, es aconsejable que el servicio de farmacocinética clínica se coordine con los otros laboratorios clínicos del hospital, para que éstos efectúen la medición de las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Ahora, si el hospital o la institución cuenta con recursos suficientes, podrá instalar en el servicio el instrumental necesario para efectuar ellos mismos los análisis de fármacos.

## **8.3 POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS DE FUNCIONAMIENTO**

Para asegurar el éxito y minimizar los errores, el servicio de farmacia debe definir las políticas y procedimientos de funcionamiento a través de un documento escrito para los servicios de

farmacocinética clínica. Estas políticas y procedimientos deberán ser aprobadas por el Comité de Farmacia y Terapéutica y refrendadas por el Director del hospital.

Este documento debería incluir los siguientes puntos:

a) *Los requerimientos de personal que se hará cargo de este servicio*

Estos están referidos especialmente al farmacéutico que hará las recomendaciones adecuadas para la dosificación de los fármacos en el paciente. Al respecto se deberá enfatizar que solamente aquellos farmacéuticos con entrenamiento en farmacocinética y que demuestren competencia, podrán hacer las recomendaciones para ajustar la dosificación en el paciente.

b) *La autorización refrendada por el Director del hospital para que el farmacéutico encargado tenga acceso a la ficha médica del paciente*

Es importante que el farmacéutico, frente a cualquier valor de concentración sérica de un medicamento que este fuera del rango terapéutico (ej. muy alto o muy bajo), lo compruebe con el estado clínico del paciente. Para ésto, necesitará consultar la ficha clínica del paciente. Muchas veces, cuando no hay una correlación entre el estado clínico del paciente y el valor indicado por el analista, puede sospecharse de un error en la determinación analítica. En estos casos, es recomendable solicitar una nueva muestra de sangre y repetir el ensayo. De acuerdo a las políticas de cada hospital y al interés que demuestren los médicos por el servicio de farmacocinética clínica, el farmacéutico encargado debe tener acceso a la ficha clínica y dejar consignado en ella, las acciones y sugerencias que deben efectuarse en ese paciente de acuerdo al o a los resultados de las concentraciones séricas encontradas. Esta decisión deberá discutirse en el Comité de Farmacia y Terapéutica, ser aprobada por éste si hay acuerdo y ser refrendada y comunicada por el Director del hospital a todos los servicios.

Otra modalidad que podría implementarse, es la de enviar un informe escrito con los valores de las concentraciones plasmáticas y las sugerencias para optimizar la terapia del paciente, el que se anexaría a la ficha clínica del paciente.

c) *Los fármacos que se monitorearán en el servicio de farmacocinética clínica*

En una primera etapa, convendría comenzar monitoreando un número pequeño de medicamentos, los cuales deberían ser definidos en el Comité de Farmacia y Terapéutica. Este número, dependerá de la disponibilidad de recursos para iniciar la puesta en marcha del servicio de farmacocinética clínica. Si se cuenta con el instrumental suficiente y los recursos económicos adecuados, se podrá entonces monitorear un número más amplio de fármacos.

d) *Los pacientes que se incluirán en la monitorización*

En general, todos los pacientes que reciben los medicamentos incluidos por el servicio, deberían monitorearse. Si esto no es posible, se definirá el tipo de paciente a monitorear. Por ejemplo, pacientes de las unidades de cuidado intensivos, pacientes con patologías determinadas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, con asma, etc.). La selección de los pacientes dependerá de las políticas del hospital, de los recursos humanos, del instrumental y de los recursos económicos.

e) *Las normas para la obtención de las muestras*

En este aspecto, el servicio de farmacia junto con el Comité de Farmacia y Terapéutica, deberán definir el personal que se encargará de la obtención de las muestras de sangre, la hora que deberán tomarse dichas muestras para cada medicamento, y el manejo de ellas (congelación, centrifugación). También será importante definir el formulario (ver ejemplo anexo 2) que deberá utilizar el personal encargado de la toma de la muestra, en la que se incluirán las características clínicas del paciente (N° de ficha clínica, edad, peso, altura), fármaco a monitorear, fecha y hora de la última dosis del fármaco, hora en la que se obtiene la muestra, firma de la persona que obtiene la muestra.

f) *El informe de los resultados*

Deberá quedar claramente definido la persona responsable de informar los resultados obtenidos a través de un método analítico. Si el análisis se efectúa en un laboratorio anexo al servicio de farmacocinética clínica, será el jefe del laboratorio quién firme y envíe estos resultados al servicio de farmacocinética clínica para su interpretación. Si el análisis se efectúa en el servicio de farmacocinética clínica, el informe junto con la interpretación, los hará el jefe de este servicio.

g) *La interpretación de los resultados*

En el documento deberán quedar claramente consignados los tipos de procedimientos que se utilizarán para interpretar los datos de las concentraciones séricas de los fármacos, tales como los programas de computación a utilizar, o bien, si se hará un manejo más sencillo de los datos, utilizando calculadoras manuales. Para cada fármaco deberá establecerse: modelo compartimental a utilizar (1 o 2 compartimientos), rangos de concentración sérica-efecto/toxicidad, los efectos de otros medicamentos sobre las concentraciones séricas o parámetros farmacocinéticos (inductores o inhibidores enzimáticos), la influencia de los parámetros fisiológicos o patológicos en la cinética del medicamento a monitorear (ej. la insuficiencia hepática, el cor-pulmonar o la descompensación cardíaca, alteran el aclara-miento total de la teofilina), hábitos de ingesta alcohólica o el consumo

de cigarrillos (ej. el aclaramiento total de la teofilina aumenta por el consumo de cigarrillos), e influencia de la función hepática y/o renal del paciente sobre el aclaramiento del medicamento a monitorear.

#### *h) La información de los resultados y las recomendaciones*

Deberá quedar establecida la modalidad que se utilizará para entregar los resultados al médico. Estos podrán ser directamente informados en la ficha clínica del paciente, dejándose consignada las sugerencias. Este sería el procedimiento más conveniente, por cuanto quedaría documentada la acción del servicio de farmacocinética clínica, el cual serviría posteriormente para la evaluación del servicio que se está prestando. También puede efectuarse a través de un informe escrito que se podría anexar a la ficha clínica del paciente, o bien, un tercer método que sería a través de la comunicación directa con el médico tratante. En el primer caso, deberá quedar establecido el tipo de formulario que se utilizará para este fin. El último método no es del todo recomendable, por cuanto no existiría ninguna documentación de la acción del farmacéutico.

#### *i) El control de la calidad de los análisis*

Deberá consignarse el método que se utilizará para evaluar la calidad de los resultados emitidos por el laboratorio de análisis, la periodicidad con que se efectuarán y el personal que estará a cargo de él.

#### *j) La evaluación del impacto*

Es importante dejar definidos los métodos que se utilizarán para evaluar el impacto que tendrá el servicio de farmacocinética clínica sobre los pacientes monitorizados. Por ejemplo, se podrían utilizar parámetros como: el número de días de hospitalización, o bien, los objetivos terapéuticos alcanzados para efectuar un análisis costo-beneficio del servicio que se está entregando.

### **8.4 PERSONAL**

El personal necesario para que un servicio de farmacocinética clínica funcione, dependerá de si este servicio tiene anexado el laboratorio para efectuar las mediciones de concentraciones séricas de los fármacos, o funciona coordinado con un laboratorio de análisis clínico. En ambas situaciones, la dirección del servicio debe recaer en un farmacéutico, de preferencia especializado en farmacia clínica, y con conocimientos sólidos en farmacocinética clínica, farmacoterapéutica y monitorización de pacientes. Debe tener habilidades para comunicarse, tanto por vía oral como escrita con los profesionales (médicos y enfermeras) a cargo del cuidado del paciente, y es preferible que tenga dedicación exclusiva a esta actividad. Sin embargo, debido a la realidad de nuestros centros asistenciales en Latinoamérica, este farmacéutico clínico puede también, dedicar

un tiempo a otra actividad en el servicio de farmacia. Si el servicio de farmacocinética clínica tiene anexo el laboratorio de análisis, y dependiendo de los recursos tanto humanos como materiales con que cuente el hospital o clínica, se podrá contar con un profesional con conocimientos en química analítica para instalar y supervisar las técnicas analíticas más apropiadas para cumplir con los objetivos del servicio. En algunos casos el mismo profesional que dirige el servicio, puede tomar este papel. Es posible que también se requiera un técnico dedicado a la rutina diaria de llevar a cabo las mediciones séricas en los instrumentos que se encuentran disponibles para esta función. Esta decisión está supeditada a lo estipulado en las legislaciones nacionales para la práctica profesional de estas áreas. Hay países donde el ejercicio del área de la bioquímica corresponde a una profesión diferente a la del farmacéutico (bioanalista), mientras que en otros es de la misma área (bioquímico-farmacéutico).

## **8.5 EDUCACIÓN Y ENTRENAMIENTO DE LOS FARMACÉUTICOS**

El farmacéutico que se haga cargo del servicio de farmacocinética clínica deberá tener una especialidad en farmacocinética clínica, con conocimientos sólidos en la aplicación clínica de estos conceptos al cuidado del paciente. En este sentido, las facultades o escuelas de farmacia podrían prestar asesoría en este campo, entrenando y dictando cursos de capacitación al personal tanto profesional como técnico contratados para este fin.

La competencia del o los farmacéuticos que dirigirán el servicio, y de quienes harán las recomendaciones para la dosificación de los fármacos en el paciente, debe ser verificada por el Jefe de la Farmacia, o bien, por profesores universitarios expertos en el tema (cuando se trabaja asociado con una universidad). Es aconsejable que en una primera etapa, las recomendaciones efectuadas por farmacéuticos con poca experiencia, sean revisadas por un farmacéutico experimentado en esta área. Si no se tuviese acceso a este profesional, se podría efectuar un convenio con una universidad para que asesore en una primera etapa a este farmacéutico.

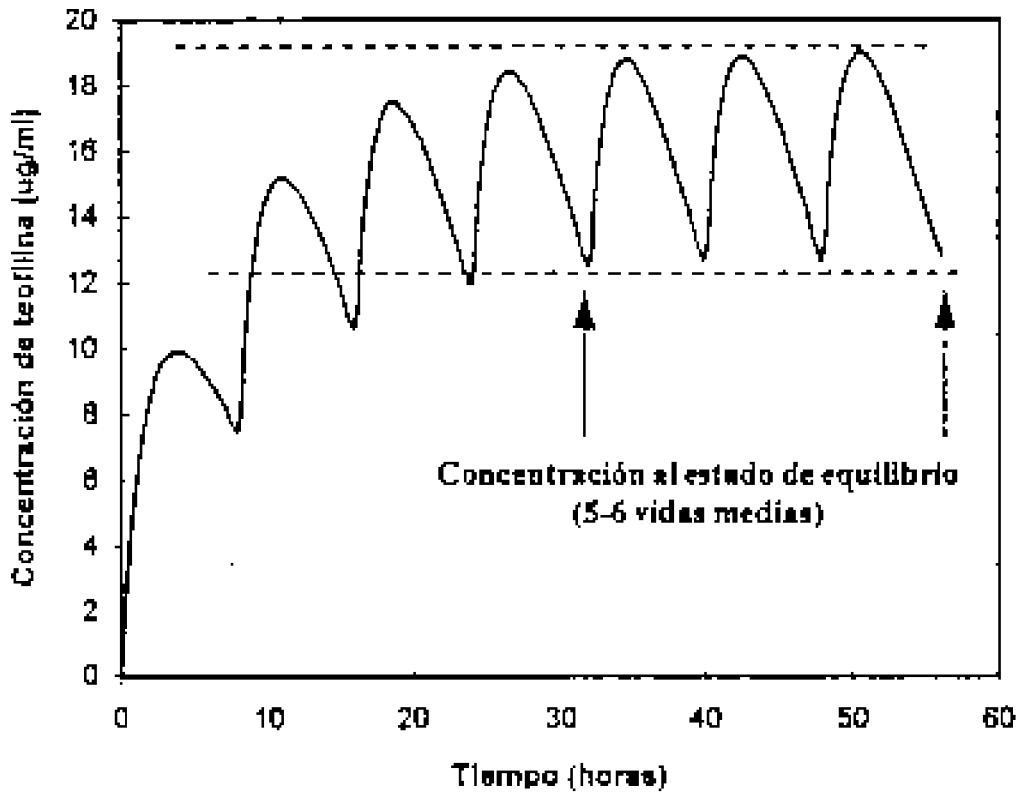
## **8.6 RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE**

Para que la interpretación de un resultado de concentración de fármaco en un fluido biológico sea confiable, es importante considerar el período de tiempo que lleva el paciente con la terapia, la fecha de la última dosis, y el tiempo en que se tomará la muestra de sangre para efectuar el análisis cuantitativo.

Farmacológicamente hablando, la concentración de fármaco efectiva para ejercer su efecto, se produce una vez que éste alcance la concentración al estado de equilibrio. Es decir, después de transcurrido entre 5 y 7 vidas medias de iniciada la terapia con el medicamento. Por ejemplo, un paciente que ha iniciado su tratamiento con teofilina, 300 mg cada 8 horas por vía oral, un día

lunes a las 7:00 AM, y asumiendo una vida media de eliminación para este fármaco de 6 horas, las concentraciones al estado de equilibrio se alcanzarán después de 30-45 horas después de iniciada la terapia. Es decir, se podría iniciar la recolección de la muestra para determinar teofilinemia en este paciente, el día miércoles a partir de las 7:00 AM (Fig. 2).

**Figura 2 - Concentraciones séricas de teofilina, después de la administración oral de siete dosis de 300 mg de teofilina cada 8 hrs.**



Las concentraciones al estado de equilibrio son los valores más apropiados para aquellos medicamentos que se utilizan en tratamientos de procesos patológicos crónicos. Los medicamentos que se usan para tratar procesos agudos, tales como antibióticos aminoglicósidos, pueden requerir una monitorización de las concentraciones plasmáticas, antes de que alcancen el estado de equilibrio. Aquellos fármacos que se presentan con vidas medias de eliminación muy prolongadas, tales como digoxina y fenobarbital, exhiben pocas fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas durante un intervalo de dosificación, y en estos casos, se pueden obtener las muestras inmediatamente antes de la siguiente dosis ( $C_{\min}$ ). Algunos medicamentos siguen una cinética bi-compartimental con fases de distribución prolongadas. En estos casos, si el efecto farmacológico correlaciona mejor con la concentración del fármaco en el compartimento periférico, entonces, la muestra para la determinación de la concentración plasmática debe ser obtenida después de que la fase de distribución inicial se ha completado. Este es el factor más importante para la digoxina: una concentración sérica obtenida antes de las seis horas de la administración de una dosis oral o intravenosa, será alta y no correlacionará con su efecto farmacológico o tóxico. Los medicamentos con vidas medias cortas, exhiben grandes fluctuaciones en las concentraciones séricas durante un intervalo de dosificación. En estos casos, el procedimiento más racional, es obtener muestras en los tiempos en que el fármaco alcanza la concentración máxima y la mínima (inmediatamente antes de la siguiente dosis). Este procedimiento se efectúa cuando la toxicidad se correlaciona con la concentración máxima ( $C_{\max}$ ) o su efecto está relacionado con una concentración mínima o una concentración inhibitoria mínima efectiva.

La Tabla 2 resume los tiempos en los cuales se deben obtener las muestras de sangre para algunos medicamentos.

### **8.6.1 Obtención de la muestra de sangre:**

En la mayoría de los hospitales existen profesionales (enfermeras universitarias, tecnólogos médicos) o técnicos dedicados a obtener las muestras de sangre para efectuar los diversos análisis clínicos. El servicio de farmacocinética clínica puede hacer uso de este grupo para obtener las muestras de sangre o bien, de acuerdo al presupuesto, tener su propio personal para hacerlo. Por supuesto que esta última opción es la mejor, ya que una muestra tomada a tiempos no adecuados puede llevar a errores en la interpretación del resultado y repercutir en el paciente. El primer procedimiento, es decir un muestreo no supervisado, puede llevar a errores más fácilmente, que cuando el propio servicio de farmacocinética clínica obtiene sus propias muestras. Así por ejemplo, en un estudio en el cual el procedimiento para obtener las muestras de sangre para medir digoxina y digitoxina era 6 horas después de la última dosis y a partir de las 9:00 horas de la mañana, el error en la obtención de las muestras fue pequeño (5%) (14). Sin embargo, cuando se

le solicitó al personal que obtuvieran muestras de sangre una hora y media después de la administración de un aminoglicósido (concentración máxima) y seis horas después justo antes de la próxima dosis (concentración mínima), el error fue de un 52% (28).

Si se utiliza al personal del hospital para la obtención de las muestras de sangre, el servicio de farmacocinética clínica deberá normar los procedimientos y los tiempos en los cuales deben obtenerse las muestras de sangre para cada medicamento de acuerdo a la Tabla 2. Es conveniente que el o los profesionales del servicio de farmacocinética clínica entrenen al equipo de personas que tomarán las muestras, enfatizando la importancia de obtener las muestras a tiempos correctos y las repercusiones que puede tener una obtención errónea de la muestra sobre el paciente. Es aconsejable que el servicio de farmacocinética clínica diseñe un formulario (ficha) para ser completado por el personal que toma la muestra de sangre, indicando el nombre del paciente, número de ficha clínica, servicio, cama, hora de la última administración del medicamento que se va medir, y la hora exacta de la toma de la muestra (En el anexo 2, se muestra un diseño de una ficha que debería completar el técnico o auxiliar que tome las muestras de sangre). Esta debe contener sólo datos precisos, ser lo más sencilla posible y fácil de completar por el técnico o auxiliar que toma la muestra de sangre.

Es conveniente que estas normas y procedimientos sean aprobados por el Comité de Farmacia y Terapéutica, y firmadas por el Director Médico del hospital, para que no se produzcan objeciones por parte del equipo que participará en la toma de las muestras. En general, deberá tenerse mucho tacto con el equipo de profesionales o auxiliares que forman este grupo, ya que inicialmente, se podrá producir resistencia por parte de ellos, al recargar sus horarios con tareas adicionales. Por este motivo, es mejor tener un auxiliar entrenado que forme parte del equipo del servicio de farmacocinética para asegurar que las muestras se tomen a la hora correcta.



**Tabla 2-Tiempo de obtención de las muestras de sangre para medir concentraciones séricas**

<b>Fármaco</b>	<b>La muestra se toma en:</b>
Fenitoína	Mínimo (Justo antes de la siguiente dosis)
Fenobarbital	Mínimo
Primidona	Mínimo
Carbamazepina	Mínimo
Amikacina	Máximo (0,5-1 hora después de la dosis) Mínimo (Antes de la siguiente dosis)
Gentamicina	Máximo (0,5-1 hora después de la dosis) Mínimo (Antes de la siguiente dosis)
Tobramicina	Máximo (0,5-1 hora después de la dosis) Mínimo (Antes de la siguiente dosis)
Digoxina	Mínimo (Al menos 6 horas post-dosis)
Digitoxina	Mínimo (Al menos 6 horas post-dosis)
Quinidina	Máximo (1-2 horas post dosis) y mínimo
Procainamida	Mínimo
Teofilina	Infusión iv = 24, 48 y 72 hrs después del inicio de la infusión. Vía oral o iv intermitente = 24 hrs post dosis
Litio	Mínimo (Antes de la siguiente dosis)

## 8.7 EQUIPAMIENTO

El análisis de los fármacos en fluidos biológicos puede llevarse a cabo en un laboratorio anexo al servicio o centro de farmacocinética clínica, o bien, utilizar los equipos que ya posee el departamento de análisis clínico del hospital. Es aconsejable esta última opción, por cuanto los equipos que se utilizan para efectuar estos análisis tienen un costo elevado y no se justifica duplicar los recursos, sobre todo en los hospitales públicos, donde por lo general los fondos para adquirir equipamiento son escasos.

Cualquiera sea la opción que se elija, y dependiendo del presupuesto de cada servicio hospitalario, se necesitará un laboratorio donde estén colocados los equipos. El espacio dependerá del número de equipos que se use y del número de personas que trabajarán en él. Es importante que el farmacéutico que se hará cargo del servicio de farmacocinética clínica, presente un proyecto que incluya el espacio y los equipos necesarios para llevar a cabo su labor. En este sentido, es conveniente la asesoría del personal administrativo contable del hospital cuando se esté elaborando el proyecto. Éste debe ser realista y de acuerdo al presupuesto con que se cuenta para

llevarlo a cabo. Se detallarán los insumos fungibles y el equipamiento necesario, los costos que significarán mantener el servicio, y el personal que se necesitará para que éste funcione en forma racional durante el día y la noche.

Entre los factores que deben tomarse en cuenta en el momento de adquirir los equipos, están:

a) *El volumen de muestras que se procesará:*

Deberá presupuestarse el número de análisis diarios que requerirá el hospital. También deberá verse la posibilidad de prestar servicios a otros hospitales o clínicas privadas. ¿Qué capacidad tendrá el laboratorio de análisis para efectuar estas prestaciones? ¿Se efectuarán los análisis solamente a pacientes hospitalizados o también a ambulatorios?. Todas estas interrogantes deben intentar contestarse en la forma más precisa posible.

b) *Medicamentos que se monitorearán:*

Es obvio que si se monitorea un gran número de medicamentos, se necesitará más equipamiento. En cambio, si se comienza con un número reducido de fármacos, quizás baste con uno solo. Muchos medicamentos se pueden medir utilizando métodos comunes para todos ellos. En la Tabla 3 se muestran los diferentes métodos analíticos que se utilizan más frecuentemente para monitorear las concentraciones séricas de los fármacos. Por ejemplo, el inmunoensayo de fluorescencia polarizada (IEFP) se utiliza para un gran número de ellos. Este método es muy fácil de llevar a cabo. Tiene un margen pequeño de error, que lo hace conveniente para efectuar este tipo de análisis, es rápido, el costo es adecuado y no necesita un procesamiento de la muestra de fluido biológico. Otras metodologías como el inmuno enzimo ensayo (EIE), inmuno enzimo ensayo de fluorescencia polarizada (IEFP), y el radio inmuno ensayo (RIA), requieren reactivos con una caducidad relativamente corta. Por este motivo, si el número de muestras a analizar es pequeño, es mejor recurrir a métodos alternativos cuando se dispongan (HPLC por ejemplo).

## **8.8 APOYO COMPUTACIONAL PARA EL SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA**

El uso de programas computacionales, ha permitido trasladar conceptos relativamente abstractos en acciones prácticas que se traducen en un uso más racional de los medicamentos. Actualmente, existen equipos y programas poderosos, que permiten interpretar los resultados de las concentraciones séricas de los fármacos en forma rápida y precisa. Los sistemas de apoyo al servicio de la farmacocinética clínica requieren de varias características para que realmente sean de utilidad para el farmacéutico. Muchas de las ecuaciones matemáticas que se utilizan para interpretar las concentraciones séricas son muy complejas y complicadas de resolver en forma manual, por lo tanto, la solución a ellas se simplifica cuando se pueden utilizar estos programas computacionales.

Actualmente existe un sinnúmero de programas computacionales dirigidos a resolver los problemas farmacoterapéuticos que se presentan con el paciente. Un ejemplo de estos programas es el efectuado por el Dr. Roger Jelliffe de la Universidad de California denominado "USC\*PACK Pharmacokinetics Programs". El programa emplea un modelo standard lineal, conteniendo un compartimiento de absorción, uno central y uno periférico. Se pueden ingresar y almacenar los datos de cualquier medicamento que cumpla este modelo estructural. Se incluyen modelos poblacionales para la gentamicina (pacientes de medicina general, de la unidad de cuidados intensivos, y algunos para pediatría).

**Tabla 3 - Procedimientos analíticos para monitorear fármacos**

<b>Fármacos</b>	<b>Métodos analíticos</b>
<b><u>Anticonvulsivantes</u></b> Primidona, Fenobaribital Etosuximida, Carbamazepina Acido Valproico, Fenitoína	HPLC, IEFP, EIE, CGC
<b><u>Antibióticos</u></b> Aminoglicósidos Vancomicina	RIA, IEFP, EIE, HPLC HPLC, IEFP, EIE
<b><u>Antiarrítmicos:</u></b> Lidocaína, procainamida, n-acetil-procainamida, quinidina, propranolol, disopiramida	CG, HPLC, EIE, IEFP.
<b><u>Glucósidos digitálicos:</u></b> Digoxina, digitoxina	RIA, EIE, IEFP.
<b><u>Antidepresivos tricíclicos:</u></b> Amitriptilina	HPLC.
<b><u>Misceláneos:</u></b> Litio Teofilina Metotrexato Acido salicílico. Acetaminofeno	Fotometría de llama. HPLC, IEFP, EIE, IEFP, EIE. HPLC EIE, HPLC
(*) CG= cromatografía gaseosa; RIA= radioinmuno análisis; IEFP= Inmuno ensayo de fluorescencia polarizada (IEFP-Abbott); HPLC=Cromatografía de alta presión; EIE=Enzimo inmunoensayo;	

Modelos similares se dan para otros fármacos aminoglicósidos como tobramicina, netilmicina y amikacina, y para fármacos cardiovasculares como: digoxina, digoxina más quinidina, quinidina y digitoxina. El software permite el desarrollo de regímenes de dosificaciones para alcanzar la meta terapéutica propuesta en los compartimientos séricos y periféricos. Esto es especialmente útil para digoxina y digitoxina, donde los principales efectos clínicos y tóxicos se correlacionan

mejor con las concentraciones periféricas que séricas. Estos modelos están también disponibles para lidocaína, teofilina, vancomicina y otros. El precio del software para una institución hospitalaria debe ser considerado en función del beneficio de su aplicación.

## **8.9 CONTROL DE CALIDAD:**

Independiente del lugar donde se realice el método analítico (servicio de farmacocinética clínica, laboratorio clínico, laboratorio de microbiología, etc.), debe contarse con un método que asegure la calidad de las determinaciones analíticas. Cualquier error que se produzca en una determinación de la concentración sérica del fármaco, será amplificado al usar las ecuaciones farmacocinéticas y las consecuencias para el paciente pueden ser graves. Es conveniente que frente a un valor anormalmente alto o bajo de un informe emitido ya sea por el laboratorio clínico o por el propio servicio de farmacocinética clínica, sea verificado por las condiciones clínicas del paciente. Así por ejemplo, si estamos frente a una teofilinemia mayor a  $35 \mu\text{g/ml}$ , y el paciente se encuentra en buenas condiciones clínicas (sin sudoración, ni taquicardia, o síntomas neurológicos propios de la intoxicación por teofilina) el servicio de farmacocinética clínica o el laboratorio que efectúe las determinaciones deben verificar los valores obtenidos cotejando con la clínica, ya que cualquier error puede comprometer la credibilidad del servicio de farmacocinética clínica. El control de la calidad de las determinaciones puede efectuarse internamente o bien, solicitando el servicio a un laboratorio acreditado por la autoridad sanitaria del país. Es conveniente que cada cierto tiempo (cada tres meses), el laboratorio controle los métodos utilizados, usando estándares ya preparados (por ejemplo, una muestra de plasma o suero, a los que se le haya agregado una concentración conocida de fármaco). Con esta simple medida, se puede asegurar que los resultados que se están informando son confiables y reproducibles. Es conveniente que el laboratorio que efectúe las mediciones de concentraciones séricas, esté acreditado frente a la autoridad sanitaria. El procedimiento de acreditación dependerá de las políticas de cada país. De este modo, se podrá prestar servicios a terceros, es decir, se podrían utilizar las instalaciones para efectuar análisis a otros hospitales, clínicas privadas, u otros hospitales que no cuenten con estos servicios.

## **9. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES**

---

Cuando se intenta iniciar el cálculo de una dosis para un régimen de medicamentos nuevo en un paciente determinado, lo ideal sería efectuar un estudio preliminar administrando una dosis del medicamento y tomando muestras seriadas de sangre en el tiempo, para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como vida media de eliminación, el aclaramiento plasmático y el volumen de distribución propios del paciente, y con estos datos, calcular la dosis de carga y de

mantenimiento que necesita. Obviamente, este procedimiento es complejo y difícil de realizar en la práctica clínica diaria. Por tal motivo, se deben utilizar parámetros promedios obtenidos de un gran número de paciente llamados datos poblacionales. Conocidos estos datos (que se pueden obtener de la literatura especializada), se toman una o más muestras sanguíneas tempranamente en el curso de la terapia, las que se pueden analizar en el contexto de los datos poblacionales, para estimar los parámetros farmacocinéticos del paciente, los cuales pueden utilizarse posteriormente para efectuar ajustes más exactos en la posología del medicamento.

Existen dos requerimientos para aplicar los datos poblacionales al paciente: a) tener una base de datos farmacocinéticos poblacionales relevantes. Es decir, tener un número suficiente de sujetos sanos con las patologías para las cuales está indicado el fármaco, incluyendo pacientes con insuficiencia renal, hepática, cardíaca etc., de modo de conocer la influencia que tienen las enfermedades sobre el parámetro farmacocinético; y b) tener un marco de referencia que asocie al paciente con la población (35). Los datos farmacocinéticos poblacionales por lo tanto, suponen el promedio de todos los estudios farmacocinéticos efectuados en grupos de individuos, y establecen la relación entre las características individuales del paciente y los parámetros farmacocinéticos. Así por ejemplo, a través de estos estudios se puede determinar la relación que existe entre el aclaramiento plasmático de un fármaco y el aclaramiento de creatinina. Si existe una relación lineal, se puede calcular el aclaramiento plasmático del medicamento para un paciente con un aclaramiento de creatinina determinado. Los estudios de datos poblacionales para diferentes medicamentos han sido realizados por varios investigadores (36,37,38). En estos estudios se ha demostrado la variabilidad del aclaramiento plasmático del fármaco o del volumen de distribución en relación a diversos factores del paciente (edad, sexo, patologías, peso, altura, etc.). Esta información es recabada en forma de ecuaciones o nomogramas. Teniendo en mente que los datos farmacocinéticos poblacionales intentan explicar la incertidumbre en los valores de las concentraciones plasmáticas, en términos de las características del paciente, la interrogante a aclarar es qué valor tiene el uso de estas ecuaciones o nomogramas en un paciente en particular. De acuerdo a la experiencia, éstas serían sólo el punto de partida para tomar las decisiones terapéuticas iniciales, para luego ir afinando las dosis de acuerdo a las concentraciones plasmáticas obtenidas en el estado de equilibrio y a las características clínicas del paciente. En la Tabla 4 se listan los parámetros poblacionales y los rangos terapéuticos para aquellos

## **10. UTILIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

---

Una de las funciones fundamentales del servicio de farmacocinética clínica, es la utilización y la interpretación de los valores que entrega el laboratorio de análisis. El farmacéutico debe emitir

un informe al servicio a que pertenece el paciente que está siendo monitorizado para que el médico pueda tomar la decisión correcta de la dosis a emplear o a ajustar.

Varias son las problemáticas que se pueden presentar frente a un determinado paciente: Si el paciente debe ser tratado con un medicamento por primera vez en el hospital, se le puede pedir al farmacéutico que calcule una dosis de carga (si es el caso) o bien una dosis que se llama de mantenimiento, con el objetivo de mantener al paciente dentro del margen terapéutico necesario para obtener la mejor respuesta terapéutica.

**Tabla 4 - Parámetros poblacionales importantes y rangos terapéuticos de los principales medicamentos que se monitorizan en clínica**

Medicamento	% Unión a proteínas	Vd (L/kg)	Clp(L/hr/kg)	t 1/2 (hr)	Rango terapéutico mg/lt
Acetaminofeno	15-20	1.0	0,3	2,0	10-20
Ac Acetilsalicílico	80	0,15	0,56	0,25	200-400
Digoxina	30	7,5	0,16	20-50	0,0005-0,002
Digitoxina	97	0,5	0,0036	160	0,015-0,030
Lidocaina	70	1,1	0,55	1,8	1,5-6,4
Procainamida	16	1,9	0,4	3,0	4-10
Quinidina	87	2,7	0,28	6,2	2-6
Verapamilo	90	4,0	0,9	4,0	50-400
Gentamicina	<30	0,25	0,08 (*)	2,0	4-10
Tobramicina	<30	0,25	0,08(*)	2,0	4-10
Amikacina	<30	0,25	0,08(*)	2,0	15-30
Litio	-	0,4-1,4	0,08(*)	18-20	0,6-1,2 mEq/L
Fenobarbital	50	0,6	0,0039	72-120	15-35
Primidona	20-30	0,86	0,036	8-15	6-12
Fenitoína	70-95	0,83	(a)	12,8-69	10-20
Etosuximida	<10	0,69	0,01	31,6	40-100
Carbamazepina	75-90	0,88	0,052	14,5	6-12
Ac.Valproico	90	0,19	0,066	13,9	50-100
Teofilina	40-60	0,5	0,039(b)	6-12	10-20

(\*)= Dependiente del aclaramiento de creatinina; (a)= Dependiente de la dosis; (b)=En adulto joven normal. Varía con la edad, con el hábito de fumar, con las patologías, y con el uso concomitante de otros medicamentos.

En el primer caso, primero se debe definir la concentración del fármaco que se utilizará para reemplazar en las fórmulas matemáticas que servirán para calcular la dosis de carga o la de mantenimiento.

### 10.1 ELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO:

La concentración inicial a escoger es el valor o rango que asegure el éxito terapéutico, manteniendo en mente que los valores promedio de la población, que normalmente se toman para efectuar los cálculos, pueden ser inapropiados para algún paciente. En la Tabla 4, se listan algunos parámetros farmacocinéticos y los rangos terapéuticos obtenidos de los estudios poblacionales de los medicamentos que más comúnmente se monitorizan en la práctica clínica, y que sirven de base para efectuar los cálculos de las dosis de carga y de mantenimiento y de evaluación de los regímenes terapéuticos.

En general, se recomienda utilizar los valores más altos del rango terapéutico para aquellos pacientes con patologías severas o descompensadas. Ejemplo, en el caso de un paciente que ingrese al hospital con un estado asmático y el médico solicita calcular una dosis de carga para este paciente, ésta se calculará utilizando el valor más cercano al rango superior. La teofilina tiene un rango terapéutico entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$ . En este caso se utilizará 15 o 18  $\mu\text{g/ml}$  para iniciar los cálculos. En cambio, cuando se trata de patologías estables, o terapias de profilaxis, se pueden utilizar valores más bajos entre el rango mínimo y el valor promedio.

En aquellos casos en los cuales existen antecedentes de cambios en la unión a las proteínas plasmáticas, ya sea por la condición patológica del paciente o por otra causa (desplazamiento por otro medicamento, desnutrición, edad avanzada, insuficiencia renal), se deben efectuar ajustes a esta concentración inicial. Es importante recordar que el valor entregado por el laboratorio se refiere al fármaco unido a proteína sérica, más la fracción no unida. Para el efecto farmacológico es importante el fármaco no unido. Si aumenta esta fracción, aumenta también el efecto farmacológico o terapéutico. Esta situación se ilustra a través de un ejemplo:

La fenitoína se une a proteínas plasmáticas (albúminas) en un 90%. Esto quiere decir que un 10% del fármaco en la sangre se encuentra libre y disponible para alcanzar el sitio de acción. Es decir, si el rango terapéutico de la fenitoína está comprendido entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$ , el rango de fármaco libre es de 1 a 2  $\mu\text{g/ml}$ . En un paciente con hipoalbuminemia o con insuficiencia renal, la unión a las albúminas disminuye dependiendo de la severidad de la enfermedad. Así, si la unión en estos pacientes es de un 60%, la fracción libre aumentará, alcanzándose rangos entre 4 y 8  $\mu\text{g/ml}$  de fármaco libre. Es decir cuatro veces los valores iniciales. En estos casos se debe utilizar un rango terapéutico de un 1/4 de los valores entregados por la literatura (10-20  $\mu\text{g/ml}$ ), es decir 2,5 a 5  $\mu\text{g/ml}$  para iniciar los cálculos de dosis de carga y de mantenimiento.

En la siguiente tabla podemos aclarar esta situación:

**Tabla 5 - Relación entre fármaco libre, fármaco unido y rango terapéutico**

Situación	Unión a proteínas	Rango fármaco libre	Rango fármaco total
Normales	90%	1-2 $\mu\text{g/ml}$	10-20 $\mu\text{g/ml}$
Hipoalbuminemia	80%	2-4 $\mu\text{g/ml}$	5-10 $\mu\text{g/ml}$
Hipoalbuminemia severa	60%	4-8 $\mu\text{g/ml}$	2,5-5,0 $\mu\text{g/ml}$

De la tabla anterior se puede deducir que a medida que la unión a proteínas de la fenitoína cae en un 20% de su valor inicial, las concentraciones de fármaco libre se duplican. Por lo tanto, los rangos a utilizar para calcular las dosis de carga o de mantenimiento dependerán de la albuminemia del paciente.



Estas situaciones son sólo válidas para aquellos fármacos que se unen sobre un 90% a las albúminas plasmáticas.

Basados en las características clínicas del paciente como la edad, el peso, la altura, la función renal y la hepática, se pueden deducir los ajustes necesarios para calcular la dosis de carga y de mantenimiento para un paciente determinado, utilizando los datos poblacionales para ese medicamento. En muchos de ellos, estas primeras aproximaciones al régimen de dosificación no siempre se reproducen en la práctica, ya que el paciente puede presentar alteraciones cinéticas. Por este motivo, después de la dosis inicial calculada, debe efectuarse la monitorización por medición de la concentración sérica del fármaco. Con estos valores así obtenidos, se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos del paciente en particular, y se puede modificar el régimen de dosificación más apropiado para alcanzar el objetivo terapéutico. En relación a la frecuencia con que deben evaluarse las concentraciones plasmáticas, éstas dependerán de los cambios que se puedan anticipar de acuerdo a los factores que modifican la respuesta del medicamento. Por ejemplo, la concentración sérica de carbamazepina en un paciente epiléptico que permanece estable, se puede monitorear unas dos o tres veces al año. Si las condiciones de salud del paciente cambian, o se agregan otros medicamentos a la terapia, entonces deberán efectuarse más seguido. En el caso de tratamientos con teofilina en pacientes críticos en una sala de cuidado intensivo, en el cual coexisten varias patologías severas que pueden alterar la cinética del fármaco, será necesario medir las concentraciones séricas cada día o cada 2 días para obtener una respuesta eficaz y libre de riesgos.

## **10.2 CÁLCULO DE LA DOSIS DE CARGA:**

Una vez que se ha determinado la concentración sérica más conveniente, se podrá determinar la dosis de carga para el paciente. La dosis de carga tiene como objetivo terapéutico alcanzar concentraciones séricas deseadas rápidamente. Se utiliza generalmente para aquellos medicamentos que tienen vida media prolongada (sobre las 12 horas). La dosis de carga dependerá únicamente de la biodisponibilidad del medicamento cuando éste se administra por vía oral y del volumen de distribución del fármaco.

Sin embargo, no siempre es deseable iniciar una terapia con dosis de carga, ya que se pueden alcanzar concentraciones séricas muy altas inmediatamente después de la administración, especialmente si se administra el fármaco por vía endovenosa, induciendo una toxicidad. Un ejemplo de esta situación es el caso de la lidocaína, que cuando se administra por vía endovenosa se puede inducir una cardio o neurotoxicidad, debido a que el fármaco alcanza concentraciones muy altas en el corazón y en el cerebro. Otros casos donde la dosis de carga está contraindicada, son en pacientes que presentan intolerancia gástrica a un medicamento por vía oral.

Para minimizar o evitar los efectos adversos de una dosis de carga es conveniente administrarla lentamente, o bien en dosis divididas. Si las condiciones clínicas del paciente no requieren de una terapia de urgencia, se aconseja iniciar la terapia con la dosis de mantenimiento, evitando la dosis de carga.

La dosis inicial de carga dependerá de las concentraciones séricas que se desean alcanzar, de la biodisponibilidad del fármaco y del volumen de distribución. La biodisponibilidad, dependerá a su vez de la forma farmacéutica y de la vía de administración

La ecuación que sirve para calcular la dosis de carga de un medicamento en particular es:

Ecuación 1:

$$D_c = C_d(\text{mg/L}) \times V_d(\text{L})$$

Donde

$D_c$  = Dosis de carga

$C_d$  = Concentración deseada

$V_d$  = Volumen de distribución calculado a partir del valor poblacional y multiplicado por el peso del paciente

El volumen de distribución se puede calcular a partir de los datos poblacionales que se entregan en la literatura especializada multiplicada por el peso del paciente.

En situaciones de urgencia, la dosis de carga se administra por vía endovenosa. Así se asegura el 100% de biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas deseadas que se alcanzan rápidamente. En otras situaciones, la dosis de carga puede administrarse por otras vías. Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas altas por períodos cortos. Esta concentración dependerá de la velocidad y duración de la infusión, y de la velocidad a la cual se distribuye el fármaco desde la sangre a los tejidos. Por lo tanto, es aconsejable administrar la dosis de carga en un período de 3-5 minutos. La dosis de carga puede ser peligrosa en ciertos casos, especialmente cuando el fármaco se distribuye lentamente hacia los tejidos.

### 10.3 CÁLCULO DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO

La dosis de mantenimiento determina las concentraciones promedios del medicamento en el estado de equilibrio.

En este caso, la ecuación que describe las concentraciones al estado de equilibrio es igual a:

Ecuación 2:

$$\frac{F \times D_m}{t} = Cl_t \times C_{ee}$$

Donde:

F = biodisponibilidad o fracción de medicamento que se absorbe

D<sub>m</sub> = Dosis de mantenimiento

Cl<sub>t</sub> = Aclaramiento plasmático del fármaco.

C<sub>ee</sub> = Concentración al estado de equilibrio deseada.

τ = Intervalo de dosificación.

En estado de equilibrio, la cantidad de medicamento que está ingresando al organismo es igual a la que se está eliminando. La fracción de medicamento que ingresa está definida por el primer término de la ecuación (F\* D<sub>m</sub>/τ), y la fracción que se elimina por Cl<sub>t</sub> \* C<sub>ee</sub>.

Se despejan de esta ecuación la dosis de mantenimiento y queda la siguiente ecuación:

Ecuación 3:

$$D_m = C_{ee} \times Cl_p \times t$$

De la ecuación anterior, se puede deducir que la dosis de mantenimiento es directamente proporcional al aclaramiento plasmático del medicamento y al intervalo de dosificación. Si el aclaramiento se mantiene constante, mientras mayor es el intervalo escogido, mayor será la dosis que se necesita para obtener una concentración deseada. Por este motivo, se debe escoger un intervalo lo más cercano posible a la vida media de eliminación del fármaco. Para aquellos medicamentos que tengan vidas medias sobre 24 horas, es preferible elegir un intervalo igual a 24 horas.

Se puede apreciar por la ecuación 3 que el volumen de distribución no es determinante de la concentración al estado de equilibrio. En cambio, el aclaramiento plasmático del fármaco influye significativamente en las concentraciones al estado de equilibrio. Este parámetro está más relacionado con la superficie corporal que con el peso corporal. Así, la dosis de mantenimiento para un individuo debería ajustarse de acuerdo al aclaramiento calculado en base a superficie corporal. Sin embargo, en la práctica

clínica, es más común utilizar el peso corporal, que es más fácil de obtener que la superficie corporal. Así mismo, los valores de aclaramiento plasmático para la gran mayoría de los medicamentos vienen expresados en ml/min/kg de peso.

Si bien es cierto que el aclaramiento plasmático es un valor constante para todos los medicamentos, en ciertos estados patológicos éste puede variar. Una de las patologías que significativamente alteran el aclaramiento de los medicamentos que se eliminan por vía renal, es la insuficiencia renal. Por lo tanto, en estos pacientes se debe calcular el aclaramiento del medicamento en base a un parámetro de función renal, y el aclaramiento de creatinina (ver sección 11.3). En otras patologías, como la insuficiencia cardíaca o hepática, no existen parámetros de funcionalidad que relacionen el grado o severidad de la enfermedad con el aclaramiento del medicamento. En estos casos se utiliza la precaución, comenzando con dosis más bajas que la normal o un valor de aclaramiento más reducido.

## **11. PROCEDIMIENTOS PARA EL USO DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS**

---

El método práctico para el uso e interpretación de las concentraciones plasmáticas que se han mencionado anteriormente requieren de algunas técnicas y ecuaciones simples que se resumen en el Anexo 1. Las ecuaciones que se presentan están diseñadas para resolver la mayoría de los problemas farmacoterapéuticos que se presentan en clínica. Sin embargo, como toda las técnicas farmacocinéticas, éstas tienen sus limitaciones:

Estas ecuaciones asumen: a) que todas las concentraciones séricas se obtendrán inmediatamente antes de la siguiente dosis y cuando los procesos de absorción y distribución han sido ya completados (5-7 vidas medias de eliminación); b) que la cinética que siguen estos medicamentos es lineal; c) que cada vez que se hace mención a la fracción de fármaco absorbido (F), se está refiriendo a todos los factores que afectan la entrada del fármaco al organismo (cumplimiento de tratamiento, dosis anteriores, biodisponibilidad), d) que cada referencia al uso de un parámetro determinado (vida media de eliminación, aclaramiento plasmático, volumen de distribución), se refiere a aquel mejor estimado para el paciente en particular (datos poblacionales); e) que no hay alteraciones en la unión a las proteínas plasmáticas; f) que todas las técnicas que se describen a continuación son simples y prácticas, por lo tanto, no siempre son las óptimas y pueden inducir a error.

## 11.1 EVALUACIÓN DE UN RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN NUEVO

El método más simple, el cual se puede aplicar en la mayoría de los casos clínicos, es el siguiente: Se escoge la concentración plasmática que se desea alcanzar y se calcula la dosis de carga (cuando se requiera), y la dosis de mantenimiento (ecuación 1 y 2). Estas dosis se administran al paciente y se continúa con el régimen terapéutico hasta alcanzar 5-7 vidas medias de eliminación de modo de alcanzar el estado de equilibrio. Luego se obtiene una muestra de sangre (de acuerdo al medicamento), generalmente inmediatamente antes de la siguiente dosis, para determinar la concentración alcanzada. Si ésta se encuentra cercana al valor prefijado (75%-150%), se ajusta la nueva dosis de acuerdo a una regla de tres:

Ecuación 4:

$$\frac{\text{Dosis1}}{\text{Dosis2}} = \frac{C_{ee} 1 \times \frac{Cl_p 1 \times t}{2 \times t}}{C_{ee} 2 \times \frac{Cl_p 1 \times t}{2 \times t}}$$

Si se asume que el valor del  $Cl_p$  no cambia y se mantiene el intervalo de tiempo entre las dosis ( $\tau$ ) se puede efectuar la relación entre ambas dosis:

Ecuación 5:

$$\frac{\text{Dosis}^1}{\text{Dosis}^2} = \frac{C_{ee} 1}{C_{ee} 2}$$

Si la concentración obtenida se escapa mucho de los valores deseados, se necesitará efectuar una aproximación más exacta que el sólo ajuste proporcional. Para esto, se deben calcular nuevos valores para el aclaramiento plasmático y vida media de eliminación. Con estos nuevos valores, se calcula un nuevo régimen de dosificación.

Si el medicamento tiene un rango terapéutico muy estrecho (como en el caso de la digoxina), se requiere un cuidadoso control de las concentraciones plasmáticas, y se deberá considerar la posibilidad de evaluar la terapia antes de alcanzar las concentraciones al estado de equilibrio. Para esto, se calcula la dosis de mantenimiento de acuerdo a la ecuación II (Anexo 1), usando la mejor estimación del  $Cl_p/F$ . Si se requiere un control más cuidadoso de las concentraciones plasmáticas y el laboratorio tiene las facilidades para informar rápidamente el resultado de la concentración sérica antes del siguiente intervalo de dosificación, se puede obtener una muestra de sangre después que ha transcurrido una vida media. Si no se ha efectuado una dosis de carga, el valor de la concentración sérica del fármaco debería ser la mitad de la esperada. Si este valor es muy alto o muy bajo (mayor que el 150% o menor al 50%), deberá investigarse un error por parte del laboratorio o en la administración del medicamento (investigar cumplimiento del tratamiento por parte del paciente). Si se descartan todas estas posibilidades, se debe sospechar de un comportamiento farmacocinético anormal. Si los valores encontrados son cercanos a los valores extremos (75%-150%) se debe ajustar la dosis aumentando o disminuyendo en un 50% la dosis calculada. Si los valores se encuentran cercanos al valor esperado, no se efectúa ningún ajuste. En este caso las concentraciones séricas dependen no sólo del volumen de distribución, sino también del aclaramiento plasmático del fármaco. En general, el volumen de distribución en un paciente no sufre grandes modificaciones, en cambio se puede asumir que los valores alejados de los esperados se deben principalmente a cambios en el aclaramiento total del fármaco ( $Cl_p/F$ ): Así, si los valores informados se encuentran cercanos al 50% del valor esperado, se puede deducir que ha aumentado el aclaramiento plasmático en un 50%, es decir un 150% del valor utilizado para el cálculo de la dosis de mantenimiento. Del mismo modo, si el valor encontrado de la concentración sérica se aproxima al 150% del valor esperado, se puede asumir una disminución del aclaramiento plasmático en un 50%. La estimación de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es inversamente proporcional al aclaramiento plasmático, y si no hay cambios en el volumen de distribución, se puede asumir que una disminución en el 50% del aclaramiento plasmático traerá como consecuencia una duplicación de la vida media de eliminación y viceversa (ecuación IV, anexo 1). Con estos nuevos valores estimados de aclaramiento plasmático ( $Cl_p/F$ ) y vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), se puede calcular una nueva dosis de mantenimiento utilizando la ecuación II (anexo 1).

Si el laboratorio no posee la rapidez suficiente para informar un resultado, o bien, no se necesita un control tan acucioso de las concentraciones séricas, se administra la dosis de mantenimiento calculada anteriormente durante 5-6 vidas medias de eliminación (tomando la mejor estimación de este parámetro), y se obtiene una muestra de sangre para calcular la concentración sérica al estado de equilibrio.

a) *El valor obtenido es muy cercano al estimado: se sigue administrando la dosis calculada.*

b) *El valor es mayor al 75% o menor al 150% del esperado: se ajusta la dosis en forma proporcional al cambio, usando la siguiente fórmula:*

Ecuación 6:

$$\frac{\text{Dosis}_{\text{estimada}}}{\text{Dosis}_{\text{nueva}}} = \frac{C_{\text{ee obtenida}}}{C_{\text{ee deseada}}}$$

Ejemplo, suponiendo que se calcula una dosis de mantenimiento de 250 mg cada 8 horas de teofilina para un paciente. Después de 6-7 vidas medias de administrar el fármaco obtenemos una concentración sérica la cual arroja un valor de teofilinemia de 12,0 mg/l. El valor esperado era 15,0 mg/l, es decir se obtuvo un valor un 80% más bajo. En este caso se puede sugerir aumentar la dosis en forma proporcional al valor encontrado.

$$250 \text{ mg} / \text{Nueva Dosis} = 12/15$$

Nueva Dosis = 312.5 mg (como no existen formas farmacéuticas con esta dosis, se sugiere 300 mg cada 8 horas).

c) *El valor obtenido esta bajo el 75% o sobre el 150% del esperado*

En este caso se puede sospechar de un error del laboratorio (repetir el ensayo), de un incumplimiento de tratamiento por parte del paciente (muy frecuente), o de una conducta anormal farmacocinética. Se debe descartar las dos primeras posibilidades, ya sea repitiendo el análisis con una contra-muestra, o tomando una nueva muestra. Para comprobar la adhesión al tratamiento, se debe efectuar una revisión de la hoja de enfermería (paciente hospitalizado) y una entrevista con el paciente. Si se llega a establecer un error de administración del medicamento, o una poca adhesión al tratamiento por parte de éste, la acción farmacéutica en este caso, será la educación del paciente en relación a los objetivos terapéuticos deseados.

Si se llega a la conclusión de que el paciente tiene un comportamiento farmacocinético anormal, se debe efectuar un cálculo personalizado del aclaramiento plasmático del fármaco y de la vida media de eliminación.

Si el método de administración es por vía intravenosa intermitente, si el intervalo de dosificación es de un 150% de la mejor estimación de la vida media de eliminación y la absorción es rápida, se puede utilizar la ecuación VIII (anexo 1) para calcular la vida media de eliminación, y la ecuación IV (anexo 1) para calcular el aclaramiento plasmático usando un valor estimativo del volumen de distribución.



Cuando el fármaco se administra por infusión intravenosa continua, la concentración muestreada, se asume igual a la concentración al estado de equilibrio promedio y se estima el nuevo valor de aclaramiento utilizando la ecuación III (anexo 1). Este valor aclaramiento plasmático junto con el volumen de distribución asumido, se utiliza para calcular el nuevo valor de vida media de eliminación, usando la ecuación IV (anexo 1).

Si el fármaco se administra por vía oral, se debe obtener una muestra justo antes de la siguiente dosis (concentración mínima). Se calcula la concentración máxima (C<sub>max</sub>) esperada utilizando la ecuación VI (anexo 1). Con estos dos valores, se calcula la concentración promedio al estado de equilibrio utilizando la ecuación VII (anexo 1).

Para obtener un nuevo valor de aclaramiento plasmático, se utiliza la ecuación III (anexo 1). Para el cálculo de la nueva dosis de mantenimiento se utiliza la ecuación II (anexo 1).

## 11.2 EVALUACIÓN DE UNA TERAPIA DE MEDICAMENTOS YA ESTABLECIDA

Si un régimen de dosificación no ha sido evaluado previamente para alcanzar la concentración al estado de equilibrio deseado, o ha transcurrido un tiempo suficiente entre la primera dosis y la dosis que se está evaluando, se podrá obtener una muestra de sangre en el estado de equilibrio. Si el valor obtenido es cercano a las concentraciones esperadas, se podrá efectuar el ajuste haciendo una simple regla de tres, es decir, aumentando la dosis en forma proporcional a la concentración que se desea alcanzar. Si el valor obtenido está lejano, o más alto o más bajo que el deseado, deberá efectuarse un nuevo cálculo del valor del aclaramiento plasmático y de la vida media de eliminación para este paciente.

Por ejemplo, suponiendo que un paciente lleva tratándose con teofilina 300 mg cada 8 horas por varios meses y nota que las crisis asmáticas han aumentado en frecuencia. El médico solicita una teofilinemia, la que se toma en el laboratorio inmediatamente antes de la siguiente dosis. Se puede asumir que el paciente es un buen cumplidor de la terapia y por lo tanto la concentración mínima que se está obteniendo está en el estado de equilibrio. Al efectuar el análisis de la muestra sanguínea, se obtiene una concentración de 5 µg/ml. Como se ha obtenido una concentración mínima, se puede calcular la concentración máxima utilizando los valores de vida media de la población, que se pueden obtener de la literatura y con ellos, obtener la constante de eliminación k de la siguiente manera:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \quad \text{por lo tanto} \quad k = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

Si se toma un valor de  $t_{1/2} = 8$  horas, la  $k = \frac{0.693}{8} = 0.087 \text{ hr}^{-1}$  y se reemplaza en la ecuación que sirve para calcular  $C_{\max}$ :

$$C_{ee_{\max}} = \frac{C_{ee_{\min}}}{e^{-k \times t}}$$

$$C_{ee_{\max}} = \frac{5 \text{ mg/l}}{e^{-0.087 \times 8}} = \frac{5}{0.498} = 10,00 \text{ mg/l}$$

De estos cálculos se puede deducir que las concentraciones están bajo las deseadas. Se recomiendan concentraciones entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$  para obtener una buena respuesta.

El método para ajustar la dosis puede ser uno aproximado o bien uno exacto. En el primer caso, a través de un cálculo proporcional se puede calcular la dosis de mantenimiento de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis 1/Dosis 2} = C_{\max 1} / C_{\max 2}$$

$$300 / X = 10/20$$

$$X = 600 \text{ mg cada 8 horas}$$

También se puede utilizar un método más exacto para calcular la dosis de mantenimiento en este paciente. Se puede deducir, de acuerdo a las concentraciones plasmáticas obtenidas, que la dosis es baja, lo que se refleja en la condición clínica del paciente. Se puede asumir, que en este paciente, el aclaramiento plasmático de la teofilina estaría aumentado en relación a los datos poblacionales.

El procedimiento en este caso sería calcular el valor del aclaramiento plasmático para este paciente en particular. Para ello, se puede recurrir a la fórmula que calcula la dosis de mantenimiento (ecuación II, anexo 1). Pero como en esta ecuación se utiliza el valor de concentración promedio al estado de equilibrio, se debe primero calcular (el valor promedio no corresponde a la media aritmética entre  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$ ).

Para calcularlo se utiliza la siguiente ecuación:

$$C_{ee_{promedio}} = \frac{C_{max} - C_{min}}{\ln(C_{max}/C_{min})} = \frac{(10 - 5)}{\ln(10/5)} = 7.2 \text{ mg/l}$$

Con este valor se puede calcular el valor de aclaramiento plasmático para este paciente: para esto se despeja el  $Cl_p$  de la ecuación 3

$$Cl_p = \frac{F \times D_m}{C_{ee_{promedio}} \times t} = \frac{1 \times 300}{7.2 \times 8} = 5.2 \text{ l/hr}$$

Con este nuevo valor de aclaramiento, se puede calcular una nueva dosis de mantenimiento de manera de obtener una concentración promedio de 15 mg/L.

$$D_m = 5.2 \times 15 \times 8 = 624 \text{ mg}$$

Si se cuenta con un programa de computación, estos cálculos los resuelve en unos pocos minutos la computadora.

### 11.3 AJUSTE DE LA DOSIS DE UN MEDICAMENTO EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL

Una de las patologías que más afecta la eliminación de aquellos medicamentos que se eliminan por vía renal, es la insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, es fácil que se obtengan concentraciones tóxicas de estos fármacos si no se ajusta la dosis de acuerdo a la función renal del paciente. En la discusión que sigue se asume que el lector tiene los conocimientos básicos de la fisiopatología de la insuficiencia renal crónica y de los principios básicos de farmacocinética.

Existen varios métodos para estimar el régimen de dosificación más apropiado para estos pacientes. La mayoría de ellos asumen que las concentraciones plasmáticas requeridas para producir el efecto terapéutico o farmacológico son similares a las requeridas por los pacientes o sujetos con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica sufren de una serie de trastornos, como acumulación de urea, metabolitos ácidos, trastornos electrolíticos, retención de agua y sodio, hipertensión arterial, anemia, trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo y cambios en la velocidad de filtración glomerular que alteran los parámetros farmacocinéticos de muchos medicamentos. Así, las vidas medias de eliminación de aquellos medicamentos que se eliminan por la orina tienden a incrementar y el aclaramiento plasmático del fármaco tiende a

disminuir (generalmente en forma proporcional a la disminución de la velocidad de filtración glomerular), y muchas veces, el volumen de distribución del fármaco puede cambiar como respuesta a la acumulación de líquido, disminución de la fracción de fármaco unido a las albúminas o disminución de la unión a los tejidos. En la práctica clínica rutinaria, el aclaramiento plasmático total del fármaco es el parámetro más útil para calcular la dosis en estos pacientes. Debido a los cambios en la eliminación, es necesario calcular este parámetro de acuerdo al aclaramiento de creatinina, que es la prueba de función renal más comúnmente encontrada en las fichas clínicas de los pacientes. Sin embargo, no es simple medir el  $Cl_p$  del medicamento en el paciente con uremia, ya que las condiciones varían muy rápidamente en el curso de la enfermedad, por lo tanto se deben encontrar fórmulas o nomogramas que puedan correlacionar el  $Cl_p$  del medicamento con el aclaramiento de creatinina, de modo de obtener fácilmente el cálculo del aclaramiento del fármaco de acuerdo al grado de función renal del paciente.

### ***11.3.1 Cálculo del aclaramiento de creatinina del paciente, conociendo la creatininemia sanguínea***

El aclaramiento de creatinina se usa rutinariamente para medir la velocidad de filtración glomerular. La creatinina es una sustancia endógena que se forma como producto del metabolismo muscular a partir de la creatinina fosfato. La producción de ella depende de la edad, de la masa muscular, del peso y del sexo del individuo. Bajo circunstancias normales, la producción de creatinina es aproximadamente igual a la excreción de ella, de modo que las concentraciones séricas permanecen constantes. Cuando disminuye la velocidad de filtración glomerular, la creatinina sanguínea se acumula de acuerdo al grado de deterioro de la función renal. Este parámetro se utiliza rutinariamente en clínica para evaluar la filtración glomerular del paciente, y sirve también para calcular el aclaramiento de creatinina. Farmacocinéticamente, se define el aclaramiento de creatinina como la velocidad de excreción urinaria de creatinina dividida por la concentración de creatinina sérica tomada en la mitad del intervalo de tiempo de la recolección de la orina. Por lo tanto, para calcular este parámetro, se necesita conocer la creatinina excretada por la orina en un tiempo determinado, generalmente 24 horas y la concentración de creatinina sérica. El aclaramiento de creatinina se mide en mililitros por minuto. La siguiente ecuación se utiliza para medirla:

Ecuación 7:

$$Cl_{cr} = \frac{V_u}{Cr_s}$$

Donde  $V_u$  = Velocidad de excreción urinaria

$Cr_s$  = Creatinina sérica (mg%).

A su vez, la velocidad de excreción urinaria de creatinina se mide por la siguiente fórmula:

Ecuación 8:

$$V_u = \frac{Ccr_u \times Vol_u}{1440}$$

Donde  $Ccr_u$  = Concentración de creatinina en orina en 24 horas.

$Vol_u$  = Volumen de orina en 24 horas

1440 = Minutos correspondientes a 24 horas.

Si se reemplaza la ecuación 8 en la 7, entonces el aclaramiento de creatinina se calcula por la siguiente fórmula:

Ecuación 9:

$$Cl_{cr} = \frac{C_{cr_u} \times Vol_u \times 100}{Cr_s \times 1440}$$

Uno de los inconvenientes de utilizar esta fórmula es que debe efectuarse una recolección de orina de 24 horas. Esto, es muchas veces difícil de llevar a cabo debido a que muchos pacientes se olvidan de hacerlo, o sencillamente son incapaces por estar postrados en cama o por sufrir de incontinencia urinaria. Por tal motivo es mejor utilizar fórmulas estandarizadas que utilizan la creatinina sérica para efectuar un cálculo del aclaramiento de creatinina.

Entre las fórmulas que con más frecuencia se utilizan en clínica para estos efectos, podemos nombrar las siguientes:

a) *La desarrollada por Jellife (40) para sujetos adultos:*

Ecuación 10:

$$Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8(edad - 20)}{Cr_s}$$

Para mujeres, debe multiplicarse por 0.90.

b) *El método de Cockcroft y Gault (41) que es más preciso que el anterior, ya que introduce el peso del paciente:*

Ecuación 11:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - edad(años)] \times Peso(kg)}{72(Cr_s)}$$

c) *Para calcular este parámetro en niños, existen también varias fórmulas, la de Schwartz et al (42) es la más conocida:*

Ecuación 12:

$$Cl_{cr} = \frac{0.55 \times altura(cm)}{Cr_s}$$

Las fórmulas mostradas arriba servirán para efectuar la evaluación de la función renal del paciente. Para aquellos medicamentos que sufren eliminación renal, este aclaramiento de creatinina se correlaciona con el aclaramiento plasmático del fármaco. Así, a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye, también disminuirá proporcionalmente el aclaramiento del medicamento. Por lo tanto se puede establecer una relación entre la función renal y el aclaramiento plasmático del fármaco.

### **11.3.2 Ajuste de la dosis basado en el aclaramiento plasmático del medicamento**

Este método intenta mantener las concentraciones deseadas promedios al estado de equilibrio ( $C_{ee}$ ) después de dosis múltiples del medicamento, ya sea por vía oral o por vía intravenosa, a medida que cambia la función renal del paciente. De acuerdo a la ecuación 1, la concentración al estado de equilibrio es igual a:

$$C_{ee} = \frac{F \times Dm}{Cl_p \times t}$$

Para pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento total del medicamento cambiará a un nuevo valor llamado aclaramiento  $Cl$  plasmático del paciente urémico ( $Cl^u$ ). Por lo tanto, para mantener la misma concentración al estado de equilibrio deseada  $C_{ee}$ , la dosis deberá cambiar a una nueva dosis que se llama  $Dm^u$ , o el intervalo deberá cambiar a un nuevo intervalo que se llama  $t^u$ .

Se puede expresar entonces la nueva concentración al estado de equilibrio en el paciente con insuficiencia renal con la siguiente ecuación:

Ecuación 13:

$$C_{ee}^u = \frac{Dm^n}{Cl_p^n \times t^n} = \frac{Dm^u}{Cl_p^u \times t^u}$$

Donde  $C_{ee}^u$  = Concentración deseada al estado de equilibrio en el paciente insuficiente renal.

$Dm^n$  = Dosis de mantenimiento en sujetos con función renal normal.

$Dm^u$  = Nueva dosis en el paciente insuficiente renal.

$Cl_p^n$  = Aclaramiento plasmático de pacientes con función renal normal.

$Cl_p^u$  = Aclaramiento plasmático en el paciente insuficiente renal.

$t^n$  = Intervalo de dosificación en el sujeto normal.

$t^u$  = Intervalo de dosificación en el insuficiente renal.

Si se aisla de la ecuación 13, la  $Dm^u$ , queda la siguiente ecuación:

Ecuación 14:

$$Dm^u = Dm^n \times \frac{Cl_p^u}{Cl_p^n} \times \frac{t^u}{t^n}$$

Si el intervalo de dosificación no cambia, entonces  $t^n = t^u$  y la ecuación 14 queda de la siguiente manera.

Ecuación 15:

$$Dm^u = Dm^n \times \frac{Cl_p^u}{Cl_p^n}$$

Por lo tanto, si se conoce el aclaramiento plasmático del paciente y se conoce el valor poblacional del aclaramiento en los sujetos con función renal normal, se puede calcular la dosis de mantenimiento para el insuficiente renal.

Existe otro método basado en los cambios de las constantes de velocidad de eliminación del fármaco. En la mayoría de los medicamentos que se eliminan por vía renal, la constante de velocidad de eliminación,  $k$ , disminuye de acuerdo a la disminución de la velocidad de filtración glomerular, por lo tanto, si

$$Cl_p^u = Vd^u \times k^u$$

y

$$Cl_p^n = Vd^n \times k^n$$



y se reemplazan los  $Cl_p$  en la ecuación 15, nos queda:

Ecuación 16:

$$Dm^U = Dm^n \times \frac{Vd^U \times k^U}{Vd^n \times k^n}$$

Si se asume que los volúmenes de distribución en el paciente insuficiente renal no cambian en relación al sujeto sano (lo cual no siempre es verdadero), la ecuación 16 queda:

Ecuación 17:

$$Dm^U = Dm^n \times \frac{k^U}{k^n}$$

En este caso, si se conoce o se puede calcular la  $k$  en el paciente insuficiente renal y conocemos el dato poblacional de la  $k$  en los sujetos sanos, se podrá calcular la dosis de mantenimiento para paciente urémico.

Existen también métodos para calcular la constante  $k$  de acuerdo al aclaramiento de la creatinina del paciente. Si se asume que existe una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y la constante de eliminación del medicamento, entonces

$k^U = a + b \times Cl_{cr}$  (ecuación de una línea recta en la cual  $a$  es la intersección y  $b$  es la pendiente)

Los valores de  $a$  y  $b$  se obtienen de los datos poblacionales. En la literatura especializada y en las monografías de cada medicamento, es posible encontrar estas constantes

Una vez calculada la  $k$  para el insuficiente renal, se puede reemplazar en la ecuación 17 y así obtener la dosis de mantenimiento.

## 12. EVALUACIÓN DE LAS ACTIVIDADES Y RECOMENDACIONES

---

Las actividades desarrolladas por el servicio de farmacocinética clínica, deben de estar en continua revisión y evaluación, de modo de identificar los problemas potenciales que se produzcan en la práctica clínica diaria. En los inicios de las prestaciones de servicios es aconsejable evaluar:

- a) Los formularios que se están utilizando para la toma de las muestras de sangre y para informar los resultados de las concentraciones séricas al médico. El equipo encargado de las muestras y el cuerpo médico deben conjuntamente identificar los problemas que presentan estos formularios y dar opiniones y sugerencias para mejorarlos.
- b) El cumplimiento de los horarios en la obtención de las muestras sanguíneas, que debe realizarse junto con el equipo. Así mismo los principales problemas con que se encuentran estas personas para cumplir rigurosamente con las horas establecidas por el servicio. Una vez identificados éstos, se buscarán las estrategias y las acciones conjuntas que llevarán a la solución de estos problemas.
- c) La veracidad y exactitud de los cálculos farmacocinéticos efectuados ya sea manualmente, por calculadora o por computadora, lo cual debería hacerse periódicamente. Es aconsejable que un académico de una universidad o un farmacéutico con más experiencia, hiciera una auditoría o revisión de estos cálculos periódicamente para asegurar la exactitud de ellos.
- d) Las acciones farmacéuticas desarrolladas por el servicio de farmacocinética clínica. Se pueden efectuar estudios retrospectivos de casos, si es que los resultados quedan documentados en la ficha clínica del paciente. Para esto, se puede obtener el número de veces en las cuales el médico ha seguido las recomendaciones o sugerencias efectuadas por el farmacéutico, y el porcentaje de pacientes que ha alcanzado las metas terapéuticas después de la acción farmacéutica.
- e) La ausencia de signos de toxicidad. Por ejemplo, en el caso de los antibióticos aminoglicósidos, la ausencia de nefrotoxicidad es una meta terapéutica deseable que se puede evaluar a través de la medición de las pruebas de función renal (creatinina sérica y nitrógeno ureico principalmente).

### 13. BIBLIOGRAFIA

---

1. Kruger-Theimer E. Dosage schedule and pharmacokinetics in chemotherapy. *J Am Pharm Sci De.* 1960; 49:311-3.
2. Wagner JG, Northam JI. Estimation of volume of distribution and half-life of a compound after rapid intravenous injection. *J Pharm Sci* 1975, 58:529-31.
3. Levy G. Kinetics of pharmacological effect. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7: 362-72.
4. Dettli L. Translation of pharmacokinetics to clinical medicine: *J Pharmacokin Biopharm* 1973; 1:403-8.
5. American Society Of Hospital Pharmacist. Practice standard of ASHP 1991-2 Bethesda MD; American Society of Hospital Pharmacists 1991.
6. Cabana BE. Importance of biopharmaceutics and pharmacokinetics in clinical medicine. *Arzneim Forsch* 1976; 26: 151-8.
7. Zografu G. The contribution of pharmaceuticals to professional practice. *Am J Pharm De.* 1974; 38: 697-704.
8. Bootman L, Wertheimer AI, Zaske D, Rowland L. Individualizing gentamicin dosage regimens in burns patients with gram negative septicemia- a cost-benefit analysis. *J Pharm Sci* 1979; 68: 267-72.
9. Koch-Wesser J. Serum concentrations as therapeutics guides. *N Engl J Med* 1972; 287: 227-31.
10. Dollery CT. Pharmacokinetics: master or servant? *Eur J Clin Pharmacol* 1973; 6:1.
11. Beller G, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood WB. Digitalis intoxication, a prospective clinical study with serum level correlation. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-92.
12. Ogilvie RI, Ruedy J. An educational program in digitalis therapy. *JAMA* 1972; 222:50.
13. Duhme DA, Greenblatt DJ, Koch-Wesser J. Reduction of digoxin toxicity associated with measurements of serum levels. *Ann Intern Med* 1974; 80:516-9.
14. Koch-Wesser J. Influence of serum concentrations measurements on frequency of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 284-7.

15. Schentag JJ, Jusko WJ, Plaut ME, Vance JW, Abrv Tyn E. Tissue persistence of gentamicin in man, JAMA 1977; 238:327-9.
16. Schentag JJ, Jusko WJ. Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. Clin Pharmacol Ther 1977; 22:364-70.
17. Jusko WJ, Koup JR, Vance JW, Schentag JJ, Kuritzky P. Intravenous theophylline nomogram guidelines. Ann Intern Med 1977; 86: 400-4.
18. Hendeles L, Weimberger M, Johnson G. Monitoring serum theophylline levels. Clin Pharmacokin 1978; 3:294-312.
19. Ogilvie RI. Monitoring plasma theophylline concentrations. Ther Drug Monitoring 1980; 2:11-117.
20. ASHP Statement on the role of the pharmacist in clinical pharmacokinetic Services. Am J Hosp Pharm 1982; 39:1369.
21. Samuel Vozeh. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokin 1987; 13:131-140.
22. Gram L, Flachs H, Wurtz-Jorgensen A, Parnas J, Anderson B. Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled study. Epilepsia 1979; 20:303-312.
23. Vozeh S, Kewitz G, Perruchoud A, Tschan M, Kopp C et al. Theophylline serum concentrations and therapeutics effect in severe acute brobchial obstruction: the optimal use of intravenous administered amynophylline. Am Rev Resp Dis 1982; 125:181-184.
24. Weinberger M. Theophylline for treatment of asthma. J Pediatr 1978 92:1-7.
25. Kragh-Sorensen P, Hansen CE, Baastrup PC, Hvidberg EF. Self inhibiting action of nortriptyline's antidepressive effect at high plasma level. Psychopharmacologia (Berlin) 1976; 45:305-312.
26. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma level with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. Am J Med 1984; 77:657-662.
27. Froscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hidenbrand G, Penin H. A prospective randomized trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsivant levels in epilepsy. J Neurol 1981; 224:193-201.
28. Anderson AC, Hodges GR, Barnes WG. Determination of serum gentamicin sulfate levels: ordering patterns and use as a guide to therapy. Arch Int Med 1976; 136:785-787.

29. Beardsley RS, Freeman JM, Appel FA. Anticonvulsivant serum level are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physicians. *Epilepsia* 1983; 24: 330-335.
30. Bussey HI, Hoffman EW. A prospective evaluation of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitoring* 1983;5:245-248.
- 31- Skene DJ, Modipane A, Joubert PH. Serum digoxin levels: a cost benefit analysis. *South Afr Med J* 1984; 65:15.
32. Burton ME, Brater C, Chen PS, Day RB, Huber PJ et al. A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosage regimens. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:349-357.
33. Vozeh S, Uematsu T, Schmidlin O, Ritz R, Kauffmann G et al. Computer-assisted individualized lidocaine dosage: clinical evaluation and comparison with physician performance. *Am Heart J* 1987; 113:928-933
34. Whiting B, Kelman AW, Bryson SM, Derkx FHM, Thomas AH et al. Clinical pharmacokinetics: a comprehensive system for therapeutics drug monitoring and prescribing. *Br Med J* 1984; 288:543-545.
35. Peck CC, Rodman JH. Analysis of Clinical Pharmacokinetics Data for Individualizing Drug Dosage Regimens in *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutics Drug Monitoring*. Evans WE, Jusko JW, Schentag JJ (Editors). 2<sup>o</sup> Ed, Applied Ther Inc, Spokane, WA.
36. Whiting B, Kelman AW., Grevel J. Population pharmacokinetics: Theory and clinical application. *Clin Pharmacokin* 1986: 11:387-401.
37. Thomson AH, KellyJG, Whiting B. Lisinopril population pharmacokinetics in elderly and renal disease patients with hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:57-65.
38. Grevel G, Thomas P, Whiting B. Population pharmacokinetics analysis of bisoprolol. *Clin Pharmacokin* 1989; 17:53-63.
39. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters I.-Michaelis-Menten Model: Routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokin Biopharmacol* 1980; 8:533-571.
40. Jelliffe RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* 1971; 1:975-6.

41. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1974; 16:31-41.
42. Schwartz GV, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A. A simple estimate of of glomerular filtration rate in children derived from body lenght and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-63.

**ANEXO A: ECUACIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA INTERPRETAR CONCENTRACIONES  
PLASMÁTICAS**

---

**Ecuación I:** CALCULAR DOSIS DE CARGA. Conociendo o asumiendo la concentración efectiva ( $Cl_p$ ),  $V_d$  y  $F$  (oral).

$$D_c = \frac{V_d}{F} \times C_{ee \text{ promedio}}$$

Nota: Esta ecuación tiende a sobrestimar la dosis de carga requerida

**Ecuación II:** CALCULAR UN RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN. Conociendo o asumiendo  $C_{ee}$ ,  $Cl/F$ ,  $t_{1/2}$ ,

1- Escoja el intervalo de dosificación  $\tau \leq t_{1/2}$

2- Calcule la dosis de mantenimiento:  $D_m = C_{ee} \times Cl_p \times t$

**Ecuación III:** Cálculo del  $Cl/F$ , o  $C_{ee}$ , si se conocen los otros parámetros

1 - 
$$\frac{Cl_p}{F} = \frac{D_m}{C_{ee \text{ promedio}} \times t}$$

2 - 
$$C_{ee \text{ promedio}} = \frac{F \times D_m}{Cl_p \times t}$$

**Ecuación IV:** Cálculo de  $t_{1/2}$ ,  $V_d/F$ ,  $Cl/F$  si los otros dos se conocen o se asumen

1 - 
$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{Cl_p}$$

2 - 
$$\frac{Cl_p}{F} = \frac{0.693 \times V_d}{t_{1/2}}$$

3 - 
$$\frac{V_d}{F} = \frac{Cl_p}{F} \times 1.44 \times t_{1/2}$$

**Ecuación V:** Cálculo de  $C_{max}$  o  $C_{min}$  al estado de equilibrio si  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ , y  $D_m$  se conocen o se asumen

$$1 - C_{ee_{\max}} = \frac{Dm}{Vd} \times \frac{1}{1 - e^{-k \times t}}$$

$$2 - C_{ee_{\min}} = C_{ee_{\max}} \times e^{-k \times t}$$

$$\text{donde } k = \frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{Cl_p}{Vd}$$

**Ecuación VI:** Cálculo de  $C_{\max}$  justo después de una dosis,  $Dm$ , si  $C_{\min}$  se conoce y  $F$  y  $Vd$  son conocidos o se asumen.

$$C_{ee_{\max}} = C_{ee_{\min}} + \frac{Dm \times F}{Vd}$$

**Ecuación VII:** Cálculo de la  $C_p$  promedio al estado de equilibrio, si conocemos  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  o bien, una de ellas se asume:

$$C_{ee_{\text{promedio}}} = \frac{C_{ee_{\max}} - C_{ee_{\min}}}{\ln(C_{ee_{\max}} - C_{ee_{\min}})}$$

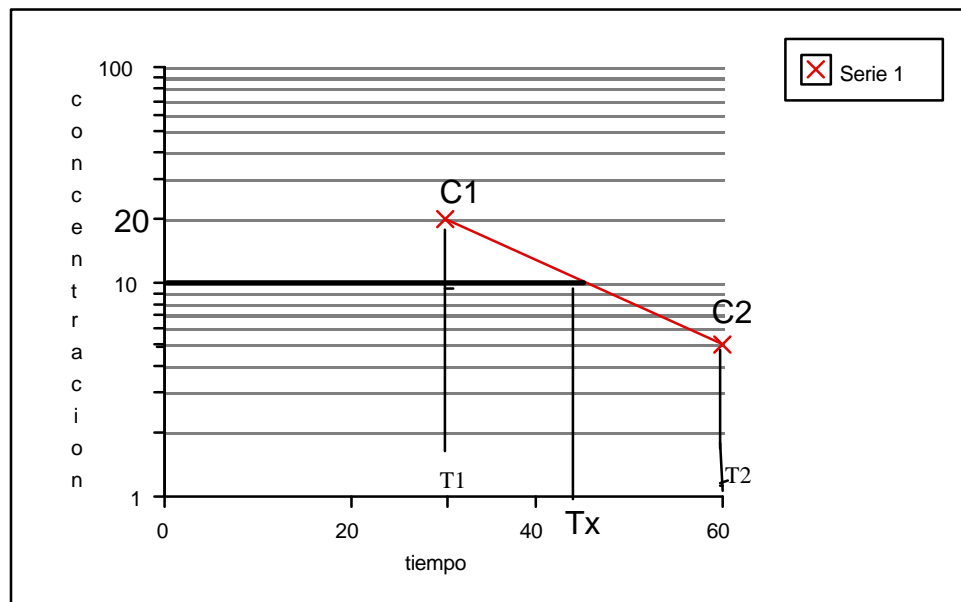
**Ecuación VIII:** Cálculo gráfico de  $t_{1/2}$  cuando dos concentraciones séricas se conocen.

Se obtienen dos muestras de sangre después que se ha completado la fase de distribución del fármaco (4-5 vidas medias estimadas), y se miden las concentraciones séricas ( $C_1$  y  $C_2$ ).

- 1 - Grafique  $C_1$  y  $C_2$  en papel semilogarítmico vs tiempo
- 2 - Una estos dos puntos con una línea recta
- 3 - Encuentre el punto X sobre la línea  $C_1$ - $C_2$ , correspondiente a  $C = 1/2 C_1$ ; tiempo de este punto = TX



4 - Calcule  $t_{1/2} = TX - T1$



Nota: 1-Si C2 no es  $<1/2$  de C1, el método no es preciso y puede sobre estimar  $t_{1/2}$

Nota: 2-Si Cee y Dosis son intermitentes, use conjuntamente con ecuación VI

**ANEXO B: MODELO DE FICHAS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS**

**Servicio de Farmacocinética clínica**

Hospital.....

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS**

**Nombre del paciente** \_\_\_\_\_

**Ficha Clínica Nº** \_\_\_\_\_ **Servicio** \_\_\_\_\_ **Cama** \_\_\_\_\_

**Medicamento** \_\_\_\_\_

**Fecha de inicio del tratamiento** \_\_\_\_\_

**Fecha última dosis** \_\_\_\_\_ **Hora última dosis** \_\_\_\_\_

**Hora de obtención de la muestra** \_\_\_\_\_

**Concentración máxima** \_\_\_\_\_ **Concentración mínima** \_\_\_\_\_

**Concentración promedio** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma personal responsable** \_\_\_\_\_

Hoja 1

PERFIL DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA		
NOMBRE DEL PACIENTE. _____		
SALA _____	SERVICIO _____	FICHA CLÍNICA Nº _____
Edad _____ años	Peso _____ kg	Altura _____ cms
Médico tratante _____		
Medicamento a monitorear _____		
Fecha de inicio del tratamiento _____		
Dosis _____	Vía _____	Intervalo _____
Otros medicamentos prescritos _____		
Interacciones potenciales Sí -- Nó --		
Especifique _____		
Diagnósticos:		
1. - _____		
2. - _____		
3. - _____		
4. - _____		
Observaciones: _____		
_____		

## Hoja 2

### Exámenes de laboratorio

FECHA							
Creatinina sérica(mg%)							
Aclaramiento creatinina(ml/min)							
Nitrógeno ureico (mg%)							
Leucitos/mm3							
Albúmina sanguínea (mg%)							
Tiempo de protrombinaseg)							
Transaminasas pirúvicas UI/ml)							

### Cultivos microbiológicos

MUESTRA	MICROORGANISMO	SENSIBLE	RESISTENTE	COMENTARIOS

**RECOMENDACIONES:**

**Niveles séricos ideales** \_\_\_\_\_

**Ajuste de dosis** \_\_\_\_\_

**Cambio de medicamento** \_\_\_\_\_

**Cambio de vía** \_\_\_\_\_

**Interacciones potenciales** \_\_\_\_\_

**Duplicaciones terapéuticas** \_\_\_\_\_

**Sugerencias de seguimiento:** \_\_\_\_\_

Firma responsable \_\_\_\_\_