

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Propuesta de Implementación de un Sistema de Cuantificación de Niveles  
Plasmáticos de los Medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt

Ana Maite Presa Soto

Química Farmacéutica

Guatemala, marzo de 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Propuesta de Implementación de un Sistema de Cuantificación de Niveles  
Plasmáticos de los Medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt

Informe de Tesis

Presentado por

Ana Maite Presa Soto

Para optar al título de  
Química Farmacéutica

Guatemala, marzo de 2017

## JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Licenciada Eleonora Gaitán Eizaguirre por su asesoría, apoyo y tiempo dedicado para revisar cada detalle de la investigación y porque gracias a ello hoy culmino una de mis mayores metas.

Al Doctor Sergio Galdámez por dedicar su valioso tiempo a co-asesorar esta investigación.

A la Licenciada María Nereida Marroquín, por la revisión, apoyo y observaciones pertinentes para la elaboración eficaz del presente trabajo de investigación.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi casa de formación profesional.

A la facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por brindarme la educación para ser una profesional de éxito.

Al Hospital Roosevelt, especialmente a los servicios de Ginecología, Pediatría, Medicina Interna y Cirugía por el apoyo y colaboración durante el desempeño de investigación.

A todas las personas que de una u otra manera contribuyeron en la elaboración de la misma.

## DEDICATORIA

- A Dios: Mi creador, quien me ha dado la fortaleza para continuar cuando he estado a punto de caer; y en quien he confiado el destino de mi vida; con toda la humildad que de mi corazón puede emanar, le dedico primeramente mi trabajo a Él.
- A mis padres: José Francisco Presa y Linda Soto por creer en mí, por su ejemplo de nobleza, fuerza y dedicación, por nunca dejarme sola, por sus palabras, por sus consejos y por su amor incondicional. Gracias a Dios por su vida.
- A mi hija: Valeria por ser el motorcito que me impulsa a seguir adelante, por enseñarme el verdadero significado del amor, por llenar mi vida de luz, por su inmenso amor y por ser el regalo más bello que me ha dado la vida. Te amo
- A mis hermanas: Gaby, Ale y Anita por ser un cimiento para la construcción de mi vida profesional; por acompañarme en el camino de la vida, por sembrar en mi deseos de superación, por enseñarme de sus virtudes infinitas y por ser las mejores amigas que Dios mandó a mi lado para aconsejarme y guiarme en todas mis decisiones.
- A mi abuelita: María Itziar Urbistondo por guiarme con su sabiduría, encaminarme por el buen sendero y por estar para mí siempre que la necesite.
- A mi familia: Por llenarme de fuerza y amor.
- A mis amigos: Emilia, Alicia, Norma, Eddy, Fernando, Lula, Carlos, Karin, Martha, Malvina, Ale Ortiz, Ale Morales, Pily, Anita, por su cariño y apoyo, por todas las aventuras que hemos vivido y por el camino que aún nos falta por recorrer.

A mis catedráticos: Por compartirme sus conocimientos como profesionales y por confiar en mi como su alumna.

A Sofía y Nereida Marroquín por su apoyo incondicional, por su amistad sincera y por ser una bendición en mi vida.

A la Licenciada Lucrecia de Madriz por ser más que mi catedrática y jefa; mi amiga, por su apoyo infinito, por sus consejos, por su paciencia y por demostrarme que aún hay seres humanos maravillosos en el mundo. Que Dios la bendiga.

## INDICE

I. Resumen .....	1
II. Introducción .....	3
III. Antecedentes.....	5
1. Absorción .....	6
1.1. Cinética de Absorción .....	10
2. Distribución .....	12
2.1. Acceso de los fármacos a los tejidos .....	13
3. Eliminación .....	14
4. Metabolismo.....	14
4.1. Biotransformación microsomal.....	15
4.2. Biotransformación no microsomal .....	16
5. Excreción .....	16
5.1. Excreción renal.....	16
5.1.1. Filtración glomerular.....	17
5.1.2. Factores y agentes que modifican la excreción renal .....	17
5.2. Excreción por otras vías .....	18
6. Cinética de primer orden .....	20
7. Cinética de orden cero .....	20
8. Selección de medicamentos a monitorear.....	24
9. Margen terapéutico.....	26
10. Costo-efectividad de un servicio de farmacocinética clínica .....	27
11. Implantación de un servicio de farmacocinética clínica en un hospital.....	30
11.1. Requisitos preliminares .....	30
11.1.1. Un comité de farmacia y terapéutica operativo.....	30
11.1.2. Un sistema de distribución de dosis unitaria.....	31
11.1.3. Un centro de Información de medicamentos .....	31
11.2. Requerimientos .....	32
11.3. Políticas y procedimientos de funcionamiento .....	32
11.4. Personal.....	36
11.4.1. Educación y entrenamiento de los farmacéuticos .....	36
11.5. Recolección de muestras de sangre.....	37
11.5.1. Obtención de la muestra de sangre .....	37
11.6. Equipamiento .....	39
11.7. Apoyo computacional para el servicio de farmacocinética clínica.....	41
11.8. Control de Calidad .....	42
11.9. Parámetros farmacocinéticos poblacionales .....	43
11.10. Utilización e interpretación de las concentraciones séricas de los fármacos...	44
12. Métodos analíticos para cuantificación de fármacos en sangre .....	45
12.1. Cromatografía de gases .....	45
12.2. Radioinmunoanálisis .....	46
12.3. Inmunoensayo de fluorescencia polarizada .....	47

12.4. Cromatografía líquida de alta presión .....	47
12.5. Enzimo inmunoensayo.....	48
13. Investigaciones a nivel internacional .....	49
14. Investigaciones a nivel nacional.....	50
15. Determinaciones plasmáticas de medicamentos que se realizan en Guatemala..	55
IV. Justificación .....	56
V. Objetivos .....	57
VI. Hipótesis .....	58
VII. Materiales y métodos .....	59
VIII. Resultados .....	62
IX. Discusión de resultados.....	65
X. Conclusiones .....	68
XI. Recomendaciones .....	69
XII. Referencias bibliográficas .....	70
XIII. Anexos .....	73
1.Censo de opinión dirigido a profesionales médicos jefes de departamentos y servicios clínicos del Hospital Roosevelt.....	74



## I. RESUMEN

La farmacocinética describe el destino de un fármaco en el organismo, desde que éste ingresa al torrente circulatorio hasta que se elimina. En la actualidad es posible determinar la concentración de fármacos en muestras biológicas de sangre y tejidos mediante la utilización de equipos especializados que forman parte de laboratorios de Farmacocinética Clínica.

La administración de un fármaco tiene por objetivo la obtención de un efecto terapéutico. Como se supone que la respuesta o efecto de un fármaco está estrechamente relacionada a las concentraciones plasmáticas del mismo, es posible predecir que los cambios en las concentraciones plasmáticas producirán, consecuentemente, cambios en la actividad del medicamento, sin embargo, los fármacos generalmente se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia “acierto-error”.

Por lo anteriormente expuesto se realizó una investigación cuyo objetivo principal fue generar una propuesta de implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt; además de determinar la necesidad y viabilidad de implementar dicho sistema, por medio de un instrumento de evaluación que consistió en un censo de opinión de los profesionales médicos y jefes los siguientes departamento y servicios clínicos: medicina interna, cirugía, ginecología y pediatría. Los resultados obtenidos se tabularon y utilizaron para realizar un análisis de factores, con una proporción esperada del 80% a través de un muestreo proporcional al estrato y un efecto de diseño 2; con una muestra de 69 jefes, habiendo obtenido respuesta del 84% que corresponde a 58 encuestas respondidas en total. Se concluyó que no es viable la implementación del sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt; debido al análisis estadístico realizado, ya que se obtuvo un porcentaje menor a 80% de respuesta positiva en lo que a viabilidad se refería, sin embargo se determinó que más del 80% del personal está consciente de la

necesidad de contar con una forma alterna de medir la eficacia en el manejo de medicamentos y poder realizar un control más estricto de medicamentos y no utilizar únicamente los protocolos establecidos.

En el Hospital Roosevelt no se realiza ninguna cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos que se utilizan en los diferentes servicios, sin embargo se estableció un listado de medicamentos a los que se debe de realizar dicha medición; y estos son por orden de importancia: anticonvulsivantes, antibióticos, quimioterápicos, AINES, psicotrópicos, estupefacientes, benzodiacepinas, esteroides, pirazolonas y antiarrítmicos.

## II. INTRODUCCIÓN

La farmacocinética describe el destino de un fármaco en el organismo, desde que éste ingresa al torrente circulatorio hasta que se elimina. En la actualidad es posible determinar la concentración de fármacos en muestras biológicas de sangre y tejidos mediante la utilización de equipos especializados que forman parte de laboratorios de Farmacocinética Clínica.

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

La administración de un fármaco tiene por objetivo la obtención de un efecto terapéutico. Como se supone que la respuesta o efecto de un fármaco está estrechamente relacionado a las concentraciones plasmáticas del mismo, es posible predecir que los cambios en las concentraciones plasmáticas producirán, consecuentemente, cambios en la actividad del medicamento, sin embargo, los fármacos generalmente se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia “acierto-error”. Este empirismo basado en la respuesta química o bioquímica en relación con la presencia del fármaco, no es posible en todos los casos, siendo necesarios métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente, uno de estos métodos es la Farmacocinética Clínica.

Es por ello que se hace necesario contar con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt, de manera que pueda sugerirse al médico un régimen de dosificación más seguro y efectivo, basado en la interpretación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos y no solo en decisiones empíricas, como se efectúa habitualmente, tomando como referencia únicamente el peso corporal y la estatura de cada paciente, asegurando así 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, y por consiguiente optimizando los escasos recursos con que cuenta el Hospital Roosevelt, por ser un Hospital Nacional de Referencia.

### III. ANTECEDENTES

La farmacología puede definirse como el estudio de las sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de procesos bioquímicos, sobre todo mediante la unión con moléculas reguladoras y activadoras o por la inhibición de procesos corporales normales. Estas sustancias pueden ser compuestos administrados para lograr un efecto terapéutico beneficioso sobre algunos procesos del paciente o por su efecto tóxico sobre procesos reguladores en parásitos que infectan al paciente. Estas aplicaciones terapéuticas deliberadas pueden considerarse el papel apropiado de la farmacología médica; que a menudo se define como la ciencia de las sustancias usadas para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades. (Katzung, 2008).

Cuando un fármaco llega a la circulación sistémica, después de su administración enteral o parenteral, varios procesos tales como la distribución en los tejidos y la eliminación por el hígado, el riñón o las heces, influenciarán la disponibilidad del fármaco en la sangre. Estos procesos tienen lugar durante un período determinado de tiempo y por esto, pueden medirse y expresarse como velocidades. La ciencia que mide y cuantifica las velocidades de absorción, distribución y eliminación de un medicamento en el organismo es conocida como Farmacocinética. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992).

Los cambios en el efecto del fármaco a través del tiempo también pueden medirse usando métodos cinéticos simples. El conocimiento de los parámetros cinéticos que gobiernan las concentraciones plasmáticas y, de esta manera, el efecto del fármaco, es de gran ayuda para elegir la dosis apropiada a administrar, el intervalo y la vía de administración de un fármaco y todo ello con el objetivo de obtener el efecto óptimo. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992).

Para comprender la farmacocinética, es necesario conocer la absorción, distribución y eliminación de un medicamento en el organismo.

## 1. ABSORCIÓN

La absorción alude al paso de un fármaco desde el sitio de su administración hasta el compartimiento central, y la medida en que esto ocurre. (Goodman, 2011)

Después de la administración oral es posible que un fármaco no se absorba por completo; por ejemplo solo 70% de una dosis de digoxina llega a la circulación sistémica. Esto se debe sobre todo a la falta de absorción en el intestino. Otros fármacos son demasiado hidrofílicos, por ejemplo el atenolol, o demasiado lipofílicos como el aciclovir, para absorberse con facilidad; y su baja biodisponibilidad se debe también a la absorción incompleta. Si es demasiado hidrofílico, el compuesto no puede cruzar la membrana celular lipídica; si es demasiado lipofílico, no es lo bastante soluble para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula. (Katzung, 2008)

Es posible que los fármacos no se absorban por un transportador inverso relacionado con la glucoproteína P. Este proceso bombea en forma activa al compuesto fuera de las paredes celulares del intestino de regreso a la luz intestinal. La inhibición de la glucoproteína P y el metabolismo de la pared intestinal, por ejemplo con jugo de toronja, se relaciona con aumento sustancial de la absorción farmacológica. (Katzung, 2008)

Se llama biodisponibilidad al grado fraccionario en que una dosis de fármaco llega a su sitio de acción, o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio. Por ejemplo, un medicamento administrado por vía oral debe ser absorbido en primer lugar en el estómago y los intestinos, pero tal fase puede mostrar menoscabo por las características de presentación del producto, las propiedades fisicoquímicas del medicamento o ambos factores. Como etapa siguiente, el fármaco pasa por el hígado; en este sitio puede ocurrir metabolismo, excreción por bilis o ambos fenómenos antes de que el producto llegue a la circulación general y se distribuya a sus sitios de acción. Si es grande la capacidad metabólica o excretora del hígado en relación con el

fármaco en cuestión, disminuirá sustancialmente su biodisponibilidad; el llamado efecto del primer paso. (Goodman, 2011)

El efecto de primer paso también es conocido como Eliminación de primer paso, en donde; después de la absorción a través de la pared intestinal, por la sangre portal llega el fármaco al hígado antes de su llegada a la circulación sistémica. Un fármaco puede metabolizarse en la pared intestinal; por ejemplo por el sistema enzimático CYP3A4, o incluso en la sangre portal, pero lo más frecuente es que el hígado sea el encargado del metabolismo antes de que el compuesto llegue a la circulación sistémica. Además, el hígado puede excretar el fármaco hacia la bilis. Cualquiera de estos sitios puede contribuir a esta reducción en la biodisponibilidad, y el proceso general se conoce como *Eliminación del primer paso*. (Katzung, 2008)

Esta disminución de la disponibilidad está en función del sitio anatómico donde ocurre la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos influyen en dicho parámetro, y la selección de la vía de administración debe basarse en el conocimiento de tales situaciones. (Goodman, 2011)

La administración de medicamentos por vía oral constituye el medio más común, dado que es más inocuo, cómodo y barato. Pero, entre sus desventajas están; la incapacidad de absorción de algunos fármacos por sus características físicas, (por ejemplo la solubilidad en agua), vómito por irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción por enzimas digestivas o pH gástrico muy ácido, irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimentos u otros medicamentos y la necesidad de contar con la colaboración del paciente. Además, en las vías gastrointestinales, los medicamentos pueden ser metabolizados por enzimas de la flora intestinal, la mucosa o el hígado, antes de que lleguen a la circulación general. (Goodman, 2011).

La inyección parenteral de ciertos medicamentos ofrece una serie de ventajas sobre la administración oral. En algunos casos, es indispensable administrar el fármaco por vía parenteral para suministrar su forma activa, como sucede en el caso de los anticuerpos monoclonales como infiximab,

anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral (alfa tumor necrosis factor), utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. La disponibilidad es por lo general más rápida, extensa y predecible cuando el fármaco se administra por medio de una inyección. De esta manera es posible administrar la dosis efectiva con mayor precisión. En el caso de una urgencia y cuando el paciente se encuentra inconsciente, no coopera o no puede retener nada por vía oral, el tratamiento parenteral se convierte en una necesidad. Sin embargo, la inyección de los fármacos tiene también algunas desventajas: es importante realizar una asepsia adecuada, en especial cuando el tratamiento es prolongado, como sucede en la vía intravenosa o intratecal; algunas inyecciones son dolorosas; y en ocasiones es difícil que el paciente se inyecte a sí mismo cuando es necesario recurrir a esta medida. (Goodman, 2011)

En la vía sublingual, el fármaco se coloca debajo de la lengua para ser absorbido a través de la mucosa. Es una vía muy rápida porque la zona de absorción está muy irrigada y la mucosa es muy delgada; además se evita el fenómeno del primer paso hepático, por lo que todo el fármaco absorbido llega a la circulación general. Algunos inconvenientes de ésta vía de administración son: el uso prolongado puede provocar irritación e incluso ulceración de la zona; y algunos fármacos producen mal sabor de boca. (De Ahumada Vásquez, 2002)

Al administrar un fármaco por vía rectal, éste se coloca en la ampolla rectal, ya sea en forma de supositorio o enema, produciéndose la absorción a través de la mucosa. Se usa sobre todo en niños cuando no se puede utilizar la vía oral. También en pacientes que presentan vómitos o están inconscientes, o cuando el fármaco produce irritación gastrointestinal. Esta vía de administración también presenta algunos inconvenientes dentro de los cuales se encuentran: la cuantía de la absorción es variable, siendo lenta e incompleta para algunos fármacos mientras que para otros es más rápida que la vía oral; es una vía incómoda que algunos pacientes se niegan a aceptar; está contraindicada cuando exista diarrea o patologías de la zona (hemorroides, proctitis y fisuras). (De Ahumada Vásquez, 2002)



La vía inhalatoria, es también llamada, vía pulmonar. Por esta vía se emplean medicamentos volátiles o gaseosos que penetran por las vías respiratorias y, se absorben a través de los alveolos por difusión. Es una forma de administrar fármacos que tiene mucho uso en anestesia general, aplicando líquidos volátiles y gases. Las membranas alveolares ofrecen una gran superficie y tienen un gran flujo sanguíneo, por lo que, las drogas con la liposolubilidad adecuada, se absorben con rapidez. En ocasiones las vías respiratorias por sí mismas, constituyen el banco de los medicamentos empleados, depositándolo sobre las membranas superficiales bronquiales para ejercer su efecto. En pacientes asmáticos el uso de aerosoles para suministro bronquial, es un ejemplo de inhalación para efecto local o tópico; las partículas son de un tamaño aproximado de 2 micrómetros, para alcanzar bronquiolos y espacios previos de los alveolos. Los aerosoles con partículas pequeñas, menores de 1 micrómetro, llegan con mayor facilidad a los alveolos, y puesto que la capacidad de absorción de la membrana alveolar es mayor que en cualquier otra parte del árbol bronquial, el fármaco se absorbe y produce efectos sistémicos. Esta vía es importante cuando se requiere rápido alivio de tipo intermitente en las exacerbaciones agudas de un padecimiento crónico. (Sáenz, 1993)

Algunos inconvenientes que presenta la vía inhalatoria son: puede producir irritación de la zona; algunos fármacos administrados por esta vía pueden producir broncoconstricción; el uso de nebulizadores e inhaladores puede facilitar el desarrollo de infecciones. (De Ahumada Vásquez, 2002)

La velocidad de absorción en la vía subcutánea, depende de diversos factores, unos inherentes al fármaco y la forma farmacéutica, y otros a la propia fisiología y fisiopatología del paciente, entre ellos se pueden citar:

**Solubilidad:** Se absorben con facilidad y rapidez las sustancias solubles en el líquido intersticial acuoso. Las sustancias insolubles en el mismo deben solubilizarse primero, enlenteciendo la absorción.

**Superficie de absorción:** Cuanto mayor es la superficie de contacto del fármaco, mayor es la velocidad de absorción. Por ello las formulaciones con disolventes orgánicos se absorben más lentamente, ya que la gota de aceite, por su forma esférica, presenta poca superficie de contacto; además se extiende con dificultad por su gran viscosidad.

**Coloides:** Las formulaciones que los utilizan como vehículos poseen una baja velocidad de absorción debido a que por una parte el fármaco se absorbe al coloide, y por otra porque éste forma una capa que impide el acceso del medicamento a la superficie absorbente. Vehículos de este tipo son: gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), pectinas y alginatos). Un ejemplo de aplicación farmacéutica lo constituye el agregado de gelatina a una solución de corticotropina, retardando su absorción al inyectarla bajo la piel.

**Circulación local:** Una buena irrigación y flujo circulatorio en la zona de administración favorecen la absorción del principio activo. Así, podemos controlar la velocidad de absorción de un preparado asociándole un agente vasoconstrictor o vasodilatador, para que enlentezca o acelere la absorción del fármaco respectivamente.

**Temperatura corporal:** Cuando aumenta la temperatura corporal, bien por patología (fiebre), bien por un agente externo (aplicación de calor local), se favorece la rapidez de absorción por varios motivos: se produce vasodilatación, disminuye la viscosidad del tejido subcutáneo y aumenta la solubilidad del fármaco.

**Ejercicio Físico:** Hace que aumente el flujo sanguíneo del tejido subcutáneo, y por tanto aumenta la velocidad de absorción de los medicamentos allí administrados. (Santos, 1994)

### 1.1. CINÉTICA DE ABSORCIÓN:

La cinética de absorción cuantifica la entrada del fármaco en la circulación sistémica. Estudia la velocidad de absorción, que es la cantidad de fármaco

que se absorbe en la unidad de tiempo. Este valor ( $dc/dt$ ) representa la variación de la concentración en función del tiempo, y usualmente puede calcularse mediante una ecuación clásica de orden uno, semejante a la que rige otros muchos procesos fisicoquímicos. Dicha ecuación es:

$$dc/dt = -k_a A$$

La velocidad de absorción depende de una constante  $K_a$  que es la constante de velocidad intrínseca del proceso de absorción.  $K_a$  representa la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Relaciona la cantidad o concentración remanente en un tiempo dado con la que existe en la unidad de tiempo inmediatamente anterior. Cuanto mayor es  $k_a$  mayor es la velocidad con la que se absorbe el fármaco.  $K_a$  se representa en tiempo recíproco. Así, si un fármaco tiene una  $k_a = 0.03 \text{ h}^{-1}$ , puede decirse que se absorbe aproximadamente el 3% de las moléculas disponibles en una hora. La velocidad de absorción es también directamente proporcional al número de moléculas disponibles que están en solución para absorberse, es decir, la concentración remanente de fármaco que aún puede absorberse, a la que se le llama  $A$ . Así pues, la velocidad de absorción es mayor al principio, cuando  $A$  es grande, y conforme va absorbiéndose el fármaco, dicha velocidad disminuye. Integrando la ecuación 1, se obtiene la ecuación exponencial:

$$A = A_0 e^{-K_a t}$$

Donde:  $t$  es el tiempo transcurrido desde que se inicia el proceso, y  $A_0$  es la concentración inicial de fármaco en el sustrato biológico en tiempo 0. La representación gráfica de esta ecuación en un eje de coordenadas cartesianas (concentraciones y tiempos en escala numérica) sería una curva exponencial. Ahora bien, en todo proceso de primer orden, la curva que define los puntos experimentales se convierte en una recta si se toman en ordenadas los logaritmos de las concentraciones en lugar de sus valores numéricos. Aplicando logaritmos naturales o decimales en la ecuación 2 se obtienen dos ecuaciones que definen la ecuación de una recta.

$$\ln A = \ln A_0 - K_a t \quad (1)$$

$$\text{Log } A = \log A_0 - K_a / 2.303 t \quad (2)$$

En la ecuación (1) la pendiente o inclinación equivale en valor absoluto a la constante de velocidad  $K_a$ . En la ecuación (2), la pendiente equivale en valor absoluto a  $K_a / 2.303$ . También se obtiene una recta a partir de la cual pueden calcularse fácilmente la constante  $K_a$ , si se representan en papel semilogarítmico concentraciones frente a tiempos. El proceso es, por tanto, un proceso exponencial que suele expresarse como desaparición del fármaco del lugar de administración, y que se representa mediante una curva cuando la escala es numérica, y mediante una recta cuando es semilogarítmica. (Velásquez, 2008).

## 2. DISTRIBUCIÓN

La distribución estudia el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su posterior penetración en los tejidos.

Las moléculas de los fármacos en la sangre pueden ir disueltas en el plasma, incorporadas a las células (particularmente hematíes, en los que algunos penetran y se acumulan) y fijadas a las proteínas plasmáticas. Existe un equilibrio dinámico entre estas tres formas de transporte. (Velásquez, 2008)

Es muy frecuente que los fármacos interaccionen con las proteínas del plasma. Ello condiciona en gran medida sus efectos farmacológicos. En este sentido, la albúmina es la proteína más importante, puesto que es la más abundante y la que tiene mayor superficie y capacidad de fijación a sustancias exógenas. Desarrolla interacciones con cationes y con aniones, y es capaz de interaccionar con muchos fármacos de naturaleza ácida y con algunos de naturaleza básica. La unión de los fármacos a la albúmina es, en general, reversible y está favorecida por la liposolubilidad. (Velásquez, 2008)

Actualmente se reconocen en la albúmina hasta cuatro sitios diferentes para la unión de los fármacos. Los ácidos débiles se unen casi exclusivamente a la albúmina, y pueden hacerlo en dos sitios independientes. Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles se unen principalmente a las

lipoproteínas, pero las bases débiles pueden hacerlo también a la albúmina de la alfa-glucoproteína. Es frecuente, que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas. (Velásquez, 2008)

La unión de los fármacos a las proteínas del plasma podría considerarse un proceso reversible de adsorción a su superficie. Por lo general, se cuantifica en forma de porcentaje de la concentración plasmática unido a ellas. Este porcentaje suele permanecer constante dentro de un intervalo de niveles plasmáticos amplio, pero el proceso es saturable, y si se satura, el porcentaje de fármaco libre será mayor. (Velásquez, 2008)

Los fármacos no producen efectos biológicos como consecuencia de su unión a las proteínas plasmáticas, pero esta unión permite el transporte y almacenamiento del fármaco y constituye uno de los mecanismos más importantes del organismo para el mantenimiento de los niveles plasmáticos y de las acciones farmacológicas. Solo el fármaco libre difunde a los tejidos diana y a los órganos de metabolismo y excreción, ya que la fracción unida no atraviesa el endotelio capilar con facilidad. El fármaco unido se va liberando paulatinamente para alcanzar un equilibrio con la fracción libre a medida que ésta va teniendo acceso a los distintos órganos. En ocasiones, la propiedad de unirse a las proteínas del plasma favorece, además, la solubilidad de los fármacos en él. (Velásquez, 2008)

## **2.1. ACCESO DE LOS FÁRMACOS A LOS TEJIDOS**

El paso de los fármacos a los distintos tejidos es muy variable. Los fármacos pasan desde la sangre al líquido intersticial a través de los capilares por difusión pasiva, si son sustancias liposolubles, o por filtración, si se trata de sustancias hidrosolubles. La concentración que se alcanza en el líquido intersticial depende de la unión del fármaco a las proteínas del plasma, pues habitualmente difunde solo la fracción plasmática libre. Las membranas endoteliales son, en principio, muy permeables, pero la morfología de la pared capilar condiciona también la resistencia al paso. Esta resistencia es mínima en las sinusoides hepáticas; en cambio, es máxima en los capilares del Sistema

Nervioso Central, y es intermedia en los capilares del territorio muscular. En realidad, el acceso de los fármacos al SNC, el ojo, la circulación fetal y las secreciones exocrinas (lágrimas, saliva, bilis, leche, líquido prostático, etc), presenta características peculiares, pues la filtración a través de hendiduras intercelulares en estas áreas es muy limitada. (Velásquez, 2008)

El flujo sanguíneo regional condiciona también en buena medida el acceso de los fármacos a los diferentes órganos. En ocasiones, la especial afinidad de algunos fármacos por determinados tejidos condiciona la presencia de concentraciones elevadas en áreas poco vascularizadas. En circunstancias patológicas se altera también el patrón normal de distribución de los fármacos. En presencia de inflamación hay vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar y puede, por ello, existir una concentración más elevada del fármaco en el tejido inflamado que en el sano. (Velásquez, 2008)

### **3. ELIMINACIÓN**

Se denomina eliminación al proceso por el que una sustancia pasa desde el medio interno al exterior. La eliminación de los fármacos se lleva a cabo, a su vez, mediante los procesos de metabolismo o biotransformación y excreción. (Velásquez, 2008)

### **4. METABOLISMO**

Los fármacos y sustancias hidrosolubles pueden eliminarse sin sufrir transformación alguna. Hay sin embargo, sustancias poco ionizadas y, por lo tanto, más liposolubles que, aunque se filtran por el riñón, pueden reabsorberse por difusión a través de las células tubulorreales. Para eliminar estas sustancias, es necesaria su transformación previa en compuestos más polares, que son metabolitos. Así, se denomina metabolismo o biotransformación a los cambios bioquímicos que las sustancias extrañas sufren en el organismo para poder eliminarse mejor. (Velásquez, 2008)

En general, el proceso de biotransformación se lleva a cabo de forma secuencial en dos fases o etapas. En la fase I se añaden sustituyentes a la

molécula o se liberan en ella grupos funcionales que aumentan su ionización e hidrosolubilidad. Las reacciones de esta fase son reacciones no sintéticas que pueden producir activación, cambio de actividad o inactivación del compuesto original. Al producto resultante se acoplan en la fase II compuestos endógenos poco liposolubles, como ácido glucurónico, ácido acético o ácido sulfúrico, que aumentan el tamaño de la molécula. Con ello en general se inactiva el fármaco y también se incrementa su hidrosolubilidad facilitándose, en consecuencia, su excreción por la orina o la bilis. Así pues, en la fase II solo se producen reacciones de síntesis o conjugación. (Velásquez, 2008)

#### **4.1. BIOTRANSFORMACIÓN MICROSOMAL:**

El sistema enzimático más utilizado en el metabolismo de los fármacos está constituido por enzimas oxidativas del retículo endoplásmico liso hepático. La liposolubilidad es un requerimiento importante –aunque no el único- para que un fármaco sea metabolizado por los microsomas hepáticos, pues la molécula debe acceder a las membranas que lo conforman. Las enzimas oxidativas allí presentes utilizan una molécula de  $O_2$  para cada molécula de fármaco. Solo emplean un átomo de  $O_2$  para la oxidación del sustrato, y forman un grupo hidroxilo en él. El otro átomo se reduce para formar agua, merced de la presencia de un donante externo de electrones. Estas enzimas se denominan por ello oxidasas de función mixta o monooxigenasas. La oxidasa terminal es una hemoproteína especial (o grupo de hemoproteínas), denominada citocromo P-450, que fija la capacidad de biotransformación del sistema. La lipofilia favorece también la unión de los fármacos al citocromo P-450. El proceso de oxidación se lleva a cabo mediante un complejo ciclo catalítico. (Velásquez, 2008)

La síntesis de glucurónidos también se produce principalmente en los microsomas, sobre todo en el hígado y, en menor grado, en el riñón y otros tejidos. Los glucurónidos son por lo común inactivos, o su actividad es muy pequeña, y se secretan rápidamente en la orina y la bilis por mecanismos de transporte de aniones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los glucurónidos eliminados en la bilis pueden ser luego hidrolizados por la beta-

glucuronidasa intestinal o bacteriana, y el fármaco liberado puede reabsorberse, de forma que este ciclo enterohepático puede prolongar la acción del fármaco. También hay que tener en cuenta que, en ocasiones, los glucurónidos resultan más activos que el fármaco original.

#### **4.2. BIOTRANSFORMACIÓN NO MICROSOMAL:**

La biotransformación no microsomal de los fármacos se produce también principalmente en el hígado, pero también en el plasma y en otros tejidos. Todas las conjugaciones de los fármacos, aparte de la formación de glucurónidos, están catalizadas por enzimas no microsomales. También algunas oxidaciones, reducciones y reacciones de hidrólisis están catalizadas por enzimas no microsomales. (Velásquez, 2008)

#### **5. EXCRECIÓN:**

Se denomina excreción de fármacos a la salida de éstos y de sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las vías de excreción principales son el riñón, el pulmón y el sistema hepatobiliar.

El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de los fármacos, y el pulmón lo es para gases y fármacos volátiles. Las sustancias excretadas eliminadas en las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el tubo intestinal. Vías de menor cuantía son las glándulas salivales, el estómago, el intestino, el colon, las glándulas sudoríparas, la mama, las glándulas lagrimales, el pelo y la piel. (Velásquez, 2008)

##### **5.1. EXCRECIÓN RENAL:**

El principal órgano de excreción es el riñón, glándula especialmente destinada a ello, con abundante irrigación, que recibe el 25% del gasto cardíaco. Esta vía de excreción es particularmente relevante para fármacos que se eliminan en forma inalterada o como metabolitos activos. De hecho al ser excretados por el riñón, los fármacos alcanzan en la orina concentraciones mucho más elevadas que el plasma sanguíneo.



En el acceso de los fármacos a la orina están involucrados diversos procesos. El plasma sanguíneo se filtra completamente en los capilares del glomérulo renal. Los fármacos que están disueltos en el plasma pueden así pasar a la luz de la nefrona. La arteriola eferente que sale del glomérulo continúa hacia el túbulo renal, con cuya pared entra en contacto, y el contenido de la sangre que no pudo filtrarse tiene también después opción de pasar a la luz tubular por secreción pasiva o activa. Los fármacos presentes en los túbulos renales, porque han sido filtrados por el glomérulo o secretados, pueden reabsorberse parcialmente, lo que ocurre en la mayoría de los casos, o reabsorberse por completo. Así, la cantidad final de fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

#### **5.1.1. FILTRACIÓN GLOMERULAR**

Los capilares del glomérulo renal poseen abundantes poros intercelulares. Por ellos pasan todas las moléculas, con excepción de las que tienen un tamaño muy grande y de las proteínas. Todos los fármacos disueltos en el agua plasmática, no unidos a las proteínas y con un peso molecular inferior a 70,000, se filtran, por lo tanto, en el glomérulo y pasan desde los capilares a las cápsulas de Bowman en una cuantía que depende, en principio, exclusivamente de su concentración libre en el plasma sanguíneo. La edad y las condiciones patológicas pueden condicionar, sin embargo, también la filtración de los fármacos en el glomérulo renal.

#### **5.1.2. FACTORES Y AGENTES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN RENAL:**

La edad condiciona la excreción renal. En los niños prematuros y en los recién nacidos durante el primer mes de vida, existe una inmadurez de los mecanismos de filtración y secreción tubulares renales. En el anciano también está reducida la función renal. La masa renal (tamaño y número de nefronas) y el flujo renal disminuyen. Se produce un descenso en el filtrado glomerular por disminución de la perfusión cortical y atrofia de la corteza renal, de forma que a

los 65 años la filtración está reducida aproximadamente un 30%. También se reducen la secreción y la reabsorción tubulares. En el embarazo, por el contrario aumenta hasta un 50% el aclaramiento renal de algunos fármacos, en parte debido al aumento del flujo sanguíneo. (Velásquez, 2008)

Los agentes que deterioran o favorecen la filtración glomerular, y los que compiten con la molécula en cuestión por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, pueden también variar su índice de excreción. Los diuréticos que aumentan el flujo urinario por inhibición de la reabsorción tubular de iones y agua pueden aumentar el índice de excreción de los compuestos que se absorben durante su tránsito por el túbulo renal. Los diferentes compuestos aniónicos compiten además entre sí para secretarse por las células tubulares, hecho que puede aprovecharse para mejorar algunos tratamientos. Existen también sustancias capaces de disminuir la reabsorción de un compuesto, aumentando así su eliminación.

## **5.2. EXCRECIÓN POR OTRAS VÍAS**

La excreción pulmonar es importante para los anestésicos generales (éter, halotano, óxido nitroso, etc.) Estos compuestos se eliminan siguiendo las leyes de los gases. Cuando están disueltos en el plasma, tienden a alcanzar un equilibrio con la tensión parcial de gas en el aire alveolar, de acuerdo con la ley de Henry y de su coeficiente de partición sangre/aire, o coeficiente de Ostwald. Si este coeficiente es elevado, la sustancia se eliminará lentamente (éter) pero si es bajo se eliminará con mayor rapidez (óxido nitroso). En todo caso, dada la extensa superficie ( $100 \text{ m}^2$ ), la gran vascularización y el delgado grosor de la membrana alveolar (alrededor de  $0.5 \text{ mcm}$ ), la eliminación de gases y líquidos volátiles por ésta vía es muy rápida. (Velásquez, 2008)

Los fármacos son excretados en el tubo digestivo por las glándulas salivales, el estómago, el sistema hepatobiliar y el colon. El sistema hepatobiliar es el segundo en importancia como vía de excreción después del riñón. Los compuestos que se eliminan por la bilis tienen, en general, un peso molecular alto. Muchos son derivados conjugados que se forman por

biotransformación hepática. Los grupos polares también favorecen la eliminación biliar. Algunos fármacos sin capacidad para ionizarse, también se eliminan por la bilis al igual que algunos fármacos organometálicos. (Velásquez, 2008)

La excreción por la saliva, el sudor y las lágrimas es cuantitativamente poco importante. La eliminación de los fármacos por estas vías depende principalmente de la difusión de la forma liposoluble no ionizada a través de las células epiteliales de las glándulas. Puede haber también secreción activa a través de los conductos de la glándula y se produce, además, reabsorción del fármaco no ionizado de la secreción primaria, probablemente a través de estos conductos. Como los fármacos pasan a la saliva sobre todo por difusión pasiva, su concentración en ella es habitualmente similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Por esta razón, la saliva puede ser útil para monitorizar indirectamente las concentraciones libres de algunos fármacos. Por las lágrimas se eliminan concretamente los yoduros. Las glándulas epiteliales de las glándulas mamarias se comportan como membranas lipoideas. A través de ellas se excretan por lo tanto, las sustancias liposolubles y la fracción no ionizada de los ácidos y las bases débiles. (Velásquez, 2008)

Luego de que un fármaco llega a la circulación sistémica, después de su administración enteral o parenteral, estos factores influenciarán su disponibilidad en la sangre. Estos procesos tienen lugar durante un período determinado de tiempo y por esto, pueden medirse y expresarse como velocidades. la ciencia que mide y cuantifica las velocidades de absorción, distribución y eliminación de un medicamento en el organismo se llama FARMACOCINÉTICA. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

La administración de un fármaco tiene por objetivo la obtención de un efecto terapéutico. Como se supone que la respuesta o efecto de un fármaco está estrechamente relacionado a las concentraciones plasmáticas del fármaco, es posible predecir que los cambios en las concentraciones plasmáticas producirán, consecuentemente, cambios en la actividad del medicamento. Los cambios en el efecto del fármaco a través del tiempo también pueden medirse

usando métodos cinéticos simples. El conocimiento de los parámetros cinéticos que gobiernan las concentraciones plasmáticas y, de esta manera, el efecto del fármaco, es de una gran ayuda para elegir la dosis apropiada a administrar, el intervalo y la vía de administración de un fármaco y todo ello con el objetivo de obtener el efecto óptimo. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

## **6. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN:**

Se dice que la cinética de un fármaco es de primer orden o lineal cuando las velocidades de absorción, distribución y eliminación cambian en forma proporcional a las variaciones de la dosis que falta por absorberse o las concentraciones plasmáticas. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

## **7. CINÉTICA DE ORDEN CERO:**

Si la dosis de un fármaco genera concentraciones plasmáticas altas, el número disponible de sitios de unión dentro del sistema enzimático puede estar sobrepasado o saturado, de manera que la velocidad de cambio de las concentraciones de fármaco en función del tiempo, no pueden aumentar en la misma proporción en que se elevan las concentraciones plasmáticas. En esta situación, las concentraciones de fármaco aumentan, pero sin un aumento proporcional en la velocidad de cambio de las concentraciones de fármaco en función del tiempo. (Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

La farmacocinética clínica se basa en la aplicación de los principios de farmacocinética en el manejo terapéutico seguro y eficaz de los fármacos en un determinado paciente, teniendo como principales objetivos aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad de los medicamentos. (Pareja, 1998)

Un servicio de farmacocinética clínica se define como la aplicación de los principios de 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, y no en decisiones empíricas, como se efectúa habitualmente a través del peso corporal y la altura.(Pareja, 1998)

Objetivos:

- a. Servir como apoyo en el diagnóstico de una patología, sobredosificación o intoxicación voluntaria o accidental inducida por medicamentos.
- b. Determinar la dosis de carga y de mantenimiento en pacientes que lo requieran.
- c. Ajustar la dosis en pacientes con patologías renales o hepáticas.(Pareja, 1998)

Funciones:

- a. Diseñar los regímenes individualizados de dosificación de fármacos basados en los principios farmacocinético, de los objetivos terapéuticos, de las patologías asociadas, del uso concomitante de otros medicamentos y de las características clínicas del paciente.
- b. Ajustar los regímenes de dosificación en respuesta a la concentración sérica de los fármacos u otros parámetros bioquímicos o clínicos.
- c. Evaluar la respuesta inusual de un paciente frente a un fármaco por posibles cambios o alteraciones farmacocinéticas.
- d. Recomendar los procedimientos y métodos analíticos para los fármacos que se monitorizarán, con el objetivo de facilitar la evaluación de los regímenes de dosificación.
- e. 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 debería participar en la parte administrativa, técnica y de control de calidad necesario para llevar a cabo los análisis de los medicamentos.
- f. Desarrollar habilidades para comunicar, ya sea en forma oral o por escrito, la información de la terapia individual de los pacientes que esta monitorizando, a

los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud. g. Educar a los farmacéuticos, médicos y 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 monitorización de los medicamentos entregados por los farmacéuticos y otros profesionales clínicos.

h. 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.(Pareja, 1998)

#### Descripción del Servicio:

El principal objetivo de la monitorización es la optimización de los tratamientos, lo que implica alcanzar la máxima eficacia lo más rápidamente posible y con el mínimo riesgo de toxicidad. Diversos factores pueden comprometer seriamente el éxito de un tratamiento farmacológico, con importantes repercusiones tanto asistenciales como económicas. Para algunos fármacos, especialmente aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico y la respuesta clínica es difícil de evaluar, la monitorización aporta datos objetivos que, combinados con el juicio clínico, pueden prevenir o resolver dichos problemas. El servicio de monitorización debe implicarse activamente en las tres vertientes de la Farmacocinética Clínica: asistencial, docente e investigadora.

Como actividad asistencial, la Farmacocinética Clínica trata de utilizar la información para mejorarla capacidad del clínico de predicción de la respuesta individualizada a un medicamento determinado. La primera fase del proceso incluye la valoración del paciente y las recomendaciones oportunas de dosificación inicial, así como la programación para la obtención de las muestras. La siguiente fase es la determinación analítica e interpretación farmacocinética de los datos, seguida de la recomendación posológica necesaria. En la tercera fase, el paciente es monitorizado para valorar la respuesta clínica (eficacia y

toxicidad), los posibles factores que puedan modificar la cinética del fármaco y la necesidad o no de nuevas determinaciones de la concentración sérica del fármaco. Dado el papel que el farmacéutico de hospital desempeña en el control de la terapéutica, no deberíamos permanecer ajenos a la demanda de la monitorización originada en la asistencia sanitaria como herramienta para la racionalización de la terapéutica, tanto intra como extrahospitalaria. La Farmacocinética Clínica, además de la individualización posológica, permite identificar y resolver problemas terapéuticos tales como la infra o sobredosificación, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones medicamentosas o errores de medicación. La Farmacocinética Clínica constituye un componente integral de la atención farmacéutica a pacientes seleccionados, en función de su farmacoterapia específica, condición patológica y objetivos del tratamiento. La monitorización farmacocinética representa un componente esencial en la consecución de los objetivos de la atención farmacéutica, alcanzar el mejor resultado para el paciente: descenso de la morbi-mortalidad, reducción de la estancia hospitalaria y prevención de efectos adversos. La docencia encaminada a asegurar un uso seguro y efectivo de los medicamentos constituye otra de las actividades del servicio de farmacocinética clínica. En el intento de mejorar el uso de la monitorización, una estrategia a seguir es la realización de actividades de formación dirigidas a todo el personal implicado en esta actividad. Los errores en el uso de la monitorización, infra o sobreutilización, pueden ser corregidos mediante programas eficientes de docencia y comunicación. Los médicos residentes, que se renuevan anualmente, constituyen la población diana más receptiva a la docencia. Toda la información que sea transmitida debe ser clara, concisa y, por supuesto, proceder de datos basados en la evidencia científica. Todos los datos generados en el Servicio de Farmacocinética clínica constituyen una base excelente para la investigación, considerada

como otra de las funciones de este servicio. Esta actividad debe orientarse hacia la resolución de aspectos clínicos concretos, como puede ser la detección de interacciones o problemas de biodisponibilidad, la obtención de información cinética relevante en subpoblaciones específicas (quemados, fibrosis quística, pacientes críticos, oncológicos, etc.) y sus requerimientos de dosificación, o la evaluación de diferentes modelos y métodos de ajuste de los datos experimentales. La comunicación adecuada de estos resultados proporcionan prestigio y autoridad profesional. Es necesario definir aquellos pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarán de la monitorización farmacocinética para medicamentos específicos.(Pareja, 1998)

## **8. 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:

### **a. 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.

### **b. Fármacos con rango terapéutico estrecho:**

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 los que está alterada la eliminación, tal como se ha demostrado para la teofilina en pacientes con insuficiencia cardiaca y hepática.

**c. 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.

**d. 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 las crisis convulsivas de los antiepilépticos, es más útil ajustar la dosis midiendo la concentración sérica de ellos.

**e. 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.

**f. Medicamentos que exhiben una cinética dependiente de la dosis administrativa:**

Aquellos medicamentos que no siguen una cinética lineal o de primer orden, en los 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. (González Marín, 1997)

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

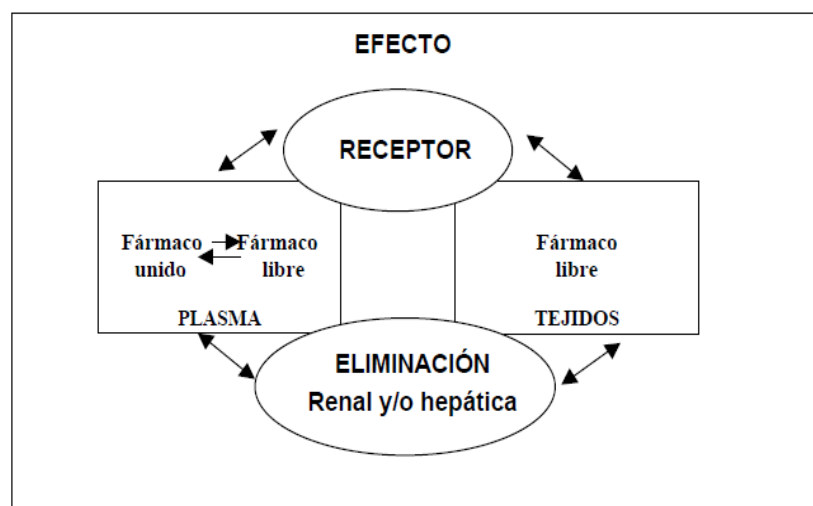
- ✓ Se debe contar con métodos analíticos sensibles, específicos, reproducibles y de costo razonable para la determinación analítica del fármaco.

- ✓ El laboratorio debe ser capaz de informar en forma rápida los resultados para poder tomar la acción apropiada en el paciente. Idealmente, este 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. (González Marín, 1997)

## 9. MARGEN TERAPÉUTICO

Todos los medicamentos tienen un margen terapéutico, algunos muy estrechos (digoxina), y otros muy amplios (penicilina), 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. (González Marín, 1997)

#### **10. 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 investigarla 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. 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

DIRECTOS	INDIRECTOS
✓ Mejora la sobrevida del paciente.	✓ Educación médica.
✓ Reduce la duración del tratamiento.	✓ Cumplimiento del tratamiento.
✓ Mejora el tiempo de recuperación.	✓ Datos farmacocinéticos.
✓ Reduce el costo del tratamiento.	
✓ Mejora los síntomas del paciente.	

Fuente: (González Marín, 1997)

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 sobre dosificar al paciente por los valores “sub-terapéuticos obtenidos”.(González Marín, 1997)

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. 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. (González Marín, 1997)

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. Por tanto se pueden sacar dos conclusiones en relación al costo-beneficio de la monitorización de los medicamentos:

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. (González Marín, 1997)

## **11. IMPLANTACIÓN DE UN SERVICIO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN UN HOSPITAL:**

### **11.1. 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 estos:

#### **11.1.1. Un Comité de Farmacia y Terapéutica Operativo**

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. (González Marín, 1997)

#### **11.1.2. Un sistema de distribución de medicamentos por dosis unitaria (dependiendo de los recursos del hospital):**

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). (González Marín, 1997)

#### **11.1.3. Un Centro de Información de Medicamentos**

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. (González Marín, 1997)

### **11.2. Requerimientos**

Una vez tomada la decisión de implantar un servicio de farmacocinética clínica en el hospital, se deben 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. (González Marín, 1997)

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. (González Marín, 1997)

### **11.3. 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 anexo 1) que deberá utilizar el personal encargado de la toma de la muestra, en la que se incluirán las características clínicas del paciente (Nº 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 aclaramiento 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 la sugerencia. 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.(González Marín, 1997)

#### **11.4. PERSONAL**

El personal necesario para que un servicio de farmacocinética clínica funcione, dependerá de si este servicio tiene anexo el laboratorio para efectuar las mediciones de concentraciones séricas de los fármacos, o funciona 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 desde la misma área (bioquímico-farmacéutico). (González Marín, 1997)

##### **11.4.1. 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. (González Marín, 1997)

### **11.5. 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. (González Marín, 1997)

#### **11.5.1. 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. 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. Es conveniente que él 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 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 a 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. (González Marín, 1997)

**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)

Fuente: (González Marín, 1997)

## 11.6. 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.

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

<b>Fármacos</b>	<b>Métodos analíticos</b>
<b>Anticonvulsivantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primidona</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Etosuximida</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Acido Valproico</li> <li>• Fenitoína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPLC</li> <li>• IEFP</li> <li>• EIE</li> <li>• CGC</li> </ul>
<b>Antibióticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglucósidos</li> <li>• Vancomicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RIA, IEFP, EIE, HPLC</li> <li>• HPLC, IEFP, EIE</li> </ul>
<b>Antiarrítmicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lidocaína</li> <li>• Procainamida</li> <li>• N-acetil-procainamida</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Propanolol</li> <li>• Disopiramida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CG</li> <li>• HPLC</li> <li>• EIE</li> <li>• IEFP</li> </ul>
<b>Glucósidos Digitálicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Digoxina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RIA</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digitoxina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EIE</li> <li>• IEFP</li> </ul>
<b>Antidepresivos Tricíclicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptilina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPLC</li> </ul>
<b>Misceláneos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Litio</li> <li>• Teofilina</li> <li>• Metotrexato</li> <li>• Ácido Salicílico</li> <li>• Acetaminofeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotometría de llama</li> <li>• HPLC, IEFP, EIE</li> <li>• IEFP, EIE</li> <li>• HPLC</li> <li>• EIE, HPLC</li> </ul>
CG= Cromatografía de gases RIA= Radioinmuno análisis IEFP= Inmuno ensayo de fluorescencia polarizada (IEFP- Abbott) HPLC= Cromatografía de alta presión EIE= Enzimo inmunoensayo	

Fuente: (González Marín, 1997)

### 11.7. 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 Jerife 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). 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. (González Marín, 1997)

#### **11.8 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. 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.(González Marín, 1997)

### **11.9. 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.

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. 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. (González Marín, 1997)

#### **11.10. 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. (González Marín, 1997)

## 12. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA CUANTIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN SANGRE

### 12.1. Cromatografía de gases:

La cromatografía de gases (CG) es la técnica analítica de separación que ha experimentado un desarrollo más espectacular desde sus inicios en los años cincuenta. Se ha utilizado para resolver numerosos problemas en la industria, medicina, biología y análisis ambiental. Actualmente se emplea como técnica de rutina y control de una gran variedad de áreas, además, sus posibilidades han ido ampliándose a medida que se ha mejorado la instrumentación disponible, (columnas capilares, integradores computarizados, sistemas de gradiente de temperatura, nuevos detectores, etc).

Esta técnica cromatográfica es la que ofrece mejor poder de resolución para compuestos orgánicos volátiles. Su principal limitación se encuentra en la labilidad térmica de los solutos, los cuales deben ser estables a la temperatura requerida para su volatilización. (Valcárcel, 1988)

El proceso de separación en la CG, se realiza haciendo pasar un analito en forma gaseosa a través de una columna, arrastrado por una fase móvil gaseosa, llamada gas portador. (Harris, 2003)

Esta técnica se empleó inicialmente para compuestos volátiles que no se descompusieran al calentarse, pero ahora se ha extendido a polímeros que al calentarse producen monómeros volátiles. Su rapidez y buena resolución se han aplicado al análisis de mezclas complejas de hidrocarburos, pesticidas en suelo y productos vegetales, drogas en sangre, solventes de uso industrial y sustancias eco tóxicas derivadas de los pesticidas, que se consideran contaminantes ambientales, aromas, saborizantes empleados en alimentos, fragancias empleadas en la industria de perfumes y en ciencias forenses para identificar sustancias inflamables causantes de incendios. (Barquero, 2006)

## 12.2. Radioinmuno análisis: (RIA)

Es una técnica inmunológica propuesta en 1959 por Yallow y Berson, que tiene una gran aplicación en clínica. Permite la cuantificación exacta de compuestos biológicos presentes en el organismo en concentraciones tan bajas como ng/ml (nanogramo= $10^{-9}$  g) o incluso de pg/ml (picogramo= $10^{-12}$  g), incluso hacerlo en mezclas con enormes cantidades y diversidad de materiales extraños, por lo que no es necesario purificar previamente la muestra. El fundamento de este análisis se basa en una reacción antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos deben ser específicos contra la substancia que queremos determinar, y tener una gran afinidad. La cantidad de anticuerpo añadida al análisis es limitada, e inferior a la cantidad de antígeno total. Por lo que va a quedar saturado con él. El antígeno es la hormona (de la muestra) que queremos determinar, (antígeno frío). Además del antígeno (hormona) presente en la muestra problema, se va a añadir una cantidad constante y conocida de antígeno pero marcado (antígeno caliente). Los antígenos marcados se forman sustituyendo algunos de los átomos normales del antígeno por los correspondientes isótopos radiactivos ( $H^3$ =tritio,  $P^{32}$ ), o introduciendo radioisótopos extraños en la molécula (yodo= $I^{125}$  unido a un resto de TYR). Los dos tipos de antígenos, frío y caliente, van a competir, en igualdad de condiciones, por unirse con el anticuerpo disponible. Las concentraciones del antígeno marcado y del anticuerpo son constantes, la única variable del sistema es la concentración de antígeno no marcado (muestra problema). Cuanto mayor sea la cantidad de antígeno frío en la muestra problema, este desplazará al antígeno caliente y por tanto se fijarán al anticuerpo cantidades menores de antígeno marcado. Así pues, la formación de complejos radiactivos ( $Ag^*-Ac$ ) varía en función de la concentración del antígeno no marcado: a mayor concentración de antígeno no marcado, mayor formación de complejos antígeno-anticuerpo no marcados, y menor formación de complejos radiactivos, y viceversa. (Orrego, 2009)

### **12.3. Inmuno ensayo de fluorescencia polarizada (IEFP):**

Esta técnica se basa en que las sustancias orgánicas a determinar pueden absorber y emitir luz polarizada, dependiendo de su orientación espacial. La polarización de la fluorescencia depende de dos factores (del tiempo de vida de la fluorescencia y del tiempo de relajación rotacional de las moléculas). Esta técnica se aplica para cuantificar agentes antineoplásicos (metotrexato), hormonas y para la monitorización de fármacos (antiepilépticos, teofilina, cardiotónicos, aminoglucósidos, etc.) así como en drogas de abuso (cannábicos, opiáceos, cocaína), con buenos resultados. (Díaz, 1997)

### **12.4. Cromatografía Líquida de Alta Presión: (HPLC)**

La cromatografía líquida de alta eficacia o presión, es la técnica analítica de separación más ampliamente utilizada en la actualidad debido a su sensibilidad, a su adecuación para realizar determinaciones cuantitativas exactas y a su gran aplicabilidad a diferentes tipos de sustancias (aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, hidrocarburos, carbohidratos, fármacos, plaguicidas, antibióticos, especies organometálicos y sustancias inorgánicas). En un principio se utilizó una alta presión para incrementar la velocidad lineal y reducir la difusión de los compuestos en el interior de las columnas empaquetadas, mejorando así, la resolución de la cromatografía. Se emplearon por ello bombas capaces de generar hasta 500 PSI, y la técnica de cromatografía líquida recibió el nombre de High-PressureLiquidChromatography (Cromatografía líquida de alta presión). (Alfonso, 2009)

En HPLC se emplean sistemas automatizados que inyectan las muestras con gran precisión, velocidades de flujo controladas a alta presión, una matriz cromatográfica de esferas de vidrio o plástico de 3 a 300  $\mu\text{m}$  de diámetro especialmente fabricadas, recubiertas con una capa uniforme de material cromatográfico y un detector de la muestra en línea. Éste incrementa en gran medida la velocidad, la resolución y la reproducibilidad de la separación, características que son deseables, en

especial, cuando las separaciones cromatográficas se repiten varias veces o se usan con fines analíticos más que preparativos. (Voet, 2006)

### 12.5. Enzimo inmunoensayo (EIE):

Es una técnica inmunoquímica cuantitativa, basada en reacciones antígeno-anticuerpo, como en el RIA, y siguiendo un protocolo experimental similar. La diferencia consiste, en que, en este caso, el marcaje se hace con una enzima en vez de con un isótopo radiactivo. Se puede marcar tanto el antígeno como el anticuerpo (hay distintas estrategias).

La cuantificación se hace, por tanto, basándose en la medida de la actividad del enzima marcador.

Tras la transformación del complejo antígeno-anticuerpo, en el momento adecuado, se añade un sustrato que es catalizado por el enzima transformándose en un compuesto coloreado lo que permite la medida de la actividad enzimática con ayuda de un espectrofotómetro. Esta medida de la actividad permite calcular la concentración de la molécula problema.

Las técnicas enzimáticas presentan numerosas ventajas respecto al RIA:

- a. No utilizan compuestos radiactivos, lo que facilita la manipulación y evita la necesidad de instalaciones y licencias específicas.
- b. Reactivos de larga duración.
- c. Posibilidades de automatización.
- d. Gran sensibilidad.

Los EIE pueden ser de dos tipos:

- a. **Homogéneos:** No requieren lavado o separación física de las sustancias reaccionantes antes de medir la actividad enzimática.
- b. **Heterogéneos:** Si necesitan la separación física de los reaccionantes en las fracciones libre y ligada antes de la determinación de la actividad del enzima marcador. (Orrego, 2009)



### 13. Investigaciones a nivel Internacional

En países como Canadá, Estados Unidos de América, Escocia, Irán, Arabia Saudita y Suiza, se han publicado estudios en diferentes épocas sobre determinaciones séricas de medicamentos, especialmente anticonvulsivos.

En 1976, en Canadá se evaluó la necesidad de la determinación de niveles de drogas en la terapia anticonvulsiva. Utilizando una encuesta de niveles séricos de anticonvulsivantes a 221 pacientes en estado controlado o de equilibrio en un hospital universitario. Entre dichas drogas, se encontraba la Fenitoína, la cual fue determinada por medio de Cromatografía de Gases. (Bailey, 1976)

En el año 1982 en Estados Unidos, Kabra, determinó Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona y Etosuximida con Cromatografía Líquida con Detector Ultravioleta con una longitud de onda de 195 nm. (Kabra, 1982)

En el año 1991, en Glasgow, Escocia, se realizó un estudio acerca de la evaluación de drogas antiepilépticas en una clínica de epilepsia. Se llevó a cabo una evaluación prospectiva, en la que durante el primer año se realizaron 632 ensayos. Los resultados del análisis de drogas llevaron a alteraciones en el manejo de los pacientes. La dosis fue incrementada en respuesta a la concentración circulante de la droga antiepiléptica en 12% de las consultas y disminuida en otro 7.5%. Solamente el 50% de los resultados se encontraron dentro de un rango terapéutico de referencia para las drogas anticonvulsivantes más utilizadas. En conclusión, la evaluación de drogas antiepilépticas tuvo un impacto inmediato en la toma de decisiones clínicas en más de 23% de las consultas pero en forma más sutil que la simple búsqueda de un resultado terapéutico. (Brodie, 1991)

En el año 2003 Homrany, Hamdi e Irshaid realizaron un análisis en el Aseer Central Hospital, en Aseer, Arabia Saudita, acerca de la evaluación terapéutica de drogas antiepilépticas, en un período de un año. Las solicitudes de determinación de concentraciones plasmáticas de los diferentes medicamentos fueron en orden: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y fenobarbital, en

donde se obtuvo que las concentraciones séricas dentro del rango terapéutico de referencia de las drogas fueron: 87% (fenitoína), 73% (carbamazepina), 45% (ácido valproico) y 33% (fenobarbital). (Al Homrany, A. Hamdi, M. Irshaid, 2003)

#### 14. Investigaciones a nivel Nacional

En el año 1979 en Guatemala, se llevó a cabo una investigación sobre métodos de análisis químicos para la determinación de fenitoína en sangre humana, utilizando espectrofotometría ultravioleta-visible, cromatografía gas-líquido, ultravioleta-infrarrojo y cromatografía gas-líquido con espectrofotometría infrarroja. (Carrera, 1979)

En el año 1983 se realizó una investigación en Guatemala acerca de la Dosificación simultánea de Fenobarbital y Difenilhidantoína en fluidos biológicos mediante dos diferentes métodos.

1. El método de Wallace, J. cuyo procedimiento se basa en:
  - Ajustar a un pH de 6-7.5 los volúmenes de 5-8 ml de fluidos biológicos (sangre, plasma, suero u orina) por medio de la adición de Ácido Clorhídrico 0.5 N ó Hidróxido de Sodio 0.45 N.
  - Extraer con 100 ml de cloroformo y agitar vigorosamente por 3 minutos.
  - Filtrar a través de filtro Whatman No. 541 o su equivalente para remover la capa de cloroformo. (Filtrado A).
  - Agregar 5 ml de Hidróxido de Sodio 0.45 N al filtrado A; agitar 3 minutos, y remover la capa alcalina.
  - En dos microcubetas de 1 ml poner 0.6 ml de la capa acuosa; agregar 0.1 ml de Hidróxido de Sodio 0.45 N en una, y en la otra 0.1 ml de Hidróxido de Amonio al 16%.
  - Leer cada una de las anteriores en el espectrofotómetro de luz UV a 260 nm; la diferencia de absorbancia a 260 nm entre las dos soluciones se usa para calcular la concentración de fenobarbital.
  - La fase acuosa resultante de la extracción inicial (Filtrado B), es reducida a un volumen de 1ml en un montaje de vacío rotatorio.

- Añadir al filtrado B 20 ml de solución de Permanganato Alcalino y 5 ml de n-Heptano espectrofotométrico; poner en reflujo por 30 minutos con agitación magnética.
- Dejar enfriar, para luego remover la n-heptano y transferirlo a una cubeta, donde se lee a 247 nm en un espectrofotómetro de luz UV.
- Puede prepararse una curva estándar de referencia para fenobarbital y otra para difenilhidantoína de la solución acuosa de las drogas en las mismas condiciones de análisis.

Cálculos:

$$\frac{A_m}{A_{St}} \times \text{concentración St.} = \text{Concentración m}$$

$A_{St}$

Donde:

$A_m$  = Absorbancia de la muestra.

$A_{St}$  = Absorbancia del estándar.

Concentración m = Concentración de la muestra.

Concentración St = Concentración del estándar. (Wallace, 1969)

2. El método de Olesen V.O. cuyo procedimiento se basa en:

- Colocar 2 ml de suero (2 ml de agua = blanco; 2 ml de suero con cantidades conocidas de fenobarbital y difenilhidantoína), 1 ml de fosfato monobásico de sodio y 5.5 ml de cloroformo en tubos de centrífuga, con tapón esmerilado; agitar en una unidad de rotación de 200 veces por minuto y centrifugar. (Tubo A).
- Descartar el sobrenadante (capa acuosa) y 4 ml de la fase clorofórmica transferirlos a otro tubo de centrífuga (B), que contiene 4 ml de buffer borato; agitar 2 minutos y centrifugar.
- La fase clorofórmica de (B) se transfiere cuantitativamente a otro tubo (C) que contiene 4 ml de buffer borato.
- A la fase acuosa resultante del tubo (B) (buffer borato) se agrega 4 ml de cloroformo; agitar por 2 minutos y centrifugar.

- Tomar 3 ml de la fase acuosa anterior y transferir a una celda de sílica.
- Leer a 240 nm la absorbancia antes y después de agregar 0.1 ml de ácido clorhídrico 9 N; calcular la concentración de fenobarbital según la fórmula.
- El extracto de cloroformo del tubo (C) se agita con buffer de borato; centrifugar y descartar el borato.
- 3 ml de la fase clorofórmica se transfieren a un tubo (D), que contiene 2 ml de buffer fosfato, agitar por 2 minutos y centrifugar.
- Transferir 1 ml de la fase acuosa de buffer fosfato a una celda de sílica.
- Leer la absorbancia a 235 y 260 nm contra un buffer de fosfato y corregir con el blanco.
- Calcular la fenitoína.

Cálculos:

Fenobarbital (mg/l)

$$(A_{240, \text{pH } 8.8} - A_{\text{pH } 1.5 \times 1.03}) 121$$

Difenilhidantoína

$(A_{235} - A_{260}) \times (129.6 - 1 - 3.5\%)$  de la concentración de fenobarbital en la muestra. (V.O., 1967)

En donde se determinó la efectividad de ambos métodos, al ser comparados en muestras de sangre contaminadas en el laboratorio con cantidades conocidas de los fármacos mencionados y con sangre de personas bajo medicación con fenobarbital y fenitoína, y se concluyó que es posible cuantificar cantidades de ambos medicamentos en muestras de sangre en pacientes bajo tratamiento con estos fármacos en forma rápida, sencilla y eficaz. (Aycinena, 1983).

En 1984, en Guatemala, se investigó acerca de la necesidad de determinar la concentración plasmática de fenobarbital para el mejor

tratamiento del síndrome convulsivo. Fue un estudio de tipo prospectivo realizado en la Pediatría del Hospital General San Juan de Dios por Sergio Marroquín. (Andreu, 1984)

En el año 1987, Herbert Vides, en Guatemala, realizó un estudio correlativo de niveles séricos y urinarios de fenobarbital en pacientes de pediatría de la consulta externa del Hospital Roosevelt. Fue un estudio de tipo transversal que tomó en cuenta a 30 pacientes. (Hernández, 1987)

En 1992, se realizó en Guatemala, un estudio de investigación acerca de la dosificación simultánea de anticonvulsivantes por Cromatografía de Gases en pacientes referidos al Centro de Información y Asistencia Toxicológica (CIAT). (Mansilla, 1992)

En el año 2001, en Guatemala se realizó una investigación de niveles séricos de Benzodiazepinas por Cromatografía Líquida de Alta Resolución, en donde el procedimiento se basaba en:

- Transferir 2 ml de suero a un tubo de 15 ml con tapón esmerilado.
- Añadir 0.02 ml de estándar interno, 0.2 ml de NaOH 1N y agitar.
- Extraer con 5 ml de diclorometano agitando por 1 minuto, centrifugar y descartar el sobrenadante.
- Transferir la fase de diclorometano a un beaker de 10 ml, evaporar a temperatura no mayor de 40° C con ventilación.
- Disolver el residuo en 0.2 ml de fase móvil, filtrar a través de membrana millipore 0.45 micrómetros a un tubo de 2 ml.
- Inyectar 20 microlitros en el Cromatógrafo Líquido a 240 nm con flujo de solvente a 0.3 ml/min.

Calculando el porcentaje de recuperación de la siguiente manera:

$$\% = \frac{\text{cantidad encontrada} \times 100}{\text{cantidad original}}$$

Realizando un análisis matemático de regresión lineal (método de mínimos cuadrados) obteniendo los siguientes resultados:

El Alprazolam y Midazolam debido a que sus niveles terapéuticos son muy bajos; de 0.0025 – 0.0061 mg % para el primero y 0.008-0.025 mg % para el segundo, no pueden ser cuantificados adecuadamente en sueros contaminados, ya que aunque se trabajó con la máxima sensibilidad del equipo, la respuesta obtenida no fue confiable. Igualmente para el Pracepam y Triazolam, cuyos niveles terapéuticos son aún más bajos.

Al ensayar con soluciones de Clobazam y Bromacepam, empleando como estándar interno Diacepam, se logró la detección adecuada de los niveles terapéuticos de ambos medicamentos.

Al analizar estos compuestos simultáneamente en suero contaminado con cantidades conocidas, se obtuvieron los siguientes resultados: para el Bromacepam un porcentaje de recuperación de 109 - 151% y para el Clobazam una recuperación de 95 – 115%.

Las principales conclusiones del estudio fueron:

1. El Bromacepam, Clobazam y Diacepam, se pueden identificar individualmente por Cromatografía Líquida de Alta Resolución; la cuantificación simultánea no es posible debido a los diferentes niveles terapéuticos y la sensibilidad del equipo.
2. El análisis y cuantificación del Alprazolam, Pracepam, Midazolam y Triazolam por HPLC requieren mayor sensibilidad de equipo. (Reyes, 2001).

En el año 2005 en Guatemala, se realizó una investigación de cuantificación de los niveles plasmáticos de Vancomicina en Neonatos con Tratamiento antimicrobiano del área de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Las determinaciones fueron realizadas por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ®), se hizo la curva de calibración en el aparato y se utilizaron estándares de Vancomicina para verificar los datos. (Cerezo, 2005).

### **15. Determinaciones plasmáticas de medicamentos, que se realizan en diversas instituciones de Guatemala:**

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) se realiza la determinación de Metotrexate, utilizando la técnica de Enzimo Inmuno Ensayo con un equipo de Química Sanguínea. (UNOP J. d., 2014)

En el Centro de Información y Asesoría Toxicológica (CIAT), se realiza la determinación de los siguientes medicamentos:

1. Acetaminofén
2. Ácido Hipúrico
3. Ácido Valproico
4. Anticonvulsivantes
5. Benzodicepinas
6. Bromuro de Metilo
7. Carbamazepina
8. Clordiazepóxido
9. Diazepam
10. Difenhidramina
11. Haloperidol
12. Magnesio
13. Meprobamato
14. Metoclopramida
15. Opiáceos (Codeína, Morfina)
16. Salicilatos
17. Teofilina

Para los análisis se reciben las muestras únicamente con orden de la entidad solicitante o del médico. Y cada análisis tiene un costo. (Márquez, 2014)

Actualmente en el Hospital Roosevelt no se realiza determinación de niveles plasmáticos de ningún medicamento, y cuando se considera necesario las muestras sanguíneas son enviadas al Laboratorio Nacional de Salud para su análisis. (Remei,2014)

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El Hospital Roosevelt no cuenta con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos administrados a los pacientes; tanto internos como ambulatorios que asisten a este nosocomio. Por esta razón se sigue utilizando un protocolo en la mayoría de pacientes, obteniendo una respuesta satisfactoria en algunos casos pero lamentablemente este empirismo basado en la respuesta química o bioquímica en relación con la presencia del fármaco, no es aplicable a todos los casos. Lo anterior evidencia la necesidad de contar con un laboratorio de medición de niveles plasmáticos con equipo especializado, tanto material como personal altamente capacitado, de manera que pueda sugerirse al personal médico del Hospital un régimen de dosificación más seguro y efectivo para cada paciente; disminuyendo los riesgos de presentar efectos adversos.



## V. OBJETIVOS

### **Objetivo General**

Generar una propuesta de implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar la viabilidad de implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de medicamentos.
2. Determinar la necesidad de contar con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de medicamentos.
3. Determinar las especificaciones referentes a los equipos de determinación de niveles plasmáticos.
4. Determinar los costos del equipo de cuantificación de niveles plasmáticos.

## **VI. HIPÓTESIS**

Por ser un estudio descriptivo no presenta hipótesis.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Universo de Trabajo:

Constituido por el personal médico y farmacéutico de todos los Servicios del Hospital Roosevelt.

### 2. Muestra:

Miembros del Comité de Farmacia y Terapéutica, Jefes de Departamentos Clínicos y Servicios del Hospital Roosevelt, siendo un total de 91 muestras.

### Recursos Institucionales

Bibliotecas:

- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- CIAT
- SECOTT

### Recursos Materiales

- Computadora con conexión a internet
- Libros de texto
- Tesis
- Artículos científicos
- Documentos virtuales
- Impresora
- Material de oficina (hojas bond, lapiceros, tinta, folders, ganchos)

### 3. Recursos Humanos

**Autora:**

Br. Ana Maite Presa Soto

**Asesora:**

Licenciada Eleonora Gaitán Izaguirre. Coordinadora del Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica, SECOTT. Coordinadora del Subprograma de Farmacia Hospitalaria, Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Co Asesor**

Doctor Sergio Galdámez, Jefe de Emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

**Revisora:**

Licenciada María Nereida Marroquín Tintí

**4. Método****Procedimiento:**

- Revisión Bibliográfica.
- Validación del instrumento.
- Evaluación de la viabilidad de implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de medicamentos, a través de una entrevista realizada a autoridades y representantes del Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital Roosevelt; siendo un total de 12 miembros. Delegados de las Jefaturas de los Departamentos de: Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Medicina Interna, Oftalmología, Estomatología, Anestesiología, Enfermería y Farmacia Interna. Además de los Directores Ejecutivo, Médico y Técnico.
- Se encuestó a Jefes de Servicios Clínicos y Unidades de cada Departamento del Hospital Roosevelt; siendo un total de 79 muestras; referente a la necesidad de implementar un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos.

- Se identificó que no se realizan niveles plasmáticos a los medicamentos que se utilizan en el Hospital Roosevelt.
- Se determinaron los medicamentos a los que se debe realizar niveles plasmáticos.

## **5. Diseño de la Investigación**

Es un estudio transversal de carácter descriptivo.

### **Análisis Estadístico**

Análisis de Factores, con una proporción esperada del 80%, a través de un muestreo proporcional al estrato y un efecto de diseño 2.

### VIII. RESULTADOS

Tabla No. 1 ¿Considera usted necesario implementar un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos que se utilizan en el Hospital Roosevelt?

Respuesta	Número	Porcentaje	¿Por qué?
Si	3	5.77	Cobertura a antibióticos necesario e importante
Si	9	17.31	Hay medicamentos que la única forma de asegurar su eficacia es medir los niveles plasmáticos
Si	4	7.69	Para guiar una terapia dirigida
Si	3	5.77	Ayudaría al tratamiento de patologías específicas
Si	18	34.61	Orientación sobre tratamiento y dosis
Si	15	28.85	Monitoreo de niveles terapéuticos y tóxicos
Total	52	89.66/100	---
No	2	33.33	Depende de que medicamentos se trate
No	4	66.67	Solo se utilizaría para medicamentos controlados
Total	6	10.34/100	---

Fuente: Boletas de entrevistas

Tabla No. 2 ¿Cree usted que el sistema tendría un impacto económico positivo para el Hospital Roosevelt?

Respuesta	Número	Porcentaje	¿Por qué?
Si	6	15	---
Si	21	52.5	Evita cambios innecesarios de medicación por supuestas fallas terapéuticas.
Si	6	15	Evita costos secundarios por intoxicaciones.
Si	6	15	Porque no se cuenta con recursos suficientes.
Si	1	2.5	La inversión se compensa con la información y medidas terapéuticas en los pacientes.
Total	40	68.97/100	
No	17	94.44	No porque aumentarían los gastos económicos.
No	1	5.56	No porque hay necesidades de mayor prioridad.
Total	18	31.03/100	

Fuente: Boletas de entrevistas

Tabla No. 3 Al no contar el Hospital Roosevelt con un equipo en donde se midan los niveles plasmáticos de los medicamentos ¿Considera que los pacientes se ven afectados? ¿Cuáles son los problemas que ocasiona el no contar con dicho sistema? ¿Considera usted que podría disminuir la cantidad de días que cada paciente permanece en encamamiento?

Pregunta No.	Respuesta	Número	Porcentaje	¿Por qué?
1	Si	43	74.14	---
	No	15	25.86	---
2		25	58.14	Se utiliza una dosis establecida y no se observa mejoría.
	---	12	27.91	Aumenta el riesgo de efectos adversos.
	---	24	41.38	Mala utilización de medicamentos.
	---	6	10.34	No se puede predecir la evolución.
	---	7	12.07	Aumenta la estancia hospitalaria.
	---	6	10.34	No respondió.
3	---	22	51.16	Menos falla terapéutica.
	---	6	13.95	Se obtiene mayor eficacia.
	---	7	16.28	Disminuye la toxicidad.
	---	5	11.63	Porque con niveles adecuados se puede tener manejo ambulatorio.

Fuente: Boletas de entrevistas

Tabla No. 4 ¿Qué porcentaje de pacientes considera usted que se beneficiarían con la implementación de dicho sistema?

Porcentaje de pacientes	Número	Porcentaje
<25	6	10.34
26 – 50	21	36.21
51 – 75	12	20.69
>75	19	32.76

Fuente: Boletas de entrevistas

Tabla No. 5 ¿A qué medicamentos de los utilizados en el Hospital Roosevelt considera usted necesario realizar determinaciones plasmáticas?

Grupo terapéutico	Medicamento	Frecuencia	Total
Anticonvulsivantes	Fenobarbital	39	93
	Fenitoína	28	
	Ácido valproico	26	
Antibióticos	---	44	44
Quimioterápicos	---	15	15
AINES	General	18	71
	Acetaminofén	31	
	Ibuprofeno	22	
Psicotrópicos	---	17	17
Estupefacientes	---	17	17
Benzodiacepinas	---	30	30
Esteroides	---	28	28
Pirazolonas	---	1	1
Antiarrítmicos	Digoxina	9	9

Fuente: Boletas de entrevistas

Tabla No. 6 ¿Cómo considera usted que responderán las autoridades del Hospital Roosevelt ante la propuesta de implementación de dicho sistema?

Respuesta	Número	Porcentaje	¿Por qué?
No respondió	3	5.17	---
Negativo	27	46.55	Por falta de recursos.
Negativo	6	10.34	Por las prioridades del Sistema de Salud.
Negativo	4	6.89	Por el bajo presupuesto en salud.
Total	40	68.95	---
Positivo	12	20.68	Porque se evidencia la necesidad de contar con dicho sistema.
Positivo	2	3.44	---
Positivo	4	6.89	Porque se evalúa el costo-beneficio en pro del Sistema de Salud y del paciente.
Total	18	31.01	---

Fuente: Boletas de entrevistas



## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio fue realizado en el Hospital Roosevelt, en los Departamentos de cirugía, medicina interna, ginecología y pediatría; los cuales se discutirán de manera general y en algunos casos específicos se mencionarán de manera puntual. El censo de opinión utilizado se dirigió a los jefes de los diferentes departamentos evaluados; pero por la escasa respuesta de parte de los jefes, fue necesario solicitar la opinión de jefes de servicio y residentes de los departamentos antes mencionados. Al encontrarse un acceso restringido para encuestar a los médicos de cada departamento se recurrió a dejar el instrumento para ser respondido en el momento que cada uno de ellos consideró conveniente; la muestra originalmente era de 69 encuestados pero 11 de ellos no respondieron a la misma por lo que la muestra final fue de 58 médicos entre jefes de servicio y residentes.

En la tabla No. 1 referente a la pregunta ¿considera usted necesario implementar un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt? 52 de los 58 jefes y/o residentes encuestados consideran que si es necesario implementar un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos que se utilizan en los diferentes servicios y departamentos del Hospital Roosevelt y anhelan un tratamiento eficaz para las diferentes patologías tratadas. En la tabla No. 2 que responde a la pregunta ¿Cree usted que el sistema tendría un impacto económico positivo para el Hospital Roosevelt? 40 de los 58 encuestados responden de manera positiva argumentando que el sistema permitiría seguir un protocolo en el tratamiento; además de permitir conocer los límites del medicamento que van a producir el resultado terapéutico esperado. La tabla No. 3 responde a las preguntas: Al no contar el Hospital Roosevelt con un equipo en donde se midan los niveles plasmáticos de los medicamentos ¿Considera que los pacientes se ven afectados? ¿Cuáles son los problemas que ocasiona el no contar con dicho sistema? ¿Considera usted que podría disminuir la cantidad de días que cada paciente permanece en encamamiento? 43 de los 58 encuestados consideran que los pacientes si se ven afectados al no contar el Hospital Roosevelt con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos; y que los problemas que ocasiona resultan en una mala utilización de los mismos por lo que aumenta el riesgo de que el paciente presente efectos adversos a la medicación prescrita. Además de no poder llevarse un monitoreo adecuado a cada paciente; y respecto a si consideran que la implementación de dicho sistema podría disminuir la cantidad de días que cada paciente permanece en encamamiento la respuesta fue positiva en 40 de los 58 encuestados. La estancia hospitalaria es un

parámetro muy medido y estudiado en la actualidad; sabiendo que un servicio de hospitalización con estancias prolongadas de pacientes en encamamiento, es un indicador de la ineficiencia del sistema en cuanto al flujo de pacientes se refiere. Además de ello, existe una relación directa entre la estancia hospitalaria prolongada, la disponibilidad de camas en los diferentes servicios y los elevados costos de la atención; pero lo más importante es el aumento del riesgo de la ocurrencia de eventos adversos y mortalidad de los pacientes. La estancia hospitalaria prolongada es un problema que afecta a las instituciones que prestan servicios de salud, especialmente en el sector público, porque se ve limitada la capacidad de los hospitales para recibir pacientes y que estos tengan acceso a una cama y por consiguiente existe mayor saturación en los servicios de emergencia por pacientes a la espera de un lugar en los diferentes servicios clínicos de los departamentos de los hospitales. La estancia hospitalaria muy extensa también incrementa los costos de operación de las instituciones por el uso inapropiado de los recursos, ya que implica un desperdicio de recursos económicos y humanos, aumenta los costos en términos de personal, alimentación, insumos, uso de equipos y recursos extras. La atención se ve afectada en cuanto a la seguridad del paciente se refiere, ya que aumenta la probabilidad de que un paciente sufra alguna reacción adversa. Es por ello que es tan necesario reducir la estancia hospitalaria y de esta manera aumentar el flujo de pacientes a través del logro de mayores niveles de eficiencia durante la estancia hospitalaria individual de los pacientes.

La tabla No. 4 responde a la pregunta ¿Qué porcentaje de pacientes considera usted que se beneficiarían con la implementación de dicho sistema? En donde 1/3 de los encuestados consideran que del 26 al 50% de los pacientes se beneficiarían con la implementación del sistema, y 1/3 de los encuestados considera que un 75% o más se verían beneficiados, ya que se estaría obteniendo un sistema de medicación en donde se obtendría mayor eficacia, y eficiencia en el manejo de los pacientes; que en términos médicos se refieren a utilizar los recursos con los que se cuenta, minimizando costos y que se consiga como resultado final el objetivo buscado al prescribir cualquier medicamento de los que se encuentran en el listado básico de medicamentos que se utilizan en el Hospital Roosevelt.

La tabla No. 5 responde a la pregunta ¿A qué medicamentos de los utilizados en el Hospital Roosevelt considera usted necesario realizar determinaciones plasmáticas? Para lo cual se obtiene una alta frecuencia en anticonvulsivantes, antibióticos, agentes quimioterápicos, psicotrópicos, estupefacientes, benzodiazepinas, esteroides y AINES con especial énfasis en el acetaminofén en el departamento de pediatría, por la hepatotoxicidad que este representa al ser utilizado a demanda y sin ningún control en niños.

La tabla No. 6 responde a la pregunta ¿Cómo considera usted que responderán las autoridades del Hospital Roosevelt ante la propuesta de implementación de dicho sistema? A la cual 40 de los 58 encuestados respondieron de manera negativa basándose en la falta de recursos económicos que presenta el Hospital Roosevelt, además del bajo presupuesto nacional en salud y las prioridades del sistema de salud que no permiten implementar un sistema como el antes mencionado, mientras no pueda cumplirse ni con el abastecimiento de los hospitales del país. Por lo que el segundo instrumento de medición que sería utilizado en el presente trabajo de investigación para evaluar la viabilidad de implementación del sistema por parte de las autoridades del Hospital ya no debe de ser utilizado, porque con el primer instrumento puede concluirse que las autoridades de los diferentes establecimientos de salud del país se ven frenadas por el bajo presupuesto en salud que posee el país y las prioridades que debe suplir a diario.

Con los resultados obtenidos; se evidencia la necesidad de contar con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt, y aunque la viabilidad para implementarlo se ve limitada por los recursos con los que cuenta el sistema de salud nacional; dichos recursos se pueden obtener de otras fuentes; tal y como sucedió con la clínica de infecciosas del Hospital Roosevelt, que es la única a nivel nacional y centroamericano en contar con un laboratorio biomolecular. Y, según las especificaciones de los equipos investigados para realizar determinaciones plasmáticas y tomando como referencia los medicamentos utilizados en el Hospital, se cotizó el Sistema de Cromatografía Líquida de Alta Resolución - HPLC- acoplado a un detector de masas, ya que el mismo permite alta sensibilidad, alta selectividad y alta simplificación en el manejo de las muestras, lo cual redundará en muchos beneficios con el día a día. El equipo mencionado cuenta con el hardware requerido para operar el equipo y llevar a cabo la aplicación, integra todos los servicios necesarios para instalación, capacitación e implementación de métodos de análisis. Este equipo tiene un costo de Q. 1,212,025.18

## X. CONCLUSIONES

1. No es posible generar una propuesta de implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt, debido al análisis estadístico realizado, y en base a la tabla número 6 de resultados, en donde se esperaba un 80% de aceptación por parte de los jefes de Departamento y Servicios Clínicos del Hospital; siendo los principales problemas la falta de recursos económicos y bajo presupuesto nacional en salud.
2. El personal del Hospital Roosevelt está consciente de la necesidad de contar con una forma alterna de medir la eficacia en el manejo de medicamentos.
3. Los problemas que más preocupan al personal del Hospital Roosevelt son: la manifestación de reacciones adversas y la toxicidad de algunos medicamentos, especialmente el acetaminofén en pacientes pediátricos.
4. Se determinaron los medicamentos a los que es necesario realizar determinaciones de niveles plasmáticos, los cuales son anticonvulsivantes, psicotrópicos, estupefacientes, AINES, quimioterápicos, antibióticos, benzodiazepinas, esteroides y antiarrítmicos.
5. Según los medicamentos y las especificaciones de los equipos, se determinó que el equipo adecuado y que más determinaciones plasmáticas puede realizar es el ULTRA HPLC acoplado a un detector de masas; el cual tiene un costo aproximado en el mercado de Q. 1,212,025.18

## XI. RECOMENDACIONES

1. En estudios posteriores desagregar los datos y tomarlos por cada servicio; lo cual no se realizó en el presente estudio por el riesgo de caer en la paradoja de Simpson o efecto Yule-Simpson, en la cual una tendencia que aparece en varios grupos de datos desaparece cuando estos grupos se combinan y en su lugar aparece la tendencia contraria para los datos agregados, es decir; es el cambio en el sentido de una asociación entre dos variables numéricas o cualitativas.
2. Se recomienda al Hospital Roosevelt que se realice la implementación de un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de los medicamentos que allí se utilizan, al contar con los recursos económicos necesarios para dicho fin; puesto que es una necesidad que se evidencia en el presente estudio.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al Homrany, A. Hamdi, M. Irshaid. (2003). *International Journal of Clinical Pharmacologic Therapy*. Recuperado el 10 de Marzo de 2014, de International Journal of Clinical Pharmacologic Therapy: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14695388>

Alfonso, M. M. (2009). *Desarrollo de Métodos para el aislamiento y la detección de Toxinas Marinas en Productos de la Pesca y la Acuicultura*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela .

Andreu, S. E. (1984). *Necesidad de la determinación de la concentración plasmática de fenobarbital para el mejor tratamiento del síndrome convulsivo*. Guatemala: Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas.

Aycinena, T. S. (1983). *Dosificación simultánea de Fenobarbital y Difenilhidantoína en Fluidos Biológicos*. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Bailey, D. (1976). The necessity of drug level monitoring in anticonvulsant drug therapy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* , 54-56.

Barquero, Q. M. (2006). *Principios y Aplicaciones de la Cromatografía de Gases*. San José, Costa Rica: UCR.

*Blogspot*. (Octubre de 2009). Recuperado el 28 de Septiembre de 2014, de Blogspot: <http://rpiminchumo-farmacocineticaclinica.blogspot.com/2009/10/clase1farmclin.html>

Brodie, M. (1991). *Antiepileptic drug monitoring at the Epilepsy Clinic: A prospective evaluation*. New York: Raven Press.

Carrera, O. R. (1979). *Investigación sobre métodos de análisis químico para la determinación de Difenilhidantoína en sangre humana*. Guatemala: Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas.

Cerezo, E. (2005). *Cuantificación de los niveles plasmáticos de vancomicina en neonatos con Tratamiento antimicrobiano del área de Neonatología del departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt*. Guatemala: Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

De Ahumada Vásquez, I. (2002). *Farmacología Práctica*. Madrid: Díaz de Santos S.A.

Díaz, P. J. (1997). *Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica*. Madrid, España: Díaz de Santos S.A.

Gilman, G. y. (2011). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Mc Graw Hill.

González Marín, G. (1997). *Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Farmacocinética Clínica*. Santiago: Universidad Pontificia Católica de Chile.

Goodman. (2011). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Mc Graw Hill.

- Harris, D. (2003). *Análisis Químico Cuantitativo*. Barcelona, España: Reverté, S.A.
- Hernández, H. O. (1987). *Estudio correlativo de niveles séricos y urinarios de fenobarbital en pacientes pediátricos con síndrome convulsivo: estudio transversal de 30 pacientes, realizado en la consulta externa del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt*. Guatemala: Tesis Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas .
- Kabra, P. (1982). *Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone and ethosuximide by liquid chromatography*. Boca Ratón, Florida: Methodology for analytical toxicology.
- Katzung, B. G. (2008). *Farmacología básica y clínica*. Mc Graw Hill.
- Mansilla, C. I. (1992). *Dosificación simultánea de anticonvulsivantes por Cromatografía de Gases en pacientes referidos al Centro de Información y Asistencia Toxicológica*. Guatemala: Tesis Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Márquez, J. V. (2014). Departamento de Toxicología. *Toda sustancia es tóxica, no hay nada que no sea tóxico. La dosis diferencia un tóxico de un medicamento* . Guatemala, Guatemala, Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Martínez, A. A. (1982). *Dosificación de Benzodiazepinas en orina y en sangre*. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Orrego, M. A. (2009). *Endocrinología*. Antioquia: Universidad de Antioquia.
- Pareja, B. (Junio de 1998). *La Farmacia Clínica, Ciencia e Investigación*. Recuperado el 28 de Septiembre de 2014, de La Farmacia Clínica, Ciencia e Investigación: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ciencia/v01\\_n1/farmaciac.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ciencia/v01_n1/farmaciac.htm)
- Pérez, V. J. (2008). *Determinación de concentraciones séricas de Fenitoína en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental*. Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala.
- Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, O. P. (1992). *Métodos en Farmacología Clínica*. Washintong DC: Oficina Sanitaria Panamericana .
- Remei, (29 Octubre 2014). Determinaciones plasmáticas de medicamentos en el Hospital Roosevelt. (E. Gaitán, Entrevistador).
- Reyes, C. W. (2001). *Niveles séricos de Benzodiazepinas por Cromatografía Líquida de Alta Resolución* . Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Sáenz, D. (1993). *Principios de Farmacología General y Administración de Fármacos*. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica .
- Santos, B. (1994). *Administración de Medicamentos*. Madrid: Díaz de Santos.

UNOP, J. d. (29 de Octubre de 2014). Determinaciones plasmáticas de antineoplásicos. (A. M. Presa, Entrevistador)

V.O., O. (1967). *Determinación de Fenobarbital y Fenitoína en suero por Espectrometría Ultravioleta*. Scand J. Clinical Laboratory.

Valcárcel, C. A. (1988). *Técnicas analíticas de separación*. Barcelona, España: Reverté S.A.

Velásquez, L. (2008). *Farmacología Básica y Clínica*. Buenos Aires: Editorial Panamericana.

Voet, D. (2006). *Fundamentals of biochemistry*. Madrid, España: Médica Panamericana S.A.

Wallace, J. (1969). *Determinación espectrofotométrica simultánea de Difenilhidantoína y Fenobarbital en Muestras Biológicas*. Clinical Chemistry.



### **XIII. ANEXOS**



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA  
ESCUELA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

## CENSO DE OPINIÓN DIRIGIDO A PROFESIONALES MÉDICOS JEFES DE DEPARTAMENTOS Y SERVICIOS CLÍNICOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT.

El siguiente cuestionario se realiza con el objetivo de realizar una propuesta de implementación de un Sistema de Cuantificación de Niveles plasmáticos de medicamentos utilizados en el Hospital Roosevelt, y evaluar la viabilidad y necesidad de la implementación de dicho sistema.

**Instrucciones:** Responda las siguientes preguntas en el espacio indicado para cada una.

1. Considera usted necesario implementar un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos a los medicamentos que se utilizan en el Hospital Roosevelt? Si o no y ¿Por qué?
2. ¿Cree usted que el sistema tendría un impacto económico positivo para el Hospital Roosevelt? Si o no y ¿Por qué?
3. Al no contar el Hospital Roosevelt con un equipo en donde se midan los niveles plasmáticos de los medicamentos, ¿considera que los pacientes se ven afectados? Si o no y ¿Por qué?

4. ¿Qué porcentaje de pacientes considera usted que se beneficiarían con la implementación de dicho sistema?

< 25%

26 – 50%

51 – 75%

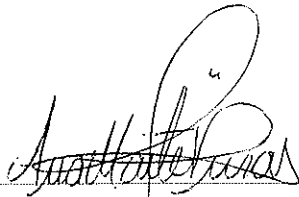
> 75%

5. ¿Qué problemas ocasiona al Hospital Roosevelt no contar con un sistema de cuantificación de niveles plasmáticos de medicamentos?

6. Al realizar una cuantificación de los niveles plasmáticos de los diferentes medicamentos administrados a los pacientes que acuden al Hospital Roosevelt, ¿Considera usted que podría disminuir la cantidad de días que cada paciente permanece en encamamiento? Si o no y ¿Por qué?

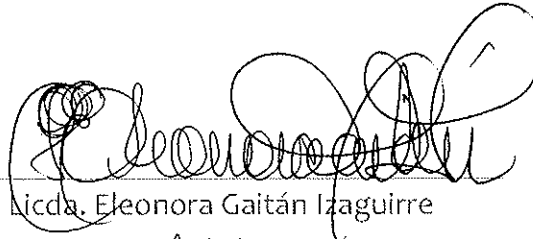
7. ¿A qué medicamentos de los utilizados en el Hospital Roosevelt considera usted necesario realizar determinaciones plasmáticas?

8. ¿Cómo considera usted que responderán las autoridades del Hospital Roosevelt ante la propuesta de implementación de dicho sistema? Positivo o Negativo y ¿Por qué?



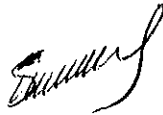
---

Br. Ana Maite Presa Soto  
Autora



---

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre  
Asesora




---

Dr. Sergio Galdámez  
Co-Asesor



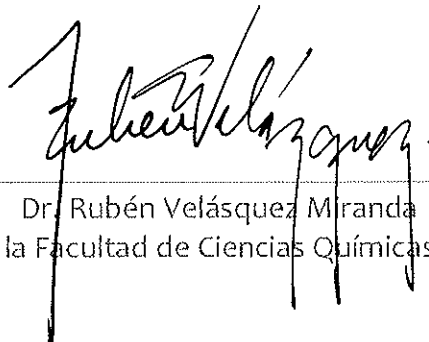
---

Licda. María Nerejda Marroquín Tintí  
Revisora



---

Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta  
Directora de Escuela Química Farmacéutica



---

Dr. Rubén Velásquez Miranda  
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia