

*Fundamentos
de farmacia clínica*

615.4
FS 6.3
1993
C.2

*Fundamentos
de farmacia
clínica*

AQUILES ARANCIBIA ORREGO
EDISON CID CÁRCAMO
CATALINA DOMEQ JELDRES
CLAUDIO PAULOS ARENAS
MARCELA PEZZANI VALENZUELA
ELIZABETH PINILLA ROA
MYRNA ROJAS GARCÍA
INÉS RUIZ ALVAREZ
MÓNICA VARGAS CVITANIC

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Y FARMACÉUTICAS
BIBLIOTECA

Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile
1993

R.-14571

Editor del texto:
Rolando González Zanzani
Supervisión de composición:
Georgina Neriz Jara
Composición:
Marlene Flores Faúndez
Realización de tapa:
Publicitaria OPUS

Inscripción No. 87.077
● **Facultad de Ciencias**
Químicas y Farmacéuticas
de la Universidad de Chile
Junio 1993

ISBN 956-19-0184-6

Editado por PIADE,
Facultad de Ciencias
Económicas y Administrativas
de la Universidad de Chile
Santiago de Chile

Prohibida la reproducción total o parcial
de esta obra por cualquier medio
sin la autorización escrita
del titular de la inscripción legal

INDICE

Prólogo	1
<i>Farmacia clínica, sus objetivos y perspectivas de desarrollo</i>	3
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	3
Áreas de aplicación de la farmacia clínica	5
Perspectivas de desarrollo	8
Bibliografía recomendada	11
<i>Metodología de seguimiento de pacientes</i>	13
MÓNICA VARGAS CVITANIĆ	
Introducción	13
<i>Seguimiento retrospectivo</i>	13
<i>Seguimiento prospectivo</i>	14
Criterios de selección de pacientes	14
Bibliografía recomendada	18
<i>Entrevista de pacientes</i>	19
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	19
Desarrollo de la entrevista	19
Tipos de preguntas	20
<i>Preguntas cerradas</i>	20
<i>Preguntas abiertas</i>	21
<i>Preguntas que sugieren su respuesta</i>	21
Comunicación no verbal	22
Comunicación verbal	23
	VII

VIII

Dónde y cuándo entrevistar	23
Bibliografía recomendada	24
<i>Educación sanitaria del paciente</i>	27
CATALINA DOMEQ JELDRES	
Introducción	27
Conocimiento del tratamiento	27
Organización de una sesión educativa	28
Material educativo	30
Contenido de la sesión educativa	31
Desarrollo de la sesión educativa	32
Selección de pacientes, grupos o comunidad	33
Evaluación de los programas de educación e instrucciones al paciente	33
Bibliografía recomendada	35
<i>Centros de información de medicamentos</i>	37
MARCELA PEZZANI VALENZUELA	
Introducción	37
Fuentes de información	38
Centros de información de medicamentos	41
Bibliografía recomendada	44
<i>Comité de farmacia y terapéutica; selección de medicamentos</i>	45
ELIZABETH PINILLA ROA	
Funciones del comité	46
Selección de medicamentos	47
Bibliografía recomendada	49
<i>Descripción del sistema de dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias</i>	51
CATALINA DOMEQ JELDRES	
Introducción	51
Descripción y evaluación del sistema tradicional	51

Descripción y evaluación del sistema por dosis unitaria	53
Funciones de los profesionales incorporados en el sistema por dosis unitaria	54
Ventajas del sistema por dosis unitaria	55
Bibliografía recomendada	56
<i>Servicios farmacéuticos en atención primaria de salud</i>	57
CATALINA DOMEQ JELDRES	
Introducción	57
Atención primaria completa	57
Atención primaria selectiva	58
Elementos conceptuales relativos a la atención primaria	58
Sistemas locales de salud (SILOS)	59
Servicios farmacéuticos	59
Objetivos específicos de los servicios farmacéuticos	60
Estrategias para controlar la problemática del medicamento	61
Filosofía de la farmacia en atención primaria	61
Etapas para establecer un programa	62
Bibliografía recomendada	63
<i>Principios de farmacocinética</i>	65
AQUILES ARANCIBIA ORREGO	
Introducción	65
Modelos compartimentales	66
Cinética de primer orden	66
Modelo farmacocinético de un compartimento	67
Modelo de dos compartimentos	71
Clearance total del organismo	72
Infusión intravenosa continua	73
Bibliografía recomendada	75

<i>Principios de biodisponibilidad</i>	77
EDISON CID CÁRCAMO	
Introducción	77
Criterios para establecer los requerimientos de bioequivalencia	79
Métodos para evaluar la biodisponibilidad	81
<i>Datos sanguíneos</i>	81
<i>Datos urinarios</i>	82
Bibliografía recomendada	82
<i>Monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos</i>	83
CATALINA DOMÍNGO JEDRIS CLAUDIO PAULOS ARENAS.	
Introducción	83
Características de los medicamentos que se monitorizan	87
Características de los pacientes a los cuales se les debe hacer medición de concentraciones plasmáticas de medicamentos	90
Ecuaciones farmacocinéticas útiles para la monitorización	96
Bibliografía recomendada	101
<i>Interpretación clínica de las pruebas de función hepática</i>	103
CLAUDIO PAULOS ARENAS	
Introducción	103
<i>Bilirrubina</i>	104
<i>Transaminasas</i>	106
<i>Fosfatasas alcalinas</i>	107
<i>Gama glutamil transpeptidasa</i>	108
<i>Lactato deshidrogenasa (LDH)</i>	109
<i>Proteínas plasmáticas, electroforesis de proteínas</i>	109
<i>Determinación del tiempo de protrombina</i>	111
<i>Determinación de amonio</i>	111
Patologías hepáticas más frecuentes	112

<i>Hepatitis</i>	112
<i>Cirrosis hepática (cirrosis nutricio-alcohólica)</i>	112
<i>Obstrucción biliar (intrahepática o extrahepática) icteriçia obstruictiva</i>	113
Bibliografía recomendada	113
<i>Pruebas de función renal</i>	115
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	115
Exploración de las características anatómicas	116
Pruebas funcionales directas	116
<i>Flujo plasmático renal efectivo</i>	116
<i>Velocidad de filtración glomerular (VFG)</i>	117
<i>Pruebas funcionales tubulares</i>	118
Medición de concentraciones plasmáticas	119
Examen de orina	121
Bibliografía recomendada	121
<i>Interpretación del hemograma: serie roja</i>	123
ELIZABETH PINILLA ROA	
Introducción	123
Glóbulos rojos: función, producción	123
<i>Génesis de los glóbulos rojos</i>	124
Hemograma	126
<i>Recuento de glóbulos rojos</i>	126
<i>Hemoglobina</i>	126
<i>Hematocrito</i>	127
<i>Índices de glóbulos rojos</i>	127
Bibliografía recomendada	129
<i>Interpretación del hemograma: serie blanca</i>	131
MARCELA PEZZANI VALENZUELA	
Introducción	131
Serie blanca	132
Análisis de la serie blanca	133
Factores que alteran el cuadro leucocitario normal	134

Alteraciones de la serie blanca	135
<i>Leucocitosis</i>	135
Leucopenias	137
Bibliografía recomendada	138
<i>Manejo de medicamentos en el paciente anémico</i>	139
ELIZABETH PINILLA ROA	
Introducción	139
<i>Etiología</i>	140
Anemia por deficiencia de hierro	141
<i>Metabolismo del hierro</i>	141
<i>Etiología de la anemia por deficiencia de hierro</i>	142
<i>Manifestaciones clínicas y tratamiento</i>	143
Anemia megaloblástica	144
<i>Deficiencia de vitamina B₁₂</i>	144
<i>Anemia perniciosa</i>	145
<i>Deficiencia de folatos</i>	146
Anemia hemolítica	147
<i>Anemia hemolítica por deficiencia enzimática</i>	148
<i>Anemia hemolítica autoinmune</i>	149
Bibliografía recomendada	149
<i>Manejo de medicamentos en el paciente diabético</i>	151
MÓNICA VARGAS CVITANIĆ	—
Diabetes mellitus	151
<i>Diabetes mellitus</i>	151
<i>Disminución de la tolerancia a la glucosa</i>	152
<i>Diabetes mellitus gestacional</i>	153
Diagnóstico	153
<i>Exámenes de laboratorio</i>	153
<i>Educación</i>	157
<i>Ejercicio</i>	157
<i>Régimen</i>	157
<i>Medicamentos</i>	157
<i>Sulfonilureas</i>	157
<i>Biguanidas</i>	158
Fracaso de la terapia	160

Selección de los medicamentos y dosis	160
<i>Insulina</i>	160
<i>Complicaciones de la insulino-terapia</i>	161
<i>Manejo de enfermedades cardiovasculares</i>	163
CATALINA DOMEQ JELDRES	
I. Hipertensión arterial	163
Introducción	163
Etiología	163
Incidencia y factores coadyuvantes	164
Fisiopatología	164
Síntomas y complicaciones	165
Tratamiento	166
Tratamiento no farmacológico	166
Tratamiento farmacológico	167
<i>Diuréticos</i>	167
<i>Betabloqueadores adrenérgicos</i>	168
<i>Simpaticolíticos</i>	169
<i>Vasodilatadores</i>	170
Bibliografía recomendada	171
II. Angina pectoris	172
Introducción	172
Tipos de angina	172
Antecedentes y factores de riesgo	173
Antecedentes y diagnóstico	173
Tratamiento de la angina pectoris	174
<i>Nitratos</i>	175
<i>Nitroglicerina</i>	175
<i>Nitratos orgánicos</i>	176
<i>Nitratos de larga duración</i>	176
<i>Tolerancia a los nitratos</i>	177
<i>Agentes bloqueadores betaadrenérgicos</i>	177
<i>Antagonistas de calcio</i>	178
Enfoques terapéuticos	179
Interacciones medicamentosas	179
Bibliografía recomendada	180
III. Insuficiencia cardíaca congestiva	180
Introducción	180
Etiología	181

Fisiopatología	182
Cuadro clínico	183
Tratamiento	183
<i>Reposo o actividad física restringida</i>	184
<i>Dieta</i>	184
<i>Diuréticos</i>	185
<i>Digitálicos</i>	185
<i>Intoxicación digitálica</i>	187
<i>Vasodilatadores</i>	187
<i>Otros agentes inótrupos positivos</i>	189
Enfoque, seguimiento y evaluación del tratamiento	190
Bibliografía recomendada	191
<i>Manejo de medicamentos en el paciente con insuficiencia renal crónica</i>	193
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	193
Etiología	193
Características clínicas	194
<i>Exámenes de laboratorio</i>	194
<i>Síntomas y signos</i>	194
Clasificación según grado de función renal	195
Tratamiento	196
Uso de medicamentos en el insuficiente renal	200
Bibliografía recomendada	202
<i>Manejo de medicamentos en pacientes con daño hepático crónico</i>	203
CLAUDIO PAULOS ARENAS	
Introducción	203
Aspectos farmacocinéticos	204
Farmacoterapia de la cirrosis hepática	
nutricio-alcohólica (cirrosis de Laennec)	208
<i>Tratamiento</i>	209
<i>Tratamiento de la ascitis</i>	<u>210</u>
<i>Tratamiento de las várices esofágicas</i>	212
<i>Tratamiento de la hipertensión portal</i>	212
<i>Tratamiento de la encefalopatía hepática</i>	212
<i>Síndrome hepatorenal</i>	214

Bibliografía recomendada	215
<i>Manejo de medicamentos en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas</i>	217
MÓNICA VARGAS CVITANIĆ	
Asma bronquial	217
Tratamiento	218
<i>Medicamentos broncodilatadores</i>	219
<i>Medicamentos antiinflamatorios con tratamiento profiláctico</i>	221
<i>Otros fármacos</i>	222
Anafilaxis	224
Estrategia terapéutica en el asma	224
<i>Principios generales del tratamiento</i>	224
<i>Objetivos del tratamiento del asma</i>	224
Bibliografía recomendada	226
<i>Manejo de medicamentos en enfermedades infecciosas</i>	227
MÓNICA VARGAS CVITANIĆ	
Introducción	227
Infecciones urinarias	227
<i>Diagnóstico</i>	228
<i>Tratamiento</i>	228
<i>Tratamiento de infecciones urinarias bajas</i>	228
Neumonía	228
<i>Tratamiento</i>	229
Selección de un agente quimioterápico	229
<i>Diagnóstico</i>	231
<i>Pruebas de sensibilidad</i>	231
<i>Titulación de la actividad bactericida en el suero</i>	232
Combinaciones de agentes antimicrobianos	232
Usos inadecuados de la quimioterapia	233
Complicaciones de la quimioterapia	234
<i>Penicilinas</i>	234
<i>Cefalosporinas</i>	235
<i>Aminoglucósidos</i>	235
<i>Macrólidos</i>	236

<i>Quinolonas</i>	236
<i>Tetraciclinas</i>	236
<i>Sufametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol)</i>	237
Bibliografía recomendada	237
<i>Uso de medicamentos durante el embarazo</i>	239
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	239
Necesidad de tratamiento medicamentoso de la embarazada	239
Aspectos farmacocinéticos	241
<i>Absorción</i>	242
<i>Distribución</i>	243
<i>Metabolismo</i>	244
<i>Excreción</i>	245
Susceptibilidad del embrión/feto a los medicamentos	246
<i>Paso de sustancias a través de la placenta</i>	247
<i>Susceptibilidad del feto o embrión</i>	248
Bibliografía recomendada	251
<i>Manejo de medicamentos en lactantes y niños</i>	253
MARCELA PEZZANI VALENZUELA	
Introducción	253
Factores que alteran la disposición de los medicamentos en niños	254
<i>Absorción</i>	254
<i>Distribución</i>	256
<i>Metabolismo</i>	257
<i>Excreción</i>	259
<i>Administración de medicamentos en niños</i>	260
Otras acciones de la farmacia clínica en pediatría	261
Bibliografía recomendada	262

<i>Manejo de medicamentos en pacientes de la tercera edad; aspectos farmacocinéticos</i>	265
CLAUDIO PAULOS ARENAS	
Introducción	265
<i>Cambios fisiológicos</i>	266
<i>Cambios fisiológicos con importancia clínica</i>	266
Aspectos farmacocinéticos por considerar en los ancianos	270
<i>Liberación del principio activo desde la forma farmacéutica</i>	270
<i>Absorción</i>	271
<i>Distribución</i>	271
<i>Metabolismo</i>	274
<i>Excreción renal</i>	275
Farmacodinamia en el anciano	277
Otros aspectos importantes de considerar en los pacientes ancianos	277
Bibliografía recomendada	279
<i>Principios de farmacoepidemiología</i>	281
MÓNICA VARGAS CVITANIĆ	
Introducción	281
Metodología	281
<i>Estudios experimentales</i>	283
<i>Estudios observacionales</i>	283
<i>Estudios retrospectivos</i>	283
<i>Estudios prospectivos</i>	283
Estudios descriptivos	284
Estudios analíticos	285
Estudios de cohorte o prospectivos	285
<i>Estudios prospectivos históricos</i>	285
<i>Estudio de dos cohortes</i>	286
Estudios de casos y controles, o retrospectivos	286
<i>Ventajas</i>	286
<i>Desventajas</i>	287
Estudios experimentales	287
Bibliografía recomendada	288

XVIII

<i>Cumplimiento de los tratamientos prescritos</i>	289
CATALINA DOMEQ JELDRES	
Introducción	289
Tipos de incumplimiento	289
Identificación de incumplimiento de tratamiento	290
Métodos para establecer incumplimiento de tratamiento	291
<i>Métodos directos</i>	291
<i>Métodos indirectos</i>	292
<i>Limitaciones de los métodos indirectos</i>	293
Factores asociados al incumplimiento del tratamiento	294
<i>Duración del tratamiento</i>	295
<i>Aceptación y actitud frente al tratamiento</i>	295
<i>Régimen del fármaco</i>	295
<i>Naturaleza y gravedad de la enfermedad</i>	296
Medidas para mejorar el cumplimiento de tratamiento	296
Bibliografía recomendada	297
<i>Estudios de utilización de medicamentos</i>	299
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	299
Tipos de estudios de utilización de medicamentos	300
<i>Método de las dosis diarias definidas</i>	300
Revisión de la utilización	304
Fuentes de información sobre consumos de medicamentos	305
Interpretación de los resultados	307
Bibliografía recomendada	308
<i>Farmacovigilancia: objetivos y métodos</i>	309
ELIZABETH PINILIA ROA	
Introducción	309
Farmacovigilancia: definición y objetivos	309
RAM: definición, incidencia, mecanismos y factores asociados	310
Metodologías utilizadas en farmacovigilancia	312
<i>Comunicación voluntaria o espontánea</i>	312

<i>Seguimiento intensivo</i>	313
Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas	314
Bibliografía recomendada	317
<i>Interacciones de medicamentos</i>	319
MARCELA PEZZANI VALENZUELA	
Introducción	319
Clasificación de las interacciones	320
Interacciones farmacocinéticas	320
<i>En nivel de la absorción</i>	320
<i>Interacciones en nivel de la distribución</i>	322
<i>Interacciones en nivel del metabolismo</i>	323
<i>Interacciones en nivel de la excreción</i>	324
Interacciones farmacodinámicas	325
Interacciones entre medicamentos y alimentos	325
Interacciones entre los medicamentos y el tabaco	326
Interacciones entre medicamentos y el alcohol	327
Bibliografía recomendada	328
<i>Incompatibilidades de preparados parenterales</i>	329
INÉS RUIZ ALVAREZ	
Introducción	329
Tiempo de vida útil de un preparado parenteral	330
Factores que determinan la estabilidad de preparados parenterales	330
Naturaleza y concentración del soluto en la solución	331
Naturaleza y pH del vehículo	331
Naturaleza del envase y condiciones de envasado	332
Influencia de la temperatura	333
Tipos de incompatibilidades	333
Central de elaboración de preparados parenterales	334
Bibliografía recomendada	335

<i>Principios de nutrición parenteral</i>	337
MYRNA ROJAS GARCÍA	
Introducción	337
Asistencia nutricional intensiva	337
<i>Desnutrición</i>	337
<i>El incremento de los requerimientos nutricionales</i>	338
<i>Imposibilidad de recibir alimentación por vía oral</i>	339
Métodos nutricionales	340
<i>Métodos enterales</i>	340
<i>Métodos parenterales</i>	341
<i>Carbohidratos</i>	341
<i>Lípidos</i>	343
<i>Aminoácidos</i>	344
<i>Minerales</i>	346
<i>Vitaminas</i>	347
<i>Elementos traza esenciales o ETE</i>	348
Bibliografía recomendada	349

Anexos

I. Abreviaturas de uso frecuente en la práctica clínica	351
II. Términos biomédicos de uso corriente en clínica	357
III. Valores de referencia para la monitorización terapéutica de medicamentos	363
IV. Valores normales de exámenes de laboratorio	367

Prólogo

La farmacia clínica es una disciplina de las ciencias farmacéuticas que nació hace más de veinte años en los Estados Unidos. Desde 1972 constituye una asignatura de pregrado en el plan de estudios de la carrera de Química y Farmacia en la Universidad de Chile. Además, desde 1977, y cada dos años, se dictan en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de esta casa de estudios los Cursos Latinoamericanos de Farmacia Clínica, destinados a químico-farmacéuticos y farmacéuticos latinoamericanos.

Debido a que la farmacia clínica nació en Norteamérica, casi la totalidad de los textos referidos a esta disciplina se encuentran escritos en inglés. Sólo en años recientes se han hecho disponibles textos editados en España. El presente libro, que muestra la experiencia alcanzada al respecto en la Universidad de Chile, probablemente sea el primero realizado y editado en Latinoamérica acerca del tema.

La obra incluye, en forma bastante resumida, todas las materias que se dictan en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, en cursos tanto de pregrado como latinoamericanos. Los contenidos abarcan aspectos generales de la farmacia clínica, sus propósitos y objetivos, sus acciones en los centros de información de medicamentos, la asistencia farmacéutica en atención primaria de salud, la interpretación de concentraciones de medicamentos en fluidos biológicos, los comités de farmacia y terapéutica, los sistemas de distribución de medicamentos, la asistencia nutricional y los estudios sobre utilización, interacciones y reacciones adversas de medicamentos.

Se considera también la interpretación clínica de algunas pruebas de laboratorio, como introducción al análisis de las terapias medicamentosas en determinadas condiciones fisiológicas (embarazo, niñez, ancianidad) y patológicas (enfermedades cardiovasculares, renales, hematológicas, respiratorias, hepáticas). Además, se exponen principios de farmacocinética y biodisponibilidad, conocimientos que son imprescindibles para analizar la racionalidad de la terapia con medicamentos.

El libro representa el trabajo de todos los docentes de farmacia clínica pertenecientes al Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, como también el aporte de otros docentes del mismo Departamento -Aquiiles Arancibia Orrego y Edison Cid Cárcamo- y del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de la Universidad -Myma Rojas García-. Sin el trabajo responsable de todos ellos hubiera sido difícil concretar el ansiado anhelo de entregar un texto nacional sobre farmacia clínica a los estudiantes y profesionales farmacéuticos del país y de Latinoamérica.

La estructuración del contenido de la obra y la coordinación con la labor de edición ha sido realizada por la profesora Inés Ruiz Álvarez.

Farmacia clínica, sus objetivos y perspectivas de desarrollo

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

Hasta hace unos años el farmacéutico tenía cometidos bastante claros y no se cuestionaba si su preparación universitaria era excesiva o inadecuada para sus acciones profesionales. Sin embargo, en el presente siglo los grandes avances científico-tecnológicos que permitieron la elaboración industrial de medicamentos produjeron una disociación entre la preparación universitaria del farmacéutico y sus acciones, especialmente en las farmacias privadas y asistenciales. Los farmacéuticos comenzaron a sentirse frustrados, porque gran parte de los conocimientos científicos adquiridos durante su formación debían relegarse y finalmente perderse, pues ya no eran aplicados en forma permanente. La literatura norteamericana comenzó entonces a mencionar que gran parte de los farmacéuticos se habían convertido en simples dispensadores de productos elaborados por otros y que, además, se habían alejado del equipo de salud y del paciente.

A partir de esas inquietudes nació un movimiento profesional que, cuestionándose su formación y sus acciones, determinó cómo se podían corregir los problemas que se estaban detectando. Así, a fines de la década de 1960 comienza a hablarse de una nueva disciplina, *la farmacia clínica*. Esta nueva disciplina, muy mal definida en sus comienzos, permitiría a los farmacéuticos participar nuevamente en el equipo de salud, aportando sus conocimientos para mejorar el cuidado de los pacientes. Esa participación se lograría en virtud de modificaciones notables en la administración y acciones de los servicios de farmacia en los hospitales, y mediante algunos cambios en la educación universitaria, tendientes a dar mayor importancia a algunas materias e incluir otras nuevas.

En su etapa inicial se dieron diferentes definiciones a la farmacia clínica. Por ejemplo, se decía que era una farmacia orientada, en forma

equivalente, al medicamento y al individuo que lo recibe. También se decía que era una farmacia realizada al lado del paciente. En la actualidad, el Committee on Clinical Pharmacy, de la Asociación de Farmacéuticos de Hospital de los Estados Unidos, la define de la siguiente manera: †

"La farmacia clínica es una ciencia de la salud, cuya responsabilidad es asegurar, mediante la aplicación de conocimientos y funciones relacionados con el cuidado de los pacientes, que el uso de medicamentos sea seguro y apropiado, y que necesita de una educación especializada y/o adiestramiento estructurado. Requiere, además, que la recolección e interpretación de datos sean juiciosas, que exista motivación por el paciente y que existan interacciones interprofesionales".

Esta definición contiene elementos que permiten clarificar cuáles serían los farmacéuticos que podrían clasificarse como clínicos, qué requisitos debería tener su formación, cuáles podrían ser los objetivos de la farmacia clínica y cuáles serían las acciones que permitirían alcanzarlos. Así, desde el momento en que la farmacia clínica se define como ciencia de la salud, quienes la apliquen son profesionales de la salud; es decir, compartirán con los otros profesionales de esa área la responsabilidad del cuidado de la salud de la población. En este contexto, la participación del farmacéutico tendrá como propósito asegurar que los tratamientos con medicamentos sean lo más racionales posibles, o sea, eficaces, seguros y de costos razonables. Sin embargo, para cumplir ese propósito, el farmacéutico tendrá requerimiento de conocimientos y/o adiestramiento específicos, para adquirir habilidades que le permitan actuar como *experto en medicamentos* en el equipo de salud, aconsejar y educar a la población e interactuar fluidamente con los otros profesionales y con los pacientes. Además, el farmacéutico clínico debe hacer suya la responsabilidad de velar por el completo bienestar del paciente.

En lo que respecta a la interacción con los otros profesionales de la salud, hay que tener presente que, para gran parte del trabajo relacionado con la asesoría que puede prestar en la discusión de la racionalidad de las terapias prescritas, el estudio de las reacciones adversas e interacciones de los medicamentos, si labora en un hospital moderno, es posible que tenga que realizar trabajos en colaboración con

los farmacólogos clínicos, que son los médicos que se han especializado en esos aspectos de la farmacoterapia. La interacción del farmacéutico también es particularmente beneficiosa cuando ocurre con los expertos en nutrición parenteral, control de infecciones intrahospitalarias, miembros del comité de farmacia y terapéutica, y los encargados de la atención primaria de salud.

Áreas de aplicación de la farmacia clínica

Aun cuando la farmacia clínica nació como disciplina aplicable a las acciones del farmacéutico en el área asistencial, hoy en día no se puede desconocer que sus objetivos son válidos en prácticamente todos los ámbitos de ejercicio profesional. Así, entonces, pueden existir acciones que compartan el propósito del uso adecuado de los medicamentos en:

1. Farmacia asistencial, con inclusión tanto de la farmacia hospitalaria como de aquella en atención primaria.
2. La oficina de farmacia privada.
3. La industria farmacéutica.
4. Las agencias reguladoras de medicamentos.
5. La docencia y la investigación.

En el ámbito asistencial es donde el farmacéutico clínico podrá cumplir más fácilmente con la integración al equipo de salud, pues ahí es donde el equipo está completo. También es ahí donde podrá participar activamente en la racionalización del uso de los medicamentos dentro de la institución y podrá establecer programas definidos de educación de los pacientes. Asimismo, podrá participar en la formación de otros farmacéuticos y profesionales de la salud, estudiar los problemas asociados al uso de los medicamentos y entregar información sobre ellos.

De este modo, algunas de las acciones clínicas emprendidas en el ámbito asistencial son las que se exponen a continuación.

- Desarrollo de métodos de dispensación de medicamentos que, junto con agilizar el proceso, permitan una disminución de los errores de administración y aseguren un manejo eficiente de los recursos humanos y económicos de la farmacia de la institución.

- Establecimiento de farmacias satélites que acerquen al farmacéutico al equipo de salud y agilicen la dispensación de medicamentos y la entrega de asesoría sobre el buen empleo de ellos.
- Desarrollo y mantención de unidades de adición de solutos a soluciones parenterales de gran volumen, en especial de aquéllos empleados en la nutrición parenteral y en los tratamientos antineoplásicos.
- Participación directa, a través del comité de farmacia y terapéutica, en la decisión del arsenal farmacológico del establecimiento, como también en el estudio de su empleo, la corrección de éste cuando sea inadecuado y la investigación de los problemas asociados a la terapia medicamentosa (reacciones adversas, interacciones, incompatibilidades).
- Participación directa en otros comités técnicos destinados a permitir mejores relaciones costo-eficacia y riesgo-beneficio de los medicamentos, como son, por ejemplo, los comités de control de infecciones intrahospitalarias.
- Desarrollo y mantención de centros de información de medicamentos y/o tóxicos.
- Establecimiento de laboratorios de farmacocinética clínica, donde además de medir las concentraciones de medicamentos en fluidos biológicos se interpreten y se aconseje al equipo de salud sobre las modificaciones posológicas que permiten alcanzar el efecto farmacológico esperado.
- Desarrollo y participación en programas de educación de la población atendida en el establecimiento que promuevan el cuidado de la salud, mejoren el cumplimiento de los tratamientos prescritos, eviten el desarrollo de problemas como las reacciones adversas y las interacciones de medicamentos, y, en general, promuevan el uso racional de los servicios de salud y los medicamentos.
- Realización de investigaciones tendientes a estudiar el costo/beneficio de las acciones farmacéuticas, el riesgo/beneficio y costo/beneficio de la utilización de medicamentos, de las reacciones adversas a medicamentos, etcétera.

A partir de lo reseñado, es fácil darse cuenta de que las acciones de farmacia clínica en el ámbito asistencial prácticamente no pueden dissociarse de las acciones que tradicionalmente ha realizado la farmacia asistencial. De hecho, para algunos, la farmacia clínica, más que una

disciplina distinta, debe considerarse como un concepto ético-filosófico que guía el actuar del profesional farmacéutico moderno.

El concepto anterior permite comprender por qué las acciones clínicas pueden desarrollarse en otros ámbitos de ejercicio profesional del farmacéutico, aun cuando no esté presente todo el equipo de salud, o incluso si no están directamente presentes los pacientes. Así, en la oficina de farmacia privada las acciones clínicas van a estar principalmente centradas en la educación del paciente sobre aspectos generales de salud pública, la manera correcta de emplear los medicamentos, evitando el uso excesivo o indebido, cómo almacenar los medicamentos en casa, los problemas potenciales asociados al empleo de medicamentos, la promoción del cumplimiento de los tratamientos prescritos, etcétera. Esta educación debe realizarse en el momento de la dispensación, y de ahí que en algunos escritos se mencione que en la oficina de farmacia el farmacéutico debe hacer una *dispensación informada* de los medicamentos, sean éstos solicitados por medio de una prescripción médica o por iniciativa propia del individuo. Sin embargo, la educación también puede ser parte de planes establecidos por agrupaciones de farmacéuticos u otras, y que incluyan la elaboración de folletos para distribuir gratuitamente al público que acude a las farmacias.

Sin embargo, las acciones clínicas en la oficina de farmacia también pueden ser de otro tipo. En la literatura norteamericana se citan ejemplos de farmacias que han establecido fichas para cada uno de sus clientes habituales, en las cuales se registran todos los medicamentos consumidos por ellos, y que el farmacéutico emplea para detectar posibles interacciones de medicamentos y repeticiones de principios activos que se encuentran en diferentes marcas registradas. Estas fichas farmacoterapéuticas tienen además otro fin, que es el de permitir, cuando se detecta algún problema, contactar a los médicos tratantes, para advertirlos del problema observado. Además, en Suecia, las oficinas de farmacia son participantes activos en los estudios de utilización de medicamentos, lo que se logra por la vía del análisis computacional de parte de las prescripciones ahí dispensadas. Aun cuando en Latinoamérica, por ahora, carecemos de los recursos económicos que permitan realizar acciones como las mencionadas, debemos tener presente que nuestro desarrollo en esta área deberá considerar acciones iguales o similares.

El farmacéutico que ha hecho suyo el principio de velar, en el amplio sentido de la frase, por la salud de la población, también

intentará mejorar el empleo de los medicamentos cuando labore en una industria farmacéutica. En ella, el farmacéutico con inquietudes clínicas podrá preocuparse de que la propaganda sea mesurada y veraz, sin ocultar los efectos adversos que pueden provocar los productos ahí elaborados, e intentará hacer seguimiento de esos efectos (*farmacovigilancia posmarketing*). Además, tal vez intente participar en campañas educativas destinadas a la población, mediante la colaboración en la elaboración del material educativo que se entregue en las oficinas de farmacia.

Por su parte, el farmacéutico clínico que trabaje en una agencia reguladora de medicamentos tendrá particular preocupación por la seguridad de los productos cuya elaboración y distribución sean autorizadas en el país. Asimismo, se preocupará de desarrollar y participar en programas nacionales de promoción de la salud, de estudio de la utilización y de las reacciones adversas, y de establecer normas claras y estrictas en relación con la promoción y venta de los medicamentos.

En el ámbito de la docencia, la farmacia clínica tiene por objetivos crear en los futuros profesionales habilidades para integrar conocimientos, comprender cómo se origina y se hace seguimiento del uso de medicamentos y cómo influyen algunos factores (cumplimiento, efectos adversos, interacciones, costo, etcétera) en el éxito de la terapia medicamentosa. Asimismo, son objetivos de la docencia de la farmacia clínica el enseñar a los futuros farmacéuticos cómo integrarse al equipo de salud, aportando sólidos conocimientos sobre los medicamentos y cómo obtener habilidades para entrevistar y educar pacientes.

En resumen, sin que importe dónde se desempeñe el farmacéutico clínico, participará asesorando, aconsejando y educando sobre el buen uso de los medicamentos, ayudando así a lograr que los pacientes reciban los medicamentos más adecuados para sus problemas, en el momento que los necesite, en las dosis, vía y frecuencia de administración correctas, por los períodos apropiados, a un costo razonable y evitando el desarrollo de problemas asociados, tales como reacciones adversas e interacciones.

Perspectivas de desarrollo

En muchos de los países latinoamericanos, la farmacia clínica ha tenido un desarrollo muy limitado, y tal vez sea conveniente detenerse a

analizar cuáles podrían ser las razones de esta situación. Es evidente que los países en vías de desarrollo debieran ser los que más se preocuparan por lograr el empleo racional de todos los recursos, entre los cuales, en el sector salud, se encuentran los medicamentos. Es decir, en estos países es donde con mayor razón los farmacéuticos deberían realizar las acciones clínicas mencionadas en este texto. Sin embargo, hay que tener presente que el desarrollo de la farmacia clínica queda determinado por la participación conjunta de algunos factores, que podríamos exponer como los señalados a continuación.

- Características de la educación farmacéutica, pues ella determinará la calidad de los profesionales. Una educación que marca el acento en la formación científica y descuida la profesional, en especial de las materias necesarias para realizar actividades clínicas, puede aumentar el sentimiento de desorientación de los profesionales y terminar por frustrarlos.
- Motivación de los farmacéuticos en ejercicio para modificar sus acciones tradicionales y luchar por conseguir desarrollar actividades clínicas. Los farmacéuticos desmotivados pueden ser los peores enemigos del desarrollo de la farmacia clínica.
- Comprensión por parte de los otros profesionales de la salud de la importancia del trabajo en colaboración con los farmacéuticos. Una vez que los otros profesionales comprenden cuánto pueden aportar los farmacéuticos al cuidado de los pacientes y que este aporte no significa competencia, ellos pueden convertirse en muy buenos promotores de la farmacia clínica.
- Políticas de salud existentes en el país. Si la política de salud está mal definida en lo que se refiere a acciones farmacéuticas, el desarrollo de la farmacia clínica será dificultoso. Estas políticas son particularmente importantes cuando la mayor parte de la atención de salud depende del Estado.
- Respuesta del público a las acciones farmacéuticas. Un público satisfecho con las acciones de los farmacéuticos clínicos esperará que todos los farmacéuticos actúen de manera similar y facilitará así el desarrollo de la farmacia clínica.
- Situación económica del país y, consecuentemente, de las instituciones de salud, porque para desarrollar responsablemente la farmacia clínica pueden necesitarse recursos humanos y materiales mayores que los habituales.

De todas estas variables, hay algunas que, por radicar en los farmacéuticos, debieran ser fáciles de modificar. Así, tenemos que es factible cambiar la educación de los farmacéuticos, para lograr un equilibrio entre la formación científica y la profesional. Este equilibrio puede ser difícil de alcanzar, y en algunos países sólo ha comenzado a discutirse la modificación de planes de estudio partiendo de la demostración, por parte de profesionales en ejercicio, de que la farmacia clínica abre a los farmacéuticos amplias perspectivas de satisfacción de los profesionales, aportando acciones valiosas para el cuidado de salud de la población. Esto ha llevado a que en algunos países, como España, por ejemplo, la formación en farmacia clínica es más fácilmente adquirida mediante residencias en las farmacias asistenciales. Por el contrario, en otros países, entre los que se cuentan los Estados Unidos, Canadá y Chile, se ha partido entregando formación en farmacia clínica en nivel del pregrado, esperando que los futuros profesionales comiencen a desarrollarla en sus sitios de trabajo.

También es responsabilidad de los farmacéuticos, y, en este caso, de aquéllos clínicos, el lograr que toda la comunidad farmacéutica comprenda cuáles serían los beneficios que aportarían al desarrollo profesional y a la salud de la población las acciones orientadas a los pacientes. Los farmacéuticos que comienzan en un país con las acciones clínicas, además de desarrollar esas acciones deberán estar muy dispuestos a promoverlas entre sus colegas y no frustrarse si en un comienzo son mirados como "farmacéuticos con complejo de médicos". En los Estados Unidos, en los inicios de la farmacia clínica era frecuente que en las revistas profesionales aparecieran duras críticas a los farmacéuticos que estaban incursionando en el ámbito clínico. En la actualidad ya no sólo no aparecen esas críticas, sino que esas revistas dedican grandes espacios a la presentación de trabajos clínicos realizados por los farmacéuticos.

Aun cuando estrictamente hablando es difícil que los farmacéuticos participemos en la generación de las políticas de salud de un país, las acciones que desarrollemos en las instituciones de salud pueden tener repercusiones claras en las concepciones de las autoridades respecto a nuestro trabajo. De este modo, cuando los farmacéuticos asistenciales se atreven a realizar acciones clínicas y demuestran a las autoridades cómo mejoran los índices de costo/beneficio y riesgo/beneficio de los medicamentos, ellas estarán más motivadas para discutir las políticas farmacéuticas imperantes. Si los farmacéuticos estadounidenses no se hubieran atrevido a modificar drásticamente su

accionar, tal vez actualmente no estuviéramos hablando de farmacia clínica.

A diferencia de los otros factores, desde luego, los farmacéuticos no podemos hacer nada, al menos en nivel macro, por mejorar la situación económica del país, y mientras en Latinoamérica mantengamos una situación precaria, va a ser difícil que los recursos destinados a salud aumenten de modo significativo. Esta situación, indudablemente, entraba bastante el desarrollo de la farmacia clínica, pues si bien ella ayuda a mejorar la relaciones costo/beneficio y costo/eficacia de los medicamentos, y con ello puede llegar a hacer disminuir los costos y duraciones de las hospitalizaciones, para realizarlo debe haber una inversión importante destinada a aumentar los recursos farmacéuticos en los hospitales, donde además debe asegurarse un abastecimiento normal y un equipamiento adecuado. Sin embargo, las limitaciones económicas no deberían anular completamente el desarrollo de la farmacia clínica; sólo será necesario que los farmacéuticos intenten hacer todo lo que les es posible, con verdadero convencimiento y motivación.

Existen algunos trabajos que indican que antes de iniciar actividades clínicas en un establecimiento asistencial es necesario analizar las posibilidades de éxito que tendrán. En esos trabajos se indica además que, en el ámbito asistencial, el éxito demanda la existencia de un servicio de farmacia que, dirigido por un farmacéutico comprometido con el desarrollo de la farmacia clínica, realice en forma eficiente las acciones que le son tradicionales. También es especialmente importante que el servicio de farmacia cuente con farmacéuticos expertos en materias de gestión, los que permitirán aliviar los procedimientos administrativos de los otros, dejándoles más tiempo disponible para la realización de actividades clínicas.

Bibliografía recomendada

- "ASHP Guidelines on the Competencies Required in Institutional Pharmacy Practice" (1975). *Am. J. Hosp. Pharm.* 32, pp. 917-919.
- "ASHP Guidelines: Minimum Standards for Pharmacies in Institutions" (1977). *Am. J. Hosp. Pharm.* 34, pp. 1.356-1.358.

- "ASHP Statement on Clinical Functions in Institutional Pharmacy Practice" (1978).
Am. J. Hosp. Pharm. 35, p. 813.
- FEETAM, C. (1980). "Ward and Clinical Pharmacy Services", en M. C. ALLWOOD
y J. T. FELL, eds., *Textbook of Hospital Pharmacy*. Londres: Blackwell,
pp. 345-371.
- HEPLER, C. D. (1987). "The Third Wave in Pharmaceutical Education: the
Clinical Movement", *Am. J. Pharm. Educ.* 51, pp. 369-384.
- MCLEOD, D. C. (1981). "Philosophy of Pharmacy Practice", en D. C. MCLEOD
y W. A. MILLER, eds., *The Practice of Pharmacy*. Cincinnati, Ohio:
Harvey Whitney Books, pp. 1-10.

Metodología de seguimiento de pacientes

MÓNICA VARGAS CVITANIĆ

Introducción

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

El objetivo de la metodología de seguimiento de pacientes es detectar los problemas relacionados con los medicamentos prescritos por el médico que presenten los enfermos internados en un centro asistencial y los que son atendidos en forma ambulatoria; establecer prioridades para solucionar y encontrar parámetros para evaluar la terapia desde el punto de vista de efectividad y reacciones adversas.

El seguimiento farmacológico del paciente puede hacerse retrospectiva o prospectivamente.

Seguimiento retrospectivo

Se llama retrospectivo porque, si bien es un estudio que hacemos hoy, en el presente, él es el resultado de un proceso que se gestó en el pasado. Generalmente este tipo de seguimiento se hace por medio de la revisión de fichas clínicas de aquellos pacientes que han sido dados de alta o han fallecido y también mediante análisis de las consultas médicas pasadas de pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios.

Seguimiento prospectivo

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

Criterios de selección de pacientes

Debido a la necesidad de racionalizar el recurso farmacéutico clínico en un centro asistencial, es necesario seleccionar los pacientes, considerando las condiciones de ellos, el ambiente que los rodea, las condiciones de atención y el tiempo disponible del farmacéutico clínico.

Aunque no existen criterios establecidos, uno puede sugerir algunos criterios básicos de selección, los que se exponen a continuación.

1. Pacientes con dos o más diagnósticos.
2. Pacientes con cinco o más medicamentos prescritos en forma conjunta.
3. Pacientes con tres o más pruebas de laboratorio alteradas.
4. Pacientes portadores de alguna enfermedad inducida por fármacos.
5. Pacientes crónicos incumplidores de su tratamiento.
6. Pacientes expuestos a medicamentos de alto riesgo o de alto costo.

La metodología de seguimiento es un proceso sistemático que puede ser aplicado por el farmacéutico clínico con el fin de racionalizar la terapia farmacológica.

En la práctica clínica, el criterio básico es la identificación del paciente y sus problemas; luego de esto se fijan las metas u objetivos que se desea alcanzar con la terapia farmacológica, para lo cual primero es necesario barajar opciones de solución y seleccionar la más acertada. Con el fin de evaluar la terapia elegida se deben buscar parámetros de monitorización o de seguimiento, los que pueden ser objetivos o subjetivos, que den luz sobre sus resultados.

En caso de que no existiera una evolución positiva del paciente, es necesario hacer una reevaluación y reformular todos los pasos.

La metodología de seguimiento consiste básicamente en seis pasos:

1. Datos básicos del paciente
2. Identificación de problemas
3. Meta(s) terapéutica(s)
4. Opciones terapéuticas
5. Plan terapéutico
6. Evaluación de la terapia

DATOS BÁSICOS DEL PACIENTE

La primera etapa en todo seguimiento es la recolección de los datos básicos del paciente; a saber:

- Edad, sexo, peso y estatura
- Diagnósticos de ingreso
- Anamnesis remota
- Anamnesis farmacológica
- Exámenes de laboratorio

IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS

El problema o problemas se definen como:

- Un diagnóstico probado
- Un síndrome o un evento fisiológico
- Un síntoma
- Un valor de examen de laboratorio anormal

A continuación se definirán algunos conceptos pertinentes al seguimiento.

Diagnóstico: parte de la medicina que tiene por objeto la identificación de una enfermedad, fundándose en los síntomas de ésta. Los diagnósticos se pueden clasificar, por mencionar algunos, en diagnóstico clínico y diagnóstico diferencial.

Diagnóstico clínico: diagnóstico fundado exclusivamente en los síntomas manifestados por el paciente.

Diagnóstico diferencial: determinación de la enfermedad que sufre un paciente, después del estudio comparativo de los síntomas y lesiones de las diferentes dolencias que pueden afligirlo.

Síntoma: manifestación de una alteración orgánica o funcional apreciable por el médico o por el enfermo.

Síndrome: cuadro o conjunto sintomático; serie de síntomas y signos que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado morboso determinado.

Signo: fenómeno, carácter, síntoma objetivo de una enfermedad o estado que el médico reconoce o provoca.

Una vez que se ha identificado el problema o los problemas, el farmacéutico debe analizar si éstos están relacionados o no con la ingestión de medicamentos. Para el análisis, el farmacéutico debe basarse en sus conocimientos, antecedentes bibliográficos y los datos aportados por el propio paciente acerca de su terapia, con el fin de conocer la dosis, duración de tratamiento, mecanismos e incidencia del problema. En caso de que se encontrara una relación positiva entre el problema que presenta el paciente y la ingestión de medicamentos, el farmacéutico deberá informar al médico, para que tome la decisión ya sea de disminuir la dosis administrada del fármaco o bien suspender el tratamiento.

Una vez identificados los problemas se pasa a la etapa siguiente, que corresponde a las metas terapéuticas.

METAS TERAPÉUTICAS

Las metas terapéuticas se definen como los criterios o resultados que nos proponemos alcanzar con una terapia determinada.

Siempre que sea factible, las terapias deben dirigirse para lograr las metas terapéuticas, lograr solucionar el problema o bien corregir el síntoma, signos o algún valor anormal de laboratorio. Las metas dependen del grado de gravedad de la patología y de cómo el paciente percibe su estado. Por ejemplo, la meta terapéutica de una anemia ferropriva originada por una inflamación va a ser distinta de una anemia ferropriva producto de un síndrome de mala absorción. Cuando la terapia curativa no es viable, se debe optar por aquellas metas terapéuticas sintomáticas, paliativas o simplemente de apoyo.

Una vez que se tiene en claro cuáles metas alcanzar, se baraja una serie de posibles opciones para lograrlas. Recién ahora estamos en condiciones de seguir con el próximo paso, de opciones terapéuticas.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Se definen como todos aquellos regímenes terapéuticos que corrientemente se aceptan para cumplir las metas. Hay dos opciones básicas; una es la de tratar al paciente, ya sea con medicamentos o sin ellos, o bien no tratarlo. Es importante considerar entre las opciones farmacológicas no sólo el efecto terapéutico que uno puede lograr, sino también las dosis que se van a utilizar, las posibles reacciones adversas, las interacciones, vías de administración y características idiosincráticas del paciente.

Una vez que se tengan consideradas todas las opciones terapéuticas, se procede a elaborar el plan terapéutico.

PLAN TERAPÉUTICO

El plan terapéutico se define como la opción terapéutica más apropiada para lograr las metas propuestas. Para seleccionar un plan se deben correlacionar los antecedentes de cada medicamento con los datos aportados por el paciente; además, se debe tener en cuenta una serie de consideraciones: posible predisposición del paciente a la toxicidad del fármaco, edad, función renal, sexo, patologías concomitantes, antecedentes de reacciones adversas, función hepática, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento. Todas estas consideraciones tienen como fin la modificación de las dosis del medicamento elegido, de manera tal de ajustar al máximo posible el tratamiento al paciente, para que sea efectivo.

Una vez aplicado el plan terapéutico, es necesario monitorizar y evaluar resultados obtenidos; para eso es necesario recurrir a los parámetros de seguimiento.

PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

Los parámetros de seguimiento se definen como aquellos criterios objetivos y subjetivos que son útiles para evaluar la respuesta del paciente a la terapia administrada.

Los criterios objetivos son aquellos que se pueden cuantificar; por ejemplo, un signo vital, un valor de examen de laboratorio, y los criterios subjetivos son aquellos que no pueden ser medidos y por lo tanto requieren un juicio de valor para evaluarlos.

La monitorización de una terapia debe también incluir la evaluación mediante parámetros de seguimiento de los efectos secundarios de los medicamentos.

A veces ocurre que el plan terapéutico no da los resultados esperados y esto puede deberse: a) a que los medicamentos escogidos no fueron los más apropiados; b) a la aparición de manifestaciones tóxicas del fármaco, o bien c) a que el paciente altere o no cumpla la terapia.

Cuando esto sucede, el farmacéutico debe determinar la etiología del fracaso del tratamiento, para lo cual debe hacer una reevaluación de cada uno de los pasos anteriores y formular un nuevo plan terapéutico.

Bibliografía recomendada

- CARDENAL, L. (1960). *Diccionario terminológico de ciencias médicas*, 7 ed. Barcelona: Salvat.
- KISHI, D. T. y A. S. WATANABE (1974). "A Systematic Approach to Drug Therapy for the Pharmacist", *Am. J. Hosp. Pharm* 31, pp. 494-497.

Entrevista de pacientes

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

En la medida en que el farmacéutico emprende acciones clínicas, se ve enfrentado a la necesidad de entrevistar pacientes con el fin de, por ejemplo, obtener historias de uso de medicamentos, investigar cumplimiento de los tratamientos prescritos, precisar grado de conocimiento sobre las terapias recibidas e investigar el desarrollo de efectos adversos a medicamentos. En todas estas acciones el farmacéutico deberá hacer una serie de preguntas que le permitan obtener, de parte del paciente y en un lapso razonable de tiempo, información útil para continuar su trabajo.

Como es posible que durante la formación universitaria el farmacéutico no haya adquirido conocimientos para realizar entrevistas, en este texto se hará mención de algunos conceptos básicos relacionados con este tema. Sin embargo, es preciso tener presente que para realizar entrevistas se necesita, además, poseer habilidades que sólo pueden adquirirse mediante el trabajo directo con los pacientes.

Desarrollo de la entrevista

Toda entrevista puede considerarse constituida por algunas fases, que son las de inicio, desarrollo y evaluación. Antes de iniciar una entrevista, el farmacéutico debe haber identificado cuándo y dónde hacerla, para no incomodar al paciente y ~~respetar la reserva~~. Además, al comienzo hay que tener muy claro el objetivo de la entrevista y comunicar al paciente quiénes somos, con qué fin lo abordamos y cuánto tiempo emplearemos. Por ejemplo, un buen inicio podría ser: "Soy XX, farmacéutico (presentación), y deseo ocupar algunos minutos (tiempo) para hacerle algunas preguntas sobre los medicamentos que usted

emplea en su casa (tema de la entrevista), con el fin de establecer si ellos le han causado algún efecto no deseado (objetivo)".

Durante el desarrollo se harán las preguntas que permitan obtener la información que se necesita. Es preciso recordar que la entrevista representa un medio de comunicación y que, por consiguiente, debe establecerse una interacción entre el farmacéutico y el paciente. Sin embargo, esta interacción puede verse afectada por barreras, tales como el uso de lenguaje poco comprensible para el paciente, actitudes poco empáticas del farmacéutico, no comprensión de mensajes no verbales del paciente, etcétera, y es nuestra obligación identificar y evitar esas barreras.

Al terminar, se debe agradecer al paciente su colaboración, estimar si se ha logrado obtener la información que se buscaba y, en algunos casos en particular, comunicar al paciente algunos conocimientos de manera comprensible.

Durante todas sus etapas, la entrevista necesita del respeto del farmacéutico por el paciente, al margen de su condición social, raza o creencias.

Tipos de preguntas

Como se decía anteriormente, la entrevista de pacientes puede tener diferentes objetivos; sin embargo, independientemente de ellos, para realizarla será necesario hacer una serie de preguntas al paciente. En relación a esto, es preciso tener presente que existen diferentes tipos de preguntas, en cuanto al resultado que entregan y el tiempo que ocupan.

Los tipos de preguntas que más frecuentemente se emplean, son las denominadas *cerradas* y *abiertas*. A éstas pueden agregarse las que *sugieren la respuesta* y que generalmente se deben evitar.

Preguntas cerradas

Este tipo de preguntas recibe ese nombre porque su respuesta siempre es breve (sí, no, no sé). Un ejemplo de pregunta cerrada sería: "¿Usted está tomando algún medicamento?" Este tipo de preguntas presenta las siguientes ventajas para el farmacéutico:

1. Permiten un mejor control de la entrevista.
2. Ayudan a ordenar los pensamientos del paciente.

3. Se pueden formular muchas preguntas en poco tiempo.
4. Si están bien formuladas, pueden entregar información útil.

Sin embargo, tienen algunas desventajas, tales como:

- a. Pueden inhibir al paciente, pues a nadie le agrada ser sometido a un bombardeo de preguntas.
- b. Es posible que se respondan aun cuando no se sepa de qué se trata.
- c. El entrevistador puede no estar seguro del significado de la respuesta.

Preguntas abiertas

En este caso las respuestas pueden ser muy diversas, y de ahí que se denominen preguntas abiertas. Por ejemplo, la siguiente sería una pregunta de este tipo: "¿Cuáles medicamentos está tomando?" Para estas preguntas las ventajas son:

1. Para el paciente es más fácil comenzar a conversar.
2. El farmacéutico, mientras espera la respuesta, puede observar más detenidamente al paciente e interpretar mensajes no verbales de éste.
3. El paciente puede entregar más información que la inicialmente buscada.
4. El paciente puede revelar verbalmente algunas preocupaciones o hacer algunas preguntas.

Las desventajas de las preguntas abiertas son:

- a. Consumen bastante tiempo, pues el paciente tiene libertad para responder en forma breve o larga.
- b. El farmacéutico debe tener gran experiencia para evitar repeticiones o respuestas confusas.
- c. Pueden constituirse en un verdadero problema cuando el paciente es muy conversador.

Preguntas que sugieren su respuesta

Como se decía previamente, este tipo de pregunta debe evitarse, especialmente si se está investigando cumplimiento de tratamiento o

desarrollo de una reacción adversa a medicamento, pues no sería posible confiar en lo dicho por el paciente.

Una pregunta que sugiere respuesta puede ser: "Cuando tomaba este medicamento, ¿presentaba dolor de cabeza?" Se ha comprobado que muchos pacientes, al ser así encuestados, pueden asociar molestias independientes del tratamiento con el medicamento que recibe, o bien sentirse comprometidos a responder afirmativamente.

Comunicación no verbal

La comunicación no verbal está dada por una serie de actitudes del entrevistado y del entrevistador, y aunque muchas veces esto no se toma en cuenta al programar la entrevista, está demostrado que puede ser de gran importancia para alcanzar el objetivo propuesto. A través de la comunicación no verbal se puede expresar incomodidad, desinterés, agresividad, etcétera.

El farmacéutico debe tener presente que el interés por las respuestas que entrega el paciente puede demostrarse muy bien si mientras se realiza la entrevista mira al paciente y permanece en silencio. Sin embargo, hay que evitar mirar fijamente, pues en ese caso, el paciente puede incomodarse.

Por otra parte, también se demuestra interés manteniéndose relajado y evitando leer las preguntas o consultar el reloj o hacer otras manifestaciones de apuro por terminar. Nunca debe esperarse respuesta manteniendo los brazos cruzados, pues aquí la interpretación normal es de rechazo. Una manifestación clara de interés es el silencio mientras se espera una respuesta.

Además, es importante el tono y la inflexión de la voz, ya que debe infundirse seguridad al paciente y nunca emplearse un tono acusativo. Cuando se está entrevistando a pacientes es particularmente importante hacerlo a una distancia y altura adecuadas. Así, es necesario que el entrevistador se encuentre a más o menos un metro del entrevistado, de esa manera se mantiene la reserva. Por otra parte, si el entrevistador se encontrara a mayor altura que el entrevistado, este último puede sentirse inhibido.

Hasta aquí hemos mencionado las habilidades de comunicación no verbal que el farmacéutico debe tener, pero a éstas se deben adicionar aquéllas de comprender el lenguaje no verbal del paciente. Estas habilidades, indudablemente, se adquieren después de mucho trabajo

con pacientes y permiten al farmacéutico establecer, por ejemplo, si el paciente está colaborando, si está inquieto o presenta alguna molestia que dificulta la entrevista. Tal como se dijo anteriormente, la observación del lenguaje no verbal es más fácil cuando se formulan preguntas abiertas.

La interpretación de la comunicación no verbal es particularmente importante para el éxito de la entrevista y, como muchas otras habilidades necesarias para una buena comunicación, se adquiere con la práctica. Si se carece de esta habilidad, se crea una barrera entre el entrevistado y el entrevistador.

Comunicación verbal

En el curso de la formación profesional, el farmacéutico tiene muchas oportunidades para adquirir la capacidad de expresar sus conocimientos de manera comprensible a otros profesionales. Sin embargo, tiene pocas oportunidades de adquirir esa capacidad para comunicarse sin el empleo de términos científicos o técnicos, difíciles de comprender por la mayoría de la población.

Al entrevistar pacientes hay que emplear un lenguaje que, siendo respetuoso, evite los términos técnicos. Así, por ejemplo, si se está deseando saber si el paciente consume algún hipnótico, será necesario comenzar preguntándole si duerme bien, y si el paciente responde negativamente, habrá que preguntarle si toma algo para dormir. Por otra parte, si al paciente se le dan instrucciones de uso de medicamentos, es conveniente que después de entregarlas se le pida que las repita; esto permite comprobar si el lenguaje empleado por el profesional fue lo suficientemente claro para el paciente.

Dónde y cuándo entrevistar

La entrevista a pacientes debe realizarse en un lugar que asegure cierta discreción y sea suficientemente tranquilo, de manera que no existan distractores tales como música, circulación de personas, etcétera.

Idealmente, el farmacéutico debiera contar con una oficina donde realizar sus entrevistas, y en algunos textos se habla de la *consulta farmacéutica*. Sin embargo, si eso es imposible, será preciso buscar el lugar que mejor cumpla con las condiciones necesarias.

La mayor parte de las entrevistas que realiza el farmacéutico está destinada a:

1. Obtener historias de medicamentos consumidos (*anamnesis farmacológica*).
2. Evaluar grado de conocimiento sobre patologías y sus tratamientos.
3. Estimar grado de cumplimiento con los tratamientos prescritos.
4. Investigar interacciones y reacciones adversas a medicamentos.

Por consiguiente, el momento en que debe realizarse la entrevista está determinado por su finalidad. Así, la anamnesis de medicamentos debe obtenerse lo más próximamente posible a la consulta médica (a veces, mientras se espera) o al momento de la hospitalización. Si la entrevista está destinada a evaluar el grado de conocimiento del paciente sobre su patología y sus tratamientos, debe efectuarse antes de entregar instrucciones de uso, para así saber cuáles entregar para permitir un adecuado cumplimiento de un tratamiento prescrito.

Para investigar el grado de cumplimiento e investigar interacciones y reacciones adversas a medicamentos, la entrevista debe realizarse una vez que el paciente ya esté sometido al tratamiento. Sin embargo, al realizar una anamnesis farmacológica también deben incluirse preguntas que orienten al farmacéutico sobre cumplimiento, interacciones y reacciones adversas.

Si bien en el presente texto se han entregado algunos conceptos básicos relacionados con la entrevista de pacientes, es preciso hacer notar que muchos de ellos también son aplicables a la entrevista con otros profesionales de la salud.

Bibliografía recomendada

- BEARDSLEY, R. S. (1986). "The Patient Interview", en W. N. TINDALL, R. S. BEARDSLEY y C. L. KIMBERLIN, eds., *A Practical Guide for Students and Practitioners*, 2 ed. Filadelfia: Lea and Febiger, pp. 85-97.
- COVINGTON, T. R. y H. A. K. WHITNEY (1971). "Patient-Pharmacist Communication Techniques", *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 5, pp. 370-376.
- KEYS, P. W. y M. J. MANOLIOS (1978). "Patient-Pharmacist Interviews; Some Case Studies", *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 12, pp. 400-403.

- LAWRENCE, G. D. (1976). "If I Were on His Shoes, How Would I Feel?", *J. Am. Pharm. Assoc.* 16, pp. 453-454.
- TINDALL, W. N. (1986). "Principles and Elements of Interpersonal Communication", en W.N. TINDALL, R.S. BEARDSLEY y C.L. KIMBERLIN, eds., *A Practical Guide...*, pp. 3-15.

Educación sanitaria del paciente

CATALINA DOMEQ JELDRES

Introducción

Hoy en día se dice y se cree que es un derecho del paciente el estar informado de su enfermedad, su tratamiento, los beneficios y riesgos de éste. El sistema de salud, en lo posible, debe proporcionar los medios y recursos para que así sea.

Educar al paciente no significa leer las instrucciones por seguir o entregarle una hoja de información acerca de las medicinas que recibe en la farmacia. Educar significa, en este caso, establecer una relación amplia de intercambio entre el farmacéutico y el paciente, brindando a éste la oportunidad de formular preguntas acerca de lo que no entiende y que le permitan aclarar sus dudas y usar sus medicinas adecuadamente. Educar significa provocar un cambio de actitud del paciente frente a su tratamiento, adecuándolo a su estilo de vida.

El farmacéutico tiene una función obligada e indiscutible en la educación y consejo a los pacientes, ya sea desde la farmacia privada (a la población que atiende) o como profesional integrante del equipo de salud (en hospitales y consultorios de atención primaria de salud). La función educativa del farmacéutico nunca debe ser delegada a técnicos, aprendices u otros empleados de la farmacia.

Conocimiento del tratamiento

Los pacientes que se encuentran en tratamiento, ya sea por alguna patología crónica o aguda, en ocasiones no perciben o desconocen la razón de indicación del medicamento o medicamentos que le han sido prescritos por su médico. Existe poca información respecto a la magnitud del desconocimiento de la razón de uso de los fármacos entre los pacientes que los consumen y sus características biodemográficas, de

patología y de medicamentos asociadas a este uso. Sin embargo, algunos datos encontrados en la literatura y en nuestros trabajos acusan que el nivel de conocimiento de tratamiento es variable y fluctúa entre casi 80% -y este porcentaje aun puede ser más alto entre los pacientes cardiovasculares- y 25% en el nivel menor. No se ha observado una tendencia clara de las variables biodemográficas, aunque en general existe un desconocimiento mayor entre los pacientes adultos mayores, los de menor nivel educacional, los afectados por patologías agudas y los de sexo masculino.

Organización de una sesión educativa

Antes de hablar de la organización de una sesión educativa es necesario tener en mente que la *educación sanitaria* puede brindarse ya sea a un paciente o a un grupo de pacientes, o bien pueden elaborarse programas educativos para la comunidad, incluidos individuos sanos o enfermos, y también para grupos de personas que sean poseedoras de algún hábito que ellas o la comunidad perciban como problema, como es por ejemplo el caso de la drogadicción o el alcoholismo. También dentro del aspecto de educación sanitaria se debe incluir la educación brindada a los diversos miembros del equipo de salud.

En este contexto más bien nos dedicaremos a la educación brindada al paciente individual o a grupos de pacientes que compartan alguna patología, tal como hipertensión, diabetes, epilepsia, así como a enfermos sometidos a tratamiento anticoagulante y otros. Sin embargo, se debe tener en mente que los principios básicos para enfocar una sesión educativa son prácticamente los mismos. También es preciso no olvidar que los objetivos de la educación, en lo que a medicamentos se refiere, son los de prevención y fomento de la salud, el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y la rehabilitación de los individuos sanos y los pacientes.

Para enfrentar una sesión educativa es preciso, ante todo, efectuar un trabajo de diagnóstico, con el fin de detectar cuáles son los temas o aspectos a los que se debe dar mayor importancia. En el caso del paciente individual, este trabajo se puede llevar a cabo mediante la entrevista. Así, gracias a las respuestas a las preguntas formuladas en la entrevista a un enfermo es posible identificar cuánto sabe de su patología y tratamiento. En cuanto a su patología, si está informado de su diagnóstico, si es capaz de nombrar alguna manifestación de ella, si

reconoce si es crónica o aguda. En relación con su tratamiento, en el aspecto no farmacológico, si conoce los cuidados, dieta, grado de actividad permitida, consumo de alcohol y tabaco, si sabe que debe concurrir a control. En lo farmacológico, si está informado del medicamento(s) que recibe, su dosis única, diaria, frecuencia de uso, vía de administración, duración de la terapia, razón de indicación, posibles riesgos de la terapia. De tratarse de un grupo de enfermos, se debe precisar la patología de los pacientes, sus opciones terapéuticas más frecuentes, la edad, su nivel de escolaridad, ocupación, entre otros factores, de modo tal de orientar el contenido educativo lo más fielmente a ese grupo de enfermos. Las actividades educativas comunitarias involucran el mismo acercamiento que a los grupos de pacientes y deben dirigirse a un nivel medio de la comunidad.

Además de los aspectos anteriores, en el caso de pacientes es necesario precisar su calidad; esto es, si se trata de hospitalizados o ambulatorios, ya que la diferencia entre unos y otros suele ser apreciable. Los pacientes internados, que están en condiciones de recibir información, generalmente están más predispuestos. Los momentos más oportunos para brindar información a ellos suelen ser a la mitad de su internación y al alta. Son pacientes comprometidos, tienen mayor medicación y a menudo desconocen total o parcialmente el tratamiento intrahospitalario. La condición de estos pacientes, como probablemente volverán a control médico, los hace un grupo de fácil control en cuanto a educación, y al momento del alta deben recibir todas las instrucciones respecto a los cuidados de su patología y tratamiento.

En cuanto al paciente ambulatorio, puede tratarse de un enfermo atendido en los consultorios o centros de atención primaria, controlados en los consultorios de especialidades de los hospitales, o ser pacientes de consulta privada. Ellos pueden concurrir a obtener sus medicamentos en las farmacias de los establecimientos en que los atendieron o bien en una farmacia privada. Pueden recibir educación, en el caso de ser pacientes atendidos en consultorios u hospitales, al momento de esperar ser atendidos por el médico o, al igual que en la farmacia privada, en el momento de dispensarles sus medicamentos. Los enfermos de consultorio y hospitales frecuentemente reciben educación en forma colectiva, más que individual, y al solicitar su medicación en la farmacia más bien se les brindan sólo las instrucciones de uso de los fármacos, principalmente por falta de tiempo y debido a la alta presión asistencial. En la farmacia privada, en cambio, la educación debe ser de tipo individual y personalizada.

Material educativo

El contenido del material educativo debe estar enfocado a suplir las necesidades de información y educación del paciente. Debe dar satisfacción a las inquietudes de la gente y no sólo a los profesionales o autoridades de salud.

En cuanto a la extensión, debe incluir todos los temas que sean importantes para el paciente y para las personas, pero no debe extenderse en demasía. Evitar la fatiga del paciente. Un material extenso puede desanimar fácilmente.

La organización de los temas debe plantearse de tal modo que facilite la resolución de los problemas y su uso día a día. Por ejemplo, deberá tratarse la información de patología, de tratamiento y su prevención en forma coherente y fluida.

Se ha de tratar en lo posible de usar los términos empleados por el paciente y por la generalidad de la gente. Evítense las palabras largas y complicadas.

En cuanto al estilo de la comunicación, es conveniente usar párrafos y oraciones cortos.

En la sesión educativa se pueden usar diversos materiales de apoyo educacional destinados, además, frecuentemente a reforzar los mensajes verbales. Para ello se cuenta con material impreso, el cual, como ya se mencionó, refuerza las instrucciones verbales, uniforma la información, asegura la calidad del material, puede ser difundido entre los pacientes y servir de apoyo a otros profesionales de la salud. Entre el material audiovisual se puede recurrir a los videos, las diapositivas, los módulos de autoinstrucción, todo lo cual tiene la ventaja de su reiterabilidad de uso y es atractivo para el paciente. Entre sus desventajas se mencionan su costo y que requiere de instrumentos de proyección adicionales. Existe otro tipo de material que se ha denominado de apoyo al cumplimiento de tratamiento y que básicamente está constituido por calendarios de fármacos en que se especifica el tiempo de administración, acompañado de símbolos de fácil comprensión.

Sin duda alguna que los instrumentos más utilizados en los mensajes o programas educativos son los mensajes verbales apoyados por material escrito. Este último debe cumplir una serie de requisitos, entre los que se mencionan los expuestos en los párrafos siguientes.

El texto del mensaje debe distinguirse bien, ser evidente y manifiesto. Debe utilizar palabras cortas, de uso diario en la

conversación, con oraciones que tengan coherencia, permitan una fácil lectura de lo escrito e incluyan ejemplos, ilustraciones o ayudas visuales cuando sea necesario.

El mensaje debe ser conciso; es decir, ha de tener brevedad de expresión, evitar la repetición innecesaria y sólo incluir datos relevantes.

El contenido tiene que ser correcto, conforme a lo que exigen la educación y el buen proceder, libre de errores o defectos. Habrá que utilizar un estilo apropiado, de ideas y palabras concisas y encuadrado en las reglas gramaticales.

El material debe ser preciso; debe contener lo necesario, lo indispensable para un fin y ser puntual, fijo, exacto y determinado. Para tal efecto, se ha de valer de ideas y vocablos correctos y específicos que ayuden a visualizar claramente el contenido.

Por último, el mensaje debe abarcar todos los objetivos propuestos.

Contenido de la sesión educativa

En la sesión educativa se deben tocar aspectos de la patología, sus manifestaciones, si es aguda o crónica, y su prevención. En los aspectos de tratamiento no farmacológico, desarrollar la importancia de la dieta, el reposo y actividad controlada, los cuidados de hábitos como el consumo de alcohol, tabaco, café, té y otros.

En lo farmacológico, señalar lo básico que es para lograr la efectividad de la terapia el cumplir con las indicaciones del médico. Consumir el medicamento prescrito, conocer la razón de su indicación, esto es, si el propósito de él es tratar la enfermedad o los síntomas, y por tanto la importancia de su administración. Cómo reconocer si está produciendo los efectos esperados y cómo proceder si resulta ineficaz. La dosis prescrita única y diaria, frecuencia, intervalos, vía y duración de administración del (de los) medicamento(s). Cómo y cuándo tomarlo, antes o después de las comidas, con agua, bebidas o leche. Dar las instrucciones de qué hacer si se deja de tomar una dosis. Evitar la automedicación, hacer notar los riesgos de la terapia, prescrita o no prescrita por el médico, indicar que la adición de fármacos potencia el riesgo de presencia de efectos adversos, interacciones medicamentosas o con el cigarrillo, alcohol, té o café, que podrían incluso anular o disminuir la efectividad de la terapia. Hacer una pauta al paciente y dar la mejor forma de administración de los medicamentos, adecuándola al

esquema de rutina de vida del paciente. Recomendar que ante cualquier duda sobre la administración de fármacos o molestias con el tratamiento se debe acudir al médico o al farmacéutico. Por último, dar consejo acerca de las mejores condiciones de almacenamiento y conservación de los medicamentos.

Desarrollo de la sesión educativa

Debido a nuestro bagaje actual de conocimiento sobre medicamentos y algunas enfermedades, debería ser fácil identificar el contenido de la educación y el consejo. Sin embargo, además del contenido, en el éxito de esas actividades influyen otros factores, tales como momento y lugar donde se realizan, tiempo e instrumentos empleados.

No cabe duda de que la participación del farmacéutico en programas comunitarios de educación para la salud es recomendable, pero el farmacéutico es más eficiente, en este sentido, en el contacto cotidiano con el paciente, con grupos de pacientes, de persona a persona, con la gente.

El momento más adecuado para proceder a aconsejar es el de la dispensación, cuando podemos ayudarnos mostrando cada uno de los medicamentos e indicando las características visuales que permiten identificarlos fácilmente. Esto sería un consejo personal; sin embargo, también es posible educar a más de un individuo simultáneamente, por ejemplo, mientras esperan ser atendidos en un centro de atención primaria o consultorio de un hospital.

La educación individual, colectiva o de comunidad debe realizarse en un lugar tranquilo, en lo posible silencioso, de tal manera que permita al paciente expresar con confianza sus inquietudes. La educación individual incentiva, sin embargo, las consultas de tipo personal, que no gustaría fueran escuchadas por otras personas. Dicho de otra manera, debería realizarse en la "consulta farmacéutica". Si eso no fuera posible, habrá que identificar el lugar más adecuado dentro del servicio o la oficina de farmacia.

Se ha demostrado que la educación solamente oral es menos efectiva que aquélla en la cual se entrega material escrito para que el individuo consulte en su casa cuantas veces quiera. En algunos países este material, en forma de folletos, es entregado sin costo para el individuo y puede haber sido elaborado por agrupaciones de profesionales, el ministerio de salud respectivo o instituciones que

agrupan a enfermos o amigos de enfermos. Los folletos tienen en común una presentación atractiva, una escritura de fácil comprensión y un contenido cuidadosamente estudiado. En Latinoamérica, a pesar de que su población tal vez está más necesitada de educación y consejo sobre la administración de los medicamentos, sólo hay unos pocos ejemplos de folletos, muchas veces elaborados gracias a la inquietud personal de un farmacéutico.

Selección de pacientes, grupos o comunidad

Hay que tener presente que tanto educación como consejo son acciones consumidoras de tiempo, y es prácticamente imposible que se puedan entregar a todos los pacientes. Por esta razón, debemos hacer una selección de los pacientes, y para llevarla a cabo es necesario tomar en cuenta los siguientes criterios: edad de los individuos (los ancianos pueden estar más necesitados de consejo); tipo de enfermedad (por ejemplo, escoger hipertensos en vez de personas con anemia); complejidad de la terapia medicamentosa (a terapias más complejas, más necesidad de educación); gravedad y frecuencia de aparición de los efectos adversos de los medicamentos prescritos (siempre hay que aconsejar acerca de los fármacos de estrecho margen terapéutico o que producen reacciones adversas graves).

En cuanto a programas comunitarios, se deben escoger aquellos grupos de personas que portan algún problema que la misma comunidad percibe como tal. El lugar más apropiado para esta acción son las agrupaciones comunales, deportivas, docentes u otras de tipo territorial.

Evaluación de los programas de educación e instrucciones al paciente

Los programas de educación buscan, además de brindar información al paciente, un cambio de conducta de parte de éste, basados en el lema de que "aprender es cambiar". Por tanto, la evaluación debe estar dirigida fundamentalmente a medir estos aspectos, que en el caso del paciente o grupos de pacientes se detecta en el grado de conocimiento

alcanzado y en el efecto; vale decir, en los cambios alcanzados en el cumplimiento, para luego finalmente evaluar la actividad en sí.

Para detectar el aumento del nivel de conocimiento del paciente en cuanto a su patología y tratamiento, se puede recurrir a los pre y postests. En nuestros estudios hemos recurrido a la entrevista de los pacientes, antes y después de entregar un mensaje oral y escrito (folleto educativo), y para la evaluación del grado de conocimiento lo hemos hecho considerando la siguiente pauta:

CONOCIMIENTO NO FARMACOLÓGICO		CONOCIMIENTO FARMACOLÓGICO	
PARÁMETROS	PUNTAJE	PARÁMETROS	PUNTAJE
Patología	1,0	Medicamento	1,0
Cronicidad	1,0	Razón de indicación	0,5
Manifestaciones	1,0	Dosis unitaria	1,0
Control médico	0,5	Frecuencia	1,0
Grado de actividad	0,5	Vía de administración	0,5
Dieta	1,0	Forma de administración	0,5
Alcohol	0,5	Duración tratamiento	1,0
Tabaco	0,5	Riesgo de la terapia	0,5
Total	<u>6,0</u>	Total	<u>6,0</u>

De acuerdo con el puntaje, clasificamos el grado de conocimiento del tratamiento del paciente en inaceptable, si obtuvo entre 0 y 3,5 puntos (0-1 malo y 2-3,5 deficiente), y aceptable entre 3,5 a 6,0 puntos (3,5-5,0 regular y 5,5-6,0 bueno). Mediante esta evaluación también es posible dar una nota a cada paciente o bien una nota promedio a un grupo de ellos, de modo tal de comparar la nota obtenida antes y después del mensaje o programa educativo.

El efecto de la actividad de mensaje o programa educativo también se puede evaluar en el cambio del grado de cumplimiento de tratamiento del paciente o grupos de enfermos. Para esto se puede aplicar el mismo procedimiento de puntaje o una prueba antes o después de la actividad educativa, dependiendo del método o combinación de ellos utilizados para medir cumplimiento de tratamiento. Para mayores detalles al respecto, referirse al capítulo de cumplimiento de los tratamientos prescritos de este mismo libro.

Nuestros estudios coinciden con lo publicado por otros autores, donde se muestra el efecto o repercusión que tienen los programas o intervenciones acerca de los medicamentos en el buen cumplimiento de los tratamientos, especialmente entre los pacientes crónicos.

Se sabe además que existe una estrecha relación entre el nivel de conocimiento y el cumplimiento de tratamiento. Esto es lo que se observa en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos estudios hemos encontrado excepciones a esta regla. Igualmente, nuestros estudios muestran que esto es así, fundamentalmente, en lo que se refiere a cumplimiento del tratamiento farmacológico, y en cuanto al no farmacológico, a pesar de que los pacientes muestran un incremento del nivel de conocimiento, frecuentemente éste no es acompañado por un aumento correlativo del grado de cumplimiento de tratamiento no farmacológico. Se demuestra de esta manera que para el individuo es más fácil adicionar hábitos que cambiar los que ya tiene en su estilo de vida.

Por último, se debe evaluar la actividad de mensaje o programa educativo. Los parámetros que evaluar son: percepción, comprensión y evaluación por parte del paciente; lenguaje utilizado; claridad del mismo, y contenido de los mensajes. Si se ha utilizado un folleto o ilustraciones, habrá que considerar calidad de la letra impresa, del mensaje, imágenes, densidad de lectura, extensión del mismo, entre otros aspectos. El profesional farmacéutico debe evaluar si cumplió con los objetivos formulados, la calidad de la actividad, su propia satisfacción, el tiempo utilizado y la posibilidad de continuar desarrollando esta función a cabalidad sin afectar a sus otros quehaceres. Debe introducir los cambios necesarios para optimizar la actividad.

Bibliografía recomendada

- DOMECQ, C. y J. MASCARÓ (1989). "Motivo de la indicación de medicamentos prescritos por médicos en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna", *Pharmaklinik* 3(2):24-28.
- KOECHLER, J.A., T.L. SFEIR y B.WILSON (1990). "Outcome-Focused Counseling Program for Quality Assurance in Ambulatory Care", *A. J. H. P.* 47, septiembre, pp. 2.020-2.022.

- SMITH D. L. (1983). "Patient Education and Counseling", en D.C. MC LEOD y W. A. MILLER, eds. *The Practice of Pharmacy*. Cincinnati, Ohio: Harvey and Whitney, pp. 45-69.
- VARGAS M., C. DOMBEO y C. MAUREIRA (1991). "Análisis del grado de cumplimiento y conocimiento de tratamiento entre los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna", *Rev. OFIL* 1(1): 2-10.

Centros de información de medicamentos

MARCELA PEZZANI VALENZUELA

Introducción

¿Dónde buscar la información que necesito? ¿Cómo evaluar la calidad de la información encontrada? ¿Es esta información confiable? Estas y muchas otras son interrogantes que día a día enfrenta el profesional de la salud, especialmente en el campo de la farmacoterapéutica, donde el ritmo acelerado de la investigación, el mercado farmacéutico existente, la baja disponibilidad de fuentes de información confiables y la gran avalancha de propaganda médica dificultan el acceso a una información objetiva y actualizada.

El químico-farmacéutico no puede estar alejado de esta realidad, y su posición de experto en fármacos lo transforma en el profesional idóneo, capaz de entregar toda la información relacionada con su herramienta de trabajo: el medicamento. Fueron estos profesionales quienes, frente a la necesidad creciente de poder contar con información sobre medicamentos seleccionada, evaluada, analizada y sintetizada, se dieron a la tarea, en la década de 1960, de crear los primeros centros de información de medicamentos (CIM).

Estos centros son "servicios y estructuras con dedicación específica a la transmisión de la información evaluada y objetiva, dedicando personal y medios al análisis de la demanda y a la labor de mantener informados al equipo de salud y a los pacientes en general", con el objetivo fundamental de incentivar el uso racional de los medicamentos, entregando al paciente la mejor atención en un tiempo mínimo, sin que por ello deje de ser de excelente calidad.

En la actualidad, la idea que nació en un centro médico de la Universidad de Kentucky se ha expandido a la mayoría de los países europeos y latinoamericanos, constituyendo una función claramente establecida en distintos niveles asistenciales, existiendo no sólo centros

aislados, sino también redes coordinadas, como son los casos de Inglaterra y España.

La información de medicamentos se define como "un sistema de conocimientos y técnicas que va a permitir la comunicación de datos y experiencias sobre medicamentos para promover el uso racional de éstos por la sociedad". Esta definición implica una gran responsabilidad por parte del profesional que genera y entrega la información, ya que no debemos olvidar que es el paciente, en último término, el protagonista principal de nuestra labor y es en él en quien debemos pensar a la hora de entregar la información.

La información que se entrega, sea ésta pasiva o activa, debe cumplir con varias características fundamentales. Debe ser desinteresada, objetiva, precisa, evaluada y actualizada en el tiempo. Para lograr estos objetivos, debemos contar con las fuentes de información adecuadas, de acuerdo con nuestras necesidades y el entorno que nos rodea.

Fuentes de información

Las fuentes de información se clasifican tradicionalmente en primarias, secundarias y terciarias; sin embargo, hoy en día ya podemos hablar de un cuarto tipo, las llamadas fuentes mixtas.

Las fuentes terciarias son los libros, donde se recopilan los datos básicos o hechos publicados, suficientemente evaluados y contrastados, en las fuentes primarias. En general, representan la herramienta básica del especialista en información de medicamentos, y aunque muchas veces son menos actualizadas que otras fuentes de información, su contenido ya se encuentra evaluado. Las desventajas que presentan estas fuentes apuntan al hecho de que contienen pocas referencias (las más significativas). Además, transcurre un tiempo prolongado entre la edición y la publicación, el que es aun mayor cuando necesitamos contar con traducciones en español de libros europeos o norteamericanos.

Las fuentes primarias son aquellas que aportan la información más actualizada sobre los distintos temas. El formato más común es la revista, la que contiene artículos originales de estudios científicos. Su principal desventaja es el alto costo. Además, no podemos olvidar que los trabajos publicados no siempre son objetivos, y por este motivo es que los profesionales de la salud deben poseer los conocimientos necesarios que les permitan evaluar la calidad de la información de la

que disponen, la calidad de la revista donde se ha publicado el artículo, el número de referencias citadas, la trayectoria del autor y la metodología empleada en el desarrollo del trabajo científico.

Por esto, el químico-farmacéutico responsable de un CIM debe poseer conocimientos amplios de farmacología y terapéutica, de farmacoepidemiología y de bioestadística, además de comprender uno o dos idiomas aparte del materno y estar en constante perfeccionamiento.

Las fuentes secundarias son publicaciones que recogen la información de las fuentes primarias, permitiendo un fácil y rápido acceso a las mismas. Recopilan referencias bibliográficas y resúmenes de los artículos que se publican en la literatura científica. Pueden presentarse en dos tipos de formatos: índices o *abstracts*.

Los sistemas de índices recopilan referencias bibliográficas y otros datos, como el número de referencias citados en el artículo original, el idioma de la publicación, etcétera. Aunque al parecer la información que entregan es escasa, suelen indexar un gran número de referencias y son de extremada utilidad a la hora de buscar información sobre un tema en particular, más aun cuando se dispone de una biblioteca cercana que disponga de las referencias encontradas.

Entre los sistemas de índices uno de los más conocidos es el *Index Medicus*, publicado por la National Library of Medicine (de los EE.UU.), el cual recopila artículos empleando una clasificación de términos jerarquizados. Este índice es un elemento de consulta obligado en la preparación y elaboración de trabajos y revisiones bibliográficas. Utiliza un sistema de abreviaturas de revistas universalmente aceptado, pudiendo incluso ser utilizado para crear una base de datos.

Los sistemas de *abstracts* recogen, además de referencias bibliográficas, un resumen de cada artículo, proporcionando una mayor cantidad de información, aunque en general indexan un menor número de referencias. Un ejemplo de este sistema es el *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA), sistema publicado por la American Society of Hospital Pharmacists, con una cobertura de 500 revistas, fundamentalmente farmacéuticas y algunas médicas, indexando un promedio de 6.000 artículos anuales.

También se pueden encontrar fuentes orientadas a temas específicos, como es el caso de *Reactions*, revista publicada quincenalmente por la ADDIS Press, con una cobertura de 1.700 revistas farmacéuticas y médicas, que trata sólo temas relacionados con reacciones adversas a medicamentos, interacciones y sobredosis. Este

tipo de fuente secundaria es de gran utilidad cuando un CIM se encuentra establecido en un centro hospitalario donde existan programas de farmacovigilancia.

Las fuentes mixtas son aquellas que combinan dos o más tipos de fuentes; por ejemplo, fuentes primarias (revistas) y fuentes secundarias (índices). Un ejemplo de este tipo de fuentes es el IDIS (Iowa Drug Information Service), que se presenta en dos formatos: microfichas y CD-ROM. Este sistema, muy útil para los CIM hospitalarios, indexa aproximadamente 200 revistas del área médica y farmacéutica. Cuenta con un sistema de índice por principios activos y por situaciones clínicas, que constituyen una auténtica fuente secundaria, y fichas de artículos originales, por lo que a su vez es una fuente primaria.

La gran cantidad de información y de fuentes de información disponibles actualmente, dificultan el acceso a ellas de manera rápida y ordenada. Por este motivo, han surgido nuevas tecnologías aplicadas a la informática como un instrumento para almacenar, ordenar y facilitar el acceso a la mayor cantidad de información. Se han creado bases de datos bibliográficas biomédicas que de modo computadorizado proporcionan las referencias de artículos publicados sobre temas específicos. Estas bases de datos abarcan múltiples áreas: medicina, farmacia, biología, toxicología e incluso permiten al profesional disponer de información aún no publicada, ensayos clínicos y medicamentos en investigación.

El acceso por computación a estas bases de datos se puede realizar por dos vías diferentes: la teledocumentación (sistema ON-LINE) o por medio del sistema CD-ROM (*compact disc read only memory*).

Por medio del sistema *on-line* se accede telefónicamente a distintas bases de datos por medio de los llamados distribuidores. Esta vía tiene la ventaja de entregar información muy actualizada, pero presenta la gran dificultad de su elevado costo y la necesidad de contar con profesionales capacitados en desarrollar estrategias de búsqueda precisa, lo que implica poseer un cabal conocimiento de todas las bases de datos disponibles.

El sistema CD-ROM ha revolucionado el campo de la recuperación de la información a un costo menor y con mayor facilidad de manejo. Básicamente, este sistema consta de discos compactos de lectura de información grabada en una sola cara. La información se almacena en forma digital, que puede traducirse en textos, gráficos, dibujos o sonido. Para acceder a esta información es necesario disponer de un computador tipo PC, una impresora y un lector de CD-ROM. Para este

sistema se encuentran disponibles diferentes bases de datos que incluyen sistemas de índices, de *abstracts* o de ambos. Además, como fuentes terciarias de gran importancia para nuestra profesión, también están disponibles en CD-ROM.

Entre las bases de datos disponibles en CD-ROM, una de las más importantes y también más empleada es la denominada Medline. Sin embargo, día a día surgen nuevas bases de datos, muchas sobre áreas específicas que tienen distintas coberturas de revistas, de manera que la elección de una de ellas para nuestro centro de trabajo y la posibilidad de ser un usuario potencial de este sistema se deben analizar y evaluar de acuerdo con las necesidades reales y el área específica en que nos encontremos insertos. Se recomienda que los usuarios de este sistema sean aquellos centros donde es absolutamente necesaria una actualización permanente de la información y que entregue servicios a muchos usuarios, como son las bibliotecas universitarias, centros de información de medicamentos generales y centros de investigación.

En la tabla 1 se encuentra una recopilación de las principales fuentes de información que son de utilidad para un CIM.

Centros de información de medicamentos

Como se mencionó anteriormente, estos centros se crearon frente a la urgencia de contar con un elemento de apoyo a las necesidades de información tanto de los profesionales de la salud como de los pacientes.

Cuando se habla de CIM, siempre se relaciona con un lugar físico donde llegan diferentes consultas, las cuales se responden después de revisar la literatura. Si bien es cierto que la información pasiva (respuesta a las consultas) es la principal función de todo CIM, éstos deben ser centros integrales donde se realicen diferentes actividades, todas tendientes a racionalizar el uso de los medicamentos.

Según encuestas realizadas en centros europeos y norteamericanos, éstos realizan además otras funciones: entregan información activa a través de la emisión de boletines orientados a mantener al lector al día con la literatura y con el uso de los medicamentos; implementan y llevan a cabo estudios de utilización de medicamentos; promueven la comunicación de reacciones adversas a medicamentos por medio de programas de farmacovigilancia; participan en programas de educación continuada para aconsejar y asesorar a los pacientes sobre el uso

correcto de los medicamentos; apoyan a los comités de farmacia y terapéutica en la evaluación de nuevos fármacos, y participan en la docencia para la formación de profesionales en esta área.

Otra tarea importante de un CIM es mantener actualizados sus registros bibliográficos (bases de datos), llevar un registro ordenado por palabras claves de todas las consultas recibidas y evaluar periódicamente la calidad del servicio que entrega cada centro.

En definitiva, los centros de información de medicamentos deben colaborar, junto al resto del equipo de salud, en distintos niveles asistenciales, proporcionando no sólo la información requerida, sino también implementando programas tendientes a mejorar y racionalizar el uso de los medicamentos en la sociedad.

Idealmente, y siguiendo el ejemplo de países europeos como Gran Bretaña y España, debieran existir centros locales hospitalarios y regionales que funcionasen coordinadamente entre sí y bajo la supervisión de un centro nacional, que podría estar establecido en centros universitarios o en nivel de ministerios.

Tabla 1

Fuentes de información de medicamentos

FUENTES PRIMARIAS

DICP, <i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	(1),(2),(4)
<i>Clinical Pharmacy</i>	(1)
<i>American Journal of Hospital Pharmacy</i>	(1),(4)
<i>Hospital Pharmacy</i>	(1)
<i>Journal of Pharmacy Practice</i>	(1)
<i>Drugs</i>	(2)
<i>Pharmacotherapy</i>	(2),(4)
<i>Prescriber Journal</i>	(2)
<i>Journal of Clinical Pharmacology</i>	(2)
<i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	(2)
<i>Annals of Internal Medicine</i>	(2),(3),*
<i>The New England Journal of Medicine</i>	(2),(3),*
<i>Pediatrics</i>	(2),(3),*
<i>American Journal of Medicine</i>	(3)
<i>The Lancet</i>	(2),(3),*

<i>Journal of the American Medical Association (JAMA)</i>	(2),(3)
<i>Drug Safety</i>	(4)
<i>Clinical Pharmacokinetics</i>	(5)

FUENTES SECUNDARIAS

<i>Index Medicus</i>	(2),(3)
<i>Current Contents</i>	(1),(2),(3),(4),(5),*
<i>International Pharmaceutical Abstracts (IPA)</i>	(1),(2),(4),(5),*
<i>Inpharma</i>	(1),(2)
<i>Excerpta Medica</i>	(2),(3),*
<i>Medline</i>	(2),(3),(4),*
<i>Toxline</i>	(4),*
<i>Pharmline</i>	(4)
<i>Reactions</i>	(4),*
<i>Clin Alert</i>	(4)

FUENTES TERCARIAS

MARTINDALE, <i>The Extra Pharmacopoeia</i>	(2),(4),(5),*
<i>Physician's Desk Reference</i>	(2),*
<i>Diccionario Vidal</i>	(2)
GOODMAN y GILMAN, <i>Bases farmacológicas de la terapéutica</i>	(2),(3),(4),(5)
<i>Manual Merck</i>	(2),(3))
HANSTEN, <i>Drug Interactions</i>	(2)
AMA, <i>Drug Evaluations</i>	(2)
TRISSEL, <i>Handbook of Injectable Drugs</i>	(2)
HARRISON, <i>Principles of Internal Medicine</i>	(2),(3)
USPDI	(2)
<i>Index Merck</i>	(2)
MEYLER, <i>Side Effects of Drugs</i>	(2),(4),*
<i>Handbook on Injectable Drugs</i>	(2),*

FUENTES MIXTAS

Iowa Drug Information Service (IDIS)	(1),(2),(3),(4), (5),(6),(7),*
--------------------------------------	-----------------------------------

FUENTES ESPECIALES

<i>Drug Interaction</i> , de Medi-Span	(2),(4),*
--	-----------

<i>Poisindex</i>	(2),*
Videos USPDI	(2),*
<i>Drugdex</i>	(2),*

- (1) = Farmacia clínica y hospitalaria
 (2) = Farmacología y terapéutica, medicamentos
 (3) = Medicina
 (4) = Reacciones adversas a medicamentos
 (5) = Farmacocinética
 (6) = Disponible en microfichas
 * = Disponible en CD-ROM

Bibliografía recomendada

- FERRÉ DE LA PEÑA, P., T. CUESTA TERÁN, A. RODRÍGUEZ PASCUAL (1991). "Fuentes de información disponibles en CD-ROM, *Inf. Ter. Seg. Soc.* (España) 15(9):235-245.
- GARCÍA IÑESTA, A. (1985). "Boletines sobre medicamentos: una evaluación", *Inf. Ter. Seg. Soc.* 9(5):107-113.
- GARCÍA MOLINA, G. y C. ALBEROLA (1984). "Información sobre medicamentos", *A. E. F. H.* (España) 8(1):340-344.
- GASPARI CARO, M. J. y otros (1987). "Información de medicamentos al usuario; proyecto y realizaciones", *Farm. Clin.* 4(4):292-302.
- GUARDIOLA, E. y F. MANAUT (1990). "El CD-ROM en la recuperación de la información: un nuevo medio para un mismo fin", *Med. Clin.* (Barcelona) 94, pp. 666-671.
- MATAS HOCES, J. A. y A. ARIAS GONZÁLEZ (1988). "Fuentes secundarias de información de medicamentos", *Pharmaklinic* 2(6):319-327.

Comité de farmacia y terapéutica; selección de medicamentos

ELIZABETH PINILLA ROA

Una de las tareas profesionales del químico-farmacéutico es la de promover el uso racional de los medicamentos. Esta tarea de vital importancia es particularmente dificultosa de realizar en los países en desarrollo, ya que existe una serie de factores que contribuyen en mayor o menor grado a impedir que se lleve a cabo un uso adecuado de los medicamentos. Entre estos factores se pueden citar los siguientes:

1. El explosivo aumento del número de fármacos disponibles durante los últimos años.
2. El registro de productos farmacéuticos que generalmente no constituyen innovaciones terapéuticas y, muy por el contrario, son asociaciones medicamentosas que de alguna manera dificultan la evaluación de su riesgo/beneficio.
3. La práctica, bastante extendida, del autodiagnóstico y autoprescripción, en la que incurre un porcentaje elevado de la población.
4. El hábito de buscar la prescripción de medicamentos, aun en problemas que bien pudieran resolverse sin tratamiento farmacológico.
5. El elevado costo de algunos medicamentos, lo que determina que la elección de los fármacos más adecuados para utilizar se realice bajo la influencia de criterios de tipo económico, más que de
• riesgo/beneficio o terapéuticos.

El uso racional de los medicamentos implica obtener el mejor efecto, con el menor número de fármacos, durante el período más corto posible y con un costo razonable. En el medio hospitalario, una de las instancias en las que se debe promover el uso racional de los medicamentos es el comité de farmacia y terapéutica.

El comité de farmacia y terapéutica tiene la responsabilidad de desarrollar las políticas de farmacia y terapéutica y de asegurar un proceso adecuado de utilización de los medicamentos, que garantice un resultado clínico óptimo con un mínimo de riesgo para el paciente. El comité sirve como grupo asesor del cuerpo médico y de la administración del hospital, en cuanto al uso terapéutico de los medicamentos y materias relacionadas; además, es la línea de comunicación entre éstos y el servicio de farmacia.

Respecto del tamaño y composición óptimos del comité existen diversas opiniones. Uno de pocos miembros pudiera ser más ágil y productivo en su quehacer, pero uno conformado con varios miembros tiene una mayor representatividad. La composición ideal es aquella que es pluridisciplinaria, con inclusión de médicos, farmacéuticos y otros profesionales, siendo aconsejable que la elección de sus miembros no se base en criterios jerárquicos, sino de motivación y conocimientos en el campo de la terapéutica y de la utilización de medicamentos.

En Chile, la composición del comité incluye los siguientes integrantes:

- El director o subdirector médico del hospital, que lo preside.
- El químico-farmacéutico jefe del servicio de farmacia, que es el secretario del comité.
- Jefes de los servicios básicos del hospital: medicina, cirugía, pediatría, obstetricia y ginecología.
- Otros miembros pueden ser los jefes de unidad de emergencia, policlínico de especialidades, pabellón-recuperación, dependiendo de la complejidad del hospital.

Los integrantes del comité se designan mediante resolución del director del hospital, con copia al director del servicio de salud, permaneciendo como integrantes siempre que el director del hospital lo estime conveniente. Respecto de su funcionamiento, el comité debiera reunirse a lo menos una vez al mes, o con una mayor frecuencia, cuando las circunstancias así lo requieran.

Funciones del comité

Las funciones del comité pueden variar, dependiendo de las distintas disposiciones acordadas en los organismos gubernamentales de salud de

los diferentes países, pero todas ellas concuerdan en que las siguientes debieran ser las funciones más relevantes que este comité debiera realizar:

1. Asesorar al personal médico y farmacéutico en la selección de los medicamentos más efectivos según los estándares de calidad terapéuticos.
2. Implementar una lista básica de medicamentos o un sistema de formulario para uso en el hospital y propiciar su constante revisión. Esto permite evitar la duplicidad innecesaria del mismo medicamento o sus combinaciones.
3. Recomendar las incorporaciones y retiros de medicamentos de la lista básica o formulario aceptado para el uso en la institución, mediante una evaluación objetiva.
4. Analizar los problemas relacionados con la administración de los medicamentos, evaluando terapias y pautas de uso.
5. Revisar los informes de reacciones adversas de los medicamentos en uso.
6. Establecer comunicaciones mediante boletines y charlas para los profesionales de la salud que laboran en la institución, en aquellas materias relacionadas con los medicamentos y su uso.
7. Difundir los acuerdos establecidos en las sesiones del comité a los profesionales de la salud que laboran en la institución.

Selección de medicamentos

Sin duda, la actividad fundamental del comité de farmacia y terapéutica es la selección de medicamentos, la cual es un proceso dinámico que debe realizarse teniendo presente la eficacia, seguridad, calidad y costo de los medicamentos, con el fin de establecer un uso adecuado y racional de éstos. Una adecuada selección de medicamentos debe mejorar los siguientes aspectos:

1. Racionalidad en el uso los medicamentos.
2. Disminución de los costos de los tratamientos utilizados.
3. Mayor control en el uso de los fármacos.
4. Aumento de la calidad terapéutica de los tratamientos.

La elaboración de un formulario o guía farmacoterapéutica es la primera meta de una política de selección de medicamentos.

El formulario no constituye sólo una lista de medicamentos, sino también permite evaluar y seleccionar de entre los medicamentos disponibles aquellos que se consideran como los más útiles. Los fármacos así seleccionados conforman el formulario o guía farmacoterapéutica, la que debe mantenerse en constante revisión.

Los criterios requeridos para la elección de los fármacos que conformen la guía farmacoterapéutica deben ser los siguientes:

1. Eficacia farmacológico-clínica y riesgo aceptable, demostrado por medio de ensayos clínicos realizados según estándares científicos adecuados.
2. Evitar la duplicidad innecesaria de medicamentos y de diferentes formulaciones farmacéuticas.
3. Incluir productos nuevos sólo si éstos son más eficaces y existe evidencia de una menor toxicidad.
4. Las asociaciones de medicamentos pueden formar parte del formulario sólo si se ha demostrado que su eficacia es superior a la de los medicamentos individuales.
5. Costo comparativo del medicamento frente a otros útiles para las mismas indicaciones de uso.

En este formulario o guía farmacoterapéutica es apropiado que los medicamentos se clasifiquen conforme al uso farmacológico-terapéutico y que incluya información sobre las formas farmacéuticas disponibles y las dosis usuales. Otra información que debiera contener es la siguiente:

1. Información sobre el uso del formulario.
2. Regulación de las prescripciones de medicamentos en la institución de salud.
3. Procedimientos que controlen la distribución de medicamentos, generados en el servicio de farmacia.
4. Lista de nombres genéricos y comerciales.

La inclusión de productos nuevos debiera basarse en razones específicas y los criterios de selección ser rigurosos e irrevocables. Para el caso de los retiros de medicamentos del formulario, esto debe realizarse siempre que un medicamento ya no sea fabricado por los laboratorios de producción, o bien cuando el fármaco no debiera continuar usándose;

esto es importante de considerar, especialmente cuando se han verificado ineffectuaciones terapéuticas reiteradas con el medicamento o han aumentado los eventos adversos o indeseables con su uso.

Es necesario efectuar revisiones (periódicas) que incluyan la revisión y evaluación de los medicamentos incluidos en el formulario, con el fin de mantenerlo útil y adecuado.

Otras acciones que apoyan la selección adecuada de medicamentos son las siguientes:

- Realización de estudios de consumo y revisión de la utilización de medicamentos.
- Establecimiento de medidas de control en el uso de los medicamentos, como son las restricciones para prescribir determinados medicamentos sobre la base de criterios previamente establecidos; por ejemplo, limitación en la duración de algunos tratamientos, apoyo bacteriológico obligatorio para la prescripción de ciertos antibióticos y otras.
- Realización de actividades educativas de actualización para los profesionales de salud que participan en la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos.

En resumen, se puede concluir que cualquier acción bien fundamentada emprendida en pro del uso racional de los medicamentos por el profesional químico-farmacéutico, en colaboración con todo el equipo de salud a través del comité de farmacia y terapéutica, permitirá finalmente mejorar la calidad de atención y cuidado del paciente.

Bibliografía recomendada

- BUSTO, U. y C.A. NARANJO (1991). "Terapia racional y formularios de medicamentos: factores que influyen el uso de fármacos", en C. A. NARANJO, P. DU SOUICH y U. BUSTO, eds., *Métodos en farmacología clínica*. Organización Panamericana de la Salud, pp. 386-402.
- DANIELS, C. E. (1986). "The Pharmacy and Therapeutics Committee/Formulary System", en T.R. BROWN y M.C. SMITH, eds., *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. Los Angeles: Williams and Wilkins, pp. 613-621.

DOMÍNGUEZ GIL, A. y J. BONAL (1990). "Selección de medicamentos", en A. DOMÍNGUEZ GIL y J. BONAL, eds., *Farmacia hospitalaria*. Madrid: Editorial Médica Internacional, pp. 2.1-2.9.

Descripción del sistema de dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias

CATALINA DOMEQ JELDRES

Introducción

Los requisitos que debe cumplir una dispensación correcta de medicamentos se refieren a seguridad, eficacia, rapidez y control.

La seguridad y eficacia implican disminuir al máximo los posibles errores de prescripción, dispensación y administración de medicamentos.

La rapidez dice relación con el cumplimiento de todas las etapas que forman el sistema, en un mínimo de tiempo y con el máximo de seguridad. También debe incluirse un sistema para los medicamentos de uso urgente.

El control supone, previa delimitación de las áreas de acción de cada uno de los profesionales, que el químico-farmacéutico debe estar en conocimiento de, y debe realizar, todas las etapas del sistema.

Actualmente los sistemas de dispensación más ampliamente usados son los que se denominan tradicional y de dosis unitarias.

En esta ocasión interesa discutir este último, pero, a modo de información y como una forma de apreciar las diferencias entre ambos, se hará mención a grandes rasgos del primero.

Descripción y evaluación del sistema tradicional

El sistema tradicional es aquel en el cual el servicio de farmacia proporciona un envase con una cantidad determinada de medicamentos que se entrega a enfermería, que a su vez lo condiciona al botiquín existente en cada sector, clínica o servicio. De éste, la enfermera prepara y administra las dosis correspondientes a cada paciente.

El sistema tradicional comienza con la prescripción del medicamento por el médico, en la receta individual. En aquellos

establecimientos asistenciales en que se cuenta con arsenal farmacológico y con un comité de farmacia y terapéutica, esta prescripción debe ajustarse a los medicamentos de la lista del arsenal y a las normas del comité. Enfermería recolecta las prescripciones para enviarlas al servicio de farmacia. En este último las recetas de cada sector, clínica o servicio se dispensan en forma de *stock*, identificando e individualizando al medicamento según genérico y de forma farmacéutica. Los medicamentos así dispensados son retirados desde el servicio de farmacia por personal de enfermería, el que los traslada a su propio servicio. Allí son guardados en el frasco o envase correspondiente. Para la administración del medicamento, la auxiliar de enfermería prepara las bandejas de administración e identifica el medicamento según genérico, forma farmacéutica, vía de administración y horario, e individualiza al paciente según su nombre y ubicación. Al administrar el medicamento la enfermera anota en la ficha de seguimiento del paciente el medicamento administrado, forma farmacéutica, dosis única, vía de administración y horario.

Entre las desventajas del sistema se menciona que la enfermera y su auxiliar dedican gran parte de su tiempo a tareas administrativas y de manipulación de medicamentos que no les son propias, como son, por ejemplo, guardar o almacenar medicamentos que les sobran a los pacientes, produciéndose *stocks* no controlados en los servicios. Así, al almacenar los medicamentos en las clínicas no hay control, por lo tanto, éstos se pueden vencer, además de producirse automedicación y fuga de ellos.

El sistema no le permite al químico-farmacéutico hacer seguimiento del paciente, por lo cual su función se limita a la distribución de los medicamentos solicitados. Por esta razón, no puede detectar fácilmente duplicidad de recetas, dosificaciones incorrectas, duración de los tratamientos, incompatibilidades terapéuticas y necesidad de ayuda al médico o la enfermera.

Pueden producirse errores en la administración de los medicamentos a los pacientes, ya que en razón del sistema de trabajo es muy fácil que los comprimidos de un paciente se mezclen con los de otro, produciéndose una terapia incorrecta, aumentando el número de días-cama de los pacientes, retardando, por consiguiente, la recuperación de ellos.

El tener *stocks* en los servicios aumenta el gasto de farmacia, ya que éstos no se devuelven para emplearlos en otros pacientes, sino que

pasan a formar parte del *stock*, y además muchos se vencen en los servicios.

Descripción y evaluación del sistema por dosis unitaria

El sistema de dosis unitaria es aquel que asigna a un paciente un envase que contiene una dosis única e individualizada de un medicamento, es preparado por el servicio de farmacia y entregado a la enfermera, quien lo administra directamente al paciente.

Los objetivos del sistema de dosis unitarias son los de proporcionar la máxima seguridad y eficiencia en la dispensación de medicamentos, reducir los errores de prescripción, dispensación y administración de ellos; ahorrar tiempo de enfermería, de modo tal que la profesional correspondiente se dedique a actividades que le son propias; controlar la utilización de medicamentos; permitir que el farmacéutico se relacione con otros profesionales del equipo de salud y de atención profesional al paciente; dar seguimiento al medicamento desde que es prescrito hasta el momento de ser entregado a la enfermera para su administración.

El sistema de dispensación de medicamentos mediante dosis unitarias comienza con la prescripción del médico, quien directamente la anota en los formularios especialmente diseñados para tal propósito. En lo posible, este formulario debe ser autocopiable, y una copia de él se envía a farmacia. Personal de enfermería hace llegar las órdenes de los pacientes al servicio de farmacia. La dispensación de las órdenes se realiza en la farmacia. Para esto se debe contar con las bandejas, carros o contenedores especialmente orientados al sistema. Cada sector, clínica o servicio cuenta con uno de ellos, y cada paciente con una subdivisión del mismo perfectamente individualizada e independiente, donde se depositan las dosis unitarias para cada uno de los enfermos. Las dosis unitarias son preenvasadas en forma individual, identificando el genérico, forma farmacéutica y dosis.

Para poder dispensar las dosis unitarias es necesario realizar el reenvasado de ellas. La operación de reenvasado se puede realizar en máquina reenvasadoras o bien en forma manual. Para esto se cuenta con material especial para este propósito o simplemente con bolsas de polietileno.

En el servicio de farmacia, el farmacéutico debe llevar el perfil farmacoterapéutico de cada uno de los pacientes. Este contiene cada uno de los medicamentos prescritos y administrados al enfermo, con especificación de genérico, forma farmacéutica, horario y vía de administración.

Luego las dosis únicas depositadas en las bandejas, carros o contenedores se hacen llegar a la estación de enfermería y se intercambian con las bandejas, carros o contenedores del turno anterior. Estos últimos son revisados, anotándose las dosis no administradas y medicamentos suspendidos. Las dosis únicas se administran conforme al horario establecido por enfermería, lo que es responsabilidad de esta profesional. La enfermera anota en la guía de administración las dosis administradas al paciente.

Funciones de los profesionales incorporados en el sistema por dosis unitaria

La función del profesional farmacéutico en el sistema, en el área de cuidado del paciente, es realizar el seguimiento farmacoterapéutico de él y participar en el equipo de salud en el enfoque y tratamiento del paciente. En el área de la farmacia el farmacéutico debe preocuparse de la dispensación de las dosis únicas, instrucción y supervisión de las auxiliares, realizar las estadísticas de dosis administradas y no administradas y efectuar periódicamente la evaluación del sistema.

Las funciones de enfermería consisten en establecer los horarios de administración de los medicamentos conforme a las guías del comité de farmacia y terapéutica; efectuar las anotaciones en la ficha de administración de los medicamentos dados al paciente; administración de las dosis S.O.S.; efectuar el control y la administración de los medicamentos de urgencia y participar en la evaluación del sistema.

Las funciones del médico son prescribir en forma racional, dar sus instrucciones con claridad y participar en la evaluación del sistema.

Ventajas del sistema por dosis unitaria

Entre las ventajas del sistema por dosis unitarias se mencionan las relacionadas con el médico, el farmacéutico, la enfermera, el paciente y también con el hospital.

Para el médico se encuentra la de trabajar y contar con la ayuda del farmacéutico y la de contar con más horas de enfermería, ya que las enfermeras pueden dedicar más tiempo al cuidado del paciente, en lugar de dedicarlo a la manipulación del medicamento.

Al farmacéutico le permite conocer las características del paciente, pues al elaborar el perfil farmacoterapéutico registra los medicamentos y dosis prescritos, los diagnósticos del paciente, los cambios de indicación y la duración del tratamiento. Además, con este perfil se pueden detectar las dosis incorrectas, interacciones de medicamentos, duplicidad de medicamentos para una misma indicación y los medicamentos que no están incluidos en el arsenal farmacológico del hospital y que el equipo médico está prescribiendo.

El farmacéutico efectivamente aporta información sobre medicamentos al equipo de atención del paciente. Para esto, se ve obligado a actualizarse en farmacoterapéutica. Su responsabilidad y dedicación al cuidado del paciente es mayor. Por otra parte, el farmacéutico puede así asesorar al médico o enfermera en problemas que se detecten en la terapia de los pacientes.

El farmacéutico ejerce un mayor seguimiento de los medicamentos, centralizando la dispensación en el servicio de farmacia.

La enfermera no manipula medicamentos, no tiene que controlar existencias ni almacenamiento en clínica, ya que con este sistema se centralizan los medicamentos en la farmacia y se asegura la devolución cuando son administrados al paciente. Tiene un profesional con quien consultar sus dudas farmacoterapéuticas. Aprovecha su tiempo para dedicarlo a sus pacientes.

El paciente tiene la máxima seguridad en la calidad de la terapia que está recibiendo. El costo de la misma está considerablemente disminuido, ya que los medicamentos no administrados vuelven a farmacia y se pueden administrar a otros pacientes.

Para el hospital, disminuyen los costos de estada por paciente; disminuye la automedicación por parte del personal del hospital, disminuye la fuga y extravío de medicamentos, ya que no hay *stock* en los servicios, y se evita la repetición de recetas e indicaciones.

El sistema requiere un alto costo inicial, ocupa más tiempo del profesional farmacéutico y requiere personal con adiestramiento especial.

Para su implementación se requieren recursos humanos, esto es, un farmacéutico que se dedique al sistema de dosis unitarias, y redistribuir las funciones del personal auxiliar. Recursos materiales, como readecuación de la planta física, carros y equipos de dispensación, formularios (perfil farmacoterapéutico, recetas autocopiativas, formularios de devolución de medicamentos y errores de administración), material y sistema de reenvasado. Un sistema expedito de comunicación hacia los servicios y, por último, la farmacia, en lo posible, debe atender las 24 horas del día.

Bibliografía recomendada

- BARKER, K. y J.HARRIS (1984). "Consultant Evaluations of a Hospital Medication System: Analysis of the Existing System", *Am. J. Hosp. Pharm.* 45, pp. 2.009-2.015.
- BLUMBERG, M. (1962). "Packaging of Hospital Medication", *Am. J. Hosp. Pharm.* 19, pp. 270-273.
- BUCCERI, P. (1978). "Management Strategy for the Diffusion of Innovation Unit Dose Drug Distribution", *Am. J. Hosp. Pharm.* 35, pp. 168-173.
- BUCHMAN, C. (1981). "Unit Dose Drug Distribution", en D. MC LEOD y W. MILLER, eds., *The Practice of Pharmacy*. Cincinnati, Ohio: Harvey Whitney, pp. 403-426.
- FANG, F. y J. GRANT (1975). "Missing Medications Associated with Centralized Unit Dose Dispensing", *Am. J. Hosp. Pharm.*, 32, pp. 1.121-1.123.
- "Guidelines for a Single Unit Packages of Drugs" (1977). *Am. J. Hosp. Pharm.* 34, pp. 613-614.
- LEPINSKI, P. y otros (1986). "Cost Comparison of Unit Dose and Traditional Drug Distribution in a Long-Term Care Facility", *Am. J. Hosp. Pharm.* 43, pp. 2.771-2.779.
- MOYA, C. y otros (1975). "Distribution Accuracy of a Decentralized Unit Dose System". *Am. J. Hosp. Pharm.* 32, pp. 1.124-1.126.
- TRIQUELL, L. (s.f.). *Distribución y control de medicamentos en hospitales*. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales.

Servicios farmacéuticos en atención primaria de salud

CATALINA DOMEQ JELDRES

Introducción

Se define la atención primaria de salud (APS) como la "asistencia sanitaria esencial basada en métodos y tecnologías prácticas, científicamente fundadas y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación y a un costo que la comunidad y cada uno de los países puedan soportar en todas y cada una de las etapas de su desarrollo con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación" (*Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, Alma-Ata, Unión Soviética* (serie de publicaciones Salud para Todos, No. 8, pp. 6-12; 1978). Tal definición representa el nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el Sistema Nacional de Salud, llevando, lo más cerca posible, la atención de salud al lugar donde residen y trabajan las personas, y constituye el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria.

Atención primaria completa

La atención primaria completa de salud incluye, a lo menos, las siguientes funciones:

- La educación respecto a los principales problemas de salud y acerca de los métodos de prevención y de luchas correspondientes.
- La promoción del suministro de alimentos y de una nutrición apropiada.
- Un abastecimiento adecuado de agua potable y saneamiento básico.
- La asistencia materno-infantil, con inclusión de la planificación de la familia.

- La inmunización contra las principales enfermedades infecciosas.
- La prevención y la lucha contra las enfermedades endémicas locales.
- El tratamiento apropiado de las enfermedades y traumatismos comunes.
- El suministro de medicamentos esenciales.

Atención primaria selectiva

La atención primaria selectiva cubre las áreas de nutrición, programa ampliado de inmunización, control de las enfermedades transmisibles y educación para la salud.

Elementos conceptuales relativos a la atención primaria

- Integral: debe considerar al individuo en forma integral, preocupándose de establecer una interrelación entre el usuario y el sistema de salud.
- Integrada: debe interrelacionar los aspectos de promoción, prevención, tratamiento, rehabilitación y reinserción social de los pacientes y la comunidad. Además debe, integrar otras estructuras y niveles del sistema sanitario.
- Continuada y permanente: es decir, debe atender durante toda la vida a los usuarios, en sus distintos ámbitos (domicilio, escuela, trabajo, etcétera) y en cualquier nivel de asistencia sanitaria (urgencias, control médico ambulatorio o atención hospitalaria).
- Activa: los profesionales sanitarios deben trabajar activamente en la promoción de la salud y en la prevención de las enfermedades, haciendo hincapié en la educación sanitaria.
- Accesible: los individuos deben tener todas las facilidades para entrar en contacto con, y utilizar, los centros asistenciales y solicitar atención de salud.
- Basarse en campos interdisciplinarios, la estructura organizativa y funcional constituida por el conjunto de profesionales sanitarios y no sanitarios que desarrollan de forma continuada y compartida las actividades de atención primaria de salud en el seno de una comunidad determinada.

- **Comunitaria y participativa:** debe dar atención no sólo a los individuos, sino también a los problemas de salud comunitarios, mediante la utilización de las normas propias de salud pública y medicina comunitaria. Además, la atención primaria de salud busca la participación de la comunidad en el proceso de planificación, programación y puesta en práctica de las actividades.
- **Programada y evaluable:** se basa en programas de salud con objetivos, metas, actividades, recursos, mecanismos de control y evaluación claramente establecidos.
- **Docente e investigadora:** debe participar en la docencia de pre y posgrado; debe permitir la formación continua de los profesionales del sistema, e incentivar la investigación básica y aplicada en las materias propias de su ámbito.

Sistemas locales de salud (SILOS)

Proceso definido como "una táctica operacional adecuada para la aplicación de los principios básicos de la estrategia de atención primaria y de sus componentes esenciales"; está dirigido a "lograr mayor equidad, eficacia y eficiencia en la gestión de los servicios de salud" (Resolución XV de la XXXIII Reunión del Consejo Directivo O.P.S., 1988).

En los SILOS queda definido que el hospital es parte integrante de los sistemas locales y tiene responsabilidad de satisfacer la demanda de la población complementada con otros servicios de la red. Además, en el contexto de los SILOS un factor importante es reconocer que una red de servicios de salud no puede funcionar si se descuida cualquiera de sus partes. Es decir, todos y cada uno de los servicios de atención (dispensarios, clínicas rurales, centros ambulatorios y hospitalarios) que conforman la red requieren equidad y equilibrio en la asignación de los recursos para su funcionamiento.

Servicios farmacéuticos

En los SILOS el servicio farmacéutico se inserta entre los servicios de apoyo al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, tanto en los hospitales como en los centros de atención ambulatoria. El servicio de farmacia hospitalario no sólo debe satisfacer la demanda interna de los pacientes internados, sino también la de los enfermos de consulta

ambulatoria del hospital y los referidos por otros centros, integrándose al proceso de referencia y contrarreferencia entre los hospitales y los centros de menor complejidad. Por tanto, debe proyectarse hacia las instituciones externas del hospital, principalmente las de atención primaria, pues en ellas no se cuenta con servicios permanentes de profesionales farmacéuticos, por lo que con más razón requieren la coordinación y supervisión por parte de este profesional.

Un grupo de expertos ha definido los servicios farmacéuticos como "el grupo de prestaciones relacionadas con el medicamento destinadas a apoyar las acciones de salud que demanda la comunidad, a través de una atención farmacéutica que permita la entrega expedita y oportuna de los medicamentos a pacientes hospitalizados y ambulatorios, con criterios de calidad en la farmacoterapia". En esta definición se reconoce que los servicios farmacéuticos son parte integrante de los servicios y programas de salud, y representan un proceso que abarca el suministro de medicamentos en control de la calidad, seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos, el seguimiento y la evaluación de la utilización, la obtención y difusión de información de medicamentos y la educación permanente de los demás miembros del grupo de salud, el paciente y la comunidad, para asegurar el uso racional de los medicamentos (O.P.S./O.M.S., Taller Regional Los Medicamentos en los Sistemas Locales de Salud, Quito, Ecuador, 1989, *Informe final*, p. 31).

Objetivos específicos de los servicios farmacéuticos

Están orientados a mejorar la calidad de los servicios de atención de salud de los pacientes, promoviendo la racionalidad de la terapia mediante 1) la difusión del conocimiento farmacoterapéutico, 2) el seguimiento farmacoterapéutico del paciente, 3) la evaluación de la terapia individual del paciente hospitalizado o ambulatorio y 4) el asesoramiento en materia de medicamentos a los demás miembros del equipo de salud.

Estrategias para controlar la problemática del medicamento

1. Creación del comité de farmacia y terapéutica, cuyas funciones se orientan a asesorar sobre prácticas de prescripción, elaboración de un formulario farmacoterapéutico y evaluar la utilización racional de los medicamentos y los recursos invertidos en ellos.
2. Elaborar desde el hospital las preparaciones oficinales y magistrales.
3. Administrar en forma eficiente los recursos económicos destinados a financiar las necesidades de medicamentos de la institución; preocuparse de los inventarios de medicamentos, el suministro de los mismos, la distribución y dispensación de ellos.
4. Participar en la atención del paciente mediante el seguimiento farmacoterapéutico de él.
5. Crear, desarrollar e implementar centros de información de medicamentos destinados a la atención de los profesionales del equipo sanitario y los pacientes.

Filosofía de la farmacia en atención primaria

Los principios que a continuación se detallan son aplicables a la mayoría de los servicios.

1. Ampliación de las funciones: los servicios de atención primaria ofrecidos por el farmacéutico deben estar dirigidos a ampliar su función y no a cambiarlas o sustituirlas. El farmacéutico debe mantener sus actividades básicas, tanto en lo tradicional como en lo clínico, racionalizando el recurso de personal y procurar una mayor automatización del servicio.
2. Determinar las necesidades existentes: antes de implementar un programa de cuidados primarios se debe considerar que éste corresponda a los objetivos y enfoques de la institución y esté dirigido a la población atendida.
3. Mejorar la atención de salud: al momento de diseñar un programa se debe investigar apropiadamente el nivel de atención brindado, de modo que al momento de implementarlo mejore la atención. Se debe

determinar una serie de parámetros que sirvan de evaluación del programa. En lo posible, realizar estudios de costo-efectividad.

4. Motivación de los farmacéuticos: es importante que los farmacéuticos que participen en un programa de atención primaria comprendan el programa y, además, estén lo suficientemente motivados para formar parte de él. El farmacéutico debe estar especialmente adiestrado, y las deficiencias en su formación deben ser corregidas mediante un perfeccionamiento adecuado.

Etapas para establecer un programa

Todo programa nuevo debe estructurarse en función de los usuarios. El paso inicial es preguntarse si el programa propuesto corregirá las deficiencias en la atención de salud en ese centro asistencial. Para esto, es necesario investigar cuidadosamente las posibles deficiencias del sistema y postular a continuación qué departamento o profesionales pueden, en forma más efectiva y eficiente, corregir las deficiencias encontradas.

Los ejemplos de criterios que deben usarse cuando se revisa esta área son: disponibilidad de equipos, expectativas cualitativas y cuantitativas de los servicios que proporcionará el programa, aceptación del equipo y de los pacientes y estudios de costo-efectividad. Por ejemplo, en un programa de anticoncepción oral, la enfermera clínica, el médico de familia, la matrona, etcétera, deben ser evaluados clínicamente junto al farmacéutico.

Otra etapa importante al establecer un programa es determinar si cumple con las disposiciones vigentes de cada país.

Luego de estudiar las áreas de necesidad del programa, tipos de profesionales involucrados y si concuerda con los programas de salud vigentes en el país, se deben establecer las metas del programa de acuerdo con los datos iniciales recolectados. Por ejemplo, si estará dedicado a dispensación del medicamento, educación del paciente, detección de cumplimiento de tratamiento, vigilancia o detección de reacciones adversas. Para esto es importante el número de profesionales farmacéuticos del equipo, su distribución y experiencias. Se debe tener en mente el tiempo destinado al programa y el número de actividades que cumplir, además de los correspondientes análisis de costo y eficiencia.

Una de las etapas más importantes al implementar un programa es la de buscar antecedentes acerca de si un programa similar ha existido en el centro asistencial. Es útil hacer una revisión de la literatura u otras fuentes actualizadas, para determinar si los propósitos del programa son funcionales en otra institución.

Se deben diseñar los protocolos de seguimiento y las fechas necesarias para la evaluación de los pacientes. Igualmente, se deben formular los criterios de control de calidad para evaluar el programa después de su implementación.

Finalmente, todos los departamentos que interactúan profesionalmente con el programa propuesto deben ser consultados y ellos deben dar su aprobación, así como también los directivos del centro asistencial.

Bibliografía recomendada

- DOMECO, C. (1985). "Participación farmacéutica en atención primaria de salud en Chile", en *Anais del Seminario Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica nas Atenções Primárias de Saúde*, Conselho Federal de Farmácia y Organização Farmacêutica Ibero-Latinoamerica (OFIL), Brasília, pp. 127-142.
- MC. LEOD, D. C. y W. MILLER (1981). *The Practice of Pharmacy*. Cincinnati, Ohio: Harvey Whitney.
- O.P.S./O.M.S. (1990). "Desarrollo y fortalecimiento de los sistemas locales de salud", *Los medicamentos esenciales*. Washington: HDS/SILOS-4.
- ZURRO, A. M. y L. F. CANO PÉREZ (1986). *Manual de atención primaria*. Madrid: Doyma.

Principios de farmacocinética

AQUILES ARANCIBLA ORREGO

Introducción

La administración de un fármaco genera una compleja serie de procesos en el organismo. Las investigaciones efectuadas en los últimos años han permitido incrementar considerablemente el conocimiento acerca del destino de los medicamentos en los diferentes tejidos, órganos y fluidos del cuerpo.

La intensidad de los efectos -terapéuticos o tóxicos- de la mayor parte de los medicamentos depende de la concentración que éstos alcancen en el sitio de acción. La variación en el tiempo está determinada por el régimen de administración y el destino metabólico del fármaco.

El control de las concentraciones plasmáticas constituye en la actualidad una práctica habitual en la terapia con diversas categorías de fármacos, para establecer los regímenes de dosificación apropiados para determinados pacientes. Ello, porque las concentraciones en el plasma de un fármaco se correlacionan mejor con la respuesta farmacológica que la dosis en que se administra, ya que esta relación no es afectada por las variaciones individuales en los procesos de absorción, distribución y eliminación que influyen en la respuesta del paciente.

La aplicación generalizada de esta herramienta en la terapia clínica ha sido posible gracias al desarrollo de métodos analíticos que permiten medir con precisión los medicamentos en diferentes líquidos biológicos, y a la posibilidad de expresar en términos cuantitativos los principales procesos que experimentan los fármacos luego de su administración al organismo, lo que permite diseñar regímenes de dosificación que se ajustan a las necesidades de los pacientes. En estos aspectos reside fundamentalmente la utilidad clínica de la farmacocinética.

Farmacocinética, en su aspecto más simple, significa la aplicación de la cinética al comportamiento de los fármacos en el organismo, y su

desarrollo puede considerarse, tal vez, como uno de los aspectos más relevantes del avance de las ciencias farmacéuticas y biomédicas de los últimos años.

La farmacocinética se ocupa del estudio, en términos cuantitativos, de los diferentes procesos que experimentan los medicamentos luego de su administración y se define como la disciplina científica que estudia la cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos en los animales y el hombre. Puede incluir también el curso en el tiempo de la respuesta farmacológica o terapéutica. El desarrollo de modelos matemáticos que se conciben con el afán de interpretar los fenómenos cinéticos es virtualmente esencial para los estudios farmacocinéticos.

Considerando la notable contribución que la farmacocinética ha aportado a la farmacoterapia al permitir tratamientos más efectivos y seguros para los pacientes, parece oportuno presentar algunos conceptos fundamentales de esta disciplina, especialmente aquellos que tienen aplicación clínica.

Modelos compartimentales

El modelo compartimental es una de las formas más simples de modelo matemático que se emplean en las ciencias biomédicas. En éste se concibe el organismo como un conjunto de compartimentos interconectados, los cuales se supone satisfacen determinadas condiciones. Este tipo de análisis se ha empleado desde hace bastante tiempo en estudios en los cuales se utilizan trazadores radioactivos para seguir en el organismo la distribución y eliminación de algunas sustancias.

Cinética de primer orden

El empleo de modelos compartimentales en farmacocinética lleva, generalmente, implícita la suposición de que los procesos que se estudian, o los flujos de los fármacos desde o hacia un compartimento, se desarrollan conforme a una cinética de primer orden.

Por ejemplo, la suma de los procesos que sacan medicamento del organismo en forma irreversible puede caracterizarse por una constante de velocidad de eliminación de primer orden cinético, que comprendería

la excreción urinaria, la biotransformación y otros procesos que contribuyen a retirar medicamento del cuerpo. La cinética de primer orden implica que la velocidad a la cual se produce un proceso es proporcional a la cantidad o concentración de medicamento existente en el compartimento en el cual se desarrolla. De esta manera, si la cantidad de medicamento en el organismo es alta, también lo será la velocidad a la cual se elimina, y la eliminación disminuirá proporcionalmente al reducirse la cantidad o concentración.

La transferencia de medicamento de un compartimento a otro suele obedecer también a una cinética de primer orden. Lo mismo ocurre con la mayor parte de los procesos que experimentan los fármacos en el organismo. En rigor, algunos de ellos no son estrictamente de primer orden, como por ejemplo la biotransformación, la secreción tubular o la transferencia a través de una membrana cuando están involucrados procesos activos. Estos suelen obedecer a una cinética más compleja, por ejemplo a procesos enzimáticos regidos por la ecuación de Michaelis-Menten. Sin embargo, a las concentraciones de fármaco con las cuales se trabaja en farmacocinética, aparecen muchas veces como de primer orden.

Conforme a lo anterior, se puede decir que los procesos farmacocinéticos corresponden a una cinética lineal. Una consecuencia de esta linealidad es el hecho de que el área bajo la curva de concentración plasmática de medicamento *versus* tiempo, luego de la administración de una inyección intravenosa, es una función lineal de la dosis administrada.

Modelo farmacocinético de un compartimento

El curso en el tiempo de muchos medicamentos que se distribuyen en el organismo en forma rápida puede describirse adecuadamente mediante el empleo de un modelo de un compartimento. Para definir el significado de algunos términos empleados en farmacocinética resulta útil considerar la administración de una dosis de un fármaco por vía intravenosa. En estas condiciones, al llevar a un gráfico el logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo se observa una línea recta, si la eliminación del fármaco se produce conforme a una cinética

de primer orden. La variación de la concentración se expresa por la ecuación diferencial

$$dC/dt = -KC, \quad (1)$$

donde C es la concentración, t es el tiempo y K la constante de velocidad de eliminación de primer orden. La concentración C de un fármaco a un tiempo t cualquiera se obtiene integrando la ecuación (1):

$$C = C_0 e^{-Kt}. \quad (2)$$

Expresando en forma logarítmica:

$$\ln C = \ln C_0 - Kt, \quad (3)$$

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2,303}. \quad (4)$$

C_0 es la concentración del fármaco inmediatamente después de la inyección, y puede obtenerse extrapolando la recta hasta $t = 0$. Las ecuaciones (3) y (4) corresponden a una recta, siendo el intercepto el logaritmo de la concentración a tiempo cero y $-K$ o $-K/2,303$ la pendiente. De esta última puede obtenerse la constante de velocidad de eliminación del fármaco (K).

Con mucha frecuencia se emplea la expresión *vida media* para indicar la eliminación de un fármaco. Puede definirse como el tiempo necesario para que la cantidad de medicamento en el cuerpo o su concentración en el plasma disminuya a la mitad. La vida media, $t_{1/2}$, puede obtenerse a partir de la ecuación (3):

$$\ln \frac{C}{C_0} = -Kt, \quad (5)$$

$$\ln 2 = K t_{1/2}, \quad (6)$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0,693}{K}. \quad (7)$$

Una manera práctica de obtener K consiste en determinar $t_{1/2}$ midiendo en un gráfico semilogarítmico el tiempo necesario para que la concentración plasmática descienda a la mitad y aplicando la ecuación (8):

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}}. \quad (8)$$

El hecho de considerar el organismo como un compartimento o unidad homogénea no significa necesariamente que la concentración de fármaco en los diferentes tejidos, órganos y fluidos sea uniforme. Si la unión relativa del fármaco a componentes de estos fluidos y tejidos es esencialmente independiente de la concentración en el plasma y de la cantidad del fármaco en el cuerpo (X), se tendrá:

$$X = Vd C. \quad (9)$$

Esta constante de proporcionalidad tiene dimensión de volumen y se denomina *volumen aparente de distribución*, Vd . La utilidad clínica de este parámetro reside en que relaciona la cantidad de medicamento en el organismo y la concentración plasmática: el fármaco se prescribe y

administra en términos de cantidad (dosis), y generalmente es posible medir la concentración plasmática.

El volumen aparente de distribución de un fármaco en un sujeto puede obtenerse aplicando la ecuación (10):

$$Vd = \frac{X}{C} \quad (10)$$

Inmediatamente después de una inyección intravenosa de fármaco, la cantidad existente será la dosis administrada X_0 y la concentración plasmática C_0 . El volumen de distribución será, por lo tanto, el cociente entre la dosis y C_0 extrapolado.

$$Vd = \frac{\text{dosis i.v.}}{C_0} \quad (11)$$

El volumen aparente de distribución rara vez corresponde a espacios anatómicos del cuerpo, y muchas veces suele ser mayor que el organismo considerado sobre la base litro por kilogramo. Por ejemplo, el Vd de haloperidol es de aproximadamente 1.000 litros en sujetos normales. Esto puede interpretarse como que el fármaco se distribuye ampliamente en tejidos extravasculares y, por lo tanto, su concentración plasmática (denominador en la ecuación 11) es baja en relación con la cantidad de fármaco que se encuentra fuera del plasma o en los diferentes tejidos del organismo. Otra forma de expresar el volumen aparente de distribución consiste en hacerlo mediante el denominado $Vd_{\text{área}}$:

$$Vd_{\text{área}} = \frac{\text{dosis}}{(ABC) K} \quad (12)$$

ABC es el área total bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo.

El $Vd_{\text{área}}$ es también aplicable a modelos farmacocinéticos de más de un compartimento y, además, puede emplearse cuando el fármaco ha sido administrado por una vía diferente de la i.v. En este último caso, en que se requiere una etapa de absorción, el numerador será FX_0 , siendo F la fracción de la dosis que se absorbe.

El área bajo la curva tiene la dimensión de unidades de concentración por tiempo y, *matemáticamente*, corresponde a la integral de la ecuación (2). En el caso de una inyección i.v., el área bajo la curva corresponde a

$$(ABC)_{i.v.} = \frac{C_0}{K} \quad (13)$$

El volumen aparente de distribución de un fármaco da una idea de la distribución de éste en los fluidos del cuerpo y su unión a los tejidos. Por ejemplo, un Vd alto puede significar que el medicamento se distribuye ampliamente y/o se une extensamente a los tejidos.

En suma, el Vd corresponde a una constante de proporcionalidad que permite relacionar la cantidad de medicamento existente en el organismo con la concentración en la sangre después de la absorción y distribución. Por ejemplo, se ha determinado en un grupo de sujetos sanos que la amoxicilina tiene un $Vd_{\text{área}} = 0,38$ l/kg. Esto quiere decir que cuando se encuentra una concentración en el plasma de 10 mcg/ml, la cantidad total de antibiótico en el cuerpo será de 3,8 mg/kg, es decir, de 266 mg si el sujeto pesa 70 kg.

Modelo de dos compartimentos

El comportamiento de muchos medicamentos puede describirse satisfactoriamente conforme a un modelo de dos compartimentos. El fármaco que ingresa al organismo se distribuye rápidamente en el llamado *compartimento central* y más lentamente en los tejidos que conforman el *compartimento periférico*.

Aun cuando los compartimentos son espacios teóricos, carentes, en general, de realidad anatómica o fisiológica, para muchos medicamentos el compartimento central está formado por el plasma o sangre y los tejidos y órganos altamente perfundidos (corazón, pulmones,

riñones, glándulas endocrinas), con los cuales se produce rápidamente un intercambio. El compartimento periférico, por su parte, está formado por el conjunto de tejidos y órganos con los cuales el plasma se equilibra en forma más lenta.

En razón del espacio, no se analiza el procedimiento para establecer las constantes y volúmenes correspondientes a este modelo, recomendándose se consulten las referencias indicadas al final del texto.

Clearance total del organismo

El *clearance* total de un fármaco corresponde a la suma de todos los clearances que contribuyen a su eliminación del organismo, principalmente biotransformación hepática, o por otros órganos, excreción urinaria, exhalación por los pulmones, eliminación fecal, etcétera. El *clearance* total, *Cl*, se expresa de diferentes maneras; por ejemplo, como el cociente entre la dosis y el área bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo:

$$Cl = \frac{\text{dosis}}{ABC} \quad (14)$$

La expresión de la ecuación (14) es independiente del modelo farmacocinético, y es válida, por lo tanto, para los modelos de uno y dos compartimentos. En el caso específico del modelo de un compartimento se emplea también la ecuación (15):

$$Cl = K Vd = \frac{0,693}{t_{1/2}} Vd. \quad (15)$$

Puede apreciarse que el *clearance* es inversamente proporcional a la vida media y directamente proporcional al volumen de distribución.

En el análisis farmacocinético, en clínica, generalmente sólo pueden determinarse los *clearances* total y renal. La diferencia entre estos dos se denomina *clearance extrarrenal* o *no renal*. En muchas ocasiones el *clearance* extrarrenal corresponde, principalmente, a la

eliminación por procesos de biotransformación en el hígado, por ello se le denomina también, en estos casos, *clearance hepático* o *clearance metabólico*.

Infusión intravenosa continua

En muchas ocasiones, algunos medicamentos se administran en forma de una infusión i.v. constante. En estas circunstancias, la introducción del fármaco se produce de acuerdo con una cinética de orden cero y la variación de la concentración plasmática puede describirse conforme al del llamado *principio plateau*, que puede expresarse de la manera siguiente: si un fármaco se administra a velocidad constante y se elimina del organismo en forma exponencial, la cantidad de medicamento en el cuerpo tenderá a acumularse hasta alcanzar un equilibrio. De la misma manera, la concentración plasmática aumenta gradualmente hasta alcanzar una concentración de equilibrio o concentración *steady state*, C_{ss} , cuando ha transcurrido un tiempo suficiente.

La cinética de un fármaco en el organismo luego de una infusión constante puede expresarse, cuando su comportamiento en el organismo puede describirse conforme a un modelo de un compartimento, mediante la siguiente ecuación diferencial:

$$dX/dt = k_0 - K X, \quad (16)$$

donde k_0 es la constante de velocidad de infusión de orden cero. Si se expresa en términos de las concentraciones plasmáticas a cualquier tiempo t , se tendrá

$$C = \frac{k_0}{K Vd} (1 - e^{-kt}). \quad (17)$$

En la ecuación (17) el coeficiente $k_0/K Vd$ tiene dimensión de concentración y corresponde al cociente entre la velocidad de infusión y el *clearance*. A medida que la infusión transcurre, los valores del término exponencial de la ecuación se hacen más pequeños y, cuando ha

pasado suficiente tiempo, tienden a desaparecer, alcanzándose una concentración *steady state*.

Al tender a cero el término exponencial, la concentración de equilibrio C_{ss} se hará sensiblemente igual al coeficiente de la ecuación; por lo tanto

$$C_{ss} = \frac{\text{Velocidad de infusión}}{\text{Clearance}} \quad (18)$$

Como puede apreciarse, C_{ss} es directamente proporcional a la velocidad de infusión e inversamente proporcional al clearance. Es decir, C_{ss} será pequeña cuando el volumen de distribución es alto y la vida media corta, y, al revés, será alta para un fármaco con Vd pequeño y una vida media larga. Por su parte, si se aumenta la velocidad de infusión, se incrementa proporcionalmente la concentración *steady state*.

Por otra parte, es interesante hacer notar que la velocidad de infusión no tiene influencia en el tiempo necesario para alcanzar la C_{ss} . Efectivamente, éste depende sólo de la constante K para un modelo de un compartimento.

Si el tiempo de infusión se expresa en número de vidas medias del fármaco, se puede apreciar en la ecuación (17) que, transcurrida una vida media, el término exponencial será igual a 0,5 y, por lo tanto, la concentración plasmática será igual a 0,5 veces la concentración *steady state*. Después de un tiempo de infusión igual a dos vidas medias, la concentración plasmática será 0,75 C_{ss} y después de cuatro $t_{1/2}$, será 0,94 C_{ss} . Es decir, al administrar un fármaco en infusión a velocidad constante, se alcanza una concentración que se aproxima a alrededor de 95% de la concentración *steady state*, cuando haya transcurrido un tiempo de infusión equivalente a cuatro o cinco vidas medias del fármaco. Si la velocidad de infusión se aumenta o disminuye, la modificación de C_{ss} seguirá el mismo tipo de cinética, tardándose un tiempo similar en alcanzar la nueva concentración de equilibrio.

La investigación farmacocinética se ha intensificado considerablemente en los últimos años, y el conocimiento que se adquiere está permitiendo explicar una gran cantidad de fenómenos, a la vez que proporciona herramientas de gran utilidad en clínica para el empleo más apropiado de los medicamentos.

Bibliografía recomendada

- GIBALDI, M. (1984). *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. Filadelfia: Lea and Febiger.
- GREENBLATT, D. J. y J. KOCH-WESSER (1985). "Clinical Pharmacokinetics", *N. Engl. J. Med.* 293, pp. 702-705, 964-970.
- WAGNER, J. G. (1983). *Farmacocinética clínica*. Barcelona: Reverté.

Principios de biodisponibilidad

EDISON CID CÁRCAMO

Introducción

Generalmente, la actividad de un fármaco en el sitio de acción está relacionada con su concentración en la sangre u otros fluidos de distribución y con la velocidad a la cual el cuerpo excreta o biotransforma el fármaco. Conforme a este concepto, la importancia de la biodisponibilidad en la terapia recae en el hecho de que aquellas formas farmacéuticas que muestran una baja tasa de absorción pueden, en principio, afectar a la respuesta terapéutica de un paciente a un determinado principio activo.

Biodisponibilidad es un término usado para indicar la medida de la cantidad relativa de un fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a la cual este proceso ocurre.

La Food and Drug Administration (FDA) ha dado una serie de definiciones tendientes a clarificar algunos conceptos.

a) **Equivalentes farmacéuticos:** productos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo; por ejemplo, la misma sal o éster de la especie terapéutica, en la misma forma farmacéutica, pero que no necesariamente contiene los mismos ingredientes inactivos, que reúne idénticos estándares de identidad, potencia, calidad y pureza, y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución. Según esta definición, comprimidos de ácido acetilsalicílico de 500 mg del Laboratorio A y del Laboratorio B se consideran equivalentes farmacéuticos, dado que contienen la misma cantidad del principio activo, en la misma forma farmacéutica.

b) **Alternativas farmacéuticas:** productos que contienen idéntica especie terapéutica o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica, o la misma sal o éster. Cada producto, en forma individual, reúne los estándares de identidad, potencia, calidad

y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.

De acuerdo con esta definición, suspensiones de palmitato o de estearato de cloramfenicol son consideradas alternativas farmacéuticas, así como también lo son cápsulas de 250 mg de ampicilina con cápsulas de 500 mg de este mismo antibiótico.

c) **Productos bioequivalentes:** son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y magnitud de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar de la porción terapéutica, en condiciones experimentales similares, ya sea por una administración simple o en dosis múltiples. Algunos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en cuanto a magnitud de la absorción, pero no en la velocidad de este proceso, y pueden considerarse bioequivalentes siempre que tales diferencias en la velocidad de absorción sean intencionales y estén debidamente informadas, no sean esenciales en el logro de una concentración efectiva del fármaco en el cuerpo durante su uso crónico o sean consideradas médicamente insignificantes en la forma farmacéutica particular en estudio.

También el término bioequivalencia, según la definición dada por la FDA, especifica que sólo pueden declararse bioequivalentes dos o más productos, con el solo requisito de la cantidad absorbida, independientemente de su velocidad de absorción. Esto ha incluido aquellos productos de acción prolongada donde la velocidad de cesión desde la forma farmacéutica ha sido intencionalmente modificada.

Numerosos investigadores han demostrado que la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos puede ser muy variable. El problema consiste en determinar si la variación de la absorción de los productos puede tener una consecuencia terapéutica, debido a la producción de síntomas tóxicos o a la reducción del efecto terapéutico. En varias circunstancias es difícil visualizar una diferencia terapéutica a simple vista, especialmente en el caso de fármacos en que la curva dosis-respuesta está relativamente enmarcada en amplias gamas de efectividad, en las cuales sólo muy pronunciadas variaciones de la biodisponibilidad pueden traducirse en respuestas terapéuticas inadecuadas, como se ha comprobado en el caso del cloramfenicol y en la fenitoína. El uso de preparados de baja disponibilidad a una de mejor biodisponibilidad, puede dar como resultado una respuesta tóxica, como se ha comunicado para la fenitoína.

Luego, las propiedades de una forma farmacéutica a menudo provocan una modificación en la actividad farmacológica de un fármaco. Respecto a aquellos principios activos cuyo efecto es dependiente de la velocidad de absorción, es necesario que sus formulaciones sean bioequivalentes (en velocidad y magnitud), para asegurar su actividad farmacológica. Para la mayoría de los fármacos, especialmente aquéllos de uso crónico, las diferencias en la velocidad de absorción no parecen producir diferencias clínicamente significativas en el efecto farmacológico. Para fármacos con bajos índices terapéuticos, o cuando se requiere un rápido efecto clínico, la bioinequivalencia de las formas medicamentosas puede ser importante.

Criterios para establecer los requerimientos de bioequivalencia

De acuerdo con la FDA, deben considerarse los siguientes criterios para establecer la bioequivalencia de equivalentes farmacéuticos y de alternativas farmacéuticas:

- Evidencia de juicios clínicos u observaciones en pacientes en cuanto a que estos productos no proporcionan efectos terapéuticos comparables.
- Evidencia de estudios de bioequivalencia que indiquen que tales productos no son bioequivalentes.
- Evidencia de que los fármacos presentan un estrecho margen terapéutico; por ejemplo, de que existe una diferencia inferior a 2 en la relación de concentración tóxica mínima y concentración efectiva mínima en la sangre.
- Determinación médica competente de que una falta de bioequivalencia podría tener un efecto adverso serio en el tratamiento o prevención de una enfermedad.
- Evidencia físico-química de los hechos que siguen.
 1. El fármaco tiene una baja solubilidad en agua; por ejemplo, menor de 5 mg/ml, o la disolución en el estómago es crítica para la absorción y el volumen del fluido gástrico requerido para disolver la dosis recomendada excede largamente al volumen de fluido presente en el estómago (estimado en 100 ml para una persona adulta).

2. La velocidad de disolución de los productos es baja; por ejemplo, menor de 50% en 30 minutos cuando se determina por alguno de los métodos de la USP, a 100 rpm en el método del canastillo o 50 rpm en el método de la paleta, en 900 ml de agua destilada a 37° C.
 3. El tamaño de partículas o la superficie específica del fármaco son críticos en la biodisponibilidad.
 4. Presencia de polimorfos, solvatos, complejos y cualquier modificación cristalina de baja solubilidad y la disolución puede afectar a la absorción.
 5. Existencia en las formas farmacéuticas de una alta relación excipiente/fármaco, por ejemplo, mayor de 5:1.
 6. Posibilidad de que los agentes inactivos (excipientes) interfieran con la absorción.
- Evidencias farmacocinéticas de las circunstancias especificadas a continuación.
1. El principio activo o su precursor es absorbido principalmente en algún segmento particular del tracto gastrointestinal o en algún sitio localizado.
 2. El grado de absorción del principio activo o su precursor es bajo, por ejemplo, inferior a 50%, comparado con una inyección i.v. cuando se administra en forma pura en solución.
 3. Existe un rápido metabolismo del fármaco en la pared intestinal o en el hígado durante el proceso de absorción, de modo que el efecto terapéutico y/o la toxicidad de tal producto son determinados tanto por la velocidad como por el grado de absorción.
 4. El producto es rápidamente metabolizado o excretado, de modo que se requiere una rápida disolución y absorción para lograr su efectividad.
 5. El fármaco es inestable en porciones específicas del tracto gastrointestinal y requiere recubrimientos o formulaciones especiales, por ejemplo, tampones, recubrimientos entéricos o de película, para asegurar una absorción adecuada.
 6. El principio activo está sujeto a una cinética dosis-dependiente, en o cerca del rango terapéutico, y la velocidad y magnitud de la absorción son importantes en la bioequivalencia.

Métodos para evaluar la biodisponibilidad

Hay varios métodos directos e indirectos para evaluar la biodisponibilidad. La selección depende del propósito del estudio, el método analítico de cuantificación del fármaco y la naturaleza de éste. Los parámetros que son de utilidad para determinar la biodisponibilidad de un fármaco en una forma farmacéutica se exponen a continuación.

■ Datos sanguíneos

1. Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}).
2. Concentración plasmática máxima ($C_{máx}$).
3. Área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC).

■ Datos urinarios

1. Cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina (E).
2. Velocidad de excreción urinaria (dE/dt).
3. Tiempo para la excreción urinaria máxima.

■ Efectos farmacológicos agudos.

■ Observaciones clínicas.

Evidentemente, de los parámetros aquí indicados, aquéllos obtenidos a partir de datos sanguíneos y urinarios son los que dan la información más objetiva para evaluar la biodisponibilidad, y las observaciones clínicas son raramente empleadas para lograr establecer la bioequivalencia.

Datos sanguíneos

Los tres principales parámetros que sirven para evaluar la biodisponibilidad a partir de datos sanguíneos son:

1) Tiempo máximo ($t_{máx}$). Este parámetro representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre después de su administración por una vía extravascular.

2) Concentración máxima ($C_{máx}$). Representa la concentración plasmática máxima alcanzada luego de la administración extravascular de un fármaco y está relacionada con la cantidad de fármaco absorbida.

3) Area bajo la curva (ABC). Este parámetro es el más importante en la determinación de la biodisponibilidad, ya que es directamente proporcional a la fracción de dosis absorbida y, por lo tanto, representa la cantidad total del fármaco que llega a la circulación sistémica. Para la mayoría de los fármacos, el ABC es proporcional a la dosis, pero en algunos casos se presentan desviaciones por saturación de los procesos de eliminación y el ABC aumenta desproporcionadamente con los aumentos de dosis. En estos casos, en que el ABC no es proporcional a la dosis, la biodisponibilidad de un fármaco es difícil de evaluar.

Datos urinarios

La determinación de la biodisponibilidad a partir de datos de excreción urinaria de fármacos es un método útil en la determinación de la biodisponibilidad, aunque hoy en día son cada vez menos utilizados, prefiriéndose los datos de niveles sanguíneos o plasmáticos.

La cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina está directamente relacionada con la cantidad total de fármaco absorbida, por lo que la comparación de este parámetro entre diferentes formas farmacéuticas nos proporciona un buen índice para evaluar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos.

La velocidad de excreción urinaria es otro parámetro de utilidad, ya que, como la mayoría de los fármacos se elimina por un proceso cinético de primer orden, la velocidad de excreción es proporcional a la constante de velocidad de eliminación (K) y de la concentración plasmática.

Bibliografía recomendada

- CID, E. (1982). *Introducción a la farmacocinética* (monografía N° 25, Serie Biología). Organización de Estados Americanos.
 (1993). *Control de calidad biofarmacéutico: cinética de disolución, farmacocinética, biodisponibilidad*. Santiago de Chile: Balgraf.
 WAGNER, J. G. (1983). *Farmacocinética clínica*. Barcelona: Reverté.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos

CLAUDIO PAULOS ARENAS

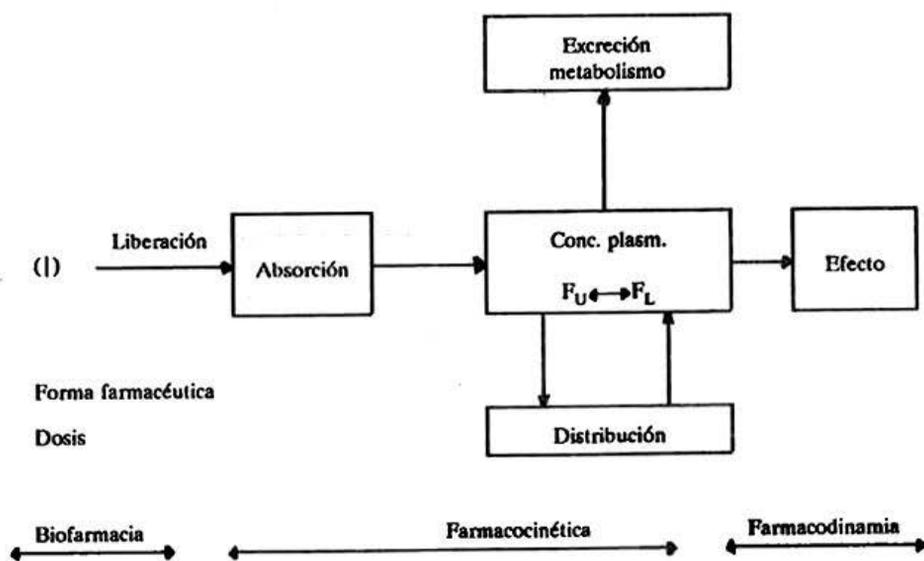
Introducción

Un principio fundamental en farmacología establece que la respuesta clínica a un medicamento está determinada en gran medida por la cantidad del fármaco en el sitio de acción. A su vez, existe relación entre una dosis administrada y las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el medicamento. Si las condiciones fisiológicas y patológicas del individuo se mantienen, o si no se administra conjuntamente ningún otro medicamento, debemos esperar concentraciones plasmáticas más altas a medida que se aumenta la dosis. Habitualmente encontramos que existe una relación directa y un equilibrio entre las concentraciones plasmáticas en el sitio de acción; sin embargo, estas últimas, en la mayoría de los casos, no pueden ser determinadas, ya que para ello sería necesario tomar muestras de órganos y tejidos, lo cual evidentemente no es posible de hacer. Por este motivo, la medición de las concentraciones de medicamentos en plasma, suero, orina y otros líquidos biológicos fáciles de obtener son de gran utilidad. Así, permiten al clínico tomar importantes decisiones terapéuticas cuando las concentraciones informadas no alcanzan el nivel necesario para ejercer un adecuado efecto, o, por el contrario, cuando las concentraciones han llegado a niveles tóxicos, poniendo en peligro muchas veces la vida del paciente.

Las dosis necesarias para que un medicamento ejerza un efecto determinado pueden variar considerablemente entre un paciente y otro. Una dosis terapéuticamente útil para la mayoría de los pacientes puede ser completamente ineficaz para algunos o incluso tóxica para otros. Estas diferencias individuales no pueden sorprender si se consideran los múltiples factores que afectan a las diferentes etapas desde que el medicamento es administrado hasta que ejerce la acción. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas dependerán de diversos

parámetros farmacocinéticos, entre los que se pueden mencionar la constante de absorción, el volumen aparente de distribución, la vida media de eliminación, el *clearance* y la constante de eliminación. Para que el medicamento realice adecuadamente su función, también es importante considerar otros aspectos, tales como la presencia de otras patologías, situaciones fisiológicas diferentes (por ejemplo, embarazo, ancianidad, niñez), desarrollo de tolerancia y la presencia de otros fármacos. Todos estos últimos aspectos señalados son de vital importancia cuando se realiza la interpretación de un valor de concentración entregado por el laboratorio y a partir del cual se tomará una decisión con respecto al futuro de la terapia del paciente. La figura 1 muestra las diferentes etapas desde que el medicamento es administrado hasta que ejerce el efecto.

Figura 1



F_U = Fármaco unido a proteínas

F_L = Fármaco libre

Probablemente, el factor cuantitativamente más importante en la variación individual es la velocidad de eliminación de los medicamentos. Existen considerables diferencias en la biotransformación, determinadas por factores genéticos o por la inhibición o inducción de los sistemas enzimáticos, cuyo origen puede encontrarse en factores ambientales o en la administración de otros fármacos. Junto a esto, las alteraciones inducidas por factores patológicos que modifiquen la función cardíaca, renal o hepática son hechos de suma importancia, que pueden ser responsables de alteraciones en la vida media de eliminación y en el clearance total de un paciente a otro, o incluso en un mismo paciente en diferentes momentos en el desarrollo de su enfermedad.

De todo lo anteriormente expuesto nace la necesidad de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos, para así poder individualizar la terapia de los pacientes, consiguiendo de esta forma un uso más racional de ellos y alcanzar tratamientos más eficaces y más seguros. Es importante destacar que lo más importante en el tratamiento de un paciente es su respuesta clínica. La medición de las concentraciones plasmáticas será útil solamente cuando el tratamiento es ineficaz o cuando el paciente manifiesta signos y síntomas de intoxicación. En estos casos el valor de concentración podrá orientar al clínico y será una herramienta sumamente útil para tomar una decisión. Sin embargo, si la respuesta clínica es adecuada y no se manifiesta toxicidad, los valores altos o bajos de las concentraciones plasmáticas tendrán una utilidad limitada, ya que no será necesario realizar cambios en el régimen posológico. Además, se realizará una monitorización de las concentraciones plasmáticas solamente para aquellos medicamentos en los que su efecto sea difícil de determinar y cuando se ha establecido que existe una relación entre el efecto y la concentración plasmática. Reconocer el valor clínico que tiene el conocimiento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos no debe inducir a su uso indiscriminado. La determinación de la concentración no puede substituir a la cuidadosa observación y el juicio del clínico, y siempre deberán interpretarse dentro del contexto de los demás antecedentes del paciente. En definitiva, las decisiones clínicas nunca deben basarse solamente en las concentraciones.

Durante los últimos veinte años, la literatura científica ha mostrado impresionantes avances en el campo de la farmacocinética clínica, lo cual, gracias a la disponibilidad de métodos analíticos adecuados, ha permitido determinar las concentraciones plasmáticas terapéuticamente útiles para una gran cantidad de fármacos. Los

medicamentos habitualmente monitorizados son digoxina, teofilina, litio, fenobarbital, fenitoína, y gentamicina. La tabla 1 muestra los rangos terapéuticos y los parámetros farmacocinéticos de estos medicamentos.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos de medicamentos habitualmente monitorizados

MEDICAMENTO	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L/kg)	F (%)	UP	RT (ug/ml)	F_u
Teofilina	9	0,5	1	59	10-20	0,08
Digoxina	43	6,3	0,62	23	0,8-2 *	0,76
Fenitoína	22	0,65	0,9	89	10-20	0,05
Fenobarbital	90	0,7	0,9	51	10-50	0,35
Gentamicina	2	0,25	0	100	0,5-10	0,90
Litio	19,2	0,8	1	0	0,6-1,4 **	1

F = Biodisponibilidad

UP = Porcentaje de unión a proteínas

RT = Rango terapéutico

F_u = Fracción de medicamento eliminado sin cambios por la orina

* = ng/ml

** = mEq/l

La medición de las concentraciones plasmáticas se puede solicitar por diferentes motivos. Uno puede ser la verificación de las concentraciones plasmáticas de un medicamento, especialmente en pacientes que reciben su terapia en forma crónica. Otro motivo es verificar el cumplimiento del tratamiento como causa de una respuesta inadecuada y, finalmente, el mayor interés se concentra en la realización de los ajustes para así optimizar la terapia.

Características de los medicamentos que se monitorizan

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

1. Efecto farmacológico ^{DIFÍCIL} fácil de medir.

Ya se ha mencionado que es fundamental para la medición de las concentraciones plasmáticas que el efecto del medicamento sea difícil de medir. Este no es el caso de, por ejemplo, antihipertensivos e hipoglucemiantes orales. La presión es un parámetro fácil de medir, de bajo costo y que no produce molestias al paciente. Lo mismo se da en el caso de hipoglucemiantes orales, ya que la glicemia es un examen de rutina en cualquier hospital, y además hoy en día se cuenta con una serie de métodos que permiten al paciente hacer un seguimiento exacto de su glicemia en forma ambulatoria. Por el contrario, en el caso de medicamentos broncodilatadores (teofilina), anticonvulsivantes (fenitoína) y cardiotónicos (digoxina) es difícil medir el efecto por medio de métodos rápidos, y, por lo tanto, la medición de concentraciones será de gran utilidad terapéutica.

También se podrían incluir en este rubro aquellos medicamentos que se administran con fines profilácticos, y por lo tanto no es posible observar las manifestaciones clínicas. Es el caso de los anticonvulsivantes, broncodilatadores y antiarrítmicos. Estos medicamentos deben utilizarse por períodos prolongados sin que el efecto farmacológico pueda emplearse como un criterio preciso para realizar cambios en la dosis. La medición de las concentraciones plasmáticas será de gran utilidad para mantener al paciente dentro del margen terapéutico.

2. Debe existir relación entre la concentración plasmática y el efecto.

Las concentraciones plasmáticas que se miden deben tener estrecha relación con el efecto, de tal manera que el clínico pueda tener una idea respecto a qué cambios se producirán en la respuesta al hacer modificaciones en la dosis. Es decir, las diferencias en las concentraciones plasmáticas deben producir cambios rápidos y proporcionales en el efecto terapéutico y en los efectos tóxicos. Esta condición no se cumple exactamente en aquellos medicamentos en los que el efecto está relacionado con la homeostasis (por ejemplo, antihipertensivos, hipoglucemiantes).

Por otra parte, la presencia de metabolitos activos también hace difícil una relación exacta entre concentración plasmática y efecto, ya que las diferencias farmacocinéticas de los metabolitos pueden causar que la respuesta farmacológica se prolongue. Como ejemplos de esto pueden mencionarse el diazepam y la meperidina, cuyos metabolitos activos son el desmetildiazepam y la normeperidina, respectivamente.

3. Margen terapéutico estrecho.

En los medicamentos que tienen un margen terapéutico estrecho, es posible caer en concentraciones tóxicas con facilidad al hacer modificaciones en la dosis. Es el caso de la teofilina, la digoxina y la fenitoína, cuyos índices terapéuticos (relación entre la concentración máxima tóxica y la concentración mínima efectiva) es cercano a 2. Otros medicamentos, tales como antibióticos (por ejemplo, penicilina), benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam), y diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida) tienen índices terapéuticos mayores que 2, lo que les da un margen de seguridad mayor.

4. Reacciones adversas a medicamentos similares a los síntomas de la enfermedad.

En algunas ocasiones, medicamentos como la digoxina y la teofilina producen reacciones adversas similares a los signos de la enfermedad para la cual se indicaron. La teofilina, utilizada en el asma, puede producir taquicardia e irritabilidad en concentraciones superiores a 20 ug/ml (incluso se puede observar en concentraciones menores), lo cual podría hacer pensar que se trata de signos de intoxicación por el medicamento. Sin embargo, la patología por sí misma puede

provocar que el paciente presente estos síntomas, por lo que la medición de una teofilinemia sería de gran utilidad para tomar una adecuada decisión. Una situación similar se observa en la digoxina. Si bien es un medicamento que se utiliza hoy día con menor frecuencia, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ya que existen opciones más seguras, puede producir náuseas y vómitos cuando sus concentraciones se elevan por sobre el margen terapéutico. Estos mismos síntomas pueden presentarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, y por lo tanto es fácil entender la importancia que tendría la medición de las concentraciones plasmáticas.

5. Medicamentos con variabilidad farmacocinética o influidos por factores genéticos.

Si un medicamento presenta variabilidad en su farmacocinética, la respuesta farmacológica puede ser variable si no se hace un ajuste de la dosis según criterios farmacocinéticos y haciendo una medición de las concentraciones plasmáticas. La absorción gastrointestinal, el efecto de primer paso y la unión a proteínas plasmáticas pueden producir una gran variabilidad interindividual. La fenitoína y la digoxina son ejemplos de este tipo de medicamentos.

También los factores genéticos pueden tener un papel importante, especialmente en lo que se refiere a la metabolización de los medicamentos. La dapsona (medicamento utilizado en dermatitis herpetiformes y otras patologías), la hidralazina (antihipertensivo) y la isoniazida (antituberculoso) se eliminan por reacciones metabólicas de acetilación; por lo tanto, la posible toxicidad de estos medicamentos se relaciona en parte con el fenotipo acetilador del paciente (lento o rápido). Una situación similar ocurrirá con aquellos medicamentos que se metabolizan por reacciones de hidroxilación. A pesar de lo señalado, los medicamentos mencionados habitualmente no son monitorizados con la medición de sus concentraciones plasmáticas.

6. Medicamentos con cinética dependiente de la dosis.

Los medicamentos de este tipo pueden presentar una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas al hacer pequeñas modificaciones de la dosis. Un ejemplo característico es la fenitoína.

En ellos, la eliminación depende de procesos activos, y la medición de concentraciones plasmáticas permitirá realizar un ajuste más adecuado de la dosis.

Características de los pacientes a los cuales se les debe hacer medición de concentraciones plasmáticas de medicamentos

Por las mismas razones que no justifican medir concentraciones de todos los medicamentos, tampoco se puede monitorizar a todos los pacientes. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas a todos aquellos pacientes en los cuales sus condiciones fisiológicas y patológicas producen cambios farmacocinéticos posibles de traducirse en modificaciones importantes en tales concentraciones. En este grupo de personas se incluyen los pacientes en edades extremas de la vida (neonatos y ancianos), obesos, embarazadas, con patologías renales y hepáticas, y los que reciben una polifarmacia. La tabla 2 muestra un resumen de este tipo de pacientes y las principales alteraciones farmacocinéticas que justifican realizar en ellos una monitorización de las concentraciones plasmáticas.

Tabla 2

PACIENTES QUE DEBEN MONITORIZARSE

ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Neonatos

- En la distribución

- En la eliminación

Ancianos

- En la distribución (por ej. V_d disminuido para digoxina, gentamicina; V_d aumentado de lidocaína).

- En la eliminación (por ej. C_{Ltotal} disminuido de digoxina, teofilina, gentamicina; C_{Ltotal} aumentado de fenitoína).

(continúa)

Obesos

- En la distribución (por ej. V_d teofilina y digoxina pueden estar disminuidos).
- En la biotransformación (por ej. teofilina).
- En la eliminación (por ej. C_{Ltotal} disminuido de digoxina, teofilina y gentamicina y aumento de la $t_{1/2}$ de estos medicamentos).

Embarazo

- En la absorción por diferencias en la secreción gástrica y en la motilidad.
- En la distribución (aumento en el volumen de fluidos totales y formación de edemas, aumento del volumen plasmático y del tejido graso, disminución de las concentraciones de albúmina).
- Alteraciones en la eliminación (aumento en el C_L de medicamentos eliminados por vía renal, y por tanto disminución en la $t_{1/2}$).

Insuficiencia renal

- Alteraciones en la eliminación (por ej. C_{Ltotal} disminuido de digoxina y gentamicina; $t_{1/2}$ aumentada de estos fármacos).
- En la distribución (diferencias en la unión a proteínas plasmáticas).

Insuficiencia hepática

- En el metabolismo.
- En la distribución (diferencias en la unión a albúmina en pacientes con cirrosis hepática).

Polifarmacia

- Posibles interacciones farmacocinéticas (por ej. $t_{1/2}$ de teofilina aumentada en presencia de cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina; $t_{1/2}$ de teofilina disminuida en presencia de fenitoína y fenobarbital).

Interpretación de los valores de concentraciones plasmáticas

Una correcta interpretación de los valores de concentraciones plasmáticas de medicamentos es fundamental para realizar adecuadas

decisiones en cuanto a la terapia de los pacientes. Como principio básico es necesario mencionar que nunca se debe tomar una decisión terapéutica considerando exclusivamente el valor de las concentraciones plasmáticas. Cualquier toma de decisión debe incluir, además, todas las demás variantes del paciente, siendo probablemente la más importante la respuesta clínica de éste al tratamiento. A continuación se analizarán brevemente algunos de los factores que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos y que pueden dificultar su interpretación.

1. Estado del paciente; condiciones fisiológicas y patológicas.

Como ya se ha mencionado, el efecto de la concentración de un medicamento en el sitio de acción puede alterarse debido a diferentes factores fisiológicos o patológicos. Por ejemplo, la medición de la concentración plasmática de digoxina debe realizarse considerando diversos aspectos. El rango terapéutico que habitualmente se considera útil para la mayoría de los pacientes (0,8 a 2 ng/ml) puede resultar excesivo en presencia de hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, alteraciones ácido-base, isquemia del miocardio. Estos factores pueden explicar la existencia de arritmias provocadas por digitálicos en pacientes cuyas concentraciones plasmáticas se encuentran dentro de márgenes terapéuticos.

Otro ejemplo de interés puede ser la teofilina. Este medicamento es un broncodilatador ampliamente utilizado en la práctica clínica. Tradicionalmente se ha considerado que su margen terapéutico fluctúa entre 10 y 20 ug/ml; sin embargo, diversos investigadores opinan que con 5 ug/ml se obtienen efectos terapéuticos adecuados y que con 15 ug/ml pueden observarse efectos tóxicos. Su volumen de distribución (V_d) es de 0,5 L/kg y prácticamente permanece constante. Sin embargo otros parámetros farmacocinéticos de interés clínico pueden verse modificados ante diversas situaciones patológicas. Así, el clearance (C_1) puede disminuir en pacientes con cirrosis hepática, cor-pulmonal, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. Ya que la vida media ($t_{1/2}$) de los medicamentos es un parámetro inversamente proporcional al clearance, es fácil entender que la vida media de este medicamento podrá estar aumentada en las condiciones patológicas recién mencionadas.

2. Tolerancia.

Es importante considerar también que la utilización prolongada de un medicamento puede provocar el desarrollo de tolerancia. En estos casos se requerirán concentraciones más elevadas para producir efectos tanto terapéuticos como tóxicos. Es importante considerar que la tolerancia puede producirse para ciertos efectos del medicamento y no para otros.

3. Administración conjunta de otros medicamentos.

Los efectos terapéuticos también pueden verse alterados cuando se administran conjuntamente fármacos con acción sinérgica o antagonista. La administración de cualquier medicamento que produzca bloqueo de un receptor aumentará los requerimientos de otros que actúen sobre el mismo sistema, siendo necesaria la presencia de concentraciones más altas.

La administración conjunta de otros medicamentos puede además producir interacciones farmacocinéticas. En el caso de la teofilina, su uso conjunto con rifampicina y fenitoína aumenta el clearance (por lo tanto disminuye la vida media), mientras que la cimetidina, la eritromicina y el ciprofloxacino lo disminuyen, produciendo entonces un aumento en la vida media.

4. Unión a proteínas plasmáticas.

Muchos medicamentos, como la digitoxina (93%), fenitoína (89%), quinidina (82%), clordiazepóxido (94%), se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas. Recordemos que la fracción libre (no unida) es la farmacológicamente activa. Habitualmente los laboratorios de medición de concentraciones plasmáticas entregan valores de fármaco total en el plasma, siendo imposible para el clínico conocer exactamente la fracción libre. En la mayoría de las situaciones, la fracción libre es un porcentaje constante del total, de modo tal que las mediciones reflejan las concentraciones de fármaco activo. Sin embargo, en presencia de hipoalbuminemia (valores inferiores a 3 g/100 ml), la capacidad de la albúmina sérica para unirse al medicamento se encuentra disminuida, produciendo una elevación, habitualmente no cuantificada, de la fracción libre. Una situación similar se puede presentar en caso de usarse conjuntamente

medicamentos con altos porcentajes de unión a las proteínas plasmáticas. Es posible observar desplazamientos desde los sitios de unión, provocando elevaciones en las fracciones libres. Las concentraciones totales terapéuticamente útiles para la mayoría de los pacientes podrían ser anormalmente altas en los casos mencionados. Los pacientes desnutridos o con enfermedades hepáticas crónicas, como cirrosis hepática, presentan con frecuencia una disminución en las concentraciones de albúmina sérica.

5. Presencia de metabolitos activos.

Es importante considerar que la transformación metabólica no siempre supone una total inactivación del efecto. Puede ocurrir que existan metabolitos activos, e incluso, como en el caso de las prodrogas, es posible que sean los metabolitos los agentes terapéuticamente útiles.

Es importante este hecho, ya que los efectos terapéuticos de un medicamento pueden no correlacionarse con las concentraciones plasmáticas del mismo, debido a los efectos provocados por los metabolitos.

6. Hora de toma de la muestra.

Un aspecto fundamental para una correcta interpretación de los resultados de las concentraciones plasmáticas informadas por el laboratorio es conocer en forma exacta el tiempo que ha transcurrido desde que se administró la última dosis hasta el momento en que se realizó la toma de la muestra. Lamentablemente, esta situación, que aparentemente es muy fácil de cumplir, no siempre queda perfectamente registrada, haciendo imposible la interpretación de los resultados en forma precisa. Las concentraciones de medicamentos con vida media corta o de aquellos que se administran con poca frecuencia fluctúan considerablemente durante cada intervalo de administración. Aquellos que se administran a intervalos iguales a su vida media pueden alcanzar concentraciones dos veces más altas en el momento después de la absorción que en el momento de administrar la dosis siguiente (C_{\min}). En forma general, se pueden medir las concentraciones después de una o dos horas de administrado un medicamento por vía oral, momento en el cual la mayoría de los fármacos ha completado sus procesos de absorción y

distribución y las concentraciones se aproximan a los valores máximos (C_{max}). Habitualmente, cuando el clínico sospecha de toxicidad al medicamento es de utilidad medir la C_{max} . Sin embargo, los diferentes factores que afectan a los parámetros de absorción y distribución hacen que el t_{max} , tiempo requerido para alcanzar la C_{max} , pueda variar de un paciente a otro, y ya que habitualmente no se dispone de la información de la constante de absorción, se hace muy difícil saber con exactitud si la concentración medida corresponde realmente a la máxima. Por esto, cada servicio de farmacocinética clínica, en cada centro hospitalario, debería estandarizar el tiempo requerido para alcanzar la C_{max} con cada medicamento que se monitoriza. Cuando se está en presencia de una respuesta insatisfactoria a un medicamento o cuando se desea tener una relación de la efectividad terapéutica, más que de los efectos tóxicos, es recomendable medir la C_{min} . Esta concentración es fácilmente mensurable, ya que se obtiene inmediatamente antes de administrar la dosis siguiente, es decir, justo al final del intervalo de administración.

Otro aspecto importante que debe plantearse es saber si se ha alcanzado el estado estacionario. Recordemos que esta situación se alcanza después de seis a siete vidas medias, pero que desde el punto de vista clínico cuatro vidas medias son suficientes para tomar una decisión.

La frecuencia con que se miden las concentraciones plasmáticas dependerá del medicamento y de los posibles cambios farmacocinéticos provocados en el paciente como consecuencia de alteraciones fisiológicas o patológicas del mismo. Por ejemplo, la medición de concentraciones plasmáticas de fenobarbital en pacientes epilépticos estables posiblemente deba realizarse una pocas veces al año. Sin embargo, si el paciente se deteriora, la medición de las concentraciones se deberá hacer frecuentemente. Los pacientes tratados con teofilina podrán requerir de mediciones diarias, o más frecuentes, en unidades de cuidado intensivo, especialmente en presencia de enfermedades asociadas (cardiovasculares, neumonía, cirrosis hepática) o si el paciente es fumador o está recibiendo otros medicamentos, tales como cimetidina, eritromicina o fenobarbital, ya que todas estas situaciones pueden alterar la farmacocinética de la teofilina.

Ecuaciones farmacocinéticas útiles para la monitorización

Cálculo de la dosis de carga

La dosis de carga corresponde a una, o una serie de, dosis administrada al comienzo del tratamiento y que tiene por objetivo alcanzar rápidamente determinadas concentraciones plasmáticas. Esta dosis se calcula conociendo el V_d y la concentración deseada, utilizando la siguiente relación:

$$\text{Dosis carga} = \frac{V_d \times C_p}{F \times S}, \quad (1)$$

donde

- V_d = Volumen de distribución del compartimento central
- C_p = Concentración plasmática que se desea alcanzar
- F = Biodisponibilidad ($F=1$ para teofilina y fenobarbital, 0,75 para digoxina)
- S = Factor de la sal ($S=0,85$ para la relación teofilina-aminofilina)

Esta es una ecuación general que puede ser utilizada para diferentes vías de administración, aunque es un método que resulta más exacto cuando el medicamento se administra por vía intravenosa. Es oportuno señalar que en aquellos medicamentos que se distribuyen de acuerdo con un modelo de dos compartimentos debe utilizarse el valor de V_d del compartimento central, y no el valor de $V_{d\text{total}}$, ya que podría redundar en una administración excesiva del medicamento.

$$V_{d\text{total}} = V_{d\text{central}} + V_{d\text{periférico}} \quad (2)$$

Otra forma de calcular la dosis de carga utiliza la siguiente relación:

$$\text{Dosis carga} = \frac{DM}{1 - e^{-k_e \tau}}, \quad (3)$$

donde

DM = Dosis de mantención
 k_e = Constante de eliminación
 τ = Intervalo de dosificación

Esta ecuación es útil cuando se desea calcular la dosis de carga y no se conoce el valor de V_d . Debe conocerse la vida media (o la k_e) y además es necesario decidir cuál será la dosis de mantención y el intervalo de administración.

Concentración plasmática promedio en el estado estacionario

La concentración plasmática promedio en estado estacionario ($C_{ss, promedio}$) corresponde a la relación entre la velocidad de introducción del medicamento al organismo y el clearance total:

$$C_{ss, promedio} = \frac{\text{Velocidad de introducción}}{\text{Clearance}}. \quad (4)$$

Para aquellos medicamentos administrados por vía intravenosa, la $C_{ss, promedio}$ es

$$C_{ss, promedio} = \frac{\text{Dosis} \times S}{C_L \times \tau}. \quad (5)$$

Si el medicamento es administrado por cualquier vía que requiera absorción, la $C_{ss, promedio}$ será

$$C_{ss, promedio} = \frac{\text{Dosis} \times F \times S}{C_L \times \tau} \quad (6)$$

En aquellos medicamentos que se administran por una infusión intravenosa, ésta se puede considerar como una administración en dosis múltiples con intervalos de τ infinitamente pequeños; por lo tanto, la fluctuación entre las concentraciones máximas y mínimas en estado estacionario no existen. En esta situación la $C_{ss, promedio} = C_{ss, max} = C_{ss, min}$. La concentración promedio en estado estacionario será

$$C_{ss, promedio} = \frac{R_0}{C_L}, \quad (7)$$

donde

R_0 = velocidad de infusión.

La concentración promedio en estado estacionario no corresponde al promedio aritmético entre la concentración mínima en estado estacionario $C_{ss, min}$ y la concentración máxima en estado estacionario $C_{ss, máx}$.

Cálculo de la dosis de mantención

La dosis de mantención corresponde a aquella cantidad de medicamento que se administrará a ciertos intervalos de tiempo, con el objeto de mantener una determinada concentración plasmática blanco. De esta forma, la dosis de mantención (DM) puede calcularse a partir de la ecuación 5:

$$DM = \frac{C_{ss, promedio} \times C_L \times \tau}{F \times S} \quad (8)$$

Concentración máxima en estado estacionario ($C_{ss,max}$)

El cálculo de la $C_{ss,max}$ es importante, especialmente cuando se trata de medicamentos con margen terapéutico estrecho en pacientes en los que se sospecha toxicidad. Se calcula según la siguiente ecuación:

$$C_{ss,max} = \frac{C_0 \times e^{-k_e \times t_{máx}}}{1 - e^{-k_e \times \tau}}, \quad (9)$$

donde

$$C_0 = \frac{\text{Dosis} \times F \times S}{V_d} \quad (10)$$

y $\frac{1}{1 - e^{-k_e \times \tau}}$ es el factor de acumulación. (11)

$t_{máx}$ = Tiempo en que se alcanza la $C_{máx}$ después de la primera dosis

El tiempo máximo está dado por la siguiente ecuación:

$$t_{máx} = \frac{2,303}{k_a - k_e} \times \log \frac{k_a}{k_e}, \quad (12)$$

donde

k_a = Constante de absorción.

La ecuación (9) está dada para la administración de un medicamento por una vía extravascular. Si el medicamento se administra en dosis múltiples por vía intravascular, la concentración máxima en estado estacionario está dada por la siguiente ecuación:

$$C_{ss,m\acute{a}x} = \frac{C_0}{1 - e^{-k_e \tau}} \quad (13)$$

Concentración mínima en estado estacionario ($C_{ss,min}$)

La $C_{ss,min}$ está dada por las siguientes ecuaciones:

$$C_{ss,min} = C_{ss,m\acute{a}x} \times e^{-k_e \tau} \quad (14)$$

$$C_{ss,min} = C_{ss,m\acute{a}x} \times e^{-k_e (\tau - t_{m\acute{a}x})} \quad (15)$$

La ecuación (14) corresponde a una administración intravenosa y la ecuación (15) a una administración oral o que requiera de algún proceso de absorción. Otra ecuación que permite el cálculo de la concentración mínima en estado estacionario es

$$C_{ss,min} = \frac{C_0 \times e^{-k_{el} \times \tau}}{1 - e^{-k_e \times \tau}} \quad (16)$$

La ecuación (16) se aplica para cualquier vía de administración.

Vida media y clearance

Estos parámetros farmacocinéticos son fundamentales para realizar ajustes posológicos. La vida media está dada por la siguiente ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e} \quad (17)$$

$$C_L = k_e \times V_d \quad (18)$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{C_L} \times V_d \quad (19)$$

Bibliografía recomendada

- NARANJO, C., P. DU SOUICH y U. BUSTO (1992). *Métodos en farmacología clínica*, Organización Panamericana de la Salud.
- RITSCHER, W. A. (1992). *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 4 ed. Hamilton, Ill.: Drug Intelligence Publications.
- ROWLAND, M. y T. N. TOZER (1989). *Clinical Pharmacokinetics; Concepts and Applications*, 2 ed. Filadelfia: Lea and Febiger.
- WAGNER, J. G. (1983). *Farmacocinética clínica*, Barcelona: Reverté.

Interpretación clínica de las pruebas de función hepática

CLAUDIO PAULOS ARENAS

Introducción

Los exámenes de laboratorio son pruebas bioquímicas, químicas o físicas que permiten evaluar las diferentes funciones biológicas o fisiológicas del organismo. Hoy día constituyen una herramienta fundamental en el diagnóstico y evaluación de los tratamientos médicos. La gran mayoría de los farmacéuticos trabajan en el área clínica (farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, farmacia clínica), y estos profesionales participan cada día más en la farmacoterapia de los pacientes. Por este motivo, su conocimiento acerca de la interpretación de los diferentes exámenes de laboratorio es fundamental para una adecuada interrelación con el resto del equipo de salud.

El hígado es un órgano que cumple un papel fundamental en los procesos de metabolismo, depósito, desintoxicación y excreción tanto de nutrientes como de hormonas, fármacos, tóxicos, etcétera. Las pruebas de evaluación de la función hepática se basan en la enorme gama de reacciones que allí ocurren.

En la clínica se tiende a señalar como pruebas de función hepática a todas las determinaciones bioquímicas que reflejan daño hepático, pero sólo algunas de ellas miden la función como tal.

Las pruebas de laboratorio están diseñadas para 1) medir la capacidad funcional, 2) detectar daño celular del hepatocito y la vía biliar, y 3) diagnosticar la etiología de la enfermedad.

Pruebas que miden la capacidad funcional:

- Exámenes relacionados con el metabolismo de la bilirrubina: bilirrubina total, bilirrubina directa, urobilinógeno.
- Exámenes de función excretora: prueba de la bromosulfaleína.

- Exámenes relacionados con la síntesis de proteínas: tiempo de protrombina (factor de coagulación), medición de albúmina, electroforesis de proteínas totales.
- Exámenes relacionados con la síntesis de urea: amonio en sangre, glutamina en líquido cefalorraquídeo.

Pruebas que evalúan el daño celular del hepatocito:

- Transaminasa: alanino amino transferasa (GPT o ALT), aspartato amino transferasa (GOT o AST).
- Fierro sérico.

Pruebas que evalúan el daño de la vía biliar:

- Bilirrubina directa y total.
- Fosfatasa alcalinas.
- Gama glutamil transpeptidasa (GGTP)

Pruebas que evalúan la etiología de la enfermedad hepática:

- Marcadores virales de hepatitis.
- Alfa feto proteínas.
- Autoanticuerpos
- Fierro, transferrina, ferritina.
- Cobre y ceruloplasmina.

Analizaremos algunas de las pruebas más usadas en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las enfermedades hepáticas. Es importante tener en cuenta que no existe ninguna prueba de laboratorio que permita por sí sola establecer el grado de funcionalidad; además, la reserva funcional del hígado tiene una gran capacidad y muchos exámenes de laboratorio se alteran solamente cuando el daño es masivo. Con respecto a los valores normales de las pruebas hepáticas que se mencionan en este capítulo, es necesario señalar que éstos pueden variar levemente de una referencia a otra o de un laboratorio a otro.

Bilirrubina

Es el producto final del catabolismo del grupo Hem (hemoglobina, citocromo P 450). Se produce en el sistema reticuloendotelial y de ahí

pasa a la circulación, en donde es transportada al hígado unida a la albúmina. El hígado la conjuga con ácido glucorónico y la excreta a la bilis. En el intestino se transforma por degradación bacteriana en urobilinógeno, que pasa a las deposiciones.

La bilirrubina unida a la albúmina es insoluble en agua y se le conoce como *bilirrubina libre* o *indirecta*. La bilirrubina conjugada, soluble en agua, se denomina *bilirrubina directa* o *conjugada*.

La acelerada destrucción de las células rojas o una disminución de la excreción de la bilirrubina por la bilis, o ambos factores, tienen como resultado un aumento en las concentraciones de bilirrubina total. La obstrucción en cualquier punto del conducto biliar puede provocar una reabsorción de la bilirrubina al torrente sanguíneo, produciéndose un aumento de las concentraciones de bilirrubina total y directa, y, consecuentemente, ictericia. Además, en la hepatitis viral la inflamación producida puede provocar una obstrucción de los canales biliares, produciendo también un aumento de la bilirrubina total y directa.

La ictericia, además, puede ser el resultado de cualquier enfermedad que provoque una destrucción de las células hepáticas. El daño hepatocelular causa que disminuya la capacidad del hígado para conjugar la bilirrubina, alterando así su excreción y provocando un aumento de la bilirrubina total.

Es decir, cualquier alteración en la formación, transporte o conjugación de bilirrubina da origen a un aumento de la *bilirrubina libre* o *ictericia de tipo indirecta*, como son la ictericia hemolítica, la del recién nacido (falta de maduración de las enzimas de glucoronización), enfermedad de Gilbert (falla genética en las proteínas transportadoras), enfermedad de Crigler Najjar.

En cambio, una alteración de la excreción origina un aumento de la bilirrubina conjugada, o *ictericia obstructiva* o *colestásica*. Puede ser una obstrucción extrahepática (como la coledocolitiasis, o el cáncer de la cabeza del páncreas) o una obstrucción intrahepática como la cirrosis biliar primaria, colestasis por medicamentos, o el síndrome de Dubin Johnson.

Los niveles de bilirrubina no permiten hacer un diagnóstico diferencial de la obstrucción intra o extrahepática, pero mientras más elevado sea el valor de la bilirrubina, más probable es que la obstrucción sea extrahepática.

Valores normales:

Bilirrubina total	0,1 - 1 mg/dL
Bilirrubina conjugada	0 - 0,2 mg/dL

Transaminasas

Son enzimas que transfieren grupos amino de un aminoácido a un cetoácido. Las que se determinan comúnmente son la *transaminasa glutámico oxaloacética* o *aspartato amino transferasa* (GOT o AST) y la *transaminasa glutámico pirúvica* o *alanino amino transferasa* (GPT o ALT).

Son enzimas intracelulares, ubicadas en el citoplasma y/o en las mitocondrias. Se encuentran en muchos tejidos, principalmente en el hígado, músculo cardíaco y en el músculo estriado, en cantidades y proporciones diferentes.

En estados normales se encuentran en el plasma en bajas concentraciones, pero en el caso de necrosis celular o alteración de la membrana plasmática pasan a la sangre en grandes cantidades, dependiendo de la extensión y profundidad del daño.

Los niveles séricos más altos de estas enzimas se encuentran en las hepatitis virales, necrosis hepáticas por medicamentos y en infartos del miocardio; sin embargo, casi todas las afecciones hepáticas llevan consigo un alza de las transaminasas séricas.

La determinación de transaminasas séricas es muy útil para el diagnóstico precoz de hepatitis viral, en especial en casos de epidemia, para detectar casos de hepatitis anictérica. También es importante en el control de la evolución de la enfermedad hepática; así, la aparición de alzas en la actividad de transaminasas en el curso de una hepatitis indica una recrudescencia, y la mantención de los niveles por sobre lo normal sugiere cronicidad.

Los valores de GOT son marcadamente elevados en pacientes con necrosis hepáticas agudas (por ejemplo, hepatitis virales, medicamentosas o por productos químicos). En estas situaciones los valores de GOT y GPT se encuentran elevados incluso antes de que aparezcan los primeros signos de ictericia. En el caso de daño agudo y masivo los valores de estas enzima pueden elevarse hasta cien veces el valor normal. Pacientes con cirrosis hepática, colestasis intrahepática o ictericia poshepática habitualmente experimentan elevaciones más moderadas de GOT, dependiendo del grado de necrosis. En pacientes

con cirrosis hepática los valores de GOT son más elevados que los de GPT y el aumento de GOT es entre cuatro y cinco veces el valor normal.

En la célula hepática la GOT se encuentra en el citosol y en la mitocondria; en cambio, la GPT está sólo en el citosol.

La relación GOT/GPT, cuyo valor normal es 0,7, aumenta a medida que el daño se hace más profundo y crónico.

Valores normales:

GOT o AST	0 - 35 U/L
GPT o ALT	0 - 35 U/L

Fosfatasas alcalinas

Es el mejor marcador de enfermedad colestásica hepática. Son enzimas que catalizan la hidrólisis de ésteres fosfóricos a un pH alcalino. Son un grupo de isoenzimas que cumplen un papel importante en el transporte de azúcares y fosfatos. Existen en la mayoría de los órganos del cuerpo, incluidos hígado, riñón, intestino, huesos, placenta y leucocitos. En personas adultas las fosfatasas alcalinas circulantes provienen principalmente del hígado y de los huesos. En el hígado están en la superficie exterior del canalículo biliar.

En las enfermedades hepatobiliares se postula que la elevación de las fosfatasas alcalinas séricas se debe a un aumento en su síntesis en la membrana plasmática y a la regurgitación de la fosfatasas alcalinas de la membrana canicular, debido a la obstrucción biliar. Así, la elevación de los niveles de fosfatasas alcalinas séricas ocurre primariamente en alteraciones colestásicas extra o intrahepáticas. La magnitud de la elevación no permite distinguir entre las diferentes patologías obstructivas y las lesiones infiltrativas malignas. La presencia de una obstrucción del conducto biliar puede originar elevaciones de las fosfatasas alcalinas antes de observar elevaciones en la bilirrubina. En las ictericias colestásicas producidas por medicamentos (por ejemplo, clorpromazina) también se pueden observar elevaciones de estas enzimas.

Cifras de hasta tres veces el valor normal no son específicas y pueden ocurrir en diferentes enfermedades del hígado, pero a medida que la elevación es mayor, más probable es la existencia de una colestasis extrahepática.

Habitualmente la medición de fosfatasa alcalinas no es de gran ayuda para establecer el grado de función hepática. En pacientes con cirrosis hepática las concentraciones pueden ser variables y dependerán del grado de descompensación y de obstrucción.

Algunas enfermedades producen alzas exageradas de fosfatasa, como la obstrucción biliar parcial y las enfermedades infiltrativas, como la tuberculosis, los abscesos hepáticos y el cáncer.

En un estudio de pacientes con cáncer mamario, el 95% de las pacientes con metástasis hepática tenían fosfatasa alcalinas aumentadas, y las que tenían valores normales no presentaban metástasis hepática; sin embargo, algunos cánceres secretan sus propias fosfatasa entéricas. En pacientes con cáncer extrahepático, las fosfatasa alcalinas elevadas no implican necesariamente metástasis hepática o de hueso.

Las fosfatasa alcalinas además pueden también encontrarse elevadas en otras enfermedades, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, sarcoma osteogénico, cáncer osteoblástico con metástasis de hueso. También se encuentran elevadas ante determinadas situaciones fisiológicas, como en períodos de crecimiento en niños y embarazo.

Valores normales:

30 - 120 U/L

Gama glutamil transpeptidasa (GGT)

Esta enzima cataliza las transferencias de grupos gamaglutamidos, principalmente de glutatión a otros aminoácidos. Existe en muchos tejidos, como riñón, páncreas, intestino e hígado. Es una enzima ligada a membranas plasmáticas y fracción microsomal.

Los niveles séricos de gama glutamil transpeptidasa (GGT) cursan en forma paralela a los de las fosfatasa alcalinas en síndromes colestásicos. No están elevados en niños, mujeres embarazadas o enfermedades óseas. Así, su medición sirve como estimación de la elevación de la isoenzima hepática de la fosfatasa alcalina. Se dice que es más sensible que las fosfatasa en la detección de enfermedades hepatobiliares.

Como otras enzimas microsomales, es inducible por medicamentos, como fenitoína y fenobarbital, y alcohol, habiéndose utilizado en seguimiento de pacientes con tratamiento antialcohólico.

Es un indicador sensible de cirrosis y carcinoma hepático metastásico, alcanzando en este caso los valores más elevados.

Valores normales:

0 - 30 U/L

Lactato deshidrogenasa (LDH)

La enzima lactato deshidrogenasa cataliza la interconversión de lactato y piruvato en una gran cantidad de tejidos. Se encuentra presente en concentraciones importantes en el hígado, riñón, corazón, musculatura esquelética, eritrocitos y pulmones. Son un grupo de cinco isoenzimas, predominando la LDH₁ y la LDH₂ en el corazón, y la LDH₅ en el músculo esquelético y en el hígado. La vida media biológica de la LDH₅ es de unas diez horas, mientras que la LDH₁ se ha estimado entre 48 a más de cien horas. Después de un daño hepático provocado por un trauma físico, infección o una isquemia, se liberará LDH al torrente sanguíneo, provocando una elevación de estas enzimas especialmente a expensas de la LDH₄ y LDH₅. En casos de infarto agudo al miocardio también se observará un aumento de la LDH, principalmente de la LDH₁ y LDH₂.

Valores normales:

50 - 150 U/L

Proteínas plasmáticas; electroforesis de proteínas

El hígado sintetiza la mayoría de las proteínas plasmáticas, con excepción de las gama globulinas, que se sintetizan en el sistema retículo-endotelial.

La disminución de la capacidad funcional hepática conduce a un descenso de todas las proteínas plasmáticas, especialmente de la albúmina. Estas alteraciones no se reflejan inmediatamente, ya que la vida media de las proteínas es mayor que veinte días. No es útil como prueba en el daño hepático agudo.

En las enfermedades hepáticas crónicas, especialmente la cirrosis, se produce una disminución de la albúmina y una elevación de las globulinas (a expensas de las gama globulinas), y cuando se mide la

proteína total este efecto se compensa, dando niveles normales. Por esto, la determinación de las fracciones proteicas tienen más valor diagnóstico. El método ideal es la electroforesis de proteínas, que es de gran ayuda en la determinación de albúmina, junto con la de proteínas totales.

La albúmina contribuye en un gran porcentaje a la presión coloidal osmótica, y por lo tanto la hipoalbuminemia habitualmente se acompaña de ascitis y edemas. La albúmina puede estar disminuida en pacientes desnutridos, con mala absorción, hemorragias, quemaduras o nefrosis. Elevaciones en las concentraciones de albúmina se pueden observar en pacientes con deshidratación.

Por su parte, las globulinas tienen un papel fundamental en los mecanismos inmunológicos. El aumento de la gama globulinas es frecuente en las hepatopatías. En una cirrosis su elevación se debe al estímulo del aparato inmunológico por múltiples antígenos presentes, debido a la circulación colateral y la mala función de las células de Kupffer.

Las alteraciones de los proteinogramas en las hepatopatías pueden sintetizarse en la siguiente forma: en las hepatitis la proteinemia total se encuentra dentro de los límites normales, la albúmina es discretamente baja y la gama globulina algo aumentada. En las ictericias obstructivas hay alteraciones pequeñas que dependen de la duración del proceso, de los casos determinantes (por ejemplo, neoplasias) o de los procesos inflamatorios que pueden acompañarlas.

En la cirrosis la proteinemia total se encuentra dentro de los límites normales, con frecuencia la albúmina desciende y la gama globulina aumenta dos o tres veces. Presenta una característica muy típica en su heterogeneidad, consistente en la amplitud de su zona electroproteica, que se imbrica con las globulinas beta, lo que se denomina una banda ancha o fusión beta-gama.

Valores normales:

Albúmina	4 - 6 g/dL
Globulinas	2,3 - 3,5 g/dL
Proteínas totales	6 - 8 g/dL

Determinación del tiempo de protrombina

Entre las proteínas sintetizadas por el hígado están los factores de coagulación, incluido el fibrinógeno.

En la síntesis de algunos factores (II, VII, IX y X) se necesita además la vitamina K como cofactor.

La actividad de estos factores se mide mediante el tiempo de protrombina, o prueba de Quick, que consiste en medir el tiempo que demora en producirse la coagulación del suero en presencia de Ca^{++} y tromboplastina. El resultado se expresa en % del tiempo del suero normal.

No es específico de daño hepático, ya que se altera también por deficiencias congénitas de factores de coagulación, ingestión de medicamentos o hipovitaminosis K, producidas por malabsorción, como en el caso de las ictericias obstructivas.

Como los factores de coagulación son proteínas de vida media corta, su determinación tiene gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico de daño agudo.

Una protrombina que no se eleva tras la administración parenteral de vitamina K y permanece en valores inferiores a 50% implica un pobre pronóstico en enfermos con cirrosis u otras hepatopatías crónicas. Esta prueba es también determinante para efectuar una serie de procedimientos diagnósticos, tales como biopsias, laparoscopías, colangiografías, etcétera.

Valores normales:

80 - 100 %

Determinación de amonio

La desaminación de aminoácidos en el intestino y otros tejidos produce NH_4^+ , el cual es transformado en urea en el hígado.

El aumento de los niveles de amonio sanguíneo indicará una disminución de la síntesis de urea por daño hepático o por la existencia de cortocircuitos portosistémicos.

Dado que el amonio atraviesa la barrera hematoencefálica, su determinación es útil en el diagnóstico diferencial de la encefalopatía hepática. La encefalopatía aguda se presenta en pacientes con daño

hepático muy extenso, como en hepatitis virales fulminantes o hepatitis tóxicas, por ejemplo las producidas por el halotano. La encefalopatía crónica se presenta en aquellos pacientes con cirrosis hepática avanzada y se asocia a transgresiones de la dieta, hemorragias digestivas y manejo inadecuado de diuréticos.

Valores normales:

12 - 55 ug/dL

Patologías hepáticas más frecuentes

Hepatitis

El diagnóstico se hace en gran medida con la interpretación de las pruebas de laboratorio. Son importantes la bilirrubina, la fosfatasa alcalina, la gama glutamil transpeptidasa. El tiempo de protrombina en caso de daño agudo ayuda en el diagnóstico y pronóstico del paciente. La remisión de la enfermedad se controla con las transaminasas. En el período de ictericia aguda, la bilirrubina sérica corresponde en 75% a la directa en las primeros momentos. Más tarde predomina la bilirrubina indirecta. Las transaminasas GOT y GPT disminuyen rápidamente después de producida la ictericia y son normales después de dos a cinco semanas.

En la hepatitis viral aguda tipo B, el tiempo de protrombina es muy importante para seguir el curso de la enfermedad. Un valor mayor que 20 segundos indica el desarrollo de una insuficiencia hepática aguda. La hepatitis B se elimina completamente en unas 12 semanas en la mayoría de los pacientes, momento en que desaparece el HB_sAg y se desarrolla el anti-HB_s.

Cirrosis hepática (cirrosis nutricional-alcohólica)

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica de etiología diversa. El diagnóstico se realiza comprobando la disminución de la función hepática. Es muy importante la electroforesis de proteínas, en la que se observa habitualmente una disminución de las concentraciones de albúmina y la aparición de una banda ancha beta-gama globulina (fusión

beta-gama). Otros exámenes importantes son los niveles de transaminasas, los que se pueden encontrar medianamente elevados, principalmente la GOT (≤ 300 U). La GPT alcanza valores ≤ 200 U. Estas enzimas varían ampliamente y reflejan la progresión del proceso, especialmente en lo que tiene relación con la necrosis de las células del parénquima hepático. En la cirrosis hepática además se encuentran valores disminuidos de protrombina y ante la presencia de encefalopatía hepática se observan valores altos de amonemia. La bilirrubina suele estar aumentada.

*Obstrucción biliar (intrahepática o extrahepática)
ictericia obstructiva*

La magnitud y clasificación se precisan con la determinación de bilirrubina directa y total. Se puede controlar su evolución con las fosfatasas alcalinas y gama glutamil transpeptidasa y un probable daño hepático con las transaminasas.

Habitualmente, en las obstrucciones extrahepáticas las fosfatasas alcalinas se encuentran sobre dos a tres veces su valor normal, la GOT es ≤ 300 U. Los valores de GPT son ≤ 200 U y la bilirrubina directa se encuentra aumentada. Una situación similar existe en caso de una obstrucción aguda del conducto biliar, como consecuencia de un cálculo. Valores extremadamente elevados de fosfatasas alcalinas se pueden observar en colestasia intrahepática.

Bibliografía recomendada

- BACCELLS, A. (1984). *La clínica y el laboratorio*, 13 ed. Barcelona: Marín.
 WALLACH, J. (1992). *Interpretation of Diagnostic Tests*, 5 ed. Boston: Little, Brown.
 ZIMMERMAN, H. J. (1981). "Pruebas de función hepática", en T. SANDFORD, ed., *Diagnóstico clínico por el laboratorio*, 6 ed. Barcelona: Salvat.

Pruebas de función renal

INÉS RUIZ ÁLVAREZ

Introducción

Los riñones son órganos constituidos por un número considerable de unidades funcionales, llamadas *nefrones*, que constan de las siguientes estructuras: glomérulos, túbulo proximal y distal, y asa de Henle. En cada una de estas estructuras se realizan funciones que permiten la transformación de la sangre en orina. Así, en el glomérulo se produce una filtración que, en condiciones normales, hace pasar al túbulo proximal un líquido parecido al plasma, pero carente de proteínas. El paso sucesivo de ese filtrado a lo largo del túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal lo convierte en orina. La conversión a orina ocurre a través de una serie de procesos de secreción y reabsorción, que permiten la eliminación de sustancias no eliminadas por la filtración glomerular y la vuelta al plasma de sustancias necesarias para el organismo.

Mediante las funciones antes reseñadas, los riñones cumplen con la excreción de sustancias que, de acumularse en el organismo, pueden ser nocivas, y en parte con la mantención de la composición del medio externo. Si bien éstas son las funciones más conocidas de los riñones, es necesario recordar que también tienen una función endocrina, y que en caso de mal funcionamiento pueden verse todas afectadas.

Para que los riñones funcionen adecuadamente es necesario que tengan nefrones intactos y, además, que cuenten con un flujo sanguíneo que permita el normal funcionamiento de esas unidades.

Frente a la sospecha de alguna patología que altere la función renal, el médico puede solicitar:

- Exámenes que permitan visualizar la anatomía del riñón, la vasculatura que lo irriga y/o las vías urinarias.
- Pruebas funcionales directas.

- Mediciones de las concentraciones plasmáticas de sustancias que pueden verse afectadas frente a un mal funcionamiento.
- Examen de orina completo.

Exploración de las características anatómicas

La investigación de las condiciones anatómicas de los riñones, de las vías urinarias y de la vasculatura se puede realizar mediante radiografía simple o con empleo de medios de contraste, ecotomografías, tomografía axial computadorizada, resonancia magnética nuclear, endoscopías, cintigrafías.

La interpretación de los resultados obtenidos mediante la aplicación de alguno de estos métodos es realizada por el médico, y habitualmente no está directamente relacionada con el trabajo de los farmacéuticos en clínica.

Pruebas funcionales directas

Flujo plasmático renal efectivo

El flujo plasmático renal efectivo (FPRE) está constituido por la cantidad de plasma que llega al glomérulo, más aquella que irriga los túbulos. Por esto, para determinarlo se recurre a estudiar la excreción de sustancias que, al llegar al nefrón, filtran a través del glomérulo y simultáneamente son secretadas por los túbulos, sin sufrir proceso de reabsorción.

Para estimar esa excreción es necesario medir las concentraciones plasmática y urinaria de la sustancia y determinar el volumen de orina emitido en un cierto período de tiempo. Es decir, se determina la depuración o *clearance* de una sustancia, que corresponde al volumen de sangre que es depurado de la sustancia en un determinado período de tiempo, expresándose generalmente en ml/min y que corresponde a

$$\text{Clearance sustancia} = \frac{\text{Conc. urinaria} \times \text{vol. orina/tiempo}}{\text{Conc. plasmática}}$$

La medición del FPRE es poco frecuente en clínica; sin embargo, cuando se realiza se determina el clearance del ácido para-aminohipúrico y se consideran normales los siguientes valores:

En el hombre adulto = 654 +/- 163 ml/min

En la mujer adulta = 594 +/- 102 ml/min

Velocidad de filtración glomerular (VFG)

Para estimar la VFG se recurre al estudio de la depuración de sustancias que sólo sean eliminadas a través de filtración glomerular. Entre esas sustancias se encuentran la urea, la creatinina endógena y la inulina. Si bien la medición del clearance de inulina representa una prueba confiable para estimar la VFG, como la inulina es una sustancia que debe administrarse al paciente mediante infusión continua, manteniendo niveles estables en el plasma, se convierte en una prueba de mayor dificultad para realizarla.

Por otra parte, aunque la urea corresponde a una sustancia endógena, por lo que mantendría un nivel sanguíneo estable, la medición de su clearance para estimar la VFG no es muy adecuada. La VFG estimada por medio de la depuración de urea muestra una gran variabilidad, pues es afectada por el nivel sanguíneo de urea, la cantidad de proteínas contenidas en la dieta y la velocidad de flujo urinario.

La creatinina es una sustancia proveniente del metabolismo muscular y mantiene una concentración plasmática relativamente estable, que es casi totalmente eliminada por filtración glomerular. Sólo una pequeña cantidad de creatinina es excretada por secreción tubular.

De ahí que en clínica se recurra más frecuentemente a la estimación de la VFG mediante el clearance de creatinina endógena. Para realizar su determinación es necesario medir las concentraciones de creatinina en el plasma (creatininemia) y en la orina, y determinar el volumen de orina emitido en 24 horas. Los valores normales de VFG estimados por este método se expresan en ml/min, corregidos a una superficie corporal de 1,72 m² y corresponden a:

En el hombre adulto = 124 +/- 25,8 ml/min

En la mujer adulta = 19 +/- 12,8 ml/min

La medición de la VFG mediante la depuración de creatinina endógena es confiable; sin embargo, al interpretar sus resultados es necesario tener presente que:

1. En pacientes debilitados puede sobreestimar la VFG, porque, debido a la masa muscular disminuida, es menor la concentración plasmática de creatinina.
2. En deportistas puede subestimar la VFG, pues, debido a la mayor masa muscular, presentan creatininemias más altas que las habituales.
3. En individuos con VFG inferiores al 5-10% de lo normal, entrega valores superiores a los reales, pues comienza a tener importancia la cantidad de creatinina eliminada por secreción tubular.
4. Debido a creatininemias fisiológicamente distintas, la prueba es imprecisa y difícil de interpretar en lactantes y niños.

Existe una correlación entre la VFG y el grado de función renal del paciente, que también se refleja en las concentraciones plasmáticas de algunas sustancias que normalmente son eliminadas por vía renal, como nitrógeno ureico sanguíneo (NUS), creatinina y algunos medicamentos. De ahí que sea una prueba que se realiza con cierta frecuencia en clínica.

Cuando no es posible medir directamente el clearance de creatinina, se puede estimar a través de las creatininemias empleando, por ejemplo, la siguiente relación:

$$\text{Clearance creatinina} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg.}}{72 \times \text{creatininemia}}$$

Esa sería la aproximación para el clearance en un paciente hombre adulto, expresado en ml/min. En caso de sexo femenino, el resultado debe multiplicarse por 0,80. Para aplicar esta ecuación es necesario que el paciente presente una VFG relativamente estable.

Pruebas funcionales tubulares

Normalmente, en los túbulos ocurren los procesos de secreción y reabsorción de sustancias y agua. La glucosa es una sustancia que una vez filtrada en nivel del glomérulo es reabsorbida en los túbulos

proximales, proceso que puede saturarse. Frente a glicemias normales (inferiores a 180 mg/dl) y función tubular adecuada, toda la glucosa filtrada es reabsorbida, y, por consiguiente, no aparece en la orina. Frente a glicemias elevadas (superiores a 180 mg/dl) y función tubular normal, parte de la glucosa no se reabsorbe y aparece en la orina, situación que se presenta en individuos con diabetes mellitus. Por otra parte, si frente a glicemias normales aparece glucosuria, es preciso pensar en una alteración del funcionamiento del túbulo proximal.

Por otra parte, los túbulos distales tienen la capacidad de diluir o concentrar la orina, dependiendo de la ingestión de líquido y de las necesidades del organismo. Este trabajo se refleja en la densidad específica y en la osmolalidad urinarias. Frente a un funcionamiento normal de los túbulos, la densidad específica puede variar entre 1,003 y 1,030, y la osmolalidad entre 500 y 1.200 mosmol/l. Si la función tubular se evalúa mediante la variación en la densidad de la orina frente a la restricción de líquidos durante 14 a 16 horas, la densidad será igual o superior a 1,025, si es normal; será inferior a 1,020, si la función está alterada, y si la disfunción es grave se acercará a 1,010. Esta prueba deja de ser confiable en pacientes que están sometidos a dietas pobres en proteínas y cloruro de sodio, y cuando presentan una enfermedad hepática crónica.

Para evaluar la función de los túbulos distales midiendo su capacidad para modificar la osmolalidad urinaria, es necesario someter al paciente a una dieta rica en proteínas y seca, sin recibir líquidos la noche anterior a su realización. Al medir la osmolalidad en la mañana siguiente, ésta es superior a 800 mosmol/kg si la función es normal; es de 400-600 mosmol/kg si existe una alteración moderada, y es inferior a 400 mosmol/kg si la disfunción es grave.

Medición de concentraciones plasmáticas

Como ya se ha mencionado, la función renal es muy importante para la eliminación de sustancias que, de acumularse, pueden ser dañinas para el organismo. En caso de existir un empobrecimiento de la capacidad renal de eliminar esas sustancias, ellas permanecen más tiempo en el organismo y sus concentraciones sanguíneas son más altas. Entre las sustancias que deben eliminarse por vía renal están la creatinina, la

urea y el ácido úrico; de tal manera, la cuantificación de ellas en el plasma sirve para establecer la funcionalidad renal.

Ya se ha dicho que la concentración de creatinina en el plasma está relacionada con la capacidad de filtración glomerular, y su acumulación en el plasma indica insuficiencia renal. Su medición puede guiar en la estimación del porcentaje de funcionalidad; así, si: a) es inferior a 1,3 mg/dl, existe más de 50% de la funcionalidad; b) está entre 1,3 y 2,5 mg/dl, la funcionalidad es de 25 a 50% de lo normal; c) está entre 2,5 y 10 mg/dl, sólo existe entre 10 y 25% de la función normal, y d) es superior a 10 mg/dl, sólo existe 10% de la función renal normal.

La medición de la urea plasmática (uremia) o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) también permite estimar si existe una insuficiencia renal. Sin embargo, hay que tener presente que el NUS puede elevarse en condiciones patológicas no renales, tales como:

1. Deshidratación, en cuyo caso la corrección del volumen plasmático hace descender los valores del NUS.
2. Hemorragia digestiva alta, que al cesar produce normalización del NUS.

El NUS también puede encontrarse elevado después de la ingestión de alimentos ricos en proteínas. Pero si en un individuo no están presentes las condiciones antes señaladas y el valor del NUS está elevado, debe sospecharse una patología renal. Los valores normales para el NUS son entre 10-20 mg/dl.

El ácido úrico es otro catabolito de excreción renal, y sus concentraciones sanguíneas (uricemias) persistentemente altas, en ausencia de gota, también pueden indicar disfunción renal.

Por otra parte, en todo paciente en que se investiga su función renal también es necesario medir las concentraciones de otros elementos o sustancias, tanto en el plasma como en la orina. Así, siempre es necesario medir las concentraciones plasmáticas y urinarias de electrolitos (sodio, potasio, cloro y anhídrido carbónico) y en algunos casos fosfatemia, calcemia, magnesemia, entre otros.

Examen de orina

Como la orina representa el final del trabajo renal, su análisis también puede entregar valiosa información sobre la funcionalidad renal. Una orina normal tiene densidad y pH dependientes de la ingestión de líquidos y sustancias ácidas, respectivamente. Además, carece de proteínas, sales biliares y, en ausencia de diabetes mellitus, de glucosa. La calidad y cantidad de proteínas presentes en la orina tienen valor diagnóstico y permiten diferenciar entre proteinurias de tipo glomerular y tubular.

En condiciones normales, el sedimento urinario, obtenido por centrifugación de la orina, carece de elementos sanguíneos, bacterias y cilindros. La presencia de alguno de estos elementos en la orina sirve para la investigación de daño en alguna de las estructuras de los nefrones o de infección en el tracto urinario. El estudio del tipo de cilindros presentes en la orina, además de advertir de la presencia de un problema renal, sirve para hacer diagnóstico diferencial.

Bibliografía recomendada

- BALLCELLS, A. (1989). *La clínica y el laboratorio*, 15 ed. Barcelona: Salvat, pp. 45-49.
- BRENNER, B. M., T. H. HOSTETTER y S. C. HEBERT (1991). "Disturbances of Renal Function", en J. D. WILSON y otros, eds., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12 ed. N. York: McGraw-Hill, pp. 1.138-1.144.
- ROBINSON, D. C. y M. MILLARES (1988). "Renal Diseases", en E. T. HERFINDAL, D. C. GOURLEY y L. LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 207-228.
- SHAW, S. T. G. y E. S. BENSON (1981). "Función renal y su valoración", en TODD-SANFORD, ed., *Diagnóstico clínico por el laboratorio*, 6 ed. Barcelona: Salvat, pp. 85-100.
- WALLACH, J. (1992). *Interpretation of Diagnostic Tests*, 5 ed. Boston: Little, Brown.

Interpretación del hemograma: serie roja

ELIZABETH PINILLA ROA

Introducción

Un gran número de diferentes fluidos biológicos de pacientes son diariamente analizados mediante pruebas bioquímicas, químicas y físicas, en busca de resultados que van a apoyar un diagnóstico, o bien pueden ser útiles para confirmar el cumplimiento de los tratamientos, monitorizar la eficacia de los medicamentos prescritos, detectar la aparición de efectos tóxicos y, en ciertos casos, ayudar a determinar cuál fármaco elegir en ciertas patologías infecciosas, por ejemplo.

El quehacer del químico-farmacéutico en la última década está fuertemente ligado con la clínica; por ello, requiere interpretar los tests de laboratorio a los cuales son sometidos los pacientes, especialmente si un alto número de medicamentos puede alterar algunas funciones fisiológicas del organismo, lo que puede reflejarse en el resultado de las pruebas de laboratorio, o bien, ciertos fármacos y sus metabolitos pueden interferir con algunos métodos o técnicas *in vitro*. El químico-farmacéutico, por lo tanto, puede colaborar con el equipo de salud en las acciones emprendidas en pro del paciente, con el conocimiento de estos importantes efectos de los medicamentos.

A continuación se detallarán los aspectos más relevantes de la interpretación del hemograma en lo concerniente a la serie roja, partiendo con algunos detalles acerca de los componentes principales de esta serie.

Glóbulos rojos: función, producción

Las células sanguíneas denominadas eritrocitos o glóbulos rojos tienen como función principal el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos. Esta función pueden cumplirla gracias a la presencia

de la hemoglobina, la que tiene la capacidad de ligar el oxígeno y transportarlo hacia los tejidos por medio del torrente circulatorio.

Los glóbulos rojos normales son discos bicóncavos de un diámetro aproximado de 8 micras y un espesor de 2 micras, el que es menor en el centro. El volumen medio de los glóbulos rojos es de 83 micras cúbicas. Los eritrocitos presentan una gran capacidad de deformación; por lo tanto, su forma puede cambiar cuando atraviesan las paredes de los capilares.

Génesis de los glóbulos rojos

Los sitios de producción de los glóbulos rojos pueden variar, dependiendo de la edad del individuo. Así, en las primeras semanas embrionarias los glóbulos rojos se producen en el saco vitelino. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos asumen la producción en el segundo trimestre del embarazo. Al final del embarazo y a partir del nacimiento, la producción de glóbulos rojos se desarrolla en la médula ósea.

Hasta los cinco años de edad, la médula ósea de todos los huesos produce glóbulos rojos. A partir de los 20 años, la médula de los huesos largos ya no produce eritrocitos, los que se producen en la médula de los huesos membranosos como las vértebras, esternón, costillas y huesos ilíacos.

En la médula ósea existe una población de células denominadas células madre pluripotenciales, de las cuales se puede formar cualquier tipo de célula sanguínea. El número de estas células disminuye con la edad, pero se reproducen durante toda la vida de la persona. También existe otra población, denominada células madre unipotenciales, que es capaz de formar un tipo particular de célula, ya sea los eritrocitos o los leucocitos.

En la línea de producción de los glóbulos rojos, a partir de la célula madre unipotencial se origina el proeritroblasto, la primera célula que se puede reconocer como perteneciente a la serie de los eritrocitos. Esta célula se divide varias veces y puede originar entre 8 y 16 eritrocitos maduros. Posteriormente se obtienen los eritroblastos basófilos, con bajo contenido de hemoglobina. De aquí se originan los eritroblastos policromáticos, con una cantidad mayor de hemoglobina. En virtud de una nueva división y por la formación de grandes cantidades de hemoglobina, se obtienen los eritroblastos ortocromáticos, los que poseen una coloración roja. Posteriormente, el citoplasma de

estas células se llena con hemoglobina hasta una concentración de 34%, el núcleo se condensa y la célula es expulsada. Esta célula, que se denomina reticulocito, posee una cantidad pequeña de material basófilo constituido por residuos del aparato de Golgi, mitocondrias y algunos organelos citoplasmáticos. El material basófilo desaparece en uno o dos días y estamos frente a un eritrocito maduro. La concentración de reticulocitos en la sangre es poco menor de 1%. Los glóbulos rojos producidos duran en la circulación aproximadamente 120 días, luego de los cuales son destruidos por el sistema reticuloendotelial.

Entre los factores que regulan la producción de eritrocitos están las situaciones siguientes.

1. **Anemia.** Cuando existe esta patología a consecuencia de hemorragias o cualquier otra causa, se disminuye la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos y la médula ósea reacciona produciendo grandes cantidades de glóbulos rojos.
2. **Grandes alturas.** Aquí la cantidad de oxígeno en el aire está disminuida, por lo tanto el transporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente y los glóbulos rojos se producen rápidamente, aumentando su número.
3. **Patologías.** La insuficiencia cardíaca prolongada y algunas enfermedades pulmonares pueden originar que disminuya el volumen de sangre que pasa por los vasos periféricos, o bien que se dificulte la absorción de oxígeno por la sangre cuando atraviesa los pulmones. Esto origina situaciones de hipoxia que aumentan la producción de glóbulos rojos, pudiendo llegar a aumentar el hematocrito y el volumen total de sangre.

La producción de glóbulos rojos se encuentra estimulada por la hormona denominada eritropoyetina, en cuya ausencia las situaciones de hipoxia no estimulan la producción de eritrocitos. Esta hormona se forma principalmente en el riñón y en menor cantidad en el hígado. La eritropoyetina tiene por acción principal la estimulación de la producción de proeritroblastos a partir de las células eritropoyéticas madres en la médula ósea. La producción de eritropoyetina se inicia principalmente en situaciones de hipoxia, estimulando la producción de eritrocitos en cantidad suficiente para mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos. Una vez que completa la cantidad de células para el transporte de oxígeno, la producción de eritropoyetina se detiene. En ausencia de eritropoyetina, la médula ósea produce muy pocos glóbulos

rojos, y frente a un exceso de esta hormona la producción de glóbulos rojos puede llegar hasta 10 veces o más del valor normal.

Cuando la médula ósea produce glóbulos rojos con rapidez se liberan células a la sangre en sus formas inmaduras; por lo tanto el porcentaje de reticulocitos puede elevarse llegando a representar entre 30 y 50% del número total de eritrocitos. Con una elevación mayor de la velocidad de producción, aparece en la sangre circulante un alto número de eritroblastos.

Hemograma

El hemograma normal refleja la normalidad fisiológica o anatómica de los centros hematopoyéticos y el equilibrio que existe entre la producción y la destrucción de las células sanguíneas. Cualquier alteración refleja cambios, ya sea fisiológicos o patológicos.

Recuento de glóbulos rojos

Se realiza mediante el conteo de los glóbulos rojos en el microscopio.

Valores normales:

Varón adulto	4,6 a 6,2 millones/mm ³
Mujer adulta	4,2 a 5,4 millones/mm ³
Recién nacido	4,1 a 6,1 millones/mm ³

Hemoglobina

Se mide mediante una reacción fotocolorimétrica en la que la hemoglobina se transforma en cianometahemoglobina. La tasa de hemoglobina refleja la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La mayor parte de las patologías que afectan al recuento de glóbulos rojos y el hematocrito también afectan a la cantidad de hemoglobina.

Valores normales:

Varón adulto	14 a 18 gr%
Mujer adulta	12 a 16 gr%
Recién nacidos	17 a 19 gr%

Lactantes (30 a 90 días)	12 a 14 gr%
Niños (3 meses a 10 años)	11 a 13 gr%
Niños (10 a 15 años)	13 gr%
Embarazada	11 gr%

Hematocrito

Es el volumen que ocupan los elementos corpusculares, especialmente los eritrocitos, con relación al volumen total de sangre que los contiene. Se expresa como porcentaje.

Valores normales:

Varón adulto	42 a 52%
Mujer adulta	37 a 47%
Niños (3 meses a 10 años)	37%
Niños (10 a 15 años)	39%

Indices de glóbulos rojos

Reflejan las características morfológicas de los glóbulos rojos. Se destacan los cinco siguientes:

1. **Volumen corpuscular medio (VCM).** Se refiere al volumen promedio de los eritrocitos y se calcula según la fórmula

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hematocrito}}{\text{N}^{\circ} \text{ de eritrocitos/mm}^3} = \text{Micrones cúbicos.}$$

Este volumen permite saber si el promedio de los eritrocitos es normo, micro o macrocítico.

Valores normales :	82 a 94 μ^3
Microcíticos :	< 82 μ^3
Macrocíticos :	> 94 μ^3

2. **Hemoglobina corpuscular media (HCM).** Se define como el promedio de la hemoglobina que contiene cada glóbulo rojo.

$$HCM = \frac{\text{Hemoglobina (g/dl)}}{\text{Nº de eritrocitos/mm}^3} = \text{Picogramos.}$$

Valores normales : 27 a 31 pg

3. **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).** Corresponde a la concentración promedio de hemoglobina por unidad de volumen de glóbulo rojo. Se calcula a partir del valor del hematocrito y la concentración de la hemoglobina.

$$CHCM = \frac{\text{Hemoglobina g/dl}}{\text{Hematocrito}} = \text{d/dl de eritrocitos.}$$

Valores normales : 32 a 36 g%

4. **Índice de reticulocitos.** Los reticulocitos son los eritrocitos que son lanzados a la circulación. Este índice da cuenta de la capacidad de la médula ósea para formar nuevos elementos de la serie roja. El valor normal es de 0,5 a 1,5%. Valores superiores traducen la respuesta de la médula ósea frente a la destrucción: hemólisis o pérdida, sangramientos exagerados, o la ocupación de la médula por células y tejido extraño. También la terapéutica con hierro, vitamina B₁₂, y ácido fólico produce un aumento en este índice.
5. **Observación del frotis.** Permite identificar las modificaciones morfológicas del glóbulo rojo, que se traducen en alteraciones del volumen (anisocitosis), del color (anisocromía) y de la forma (poiquilocitosis).

Bibliografía recomendada

- ETCHEVERRY, R. (1986). *Interpretación del hemograma*. Santiago de Chile: Mediterráneo.
- GUYTON, A. (1989). "Eritrocitos, anemia y policitemia", en A. GUYTON, ed., *Tratado de fisiología médica*. México: Interamericana, pp. 42-50.
- ROSENBERG, J. e I. KAMPA (1986). "Utilization of Clinical Laboratory Data", en T. BROWN y M. SMITH, eds., *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*, 2 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 279-287.
- WALLACH, J. (1992). "Normal Blood Levels; Reference Values", en J. WALLACH, ed., *Interpretation of Diagnostic Tests; a Synopsis of Laboratory Medicine*, 5 ed. Boston: Little, Brown, pp. 3-27.

Interpretación del hemograma: serie blanca

MARCELA PEZZANI VALENZUELA

Introducción

Los exámenes de laboratorio constituyen para el médico y para todos los profesionales de la salud una ayuda importante en la detección, diagnóstico y manejo de las enfermedades. También son de utilidad en la evaluación de la efectividad y seguridad de un tratamiento farmacológico.

Actualmente se dispone de una gran variedad de exámenes de laboratorio, que pueden ser sencillos o complejos y de distinta naturaleza: química, bioquímica, microbiológica, radiográfica, inmunológica, etcétera. Sin embargo, en la práctica clínica general, se prefiere en primer lugar emplear, como referencia, análisis de laboratorio que sean rápidos, sencillos y a la vez precisos y específicos. Los estudios más complejos y de mayor costo se restringen a cuando se desea obtener información más detallada de un sistema, cuando es necesario establecer un diagnóstico diferencial o cuando la condición del paciente lo requiera.

El químico-farmacéutico, como profesional de la salud, debe poseer los conocimientos suficientes que le permitan interpretar los resultados de los análisis clínicos, conocer las distintas técnicas empleadas, las posibles interacciones entre los medicamentos y las pruebas y todos aquellos factores presentes en el paciente que puedan alterar un resultado. Así, el profesional podrá realizar un seguimiento adecuado de las terapias, evaluar la efectividad de ellas y educar y orientar al público en general sobre su verdadera utilidad.

Sin duda que entre los exámenes de primera elección el hemograma es ampliamente solicitado, por ser relativamente fácil de realizar y de bajo costo, lo que unido al gran avance que se ha observado en el campo de la hematología clínica hace de él una prueba de carácter general. A pesar de tener un valor diagnóstico relativo, su

correcta interpretación en función de los hallazgos clínicos lo transforma en una herramienta útil en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades.

Alteraciones en la serie blanca se observan en enfermedades hematológicas, infecciosas, inflamatorias y en las neoplasias. En este capítulo se dará mayor atención a las variaciones de la serie blanca en procesos infecciosos, por ser ésta un área donde el químico-farmacéutico frecuentemente debe resolver problemas.

Serie blanca

En general, los glóbulos blancos se dividen en dos grandes grupos. El primero está relacionado directamente con la respuesta inmunológica de linfocitos y células plasmáticas, cuya función es reconocer y responder al antígeno extraño con la producción de anticuerpos (inmunidad humoral mediada por los linfocitos B) o por un efecto citotóxico (inmunidad celular mediada por los linfocitos T). El segundo grupo lo constituyen los monocitos, los macrófagos y los granulocitos, estos últimos también llamados leucocitos polimorfonucleares.

Se acepta que los granulocitos se derivan de una célula primitiva indiferenciada, conocida como *stem cell pluripotential*, que prolifera, se divide, diferencia y madura en etapas sucesivas en compartimentos contiguos: proliferativo, madurativo y de almacenamiento.

Morfológicamente existen tres tipos de granulocitos, que según las características de tinción con colorantes son los *neutrófilos*, los *basófilos* y los *eosinófilos*. Estas células permanecen de cuatro a cinco días en cada uno de los compartimentos antes de pasar a la sangre, donde circulan seis horas, para luego llegar a los tejidos, conforme a los requerimientos del organismo, donde pueden sobrevivir otros cuatro o cinco días, completando un ciclo vital de dos a tres semanas.

Los neutrófilos, junto con los monocitos, son los encargados de la fagocitosis. Los neutrófilos circulantes se agrupan, conforme al esquema de Arneht, en neutrófilos segmentados y neutrófilos baciliformes (en banda o cayado), que corresponden a formas inmaduras.

La función principal de los eosinófilos, a pesar de poseer éstos cierta capacidad fagocítica, se relaciona con los mecanismos de hipersensibilidad y de captura de complejos antígeno-anticuerpo. Los basófilos, menos numerosos que el resto de los granulocitos, están involucrados en las reacciones alérgicas con participación de la IgE. Los

monocitos permanecen poco tiempo en la circulación y pasan a los tejidos, donde se convierten en macrófagos tisulares, formando así la primera línea defensiva del organismo.

Los linfocitos son producidos por el sistema histolinfocitario (antes conocido como retículo endotelial del bazo) ganglios y otras formaciones linfáticas, como las amígdalas, las placas de Payer e incluso en la propia médula ósea, por lo menos en el período fetal y en el recién nacido.

Análisis de la serie blanca

El análisis de la serie blanca incluye dos etapas: el recuento de leucocitos y el análisis del frotis o extendido, que proporciona la fórmula leucocitaria diferencial, la cual se expresa normalmente como porcentaje con respecto al total de glóbulos blancos presentes en el recuento. Por este motivo, frente a alteraciones importantes en el número de leucocitos, es necesario conocer no sólo la fórmula porcentual, sino también los valores absolutos de cada uno, para evitar así falsas interpretaciones. El número absoluto se calcula multiplicando su porcentaje en la fórmula leucocitaria por el número de leucocitos/mm³. Por ejemplo: eosinófilos 4%, leucocitos 7.000/mm³. El número absoluto de eosinófilos es 280/mm³, valor que se considera normal.

En reposo, en un adulto normal, el recuento de leucocitos fluctúa entre 5.000 y 7.000 células por mm³. La fórmula leucocitaria normal para un adulto se encuentra en la tabla 1.

Se emplean muchos términos para describir las alteraciones del recuento leucocitario. Se habla de *leucocitosis* o de *leucopenia*, cuando se observa un aumento o una disminución, respectivamente, en el número total de leucocitos. Generalmente se considera leucocitosis a cifras superiores a 10.000 células/mm³ y leucopenia, a cifras inferiores a 5.000 células/mm³. La ausencia de granulocitos en la sangre se denomina *agranulocitosis*. Términos como *neutrofilia* y *neutropenia*, *linfocitosis* y *linfopenia*, *monocitosis* y *monocitopenia*, *eosinofilia* y *eosinopenia*, se emplean para indicar aumento o disminución en el recuento absoluto de las células respectivas.

Tabla 1

Fórmula leucocitaria normal en adultos

TIPO DE CÉLULA	% RELATIVO	VALORES ABSOLUTOS Nº de células/mm ³
Neutrófilos segmentados	55 - 65	3.000 - 5.000
Neutrófilos baciliformes *	3 - 5	150 - 400
Eosinófilos	0,5 - 4	20 - 350
Basófilos	0,5	10 - 60
Monocitos	4 - 8	100 - 500
Linfocitos	25 - 35	1.500 - 4.000
Mielocitos	0	0
Juveniles	0	0

Factores que alteran el cuadro leucocitario normal

El recuento total y la fórmula leucocitaria muestran variaciones de acuerdo con la edad, la actividad física, el embarazo y el estrés.

En la infancia y hasta la adolescencia, la proporción de linfocitos y neutrófilos es diferente que en el adulto. A medida que aumenta la edad, el número de linfocitos disminuye, incrementándose proporcionalmente el número de neutrófilos. En el recién nacido se observa un promedio de 15.000 leucocitos/mm³, cifra que disminuye en las dos primeras semanas de vida a valores que fluctúan entre 8.000 y 10.000 células /mm³, persistiendo con pequeñas variaciones hasta la pubertad o adolescencia.

En las mujeres mayores de 50 años, especialmente posmenopáusicas, el recuento total de leucocitos es menor en comparación con los valores encontrados en hombres de la misma edad.

Durante el embarazo, el recuento de neutrófilos se eleva proporcionalmente al recuento total, mientras que el número de linfocitos se mantiene relativamente constante. Las cifras vuelven a valores normales aproximadamente al séptimo día del puerperio.

También se han registrado variaciones rítmicas durante el ciclo menstrual y el ciclo diurno, con valores mínimos por la mañana en reposo, y un máximo entre las 12 y las 15 horas.

La actividad física moderada puede aumentar ligeramente el recuento total de glóbulos blancos, mientras que el ejercicio intenso, tal como una carrera, puede originar un aumento en el recuento de neutrófilos hasta un 80 ó 90%. El aumento rápido de ellos y la ausencia de formas inmaduras sugiere una redistribución por demarginación o vaciamiento de la reserva medular. Lo mismo ocurre en el parto y en las crisis convulsivas.

Alteraciones de la serie blanca

Leucocitosis

Las leucocitosis pueden ser originadas por distintos mecanismos, como la demarginación o la liberación desde las reserva de la médula (neutrófilos), en respuesta al estrés, por un proceso infeccioso o después de la administración de corticoides.

A pesar de que el mecanismo que regula la producción de leucocitos y que permite mantener cifras constantes no se conoce en su totalidad, se sabe que factores tales como las interleukinas y los factores estimulantes de colonias están involucrados en esta regulación.

En el adulto, la mayoría de las leucocitosis son a expensas de los neutrófilos. Entre las causas más importantes de esta alteración se encuentran el ejercicio; el estrés; las infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y algunas virales; desórdenes metabólicos, como la cetoacidosis; la falla renal aguda; la eclamsia; las inflamaciones; las quemaduras; la necrosis tisular (infarto pulmonar o al miocardio); las enfermedades mieloproliferativas; las hemorragias agudas; la administración de medicamentos,* tales como epinefrina, litio y corticoides; las intoxicaciones (plomo), y la fatiga intensa.

En la mayoría de las infecciones bacterianas se observa leucocitosis, neutrofilia, linfopenia y desviación a la izquierda. Esto último corresponde a un aumento de las formas inmaduras de los neutrófilos (baciliformes) con cifras superiores al 4%. Los mielocitos y juveniles, que también son formas inmaduras, rara vez pasan a la sangre. También suele observarse una eosinopenia, excepto en aquellas infecciones con exantemas, inmunoalérgicas como la escarlatina o

cuando preexiste una eosinofilia producto de una parasitosis intestinal, como en algunos casos de fiebre tifoidea en niños parasitados.

En la etapa de remisión de la infección desaparece la desviación a la izquierda (disminuyen los baciliformes y aumentan los segmentados), reaparecen los eosinófilos, aumentan los linfocitos y a veces también los monocitos. En la convalecencia se puede observar una eosinofilia leve, linfocitosis con monocitosis y tendencia a la leucopenia. Todas éstas se consideran variaciones de buen pronóstico.

La eosinofilia es característica de procesos alérgicos, tales como el asma bronquial, la rinitis alérgica, ciertas alergias a medicamentos como la penicilina, la estreptomina, la eritromicina, la neomicina, la heparina, y en alergias cutáneas. También cursan con eosinofilia las parasitosis, específicamente las helmintiasis. Las eosinofilias intensas (>20%) se presentan en la triquinosis y el síndrome de larva *Migrans* visceral, mientras que aquellas infecciones circunscritas al tracto gastrointestinal se presentan con eosinofilias leves (5-10%) o moderadas (10-20%). En protozoosis como la amebiasis y la giardiasis, el recuento de eosinófilos es normal. Infecciones como la escarlatina, el sarampión, la varicela, la meningitis tuberculosa, la lepra y la infección por herpes zoster, presentan eosinofilia acompañada de leucocitosis y desviación a la izquierda.

Las causas más comunes de basofilia son las enfermedades mieloproliferativas, como la mieloesclerosis y la leucemia mieloide crónica. También aparece, junto con eosinofilia, en las etapas iniciales de los procesos alérgicos.

Las leucocitosis debidas a un aumento del número de linfocitos se observan en la leucemia linfática y en ciertas enfermedades como la mononucleosis, la hepatitis, la tuberculosis, la brucelosis, la sífilis, el coqueluche o tos ferina. Los aumentos moderados se presentan en la tirotoxicosis y en la enfermedad de Adison. En estas patologías, las variaciones del cuadro leucocitario son un apoyo importante en su diagnóstico, especialmente en la infancia. En esta etapa, las leucocitosis por infección se deben principalmente a una linfocitosis y no a una neutrofilia, como en el adulto.

Las linfocitosis acompañadas de leucopenias son características en infecciones como la fiebre tifoidea, el paratífus y la gripe, mientras que una amplia gama de cuadros virales, como la influenza y la rubeola, cursan con linfocitosis y cifras normales de leucocitos o con una leucocitosis moderada.

Varios procesos infecciosos, como la tuberculosis, la endocarditis bacteriana, la brucelosis, la malaria, el sarampión, la rubeola, el paludismo y la enfermedad de Chagas cursan con monocitosis. Esto mismo se observa en las leucemias y en el síndrome mieloproliferativo.

En las leucemias y en los linfomas se observan grandes variaciones del cuadro leucocitario. Generalmente, las leucemias agudas cursan con neutropenias y con un recuento leucocitario normal, disminuido o aumentado, alcanzando cifras que pueden fluctuar entre 100.000 y 500.000 células/mm³, con predominio de formas inmaduras. En la leucemia mieloide crónica, la presencia de leucocitosis, neutrofilia, desviación a la izquierda, eosinofilia y basofilia, suele preceder a una agudización de la enfermedad.

Leucopenias

La neutropenia es la causa más frecuente de leucopenia. Se asocia a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, principalmente cuando va unido a una agranulocitosis de varios días de duración.

Los mecanismos asociados a la neutropenia son variados: una producción reducida o inefectiva, un aumento de la marginación o una utilización acelerada.

Las neutropenias son características en infecciones como la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la brucelosis, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis viral, la malaria; en desórdenes hematológicos (anemia aplásica, leucemia, neutropenia idiopática crónica), y en deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico. También pueden ser inducidas por un gran número de fármacos: agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, busulfan, clorambucil, ciclofosfamida); antimetabolitos (metrotexato, 5-fluocitosina); antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas); fenotiazinas; diuréticos; antiinflamatorios, y los inhibidores de la enzima convertidora. La mayoría de estas neutropenias inducidas por medicamentos se deben, principalmente, a un efecto idiosincrático.

Las eosinopenias y las basopenias se observan en la fase aguda de la mayoría de las infecciones bacterianas que cursan con leucocitosis neutrófila; en las infecciones leucopénicas; como resultado del estrés; como respuesta a la administración de hormonas suprarrenales, de insulina, de adrenalina, y en enfermedades endocrinas, como el Cushing.

La monocitopenia se presenta en infecciones agudas; también como producto del estrés y después de la administración de glucocorticoides; en la anemia plástica, y en la leucemia mieloide aguda.

Finalmente, es muy importante considerar que no existe salvo excepciones, un cuadro leucocitario específico para cada infección, y las alteraciones de la fórmula leucocitaria deben ser interpretadas sobre la base del cuadro clínico del paciente. Generalmente, más que asegurar una etiología, permiten excluir otras, limitando así las probabilidades etiológicas.

Bibliografía recomendada

- DALE, D. C. (1988). "Leukocytosis, Leukopenia and Eosinophilia", en E. HERFINDAL, D. R. GOURLEY y E. LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 359-362.
- ETCHEVERRY, R. (1986). *Interpretación del hemograma*. Santiago de Chile: Mediterráneo.
- RÍOS, E. (1986). "Hemograma en las infecciones" (partes 1a. y 2a.), *Rev. Chil. Pediatr.* 57(3):283-291.
- WALLACH, J. M. D. (1992). *Interpretation of Diagnostic Tests; a Synopsis of Laboratory Medicine*, 5 ed., Boston: Little, Brown.

Manejo de medicamentos en el paciente anémico

ELIZABETH PINILLA ROA

Introducción

Se habla de anemia cuando existe una reducción en la masa de eritrocitos en la sangre o una reducción en la concentración de hemoglobina en la sangre periférica por debajo de los límites normales para la edad y el sexo del paciente.

La gran mayoría de las anemias se acompañan de una disminución en el número de glóbulos rojos por milímetro cúbico, pero éste no es un buen índice de su cuantía, ya que el contenido de hemoglobina de cada glóbulo rojo puede variar. Lo que importa es la concentración de hemoglobina en relación con la unidad de volumen sanguíneo. La cantidad de hemoglobina en la sangre es de vital relevancia, ya que se requiere para el transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Una cantidad menor de hemoglobina circulante determina que la capacidad de transporte de oxígeno disminuya, y por consiguiente existe un funcionamiento deficiente de órganos tales como el corazón, cerebro y músculo, todo lo cual lleva a las manifestaciones clínicas de la anemia.

Los síntomas que se relacionan con una deficiencia de oxígeno se manifiestan principalmente en el sistema nervioso y cardiovascular. Ellos incluyen desmayos, intranquilidad, vértigo, fatiga, falta de concentración, alteraciones de la respiración -particularmente durante el ejercicio-, irritabilidad, dolor de cabeza, palpitaciones y angina. La gravedad de los síntomas y signos clínicos va a estar determinada por el grado de anemia y la capacidad de regulación de los mecanismos compensatorios de la homeostasia.

En un paciente anémico se requiere evaluar los siguientes aspectos:

1. Examen físico: inspección de piel, mucosas, uñas de la mano. Buscar sangramientos rectales y en el área perianal; examinar la zona pélvica,

lo que puede revelar hepatomegalia, esplenomegalia o algún nódulo linfático abultado.

2. Historia del paciente: para conocer sus hábitos alimentarios, historia de consumo de medicamentos, historia familiar; esto último es particularmente útil en la identificación de pacientes con desórdenes hereditarios, tales como talasemia, deficiencias de la glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa y esferocitosis hereditaria.
3. Tests bioquímicos y hematológicos: útiles para confirmar el tipo de anemia y realizar una monitorización del tratamiento. Los siguientes tests son importantes para ayudar al diagnóstico:

- Concentración de hemoglobina
- Recuento de eritrocitos
- Hematocrito
- Recuento de glóbulos blancos
- Recuento de plaquetas
- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)
- Conteo de reticulocitos
- Ferritina sérica
- Saturación de transferrina
- Transferrina sérica

Etiología

Las causas etiológicas de las anemias se pueden clasificar en los grupos siguientes:

1. Pérdidas excesivas de sangre
 - Anemia poshemorrágica aguda o crónica
2. Déficit en la producción de glóbulos rojos
 - Deficiencias en la síntesis de DNA o hemoglobina
 - Deficiencia de hierro
 - Deficiencia de vitamina B₁₂
 - Deficiencia de ácido fólico
 - Otras deficiencias nutricionales

- Talasemia
- Anormalidades en la médula ósea
 - Anemia aplásica
 - Desórdenes endocrinos
 - Falla renal crónica
 - Anemia sideroblástica

3. Destrucción excesiva de los glóbulos rojos

- Debida a defectos intrínsecos de los eritrocitos
 - Deficiencias enzimáticas hereditarias y/o defectos de la membrana
 - Hemoglobinopatías
- Debida a factores extraeritrocitarios
 - Sustancias químicas y medicamentos
 - Agentes infecciosos
 - Agentes físicos

A continuación se describirán algunos de los tipos más comunes de anemia, las características clínicas presentes en los pacientes y su tratamiento.

Anemia por deficiencia de hierro

La anemia por deficiencia de hierro provoca una disminución en la producción de eritrocitos por la médula ósea y una disminución en la síntesis de hemoglobina.

Es importante conocer algunos aspectos del metabolismo del hierro, para comprender en mejor forma los aspectos clínicos y terapéuticos de las anemias ferropénicas.

Metabolismo del hierro

La cantidad total de hierro en el cuerpo es en promedio de 4 gr. El hierro se encuentra distribuido en tres compartimentos en forma desigual:

1. Compartimento funcional
 - Hierro hemoglobínico

- Hierro celular (mioglobina, enzimas celulares)
2. Compartimento de reserva. Los depósitos se encuentran en las células del retículo endotelial del hígado y de la médula ósea. Se encuentra en forma de:
 - Ferritina
 - Hemosiderina
 3. Compartimento de transporte. Una pequeña parte del hierro se encuentra en este compartimento. Se encuentra unido a transferrina, normalmente saturada en 30%.

El hierro se absorbe principalmente en el duodeno y primera porción del yeyuno. La absorción se ve favorecida por las siguientes condiciones:

1. El hierro se absorbe mejor en su estado ferroso.
2. El pH ácido del jugo gástrico favorece la absorción del hierro, debido a que impide que precipite el hierro ionizable.
3. El ácido ascórbico facilita la absorción del hierro, por ser un agente reductor.
4. La absorción se ve favorecida por el aumento de las necesidades, el vaciamiento de los depósitos, el aumento de la eritropoyesis, el aumento de la transferrina y el grado de insaturación de la misma.

La absorción del hierro se ve disminuida en algunas situaciones clínicas, tales como diarrea crónica, esteatorrea, cuando los depósitos están completos y en presencia de inflamación aguda o crónica.

En la célula intestinal el hierro se fija a la transferrina, luego es transportado hasta los precursores de los eritrocitos y al compartimento de reserva, lugares donde es cedido por esta proteína.

Etiología de la anemia por deficiencia de hierro

Entre las causas más comunes se pueden citar las siguientes:

1. **Disminución del aporte.** En niños, ésta es la causa principal de anemia ferropénica. Durante los primeros semanas de vida el niño obtiene el hierro necesario de la destrucción fisiológica de los glóbulos rojos. A partir de los seis meses de vida se requiere administrar suplemento

de hierro. Los defectos en la absorción debido a cirugía gastrointestinal y síndrome de mala absorción pueden dar lugar a deficiencia.

2. **Aumento de las necesidades.** Existen ciertas condiciones en las cuales se requieren aportes adicionales de hierro, los cuales, al ser inadecuadamente cubiertos, pueden producir deficiencia de este elemento. Estas situaciones son las siguientes: crecimiento, durante el período menstrual, y durante el embarazo y lactancia.
3. **Pérdidas de sangre.** Generalmente es la causa más frecuente de anemia, y ésta puede deberse a hemorragias gastrointestinales, hemorragias del aparato genital femenino, hemorragias del aparato urinario, hemorragias pulmonares.

Manifestaciones clínicas y tratamiento.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por debilidad, cansancio, anorexia, palpitaciones, cefalea, palidez de mucosas y piel, fragilidad de uñas y cabello, irritabilidad, pérdida de memoria y de interés.

Entre los signos bioquímicos se puede señalar que la hemoglobina se encuentra disminuida; asimismo, el volumen corpuscular medio, la ferritina sérica y el hierro sérico. La tasa de transferrina se encuentra aumentada, pero la saturación de ésta se encuentra disminuida. En la sangre periférica es característica la presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos.

El tratamiento tiene como objetivo cubrir los siguientes aspectos:

1. Restablecer la síntesis de hemoglobina y la producción de glóbulos rojos.
2. Recuperar los depósitos de hierro.

Se deben suministrar, en el adulto, entre 100 y 200 mg diarios de hierro elemental, para lograr una respuesta adecuada en términos de aumento de la hemoglobina. La administración de hierro debe efectuarse preferentemente por vía oral; la vía parenteral sólo debe utilizarse cuando exista intolerancia a los preparados orales o mala absorción intestinal. La terapia oral se realiza mediante la administración de sales ferrosas, como sulfato, fumarato, gluconato. Se debe administrar la cantidad de comprimidos necesaria para dar origen a los miligramos de hierro elemental antes mencionados, y para esto se debe tomar en

cuenta que cada una de estas sales entrega una cantidad diferente de hierro elemental:

100 mg de fumarato ferroso = 32 mg de hierro elemental

100 mg de gluconato ferroso = 12 mg de hierro elemental

100 mg de sulfato ferroso = 20 mg de hierro elemental

La terapia debe mantenerse durante dos a tres meses después de haber corregido la anemia, con el fin de restaurar los depósitos de hierro.

Anemia megaloblástica

Esta anemia es producto de una disminución en la síntesis de ADN. La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, los cuales intervienen en la síntesis de ADN.

Deficiencia de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ se obtiene de los alimentos de origen animal, como la carne, hígado, pescado, huevos, leche. Las reservas de esta vitamina están presentes en el hígado. Para su absorción, y una vez que la vitamina ha sido liberada de los alimentos por digestión peptídica, requiere la presencia de una glucoproteína segregada por las células parietales del estómago: el factor intrínseco. La secreción de este factor es paralela a aquella de ácido clorhídrico. El factor intrínseco se une a la vitamina, formando un complejo que posteriormente se une a receptores específicos en las células del íleon, y desde la célula intestinal la vitamina pasa a la circulación portal. En el plasma la vitamina es transportada por unas proteínas denominadas transcobalaminas.

Entre las causas que pueden producir deficiencias de vitamina B₁₂ están las siguientes:

1. Ingestión inadecuada
 - Vegetarianos estrictos

2. Mala absorción

- Deficiencia en la producción de factor intrínseco
 - Anemia perniciosa
 - Gastrectomía
- Trastornos del íleon terminal
 - Esprue tropical
 - Resección intestinal
 - Ileítis regional
- Medicamentos
 - Acido paraaminosalicílico, colchicina, neomicina.

3. Otros

- Déficit congénito de transcobalamina II

Se discutirán las características, manifestaciones clínicas y tratamiento del prototipo de las anemias megaloblástica, la anemia perniciosa.

Anemia perniciosa

Es una patología crónica que se deriva de la ausencia de factor intrínseco en la secreción gástrica, por lo que es prácticamente nula la absorción de vitamina B₁₂, produciéndose carencia de ésta una vez que se han agotado los depósitos. En la carencia del factor intrínseco existiría una predisposición genética y una patogenia de tipo autoinmune.

Entre las manifestaciones clínicas de esta patología se encuentran la palidez, glositis y parestesia. Entre los hallazgos que permiten establecer el diagnóstico están los siguientes:

1. **Hemopoyesis megaloblástica.** Aparece una serie de alteraciones morfológicas y funcionales, debido al trastorno en la síntesis de ADN, los que pueden afectar a todas las líneas hemopoyéticas, pero se manifiesta principalmente en la eritropoyesis. En la médula ósea se detecta la presencia de eritroblastos de mayor tamaño que los normales, lo que origina glóbulos rojos grandes y ovalados. El volumen corpuscular medio (VCM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM) están aumentados, mientras que la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) permanece normal. En la leucopoyesis también se detectan células grandes, como el metamielocito gigante, el que presenta un tamaño mayor, un

citoplasma más basófilo, un núcleo más grande y con mayor contenido de ADN que los normales. En la sangre periférica existe anemia macrocítica con megalocitos ovalados y disminución de los reticulocitos, leve leucopenia con la característica presencia de neutrófilos hipersegmentados.

2. Disminución en el nivel sérico de vitamina B₁₂.
3. Ausencia de factor intrínseco en la secreción gástrica.

El tratamiento de este tipo de anemia busca satisfacer los objetivos de suministrar la dosis diaria necesaria y completar los depósitos. Se administra cianocobalamina intramuscular, existiendo diferentes regímenes de dosificación propuestos, como el de administrar 100 microgramos/día durante 6 a 7 días, seguidos de 100 microgramos, día por medio durante siete días, para continuar con 100 microgramos/día cada 3 a 4 días durante 2 a 3 semanas. La terapia de mantención es de 100 microgramos al mes, durante toda la vida del paciente.

Deficiencia de folatos

A continuación se resumirán algunas de las causas que pueden producir deficiencias de ácido fólico y desencadenar una anemia megaloblástica.

1. **Aporte inadecuado.** Una dieta pobre en folatos puede producir en el curso de algunos meses una anemia megaloblástica. Una de las causas más comunes es el alcoholismo, asociado a una dieta general carente de algunos nutrientes, pero se ha sugerido que el alcoholismo por sí solo puede provocar una disminución de los niveles séricos de folato, lo que se potencia con la mala alimentación en la que incurren generalmente los alcohólicos. Otras causas son las dietas carentes de productos animales, o la mala alimentación de ancianos, inválidos y pacientes psiquiátricos que viven solos.
2. **Absorción defectuosa.** La que ocurre en la enteropatía inducida por gluten y otras enteropatías.
3. **El aumento de las demandas.** Entre las situaciones fisiológicas que producen aumento de las demandas y que pueden llevar a una carencia de folatos están el embarazo y la lactancia. Asimismo, existen ciertas patologías en las que hay aumento de la renovación celular, con el consiguiente aumento de las necesidades de folato; entre ellas están las anemias hemolíticas crónicas y las sideroblásticas; algunas patologías crónicas inflamatorias, como la artritis

reumatoidea, la dermatitis exfoliativa, y las neoplasias, como linfomas y leucemias.

4. Medicamentos.

- Fármacos que inhiben la síntesis de ADN. Aquí se incluyen los análogos de purina, tales como la 6-tioguanina, azatioprina y 6-mercaptopurina; los análogos de pirimidina, como el 5-fluoruracilo, citosina arabinosa. Algunos agentes antivirales como el aciclovir y la zidovudina (AZT), pueden causar anemia megaloblástica. De estos dos agentes, la AZT produce más frecuentemente anemia megaloblástica, siendo ésta la toxicidad principal de este fármaco.
- Antagonistas de folatos. Estos agentes inhiben la dihidrofolato reductasa, y el más tóxico y potente es el metrotexato. Otros, con una menor capacidad de inhibición de la enzima, son el triamtereno y el trimetopín.
- Otros. Aquí se incluye una variedad de medicamentos que pueden antagonizar a los folatos por mecanismos poco conocidos, pero que involucrarían un efecto sobre la absorción de la vitamina en el intestino. En esta categoría se incluyen los anticonvulsivantes, como el fenobarbital, la primidona y la fenitoína.

El cuadro clínico de la deficiencia de folatos se caracteriza por hemopoyesis megaloblástica, trastornos en las mucosas, especialmente en la mucosa oral, lo que origina glositis, y en el tracto digestivo, lo que produce anorexia, dispepsia, constipación o diarrea.

El tratamiento en los casos de deficiencia de folatos, en los que existe una absorción normal, se basa en la administración por vía oral de 50 a 100 microgramos de ácido fólico al día. Para reponer los depósitos se debe administrar ácido fólico, 1 mg al día durante 2 a 3 semanas. El tratamiento profiláctico durante el embarazo debe realizarse con la administración de 300 microgramos diarios, durante el tercer trimestre.

Anemia hemolítica

En este tipo de anemia el glóbulo rojo es prematuramente destruido, por causa de una lisis intravascular o extravascular. Existe una serie de factores que pueden dar origen a la hemólisis del glóbulo rojo, pero en

esta oportunidad se analizarán las anemias hemolíticas debidas a deficiencias enzimáticas y las autoinmunes.

Anemia hemolítica por deficiencia enzimática

La más conocida es la que se origina por deficiencia de la actividad de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Esta deficiencia produce un déficit de NADPH, agente reductor generado por el ciclo de las pentosas, que se requiere para mantener el glutatión en estado reducido, mediante la glutatión reductasa. En el eritrocito normal, el glutatión reducido cumple la función de mantener en estado reducido los grupos tiol de proteínas incluidas en la membrana y de la hemoglobina. Los glóbulos rojos normales aumentan la actividad glucolítica del ciclo de las pentosas, con el fin de protegerse frente a los oxidantes. En los eritrocitos con deficiencia enzimática esta capacidad de protección está alterada, por lo que son sensibles a los oxidantes. La oxidación de la hemoglobina provoca que ésta precipite dentro del glóbulo rojo, lo que condiciona su destrucción.

Los cuadros de anemia hemolítica episódica pueden producirse por medicamentos o por infecciones. Las manifestaciones clínicas se originan entre los dos a cuatro días del comienzo de la exposición a los fármacos, produciéndose hemólisis intravascular, con dolor lumbar, hemoglobinuria, ictericia, disminución de la hemoglobina, presencia de eritrocitos fragmentados y reticulocitosis.

Existe una serie de medicamentos involucrados en estos episodios, entre los que se pueden citar los siguientes:

- | | |
|-----------------|--------------------|
| - Cloroquina | - Probenecid |
| - Primaquina | - Cloramfenicol |
| - Pentaquina | - Cotrimoxazol |
| - Quinina | - Acido nalidixico |
| - Acetaminofeno | - Nitrofurantoína |
| - Aspirina | - Sulfonamidas |
| - Aminopirina | - Vitamina K |

Como medida terapéutica, es importante evitar la exposición a los medicamentos y cualquier agente químico oxidante involucrado en estos episodios.

Anemia hemolítica autoinmune

Entre las etiologías más frecuentes están aquéllas en las que la enfermedad hemolítica forma parte de una patología más amplia, en tanto que en otras está relacionada con procesos diversos.

El tratamiento con ciertos fármacos puede desencadenar cuadros de anemias hemolíticas inmunes, la frecuencia de estos episodios es de 10 a 20%. Entre los medicamentos involucrados están los siguientes:

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| - Penicilina | - Cefalosporinas |
| - Alfametildopa | - Levodopa |
| - Acido mefenámico | - Estreptomina |
| - Ibuprofeno | - Quinidina |
| - Quinina | - Acido paraaminosalicílico |
| - Fenacetina | - Sulfonamidas |
| - Dipirona | - Clorpromazina |
| - Aminopirina | - Isoniazida |

Estos medicamentos pueden desencadenar la hemólisis por diversos mecanismos:

1. Autoanticuerpos eritrocitarios
2. Adsorción del medicamento
3. Adsorción de proteínas por modificación de la membrana del eritrocito
4. Adsorción de complejos inmunes

En los pacientes en quienes se manifiestan estos episodios se debe discontinuar el uso del medicamento implicado.

Bibliografía recomendada

- BUNN, F. (1991). "Pathophysiology of the Anemia", en J. WILSON y otros, eds., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12 ed. N. York: McGraw-Hill, pp. 1.514-1.552.
- GUYTON, A. (1989). "Eritrocitos, anemia y policitemia", en A. GUYTON, ed., *Tratado de fisiología médica*. México: Interamericana, pp. 42-50.

KALIS, S. y C. BERBATHIS (1988). "Anemias", en E. HERFINDAL, D. GOURLEY y L. LLOYD HART, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 57-90.

Manejo de medicamentos en el paciente diabético

MÓNICA VARGAS CVITANIĆ

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud que afecta a todas las comunidades, con independencia de su grado de desarrollo, y que ocasiona un importante costo humano, social y económico (O.M.S).

Se estima que de los cinco mil millones de habitantes del planeta entre cincuenta y cien millones son diabéticos, y, lo que es aun más grave, cincuenta por ciento de ellos no saben que lo son.

La epidemiología se ha preocupado de estudiar los posibles factores etiológicos de la diabetes y lo ha hecho a través de los siguientes índices: prevalencia, incidencia, mortalidad y complicaciones crónicas de la diabetes.

Respecto a clasificación, se puede hacer la siguiente división: diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y diabetes gestacional.

Diabetes mellitus

Aquí se distingue entre diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente y otros tipos.

DIABETES INSULINODEPENDIENTE (DMID O DM TIPO I)

Se estima que en el mundo occidental la presenta entre 10% a 15% del total de diabéticos. Se caracteriza por un comienzo brusco y agresivo y se manifiesta clínicamente cuando se ha destruido entre 80% y 90% de las células beta (B) pancreáticas por un proceso autoinmune. Estos sujetos tienen tendencia a la cetoacidosis e inestabilidad metabólica; son insulino dependientes. Se observa especialmente en niños y jóvenes menores de treinta años, aunque también puede presentarse en edades más avanzadas.

En cuanto a su etiología, se trata de una enfermedad autoinmune, desencadenada por factores ambientales, presentándose con mayor frecuencia en individuos con determinados tipos de antígenos HLA, respuesta inmunitaria anormal con reacciones autoinmunes y aparición de anticuerpos antiisletos (ICA). Ciertos y determinados virus podrían actuar como factor desencadenante.

El tratamiento con insulina es fundamental para mantener la vida de estos pacientes.

DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (DMIND O DM TIPO II)

Es la diabetes más frecuente y corresponde a más del 80-85% de los diabéticos; es de comienzo insidioso y a veces pasan años en forma asintomática. Se da con mayor frecuencia en personas mayores de cuarenta años, aunque también puede aparecer a más temprana edad. Estos enfermos no dependen de insulina exógena para sobrevivir, pero la pueden requerir en forma pasajera en caso de presentar cuadros infecciosos, situaciones de estrés u otras situaciones de descompensación de carácter crónico que no pueden ser controladas por otros tratamientos medicamentosos.

OTROS TIPOS DE DIABETES MELLITUS (SECUNDARIA)

Se relacionan con la aparición de hiperglicemia por otras causas demostradas, como son las enfermedades pancreáticas, algunas enfermedades hormonales, procesos provocados por medicamentos o agentes químicos y ciertos trastornos genéticos. Cabe destacar que este tipo de diabetes es infrecuente y algunos casos son curables, dependiendo del origen causal.

Disminución de la tolerancia a la glucosa

Los individuos de esta categoría tienen glicemia en ayunas normales y la prueba oral de tolerancia a la glucosa muestra valores intermedios, entre la normalidad y la diabetes franca. Son pacientes asintomáticos.

Diabetes mellitus gestacional

En este grupo de pacientes se encuentran las mujeres que durante el embarazo presentan hiperglicemias. Estas pacientes deben ser reevaluadas después del parto, ya que la mayoría normaliza la prueba de tolerancia de la glucosa.

Diagnóstico

Lo más frecuente es encontrar la tríada de polidipsia, poliurea y polifagia, acompañada por una baja de peso considerable, y en los casos graves están presentes los síntomas de somnolencia y coma. Aparte del aspecto clínico, para confirmar el diagnóstico es importante el apoyo de pruebas de laboratorio. En este aspecto, sin lugar a dudas, el examen más importante es la determinación de la glicemia, que se puede hacer en sangre total o en plasma.

*Exámenes de laboratorio***GLICEMIA EN AYUNAS**

Debe realizarse con un ayuno de 10 a 12 horas. Cifras superiores a 140 mg/dl en plasma venoso, reiteradamente, con o sin síntomas de la enfermedad, se diagnostican como diabetes. En los casos en que los valores de glicemia sean inferiores a la cifra anterior, pero superiores a los valores normales (menores de 100 mg/dl), es necesario realizar la prueba de sobrecarga a la glucosa. En caso de que la glicemia fuera tomada a cualquier hora del día y los valores obtenidos fueran superiores a 200 mg/dl (plasma venoso), ello confirma la enfermedad, aun sin la existencia de síntomas.

La tabla 1 muestra los valores de glicemia (mg/dl) en sangre entera (venosa y capilar) y en plasma venoso como capilar.

Tabla 1

GLICEMIA (MG/DL)	SANGRE ENTERA		PLASMA	
	VENOSA	CAPILAR	VENOSO	CAPILAR
Diabetes probable	180	200	200	220
Diabetes incierta	180-80	200-80	200-100	220-100
Diabetes improbable	80	80	100	100

PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (PTOG)

Cuando la glicemia no permite establecer con certeza el diagnóstico, se realiza este examen. Es una prueba de carácter diagnóstico y, aunque tiene una sensibilidad y especificidad de 100%, es caro, por el tiempo y el número de extracciones que requiere. Además, los resultados son poco reproducibles y muchos factores pueden alterarlo (medicamentos, patologías, tipo de dieta, actividad física, estrés, etcétera).

Antes de someterse a este examen el paciente debe estar en ayunas entre 10 y 12 horas, permanecer en reposo y sin fumar durante el procedimiento. Se determina la glicemia en ayunas a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de haber ingerido 75 gramos de glucosa en 250 mililitros de agua, en adultos y mujeres no embarazadas. La prueba resulta normal cuando se dan los siguientes valores:

1. La glicemia en ayunas es inferior a 115 mg/dl
2. La glicemia a las dos horas es inferior a 140 mg/dl
3. Ningún valor supera los 200 mg/dl

El diagnóstico de diabetes se establece si la glicemia es igual o superior a los 200 mg/dl a las dos horas y al menos en una de las determinaciones anteriores. Los valores intermedios indican intolerancia a la glucosa.

DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1)

La hemoglobina A1 es una variante glucosilada de la hemoglobina normal, y su síntesis se realiza en forma continua durante la vida del glóbulo rojo (indica de forma indirecta la glicemia media de las cuatro semanas anteriores). La determinación de la HbA1 tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad, por lo que no es recomendable usarla como prueba de diagnóstico. En cambio, es un método muy útil para evaluar el estado de compensación de los pacientes diabéticos, ya que permite descubrir el buen o mal control de la enfermedad por el tratamiento. Los valores normales van de 6,2 a 8,2% (Reynolds); en diabéticos son siempre más altos. Estas cifras varían según las técnicas empleadas.

DETERMINACIÓN DE FRUCTOSAMINA DEL SUERO

Al igual que el método anterior, se debe usar sólo como parámetro de control metabólico. Refleja la media de las tres últimas semanas.

Además de los exámenes de laboratorio descritos anteriormente, que permiten diagnosticar la diabetes, existen otros. Entre ellos encontramos el análisis de orina y otros.

GLUCOSURIA

Su sensibilidad es escasa y el porcentaje de falsos positivos es muy elevado, lo cual lo convierte en un método absolutamente complementario y nunca de diagnóstico.

CETONURIA

Es posible detectar cuantitativamente los cuerpos cetónicos, a excepción del ácido B-hidroxibutírico. Por lo tanto, la estimación semicuantitativa de la cetonuria así obtenida es igualmente válida para fines diagnósticos.

CINTAS O TABLETAS CON REACTIVOS QUÍMICOS

Al tomar contacto con sangre u orina dan una coloración, cuya intensidad es proporcional a la concentración de la sustancia en

estudio. La medición de la intensidad es por comparación con patrones preestablecidos, obteniéndose una determinación semicualitativa.

INSULINEMIA

Su determinación por el método inmunológico, con yodo 131 marcado, sirve para detectar la concentración de insulina en la sangre circulante.

EL TEST DE LA RESERVA PANCREÁTICA (TEST DE PÉPTIDO C)

Su determinación permite averiguar la actividad secretora de las células beta del páncreas; es un método indirecto para estimar la secreción endógena de insulina en los pacientes diabéticos y diferenciar entre los que son tipo I o tipo II.

Conjuntamente con la glicemia, glucosuria y cetonuria, es necesario controlar periódicamente la hemoglobina glucosilada, sedimento urinario, microalbuminuria, nitrógeno ureico, creatinina, colesterol total y HDL, triglicéridos y hemograma.

Tratamiento

Persigue cuatro objetivos principales (García de los Ríos 1992):

1. Conservar la vida del paciente diabético y aliviar los síntomas de la enfermedad.
2. Permitir que el paciente lleve una vida social tan normal como sea posible.
3. Establecer y mantener un buen control metabólico.
4. Evitar las complicaciones de la diabetes.

Los principales medios para alcanzar los objetivos de tratamiento de la diabetes son modificación de la dieta, reducción y prevención de la obesidad, suficiente actividad física, empleo de agentes hipoglicemiantes orales y administración de insulina, si es necesario. La educación y la motivación del paciente para que participe activamente en el programa de diabéticos y en el mantenimiento de la salud general tanto física como emocional son indispensables para que las medidas terapéuticas sean eficaces (*ibíd.*).

Educación

Tiene un papel fundamental para que la terapia de la diabetes sea efectiva, además de constituir la mejor medida para lograr un buen control y prevenir y/o retardar la aparición de las complicaciones. La educación incluye tanto al enfermo como a su núcleo familiar y debe adecuarse a las características culturales y socioeconómicas de quienes la reciben.

Ejercicio

Es un pilar fundamental en la terapia, porque aumenta la tolerancia a los hidratos de carbono y la sensibilidad a la insulina, disminuye los factores de riesgo cardiovascular (reducción de los triglicéridos y aumento de colesterol-HDL), eleva el estado de ánimo de los pacientes, mantiene el peso y mejora el control metabólico. El ejercicio debe ser moderado y adaptado a la edad y condición física del paciente.

Régimen

Es fundamental para lograr un buen control metabólico; se busca que el paciente tenga un estado nutricional óptimo y que mantenga niveles sanguíneos de glucosa y lípidos dentro de los tramos normales, con el fin de prevenir las complicaciones de corto y largo plazo. La dieta debe adaptarse al tipo de diabetes, medicamentos (insulina o hipoglicemiantes) y características del paciente, como son la edad, grado de actividad física, estado nutricional y nivel socioeconómico.

Medicamentos

Se dispone de los hipoglicemiantes orales y la insulina, y dentro de los primeros hay dos grupos: las sulfonilureas y las biguanidas.

Sulfonilureas

Están indicadas en pacientes diabéticos tipo II en los que la dieta por sí sola fracasó para obtener un buen control metabólico. Están contraindicadas en pacientes que presenten alergia a sulfas e individuos que padezcan de diabetes tipo I. Aunque no tienen efecto teratogénico no se recomienda administrarlas en embarazadas, porque atraviesan la

placenta y son secretadas en la leche, ni en casos de infecciones, trastornos graves, daño hepático o renal importante.

Existen dos generaciones; en la primera están la tolbutamida, acetoexamida, tolazamida y la clorpropamida, y en la segunda la glibenclamida, glipizida y gliclazida. Se absorben bien cuando son administradas con las comidas; se metabolizan extensamente en nivel hepático (excepto la clorpropamida), se unen en más de 90% a proteínas plasmáticas y su eliminación es renal.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tienen efecto en nivel del páncreas y extrapancreático. Sólo son útiles en aquellos pacientes en los cuales sus células beta pancreáticas presentan actividad.

EFFECTOS PANCREÁTICOS

Aumenta la secreción de insulina, por obra de un aumento en la liberación de proinsulina, y aumenta la sensibilidad de los receptores de las células beta. *In vitro* se ha visto que las sulfonilureas disminuyen el flujo de potasio desde las células beta (*in vitro*). En nivel de la membrana modifican el flujo de sodio, potasio y calcio, además de aumentar el AMP cíclico insular. Entre los efectos extrapancreáticos, facilitarían la unión insulina-receptor, disminuyen la secreción de glucagón, y algunos estudios han demostrado que reducen los niveles plasmáticos de éste.

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS SULFONILUREAS

La hipoglicemia es el más relevante, y diversas son las causas que la pueden provocar. Lo que la produce con mayor frecuencia es la clorpropamida, por su larga vida media. En menos proporción se dan la intolerancia gastrointestinal, reacciones cutáneas, hematológicas, efecto antabús e hiponatremia (estos dos últimos los provoca principalmente la clorpropamida).

Biguanidas

En este grupo se encuentran la metformina, performina y buformina. El mecanismo de acción no está claro todavía, pero existen varias

hipótesis: aumento de la glucólisis anaeróbica, reducción de la absorción intestinal de la glucosa, aumento de la captación periférica de glucosa, inhibición de la lipogénesis y estimulación la lipólisis; pero sin duda lo más importante es la inhibición de la gluconeogénesis hepática. El mayor problema es el generar acidosis láctica (performina), sobre todo en pacientes alcohólicos o que padecen de insuficiencia cardiorrespiratoria, renal y/o hepática. Se indican en pacientes obesos y que no logran un buen control metabólico con sólo dieta, ya que se ha observado que tienen una moderada una acción anorexígena, en aquellos diabéticos que tienen hiperlipidemia (metformina) y como tratamiento de alternativa en los casos de alergia a las sulfonilureas.

La hiperglicemia es el principal factor responsable del desarrollo de complicaciones, tanto agudas como crónicas. Entre las primeras está la cetoacidosis y el coma hiperosmolar y entre las segundas se pueden señalar las que se exponen a continuación.

1. Macroangiopatía: la aterosclerosis, que se desarrolla en nivel de los medianos y grandes vasos, adquiriendo especial importancia sus efectos deletéreos sobre el corazón, riñón y cerebro. Es una de las principales causas de invalidez y mortalidad del diabético tipo II. Los principales factores de riesgo son los de obesidad, sedentarismo, dislipidemia, hipertensión arterial, dieta mal llevada y tabaquismo.
2. Microangiopatía: es el engrosamiento de la membrana basal de los capilares arteriales y venosos del diabético. Entre ellas están la retinopatía, nefropatía y la neuropatía.
3. Retinopatía: es la complicación más frecuente y una de las principales causas de ceguera en los diabéticos.
4. Nefropatía: es la principal causa de muerte de los diabéticos tipo I y su primera manifestación es la albuminuria, la que en un comienzo es discreta e intermitente y posteriormente se hace permanente. En etapas avanzadas la nefropatía evoluciona a una insuficiencia renal, acompañada frecuentemente de hipertensión, anemia, ITU y finalmente falla cardíaca.
5. Neuropatía: existe un daño en las fibras nerviosas que transmiten sensibilidad y surcan los músculos, los vasos sanguíneos y las vísceras.

Otras complicaciones que presentan los diabéticos son una mayor susceptibilidad a presentar infecciones bacterianas, virales y fúngicas, debido a la alteración de sus mecanismos de defensa; cardiopatía coronaria; pie diabético, debido a la mala vascularización, y la

neuropatía. Se ha encontrado que la hipertensión es dos veces más frecuente en los diabéticos que entre los que no lo son.

Fracaso de la terapia

Un tratamiento puede fracasar por una mala indicación de los medicamentos (fracaso primario), o bien a causa de una falta de respuesta a los hipoglicemiantes orales después de un período determinado en que se había logrado un buen control metabólico en ausencia de otros factores de descompensación, tales como falta de observancia de la dieta, infecciones, estrés, patologías asociadas o dosificación inadecuada de medicamentos (fracaso secundario).

Selección de los medicamentos y dosis

La selección específica de una sulfonilurea depende de varios factores:

1. Características de la misma (potencia, duración de acción, gama de dosis, metabolismo, efectos secundarios, costo y conveniencia).
2. Condiciones del paciente (estado nutricional, hábitos alimentarios, medicación concomitante).
3. Condición médica.

Una vez seleccionado el hipoglicemiante, se comienza con las dosis más bajas efectivas, aumentándolas hasta obtener un buen control de la glicemia. Cuando un paciente tipo II no compensa con todas las opciones, se usa una sulfonilurea asociada con una biguanida, y en caso de no lograrse un buen control, se administra insulina.

Insulina

Es un polipéptido que se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de preinsulina, y posteriormente, por acción enzimática, origina insulina. Al prescribir una insulino terapia se deben considerar los siguientes aspectos: especie de origen, pureza de los preparados, tiempo de acción y concentración de los preparados insulínicos. Lo que se busca en un tratamiento con insulina es administrar la cantidad óptima en forma oportuna para asegurar niveles

fisiológicos normales. Está indicada en diabéticos tipo I y pacientes tipo II que no han podido mantener un buen control de su metabolismo, ya sea por un fracaso secundario o por estar enflaquecidos, y en forma transitoria cuando existen situaciones de estrés. El requerimiento de insulina es absolutamente individual y variable.

Uso

Las de acción rápida se usan en emergencias diabéticas y en diabetes lábil como tratamiento complementario o combinado con insulinas de acción intermedia. Estas últimas son básicas en el tratamiento de los diabéticos tipo I.

Complicaciones de la insulino terapia

1. Hipoglicemia: su causa radica en un desajuste momentáneo entre el requerimiento de insulina y la dosis empleada. Tratamiento: ingerir azúcar con agua.
2. Alergias: son de dos tipos, local y general; no son muy frecuentes y se producen debido a la antiginidad de las insulinas convencionales. Tratamiento: antihistamínicos orales o endovenosos, según magnitud de la reacción.
3. Lipodistrofia atrófica e hipertrófica.
4. Resistencia a la insulina: cuando se requieren más de 2 U/kg/día. Existen dos tipos, uno relacionado con factores inmunológicos y otro con una anomalía de los receptores.

Bibliografía recomendada

- GARCÍA DE LOS RÍOS, M. (1992). *Diabetes mellitus*. Santiago de Chile: Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico.
- GERICH, J. (1989). "Oral Hypoglycemic Agents", *N.Engl.J. Med.*, 321(18):1.231-1.245.

Manejo de enfermedades cardiovasculares

CATALINA DOMEQ JELDRES

I. HIPERTENSION ARTERIAL

Introducción

Se define la hipertensión arterial (HTA) como la condición en que las cifras tensionales se encuentran más allá de lo que se considera normal según sexo, edad y raza, y puede considerarse como un desorden cuantitativo de la regulación de la presión arterial (P.A.). En cada individuo la P.A. varía de minuto en minuto y está determinada por la técnica de medida, hora del día, emotividad, dolor, molestias, hidratación, temperatura, ejercicio, posición del cuerpo y los medicamentos que el paciente pudiese estar recibiendo. La P.A. aumenta con la edad.

No existe una línea divisoria entre lo que se estima P.A. normal y HTA, ni otra que indique una evidencia de un nivel de P.A. que implique el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado que P.A. inferiores a 140/90 mmHg se clasifiquen como normales.

Etiología

Más de noventa por ciento de los pacientes con P.A. alta tienen hipertensión esencial, es decir, se desconoce su causa. Menos de diez por ciento tienen HTA originada por una enfermedad renal, enfermedad de la glándula suprarrenal, coartación de la aorta y otras afecciones poco frecuentes. Generalmente, se considera la HTA esencial como una enfermedad donde la P.A. diastólica se mantiene elevada.

Los anticonceptivos orales son la causa más frecuente de HTA inducida por medicamentos. Los factores coadyuvantes en este caso son

la edad, obesidad y antecedentes familiares de HTA. Aunque el estrógeno es el componente más importante, la cantidad y tipo de progestágeno influye en el efecto sobre la P.A. El mecanismo por el cual el anticonceptivo influye se manifiesta por retención de sodio y aumento de la renina plasmática, lo que provoca aumento de aldosterona, angiotensina II y vasoconstricción renal. Otros fármacos que contribuyen a elevar la P.A. incluyen corticoesteroides, carbenoxolona, simpaticomiméticos, antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Los medicamentos que tienen alto contenido en sodio también pueden elevar la P.A.

Incidencia y factores coadyuvantes

La HTA es la condición crónica que afecta más frecuentemente a la población adulta y su ocurrencia es de 20%, aproximadamente. La incidencia de HTA aumenta con la edad avanzada, es más alta entre los negros que en los blancos y es similar entre hombres y mujeres de la misma raza. Otros factores coadyuvantes son la obesidad, la susceptibilidad genética, la ingestión exagerada de sodio, las alteraciones endocrinas y ambientales.

Fisiopatología

El nivel de P.A. resulta del producto de gasto cardíaco (G.C.) y resistencia vascular periférica (R.V.P.). En individuos jóvenes, el cambio inicial puede ser un aumento del G.C. (hipertensión hiperquinética) con pulso rápido (taquicardia) y una sensibilidad aumentada a la estimulación beta adrenérgica. Con los años este cuadro puede cambiar a un gasto cardíaco normal y un aumento de la R.V.P.

Varios mecanismos se han propuesto en la patogénesis de la hipertensión esencial.

1. **Actividad de renina plasmática (A.R.P.).** Los pacientes con A.R.P. baja son hipervolémicos y volumen dependientes y los con A.R.P. alta son vasocontraídos. Pocos pacientes siguen este modelo, y se ha encontrado que muchos de ellos tienen un volumen plasmático reducido o normal.

2. **Sobreactividad simpática.** El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático puede ser originado por estrés psicogénico, aumento del G.C., frecuencia cardíaca, renina plasmática y R.V.P.
3. **Retención de sal por alteración renal.** Los pacientes genéticamente predispuestos, luego de la exposición a dietas altas en sodio retienen sal y agua, expanden el volumen, aumentan el G.C. y la P.A. En sujetos normales la elevación de la P.A. induce natriuresis, mientras que en los hipertensos es inadecuada. Esto último determina que el volumen plasmático normal sea inadecuadamente alto en la fase de aumento de R.V.P. La hemodinámica final es P.A. y R.V.P. elevadas con volumen plasmático y G.C. normal.

Otras investigaciones intentan clasificar el papel de los vasodepresores circulantes, como prostaglandina A y caliceína, e identificar la función de la hormona natriurética.

Síntomas y complicaciones

La HTA generalmente es una enfermedad asintomática. Se sabe que cefalea, epistaxis y tinnitus son síntomas de HTA; un estudio no demostró relación entre estos síntomas y presión diastólica y sistólica. Los mareos se manifiestan en hipertensos diastólicos (menor de 110 mmHg). En la mañana se presenta cefalea occipital, la que puede estar asociada a HTA intensa. La enfermedad iatrogénica emocional puede ser frecuente en pacientes con hipertensión.

La HTA es el factor de riesgo más importante en los casos de muerte cardiovascular prematura. Las complicaciones de la HTA pueden deberse a presión sanguínea elevada o aceleración del proceso aterosclerótico. La HTA aumenta el trabajo cardíaco, en tanto que el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva es dos veces más frecuente entre los sujetos con HTA. El daño arterial directo produce hemorragia cerebral y la HTA maligna frecuentemente induce insuficiencia renal. La HTA se suma a otros factores de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis. Aumenta la incidencia de muerte por infarto al miocardio, mayor entre los sujetos que además fuman y tienen colesterol alto. La HTA es el factor de riesgo más importante en trombosis cerebral e infarto.

El riesgo de complicaciones se relaciona con el grado de elevación de la P.A. El estudio de Framingham indica que por cada 10 mmHg de

aumento en la P.A. existe 30% de aumento de mortalidad cardiovascular.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de HTA es impedir el desarrollo de complicaciones, lo cual causa morbilidad y acorta la vida. Para esto se considera que los pacientes con cifras de presión diastólica entre 90 y 104 mmHg son leves; ellos muestran beneficio con el tratamiento, por lo tanto deben ser tratados. Por su parte, los pacientes con cifras de presión diastólica entre 105 y 114 mmHg son moderados, y son graves aquéllos con cifras mayores de 115 mmHG.

Tratamiento no farmacológico

1. **Restricción de sodio.** El requerimiento diario de sodio es de 400 mg. Una restricción moderada de sal puede reducir la presión arterial diastólica en aproximadamente 7 a 8 mmHg (6% de los pacientes) y normaliza la P.A. en 14%. Esto requiere no agregar sal a las comidas y evitar los alimentos con contenido alto de sodio. Lo usual es restringir la ingestión de sal a 2-3 g al día. Por otra parte, una dieta baja en sal impide el desarrollo de HTA en los individuos genéticamente susceptibles.
2. **Disminución en el peso.** La obesidad se asocia a un aumento de la presencia de HTA. Los pacientes que pierden 10% de su peso disminuyen en promedio en 10 mmHg su presión arterial diastólica. La baja de peso reduce la actividad de la renina y aldosterona plasmática.
3. **Ejercicio.** El ejercicio programado reduce la P.A., el peso, los triglicéridos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad. Para perder peso es necesario hacer ejercicio a lo menos tres días a la semana, durante 20 a 30 minutos. Los programas con dos días de ejercicios son inefectivos en cuanto a la pérdida de peso, pero aun así, en promedio estos pacientes disminuyen su P.A. en 11,8 mmHg.
4. **Estrés.** Los métodos de relajación, psicoterapia, modificación ambiental y placebo buscan influir en el aspecto emocional del paciente. Se ha demostrado que provocan poca disminución de la P.A., y su efectividad no ha sido demostrada en ensayos clínicos.

5. **Alcohol.** El consumo de tres o más vasos de alcohol al día parece ser una factor de riesgo de hipertensión. Los pacientes que abusan de alcohol tienen una incidencia alta de HTA. El uso excesivo de alcohol se asocia a una respuesta deficiente al tratamiento antihipertensivo de tipo farmacológico.
6. **Cafeína.** Entre los no bebedores de café, la cafeína aumenta la P.A. en 10 a 14 mmHg, asociada a una elevación de la actividad de renina plasmática y de la excreción urinaria de catecolaminas. La ingestión crónica no afecta a la hemodinámica humoral. Sin embargo, la acción conjunta de cafeína y cigarrillo provoca un aumento de la P.A. en pacientes hipertensos leves, tratados y no tratados con diuréticos.
7. **Tabaco.** Aunque fumar aumenta la P.A., debido al efecto mediado por nicotina, la suspensión no induce disminución de la P.A. Es el factor de riesgo cardiovascular más importante entre los pacientes de HTA tratados.

Tratamiento farmacológico

Diuréticos

Son agentes antihipertensivos muy efectivos. En promedio, reducen la P.A. en 13 mmHg. Son efectivos en 40-60% de los pacientes hipertensos en un tratamiento sólo con diurético, y, cuando no son eficaces, con otros antihipertensivos contrarrestan la retención de sodio y agua que estos últimos inducen. Durante la terapia crónica la disminución inicial en el volumen plasmático y gasto cardíaco tiende a normalizarse pero la resistencia vascular disminuye. La terapia se inicia con dosis de 50 mg de hidroclorotiazida al día, y la P.A. disminuye en un período de 3 a 4 semanas. La reacción adversa más frecuente es la hipokalemia, y el grado está relacionado con la dosis. Este efecto merece la pena de tenerlo en cuenta, puesto que algunos autores han informado que el uso de potasio reduce el uso de antihipertensivos, y otros han comprobado que la restricción de potasio aumenta la P.A. en personas con tensión normal, en tanto los suplementos la reducen.

Otro efecto relacionado con la dosis de estos diuréticos es la hiperuricemia, que es generalmente asintomática. Inducen hiperglicemia, que se relaciona con la pérdida de potasio, y aumentan los triglicéridos y el colesterol plasmático. La furosemida se utiliza en aquellos pacientes

que no responden a las tiazidas, que requieren un efecto natriurético mayor, y en insuficientes renales.

Los diuréticos ahorradores de potasio más usados son la espironolactona, triamterene y amilorida. La espironolactona se usa en terapia de alternativa en pacientes con gota o diabetes, asociada a tiazídicos, a fin de impedir o tratar la hipokalemia. Induce hiperkalemia, especialmente en insuficientes renales, causa ginecomastia, impotencia e irritación gastrointestinal. El triamterene se usa en terapia diurética conjunta, por su capacidad de retener potasio e impedir la hipocalemia. Puede ocasionar hiperkalemia, hiperuricemia, hiperglicemia y nefrolitiasis. El amiloride es semejante al triamterene, y su efecto adverso más importante es la hiperkalemia que produce.

Betabloqueadores adrenérgicos

Inhiben competitivamente a las catecolaminas en el organismo en los receptores tanto B1 como B2. Los efectos cardíacos incluyen disminución de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y trabajo cardíaco. Además, los betabloqueadores adrenérgicos reducen la actividad de renina plasmática. El propranolol, prototipo de betabloqueador adrenérgico, reduce en promedio la presión arterial diastólica en 10 mmHg y logra controlar al 52% de los pacientes tratados.

Los betabloqueadores adrenérgicos son semejantes en eficacia y seguridad; sin embargo, existen diferencias farmacológicas y farmacocinéticas entre ellos. La diferencia farmacológica principal está dada por la selectividad B1, llamada cardioselectividad. Los agentes cardioselectivos producen un grado menor de broncoespasmo y son mejor tolerados por pacientes con insuficiencia vascular periférica. La segunda diferencia reside en su capacidad agonista beta o actividad simpaticomimética intrínseca. Estos betabloqueadores pueden ser útiles en los pacientes que sufren bradicardia, ya que inducen menos insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica. El efecto estabilizante de membrana (efecto estabilizante similar al de la quinidina) de los betabloqueadores adrenérgicos se manifiesta en concentraciones 50 a 100 veces mayores que las concentraciones usuales que producen bloqueo beta, y esta propiedad no tiene importancia clínica en este caso. Respecto a las propiedades farmacocinéticas, muchas de las diferencias se relacionan con las características de solubilidad del fármaco. Los lipofílicos sufren efecto de primer paso extenso, tienen vida media corta y penetran más fácilmente la barrera

hematoencefálica. Los fármacos hidrofílicos se excretan principalmente por el riñón, mas tienen una vida media de eliminación larga y penetran poco al sistema nervioso central (S.N.C.).

Varios estados de enfermedad contraindican a los betabloqueadores adrenérgicos o influyen en la selección de alguno de ellos, y la elección de estos agentes debe ser individualizada en relación con el paciente. Las reacciones adversas ocasionadas por el bloqueo betaadrenérgico, en pacientes predispuestos, son generalmente cardíacas y respiratorias. Además, en nivel del S.N.C., estos fármacos causan depresión, alucinaciones visuales o vívidas. También producen exacerbación de la psoriasis, aumento de triglicéridos y disminución de velocidad de filtración glomerular. La suspensión brusca del fármaco induce aumento de la sensibilidad betaadrenérgica, y el síndrome de suspensión ocasiona taquicardia, ansiedad, temblor, aumento de la P.A., angina pectoris e infarto al miocardio.

Simpaticolíticos

Interfieren con el sistema nervioso simpático, actuando en nivel central, periférico o en ambos. En nivel central, la clonidina estimula los receptores alfaadrenérgicos, inhibiendo el flujo simpático al sistema cardiovascular. Actúa principalmente en el nivel central; los reflejos cardiovasculares periféricos se mantienen, y provoca por tanto una incidencia baja de hipotensión ortostática. Como agonista alfa 2 presináptico, activa el *feedback* negativo, inhibiendo la liberación de norepinefrina desde las neuronas simpáticas. Parece tener una acción directa sobre el riñón, produciendo una disminución en la actividad de la renina plasmática. Además, baja el pulso y preserva la velocidad de filtración glomerular. Las reacciones adversas más frecuentes son sedación, boca seca y síndrome de suspensión.

La metildopa y su metabolito alfa metilado tienen una acción similar a la clonidina y menor que la guanetidina. Mantiene el gasto cardíaco y la función renal. La retención de sal y agua que produce induce pseudotolerancia, por lo que debe asociarse a diuréticos. Los efectos adversos son sedación y fatiga (20%), mareos (15%), boca seca (9%), congestión nasal (4%). Puede ocurrir disfunción sexual y síndrome de suspensión del fármaco. Induce reacciones de hipersensibilidad, tales como fiebre al medicamento, colitis, hepatotoxicidad, anemia hemolítica y test de Coombs positivo.

La reserpina vacía las terminaciones nerviosas adrenérgicas periféricas y centrales de norepinefrina y serotonina. Aumenta el tono vagal, reduciendo la frecuencia cardíaca, y aumenta la secreción ácida gástrica. Provoca congestión nasal, somnolencia y sedación, mareos (19%), debilidad, letargia, alteraciones del sueño y dificultad de concentración y memoria. Puede inducir depresión en 10 a 25% de los pacientes e incluso provocar intentos suicidas. También puede originar síntomas gastrointestinales y aumento de peso, elevar la secreción de prolactina y causar galactorrea y ginecomastía.

La guanetidina vacía de norepinefrina la neurona adrenérgica periférica, produce hipotensión postural, disminuye el retorno venoso al corazón, el gasto cardíaco e interfiere con el reflejo simpático que controla la resistencia arteriolar y los vasos de capacitancia. Como vacía de catecolaminas el miocardio, agrava la insuficiencia cardíaca, provoca hipotensión ortostática, disfunción sexual y diarrea, lo que requiere la suspensión de la terapia. La prazociná bloquea selectivamente los receptores alfa 1 adrenérgicos, produciendo dilatación arterial y venosa. Su efecto es aditivo con diurético y betabloqueadores adrenérgicos.

Vasodilatadores

La hidralazina reduce la P.A. por relajación directa del músculo liso arterial. No interfiere con el reflejo autónomo, y por tanto no produce hipotensión postural. La activación de la descarga simpática refleja causa aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y de las demandas de oxígeno; además, causa retención de sodio y agua. Para evitar estos efectos se puede asociar a diuréticos y betabloqueadores. Los efectos adversos que se observan con la terapia son: cefalea (22%), náusea y vómito (19%), taquicardia (18%), hipotensión postural (16%), palpitaciones (15%), mareos (6%), debilidad (6%) y alteraciones del sueño (4%). El reflejo puede producir palpitaciones, isquemia al miocardio y precipitar o agravar la angina pectoris. También induce un cuadro similar al lupus eritematoso diseminado.

Los inhibidores de la enzima convertidora inhiben la formación de angiotensina II, un potente vasoconstrictor y bajan la P.A. por disminución de la resistencia periférica total. El gasto cardíaco permanece sin cambios o puede aumentar. Elevan la concentración de renina plasmática, inhiben la enzima que hidroliza bradiquinina (vasodilatador), estimulan la síntesis de prostaglandina E₂, un potente vasodilatador. La disminución de la P.A. es gradual y no está asociada

con taquicardia refleja; es mayor cuando existe asociado un nivel de renina plasmática alta. Es necesario tener precaución en situaciones de renina alta y angiotensina, existencia de vaciamiento de sodio, pacientes con otros tratamientos antihipertensivos, a fin de evitar caídas bruscas de P.A. Provocan cefalea, mareo, fatiga, diarrea, ageusia, neutropenia, sarpullido y proteinuria.

Los bloqueadores de calcio inhiben el paso de calcio a las células del músculo liso vascular y miocardio. Estos medicamentos desacoplan el proceso de contracción-excitación. El nifedipino reduce la P.A., aumenta el gasto cardíaco, induce taquicardia refleja y aumenta la actividad de renina plasmática. Provoca cefalea, enrojecimiento y edema periférico, manifestaciones que están relacionadas con la dosis. Su uso es útil en pacientes ancianos y en casos de niveles bajos de renina plasmática.

Bibliografía recomendada

- EMERIAN, I. P. (1989). "Guidelines for Treating Hypertension in the Elderly", *Drugs* 38(4):612-620.
- MOSER, M. (1989). "Relative Efficacy of, and some Adverse Reactions to, Different Antihypertensive Regimens", *Am. J. Cardiol.* 63, pp. 2B, 7B.
- PICKERING, T. G. (1986). "Pathophysiology of Systemic Hypertension", *Am. J. Cardiol.* 58, pp. 128-150.
- "Potássio reduz o uso de anti-hipertensivos". *Infarma* 1(1):17.
- SCHLUETER, W. A. y D. BATLLE (1989). "Renal Effects of Antihypertensive", *Drugs* 37, pp. 900-925.
- STREETEN, D. y G. H. ANDERSON (1992). "Secondary Hypertension", *Drugs* 43(6):805-819.
- WEIBER, R. T. (1984). "Hypertension", en E. T. HERFINDAL, D. R. GOURLEY y L. LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 3 ed. Williams and Wilkins, pp. 442-474.
- WISER, T. H. y L. Y. YOUNG (1988). "Essential Hypertension", en L. YOUNG y M. A. KODA-KIMBLE, eds., *Applied Therapeutics*. Ann Arbor, Mich.: Edwards Brothers, pp. 123-159.

II. ANGINA PECTORIS

Introducción

Es un síndrome clínico que se caracteriza por malestar subesternal al pecho. Se precipita por el esfuerzo físico y se alivia con el reposo o nitroglicerina. Este malestar o dolor puede irradiarse al cuello, hombro y brazo. Los pacientes comúnmente identifican el malestar como una sensación de ahogo, pesadez, estrechez y opresión al pecho. La manifestación de angina se debe a enfermedad cardíaca isquémica y resulta de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio. Una obstrucción o estrechamiento de las arterias coronarias causada por aterosclerosis es la lesión que más frecuentemente produce angina. Otras causas menos frecuentes son espasmo arterial coronario, enfermedad cardíaca vascular, hipertensión valvular, enfermedad de la microcirculación e hipertrofia al miocardio.

Tipos de angina

Basándose en los hechos clínicos se han identificado varios tipos de angina pectoris. Aunque la angina generalmente implica dolor intenso al pecho o malestar, su presentación es variable. En un extremo la angina puede ocurrir con ejercicio prolongado o intenso y también en reposo o ejercicio leve.

1. **Angina estable crónica.** Es la variedad clásica, típica, en la cual la molestia es inducida por el esfuerzo físico o alteración emocional y es aliviada por el reposo. Tiene un patrón de presentación constante y reproducible.
2. **Angina inestable.** Se conoce por varios otros nombres, tales como angina en *crescendo*, angina acelerada, angina de preinfarto y estado anginoso. Esta angina inestable se caracteriza por un aumento en la duración, intensidad o frecuencia de los síntomas y por una disminución en la respuesta al tratamiento.

Tanto la angina estable crónica como la inestable reflejan a menudo un estrechamiento de las arterias coronarias.

3. **Angina variante clásica de *prinzmetal* o angina vasoespástica.** Se presenta en pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria y se debe a un

espasmo de la arteria coronaria, el cual disminuye el flujo sanguíneo al miocardio. Generalmente se presenta cuando el paciente está en reposo.

4. **Angina mixta.** Se presenta cuando ocurre un vasoespasmo en el sitio de una placa ateromatosa.
5. **Isquemia miocárdica silenciosa.** Es un cambio transitorio en la perfusión miocárdica, función o actividad eléctrica. Puede ocurrir en muchos pacientes anginosos. El enfermo no experimenta dolor al pecho u otros signos anginosos. La isquemia miocárdica silenciosa puede presentarse en pacientes sin antecedentes de angina.

Antecedentes y factores de riesgo

El pronóstico general de pacientes con angina pectoris es que desarrollarán en un plazo, que se estima en 10 años, un accidente cardiovascular. La mortalidad en pacientes con angina estable tratada es de alrededor de 4% por año y ésta es el doble de las cifras de mortalidad de la población normal. Numerosos factores de riesgo se asocian a la presencia de angina, y ellos son: colesterol sérico alto, presión arterial elevada, tabaco, diabetes mellitus y ciertas anormalidades electrocardiográficas. Se liga a la angina la presencia de ansiedad y de problemas psicológicos graves, como el así llamado comportamiento tipo A.

Antecedentes y diagnóstico

La molestia atípica al pecho debe ser considerada seriamente en el diagnóstico de angina. Otros síntomas, como palpitaciones, ahogo y opresión, pueden estar asociados y pueden ser causados por arritmias transitorias y disfunción ventricular. Los antecedentes de infarto al miocardio son indicativos de aterosclerosis con enfermedad cardíaca isquémica. Se debe tener en mente que no todos los infartos al miocardio son dolorosos.

Al examen físico el paciente que tiene angina pectoris es normal. Durante un episodio de dolor se pueden presentar eventos transitorios como bombeo precordial anormal, galope auricular o murmullo cardíaco que pueden ser de origen isquémico. Sin embargo, es poco probable que durante el examen el paciente se vea afectado por un episodio

anginoso. En el examen es posible encontrar una estenosis aórtica, tirotoxicosis o anemia, que pueden ser los responsables de los síntomas de angina.

El electrocardiograma de un paciente generalmente es normal. Durante el episodio anginoso se observa desplazamiento del segmento S-T, el que retorna a lo normal una vez desaparecida la molestia. La angina variante muestra una elevación paradójica del segmento S-T asociada al dolor. Estos cambios no son diagnósticos. En caso de antecedente de infarto al miocardio, se puede visualizar una alteración en el comienzo del complejo QRS, desplazamiento del segmento S-T y alteración de la onda T. En el electrocardiograma en ejercicio o inmediatamente después del ejercicio, se puede observar depresión del segmento S-T. Es predictivo en el 95% de los pacientes con antecedentes de malestares anginosos y electrocardiograma normal en reposo. En población asintomática es pobre y puede dar una cifra alta de falsos positivos. Los digitálicos son una causa común de falsos positivos. Los falsos negativos también pueden ocurrir. Entre los agentes farmacológicos que producen falsos negativos están los nitratos y el propranolol.

En la imagen de radiofármacos, la técnica utilizada es la inyección intravenosa de una sustancia trazadora radiactiva. El talio se concentra en las células del miocardio con relación al flujo sanguíneo; las zonas de infarto presentan una densidad menor en comparación con el miocardio que lo circunda. El tecnecio se concentra y presenta una densidad mayor. La caterización cardíaca confirma el diagnóstico, estima el pronóstico y da la base para establecer un plan terapéutico óptimo y la evaluación preoperatoria de los pacientes sintomáticos.

Tratamiento de la angina pectoris

El primer paso es evitar las actividades que pueden precipitar la angina. Esto es, evitar las comidas pesadas, alteraciones emocionales, actividad física extrema y exposición al frío. Las bebidas que contienen cafeína pueden precipitar angina. El tabaco aumenta la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Los pacientes con hipertensión arterial, hiperlipidemia, anemia, hipertiroidismo y arritmias cardíacas deben ser controlados adecuadamente. Cuidar el uso de aminas simpaticomiméticas, preparaciones tiroideas, anfetaminas, alcaloides

del ergot, metisergida, hidralazina y diazoxida, que pueden precipitar un ataque anginoso.

Nitratos

El mecanismo de acción de nitroglicerina y otros nitratos no está completamente comprendido. Los nitratos producen vasodilatación, por a lo menos dos mecanismos: estimulación de la producción del GMP cíclico e inhibición de tromboxano sintetasa. La nitroglicerina y otros nitratos orgánicos relajan directamente el músculo liso. Son venodilatadores y disminuyen el retorno venoso al corazón, con caída del volumen intracardíaco, reducción de la presión diastólica, ventrículo, disminución de los requerimientos de oxígeno del miocardio y disminución de la presión venosa pulmonar y sistémica. Un aumento paradójico en la demanda de oxígeno ocurre en ocasiones por taquicardia refleja excesiva y aumento de la contractibilidad. Los nitratos relajan el músculo liso de las arterias epicárdicas coronarias. También aumenta el flujo sanguíneo colateral.

Nitroglicerina

Las dosis de nitroglicerina deben ser individualizadas, y la más común es 0,4 a 0,6 mg. Una dosis óptima alivia el dolor y produce una respuesta hemodinámica objetiva, tal como disminución de 10 mmHg de la presión sistólica o aumento de 10 latidos por minuto de frecuencia cardíaca.

En angina provocada por ejercicio el enfermo debe administrarse una tableta s.l. de nitroglicerina 5 a 10 minutos antes del esfuerzo, a fin de impedir la angina. Al momento de la administración, sentar al enfermo, pues algunos experimentan mareos, aturdimiento. La aparición de acción tarda de 1 a 2 minutos y el alivio del dolor se logra al cabo de 3 a 5 minutos. Si es necesario más de una tableta, se puede administrar hasta tres en un lapso de 15 minutos. Si el dolor persiste, llevar al enfermo a un centro asistencial. El efecto adverso más frecuente es la cefalea. Esta puede desaparecer espontáneamente después de varios días o semanas de tratamiento. Otros efectos adversos son la hipotensión ortostática, calor, quemazón sublingual, mareos, enrojecimiento, languidez, taquicardia refleja y síncope. Aproximadamente 10% de los pacientes presentan hipotensión y taquicardia. Las tabletas deben ser guardadas en un lugar seco y frío,

debido a que la luz y el calor alteran el fármaco. No guardar refrigerado.

Nitratos orgánicos

NITRATOS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	APARICIÓN DE ACCIÓN (MÍN)	DURACIÓN
Acción corta				
Nitroglicerina	s.l.	0,15-0,6 mg	1-3	10-30 mín
Acción prolongada				
Nitroglicerina	Ungüento tópico	1/2-2" c/24 hr	20	4-8 hr
	Parche transdérmico	2,5-15 mg c/4-6 hr	30	6-8 hr
	Transmucosa	1,3mg c/35 hr	2-5	3-6 hr
Isosorbide dinitrato	s.l.	2,5-10 mg c/24 hr	2-55	2-4 hr
	Oral	5-60 mg c/4-6 hr	14-40	2-6 hr

Nitratos de larga duración

Ocupan una función clave en la prevención de la angina de todos los tipos. Su mecanismo de acción es similar al de la nitroglicerina.

Las dosis de los nitratos deben ser individualizadas (véase tabla) y deben usarse las dosis mínimas efectivas menores, a fin de evitar la tolerancia de estos fármacos. La terapia con dinitrato de isosorbide oral

se inicia con dosis de 10 a 20 mg con una dosis máxima de 40 a 60 mg. El iniciar el tratamiento con dosis bajas impide la presencia de cefalea.

Tolerancia a los nitratos

El mecanismo de tolerancia a los nitratos aún no está completamente dilucidado. Puesto que se piensa que la estimulación de GMP cíclico induce la vasodilatación, se ha sugerido que la tolerancia resulta del agotamiento de sulfhidrilos en el receptor de nitrato. Este vaciamiento reduce la producción de GMP cíclico. La administración de donantes de grupos sulfhidrilos como N-acetilcisteína puede restablecer la respuesta vascular a los nitratos.

Informes recientes plantean que la tolerancia puede limitarse cuidando de dejar intervalos de administración libres de nitrato de aproximadamente 10 a 12 horas al día, protegiendo al paciente con betabloqueadores adrenérgicos o agentes bloqueadores de canales lentos de calcio.

Agentes bloqueadores betaadrenérgicos

Son útiles en el manejo de la angina pectoris estable e inestable, y pueden exacerbar el vasoespasmo coronario. El efecto beneficioso se asocia a los efectos hemodinámicos, disminución de la frecuencia cardíaca y contractibilidad con disminución de las demandas de oxígeno del miocardio, no sólo en reposo sino también durante el ejercicio. Aumentan el flujo sanguíneo del miocardio isquémico, debido a su efecto diferencial sobre la resistencia vascular coronaria en el miocardio isquémico y no isquémico. La perfusión del miocardio mejora con el betabloqueador adrenérgico, debido al aumento del tiempo de perfusión diastólico asociado a disminución de la frecuencia cardíaca. El efecto antianginoso fundamentalmente se debe a disminución de los requerimientos de oxígeno del miocardio. El aumento del volumen sistólico final, tiempo de eyección y disminución de la frecuencia cardíaca aumentan los requerimientos de oxígeno y anulan parte del efecto beneficioso del betabloqueador adrenérgico. Estos efectos pueden ser abolidos con el uso de nitratos. Un aumento del reflejo y de la frecuencia cardíaca y contractibilidad del miocardio provocados por el uso de los nitratos son contrarrestados, a su vez, por el betabloqueador adrenérgico. Las dosis efectivas usuales, entre otros

betabloqueadores son: propranolol (80 a 360 mg al día), metoprolol (50 a 200 mg al día) nadolol (20 a 320 mg al día), atenolol (50 a 100 mg al día).

Los efectos adversos asociados al uso de los betabloqueadores adrenérgicos incluyen bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión ortostática, fatiga, mareos, edema periférico, náuseas, sueños vívidos y depresión mental. Además, debido a que los agentes betabloqueadores adrenérgicos tienen un efecto inótrofo negativo, deben ser utilizados con precaución en los pacientes insuficientes cardíacos.

Antagonistas de calcio

Los antagonistas de calcio disminuyen la fuerza contráctil del corazón, debido a la disminución de la disponibilidad de calcio intracelular, y disminuyen el tono arterial y la resistencia vascular sistémica. Como consecuencia, disminuye la presión arterial e intravascular. El diltiazem y el verapamilo disminuyen además la frecuencia cardíaca. Así, los requerimientos de oxígeno del miocardio están disminuidos. Los agentes bloqueadores de calcio, en general, dilatan las arterias coronarias epicárdicas y son efectivos en aliviar el vasoespasmo coronario. Algunos agentes bloqueadores de calcio (por ejemplo, el nifedipino) también disminuyen la resistencia arterial coronaria y aumentan el flujo sanguíneo coronario, debido fundamentalmente a vasodilatación coronaria. Existen evidencias de que los bloqueadores de calcio promueven el flujo sanguíneo colateral. Así, tanto la disminución de los requerimientos de oxígeno y el aumento del flujo coronario son los mecanismos posibles por los que estos medicamentos ejercen su efecto beneficioso.

Los efectos adversos de los bloqueadores de los canales de calcio se asocian generalmente a su efecto farmacológico. Son más frecuentes con nifedipino y menos con diltiazem. Los efectos adversos del nifedipino son provocados por la vasodilatación periférica e incluyen cefalea, mareos, enrojecimiento e hipotensión. Estos efectos también ocurren con diltiazem y verapamilo, pero son más frecuentes con nifedipino. Este último, además, causa edema periférico, que se reduce con el uso de un diurético, y taquicardia refleja secundaria a la disminución de la presión arterial. El verapamilo y el diltiazem pueden originar bradicardia y bloqueo auriculoventricular, por lo que deben emplearse con precaución con un betabloqueador adrenérgico. La

constipación se asocia a los tres agentes, pero es más frecuente con verapamilo.

Enfoques terapéuticos

En la angina variante, la nitroglicerina sublingual proporciona alivio inmediato en muchos pacientes. En algunos pacientes en que la nitroglicerina no es efectiva, el espasmo arterial suele ser contrarrestado con nifedipino sublingual. En la profilaxis de los ataques recurrentes de angina se administra nitroglicerina y otros nitratos orgánicos de larga acción. Cuando éstos no son efectivos se deben considerar los antagonistas de calcio. Si ambos no son efectivos, introducir el uso de un betabloqueador adrenérgico.

En la angina estable, el manejo general consiste en la modificación de los factores de riesgo de aterosclerosis coronaria, cigarrillo, hipertensión e hiperlipidemia. Factores agravantes tales como anemia también deben corregirse. Para efecto inmediato usar nitroglicerina sublingual. Los preparados de acción larga y otros nitratos son efectivos como terapia crónica. En pacientes con intolerancia a los nitratos, los betabloqueadores adrenérgicos son más apropiados como terapia inicial. En pacientes en que este último medicamento está contraindicado, debe considerarse la administración de un antagonista de calcio. Cuando se requiere terapia asociada, es útil la administración de nitratos y un betabloqueador. En caso de insuficiencia cardíaca, usar un antagonista de calcio como nifedipino o diltiazem; también si se sospecha una angina vasoespástica concomitante. Cuando se requiere administrar nitratos, betabloqueadores adrenérgicos y un antagonista de calcio, la elección de este último depende de las anormalidades hemodinámicas asociadas en el paciente y de las reacciones adversas del medicamento.

Interacciones medicamentosas

Se ha informado que los bloqueadores de los canales de calcio aparentemente reducen el *clearance* renal y no renal de digoxina. Algunos autores han encontrado las concentraciones plasmáticas del cardiotónico elevadas en 70% con verapamilo, 40% con nifedipino y 33% con diltiazem. Sin embargo, algunos autores no han encontrado alteraciones con estos mismos fármacos.

El uso conjunto de los bloqueadores de los canales de calcio y los betabloqueadores adrenérgicos provoca un riesgo mayor de inducir hipotensión en el paciente. Al varapamilo y diltiazem se asocia el riesgo de ocasionar bradicardia o bloqueo auriculoventricular.

Se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes que están en tratamiento con cimetidina y bloqueadores de los canales de calcio, debido a que se ha informado que el antagonista H₂ de histamina aumenta la biodisponibilidad de verapamilo y disminuye su clearance (de 26,3 a 49,3% y en 39%, respectivamente). Se debe preferir el uso de ranitidina, famotidina o sucralfato.

Bibliografía recomendada

- CHATERJEE, K. y otros (1984). "Medical Management of Patients with Angina", *J. A. M. A.* 252(9):1.170-1.176.
- LAWRENCE, J. R. (1986). "Antianginal Drugs: a State of the Art Review with Detailed Assessment of some New Calcium Antagonists", *Drugs of Today* 222(9):449-467.
- PACKER, M. (1989). "Combined Beta-Adrenergic and Calcium-Entry Blockade in Angina Pectoris", *N. E. J. M.* 320(11):709-717.
- RAEHL, C. L. y P. E. NOLAN. "Angina Pectoris", en L. Y. Young y M. A. KODA KIMBLE, eds., *Applied Therapeutics: the Clinical Use of Drugs*, 4 ed. Washington: Applied Therapeutics, pp. 271-298.
- SPINLER, S. A. y L. E. DAVIS (1991). "Advances in the Treatment of Unstable Angina Pectoris", *A. J. H. P.* 48, diciembre, pp. 2.698-2.700.

III. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Introducción

Según el fisiólogo Guyton, la insuficiencia cardíaca congestiva puede ser definida como "el fracaso del corazón para bombear adecuadamente la sangre". Dicho de otra manera, es un síndrome clínico en el cual el corazón es incapaz de suministrar al organismo la cantidad de sangre suficiente para sus necesidades metabólicas, ya sea en reposo o durante

la actividad normal. Su incidencia entre los individuos hombres en la sexta década de la vida es cinco veces mayor que en la cuarta y afecta más frecuentemente a pacientes de sexo masculino que femenino. En 75% de los casos de insuficiencia cardíaca la causa es la hipertensión arterial.

Etiología

Se trata de un síndrome clínico donde se hace necesario distinguir la etiología de base de la o las causas precipitantes. Las enfermedades que causan esta patología son múltiples y se pueden clasificar como aquellas que ocasionan una debilidad o inflamación al miocardio, que lesionan su poder de contractibilidad (por ejemplo, miocarditis, infarto al miocardio) y aquellas que determinan un aumento del trabajo cardíaco (como la hipertensión).

Entre las causas precipitantes que se citan más frecuentemente están el embolismo pulmonar, infección, anemia, hipertensión, arritmias, tirotoxicosis, embarazo, etcétera. Estos factores raramente inducen una descompensación cardíaca en ausencia de una enfermedad orgánica cardíaca de base, y sí, en algunas ocasiones, ciertas enfermedades que originan una insuficiencia cardíaca pueden ser causa precipitante de ella. Tenemos el caso de la hipertensión, que según los estudios de Framingham ocasiona el 75% de los casos de aparición de la enfermedad, seguida por la enfermedad arterial coronaria, con 38,7%. Puede además la primera constituirse en un factor desencadenante de ella. En todo caso, es preciso decir que al aliviar la causa se logra que el estado de insuficiencia cardíaca desaparezca o disminuya. Por último, no debemos olvidar que la ingestión de algunos medicamentos, por ejemplo el propranolol, que causa depresión cardíaca, o bien la falta de cumplimiento de tratamiento, pueden precipitar la aparición y/o agravamiento de un cuadro de insuficiencia cardíaca.

También se puede clasificar la insuficiencia cardíaca, según su causa, como se expone a continuación.

1. **De gasto alto.** El corazón es incapaz de bombear la sangre necesaria para las necesidades del organismo (por ejemplo, hipertiroidismo, anemia).
2. **De gasto bajo.** Es la más común, y ocurre cuando el corazón no puede bombear toda la sangre que está presente en el organismo.

3. **Según las determinantes en la sobrecarga del trabajo ventricular izquierdo.** Precarga, presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole, como, por ejemplo, administración de expandidores plasmáticos, diuréticos osmóticos, sodio o agentes que retienen sodio, mal funcionamiento de la válvula aórtica (estenosis o insuficiencia y válvula mitral). Poscarga, corresponde a la tensión desarrollada por el ventrículo izquierdo en el momento de la sístole (hipertensión, enfermedad aterosclerótica, estrechamiento de la válvula aórtica).
4. **Contractibilidad.** Es la capacidad del miocardio para desarrollar fuerza independiente de la pre y poscarga (enfermedad reumática, enfermedad arterial coronaria, infarto agudo al miocardio y arritmias persistentes).
5. **Cardiomiopatía.** Corresponde a un deterioro generalizado de la función del miocardio.

Fisiopatología

Al momento de producirse la falla del miocardio, la fibra cardíaca se acorta, lo que determina un volumen de expulsión menor y un aumento de volumen residual que progresa en cada sístole, produciendo un alargamiento de la fibra miocárdica. Esta mayor tensión desarrollada origina una fuerza de contracción mayor y un aumento del gasto cardíaco (ley de Franck Starling). El corazón se dilata, el ventrículo se hipertrofia y este mecanismo compensador se mantiene hasta que la reserva cardíaca se agota. Llega un momento en que el corazón nuevamente se hace insuficiente y el gasto cardíaco cae. Al disminuir el gasto cardíaco, se activa el reflejo mediado por el sistema nervioso simpático, con liberación de catecolaminas, aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractibilidad del miocardio y vasoconstricción periférica. Existe también redistribución de flujo sanguíneo con disminución de aporte renal, que asociado a la vasoconstricción provoca una disminución de la velocidad de filtración glomerular, con reabsorción de sodio y agua y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este último, a su vez, induce vasoconstricción (angiotensina II) y retención de sodio y agua (aldosterona). El organismo, por aumento de volumen intravascular, intenta aumentar el gasto cardíaco. La presión hidrostática aumenta, se produce redistribución de líquido al espacio intersticial con aparición de edema y congestión. El corazón se torna progresivamente más

insuficiente y hay acumulación de sangre, de forma tal que el volumen circulante es imposible de movilizar por el corazón, entrando el organismo en un círculo vicioso. Sólo la acción de factores externos que intervengan en su evolución y desarrollo logran alterarlo.

Cuadro clínico

El paciente presenta taquiarritmia, oliguria, y si está afectado el corazón izquierdo, que es el caso más frecuente, presenta además signos y síntomas que corresponden a un estancamiento de la sangre en nivel pulmonar, razón por la cual puede presentar edema pulmonar, cianosis, disnea, disminución de la capacidad ante el esfuerzo físico, nicturia, asma pulmonar, ortopnea, ruidos pulmonares, etcétera. Cuando la insuficiencia cardíaca afecta al lado derecho, el edema no es pulmonar, sino más bien sistémico, y en este caso se presenta edema en las extremidades inferiores, hepatomegalia, distensión de las venas, etcétera. En la mayoría de los casos, dado que el sistema cardiovascular es cerrado, la insuficiencia cardíaca llega a ser mixta (la gran causa de insuficiencia cardíaca derecha es la izquierda). En esta situación el paciente tiene problemas tanto en la circulación pulmonar como en la sistémica.

Tratamiento

La insuficiencia cardíaca puede presentarse como un proceso de aparición rápida (agudo) o bien de desarrollo lento (crónico). El primer paso por seguir es identificar la(s) causa(s) que la ha(n) originado o bien precipitado, a fin de eliminarla(s). La hipertensión es un factor desencadenante en el 75% de los casos de insuficiencia cardíaca. El objetivo, entonces, además de mejorar el trabajo de la bomba cardíaca, es disminuir la presión arterial elevada en estos enfermos.

Las metas terapéuticas en la insuficiencia cardíaca son eliminar los factores causantes, disminuir el esfuerzo o trabajo cardíaco y aumentar la contractibilidad del miocardio. Ellas se pueden lograr mediante dieta, reposo y uso de medicamentos tales como diuréticos, digitálicos, vasodilatadores periféricos y agentes inótrópicos positivos.

Si el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca fuese de origen iatrogénico, caso en el cual el farmacéutico debe identificar el(los)

fármaco(s) causante(s), se debe suspender la administración del medicamento o medicamentos que la inducen.

Reposo o actividad física restringida

Estos pacientes presentan dificultad para realizar esfuerzo físico, ya que al efectuar una actividad las demandas metabólicas del organismo aumentan, provocando mayor trabajo cardíaco. El reposo o actividad física restringida son beneficiosos para el enfermo, ya que disminuyen las demandas metabólicas y la fuerza gravitacional que favorece la aparición del edema. Aumenta la perfusión renal, lo que contribuye a la diuresis y la desaparición del edema. En el caso de un paciente en reposo, se recomienda que efectúe ejercicios suaves; que la cama esté en ángulo de 45 grados; el consumo de laxantes, para evitar la constipación del reposo, y el uso de anticoagulantes, a fin de evitar la formación de trombos. El reposo o el grado de actividad deben programarse según la gravedad del paciente y la evolución de su cuadro clínico.

Dieta

La dieta es de ayuda en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en dos formas; a saber:

1. En aquellos pacientes con sobrepeso, la pérdida en kilogramos lleva a una baja de las demandas metabólicas del organismo, con disminución del trabajo cardíaco. Esto a menudo se manifiesta a través de la desaparición de los síntomas.
2. La dieta restringida en sodio conlleva una disminución de la retención de líquido, cae el volumen sanguíneo y el trabajo cardíaco. Es posible lograr una compensación con restricción de sodio cuando la capacidad renal de excretar sodio no está intensamente alterada. Las necesidades fisiológicas alcanzan a menos de 1,0 g de sodio y una dieta con 0,5 g de sodio (1,3 g de cloruro de sodio) es difícil de cumplir por el paciente. Se recomienda agregar 2-4 g de cloruro de sodio, evitando la sal de cocinar.

Diuréticos

Se considera a los diuréticos como una terapia de primera línea en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática crónica, y son útiles en la insuficiencia cardíaca avanzada cuando la restricción de sodio por sí sola es inefectiva. Los diuréticos aumentan la excreción renal de sodio y agua; alivian la congestión pulmonar y ventricular, al disminuir el volumen vascular; disminuyen el edema periférico y la velocidad de movilización de líquido desde el compartimento intersticial al intravascular. Debe evitarse una pérdida de peso superior a 1 kg al día, excepto en los casos graves de edema pulmonar.

La selección del diurético, su vía de administración y su dosis dependen de la gravedad de los síntomas de insuficiencia cardíaca. El diurético más utilizado es la hidroclorotiazida, en dosis de 50 a 100 mg al día. El triamterene y la espironolactona son menos efectivos cuando se usan solos, debido a su escaso poder de reducción de volumen. Se recomienda administrarlos con algún otro diurético, como hidroclorotiazida y furosemida, a fin de aumentar el efecto de vaciamiento. Deben usarse con precaución en pacientes con falla renal, pues existe el riesgo de hiperkalemia inducida por el medicamento.

Digitálicos

Aumentan la fuerza de contracción del miocardio por bloqueo de la bomba-sodio-potasio con retención de calcio intracelular, lo que aumenta la contractibilidad de la fuerza cardíaca (efecto inótropo positivo), sin aumentar el consumo de oxígeno. Favorecen de este modo el aumento del gasto cardíaco, con elevación de la diuresis, mientras que el tono simpático del corazón y la vasculatura caen. Por una parte, aumenta la capacidad de la bomba; por otra, disminuye la carga sobre el corazón, disminuyendo el trabajo cardíaco. La efectividad de los digitálicos depende de la causa de la insuficiencia cardíaca. En el caso en que el origen sea hipertensión, enfermedad cardíaca vascular, isquémica, congénita, la efectividad es alta. Es menor en aquellos casos en que el miocardio está afectado, como por ejemplo miocardiopatías. Se observa poco beneficio en pericarditis constrictiva. No deben emplearse en pacientes con bloqueo auriculoventricular, especialmente porque estos fármacos tienen un efecto semejante en ese nivel.

Existen en la actualidad más de trescientos derivados de los digitálicos, y el más utilizado en la actualidad es la digoxina. En la

elección y administración del digitálico se deben considerar algunas propiedades del fármaco, especialmente aspectos de farmacocinética tales como absorción, aparición de acción, vida media, metabolismo y excreción, así como las condiciones del paciente, si es agudo (acción rápida) o crónico (acción lenta), si es insuficiente renal o si sufre de alguna afección hepática, su edad (a mayor edad, más sensible a la acción de los digitálicos), si es hiper o hipotiroideo (menos o más sensible al fármaco), su equilibrio electrolítico (los estados de hipokalemia favorecen la intoxicación digitálica).

En la práctica clínica los digitálicos más frecuentemente usados son los expuestos a continuación.

1. **Lanatócido C.** De acción rápida, útil en casos agudos y de digitalización rápida.
2. **Digitoxina.** Se ingiere por vía oral, es de acción lenta, su vida media es prolongada (4-6 días) y sufre metabolismo hepático. Desde 1970 su uso en medicina ha decaído, precisamente por su vida media larga, lo que significa que si un paciente llega a un nivel plasmático tóxico del medicamento, este estado es más difícil de controlar que en el caso de digitálicos de vida media más corta, como por ejemplo digoxina, ya que el primero, se elimina más lentamente del organismo. Por otra parte, es difícil de dosificar, ya que su vía principal de eliminación es hepática.
3. **Digoxina.** Como dijimos anteriormente, es en la actualidad el más utilizado, debido a sus propiedades farmacocinéticas. Se administra tanto por vía parenteral como oral, presenta acción rápida y tiene una vida media corta (36 horas), en comparación con otros digitálicos, y los niveles plasmáticos efectivos se encuentran determinados y delimitados. Por estas razones, es más fácil ajustar e individualizar la dosis de digoxina en un paciente dado. Además, como su vía de eliminación es fundamentalmente renal, en los enfermos en los cuales esta función está disminuida es posible dosificarla adecuadamente.

Algunos estudios sugieren que los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave pueden mejorar clínicamente con una terapia crónica con digoxina. El efecto del digitálico en la mortalidad de estos pacientes es aún desconocido.

Intoxicación digitálica

Los digitálicos son fármacos frecuentemente usados, y el riesgo principal de su uso está dado por el estrecho margen terapéutico que ellos tienen. Por esta razón, deben dosificarse con precaución, considerando todos aquellos factores que contribuyen a la aparición de este cuadro clínico, identificado como intoxicación digitálica. El enfermo puede presentar en estas circunstancias síntomas cardíacos o extracardíacos. Entre los no cardíacos se incluyen alteraciones visuales (visión borrosa, diplopia, visión con aureola), molestias gastrointestinales (anorexia, náusea, vómito) y manifestaciones neurológicas (cefalea). En cuanto a alteraciones cardíacas, la principal, y que puede preceder a las anteriores, son las arritmias. Se recomienda el control mediante electrocardiograma al paciente, a fin de detectar este tipo de anomalías. Y estar atento, además, a la aparición de los síntomas descritos anteriormente. En caso de intoxicación digitálica, las medidas terapéuticas por seguir comienzan por la suspensión del fármaco, administración de potasio (el estado de hipokalemia predispone a la aparición de intoxicación) y el uso de algún antiarrítmico, que puede ser difenilhidantoína o bien lidocaína, en caso de arritmia ventricular seria.

Vasodilatadores

Hidralazina, prazocina y antagonistas de calcio son agentes vasodilatadores arteriales y disminuyen la poscarga. Los nitratos y la prazocina son vasodilatadores venosos y disminuyen la precarga. Los inhibidores de la enzima convertidora reducen la poscarga (bloquean la vasoconstricción de la angiotensina) y el volumen (inhiben la acción de la aldosterona).

✦ Los nitratos son efectivos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, provocan un mejoramiento clínico y hemodinámico a corto y largo plazo. El dinitrato de isosorbide (40 mg cuatro veces al día por vía oral) es efectivo en el manejo del paciente crónico. Desafortunadamente, debido a la administración de dosis múltiples al día, el cumplimiento del tratamiento es incierto. Las preparaciones de acción prolongada, aunque convenientes, se asocian con el desarrollo de tolerancia clínica y hemodinámica.

✦ La hidralazina es un vasodilatador arterial y produce aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular en pacientes con insuficiencia cardíaca. La dosis necesaria para producir tales efectos es

impredecible y varía desde 150 a 300 mg al día. Cerca de treinta por ciento de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con hidralazina desarrollan tolerancia clínica y hemodinámica del fármaco. Entre 20 y 25% de los enfermos no toleran la terapia a largo plazo, debido a la presencia de reacciones adversas serias, como náusea, vómito, isquemia al miocardio, que obligan a la suspensión de la terapia.

* La prazocina es un bloqueador alfaadrenérgico que provoca beneficios hemodinámicos con las primeras dosis del fármaco. Es bien tolerado, y pocos pacientes insuficientes cardíacos requieren la discontinuación del medicamento debido a la presencia de reacciones adversas. Sin embargo, desarrolla tolerancia hemodinámica y clínica con tratamiento a largo plazo y no es reversible.

* Los inhibidores de la enzima convertidora provocan mejoramiento clínico y hemodinámico, y aproximadamente 60 a 65% de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave muestran beneficio a largo plazo. Cuando se compara entre captopril y prazocina, los inhibidores de la enzima convertidora producen un efecto clínico y hemodinámico superior a largo plazo. Al comparar el captopril con la hidralazina, sólo el primero mejora el trabajo cardíaco y la tolerancia al ejercicio, y estos beneficios se logran con baja incidencia de reacciones adversas.

Aparentemente, sólo dos variables de pretratamiento podrían predecir la respuesta clínica a largo plazo a los inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con insuficiencia cardíaca grave: la función renal y la presión auricular derecha. En pacientes con 12 mmHg de presión auricular y creatininemia mayor de 1,5 mg/dl, sólo 35% muestran mejoría, mientras que si la presión auricular y creatininemia son bajas, hasta 85% de los pacientes muestran beneficio.

Por otra parte, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debida a cardiopatía dilatada, ni la nifedipina, el diltiazem ni varios de los nuevos antagonistas del calcio, con inclusión de nicardipina, nitrendipina y filodipina, mejoran la función ventricular. En insuficiencia ventricular izquierda el verapamilo no es bien tolerado, debido a su acción inótrópica y cronótrópica negativa y aun el nifedipino, que es un agente selectivo vascular, también causa depresión ventricular izquierda, especialmente si se combina con fármacos bloqueadores betaadrenérgicos. Los antagonistas de calcio parecen actuar predominantemente sobre la vasculatura de las extremidades y coronarias, con poco efecto sobre los vasos hepático y renal. Aunque la nifedipina causa un aumento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica y presión capilar pulmonar durante el

ejercicio, los datos disponibles no demuestran un aumento a largo y corto plazo de la capacidad al ejercicio. La nifedipina causa un aumento en la actividad de renina plasmática, debido posiblemente a una acción directa sobre el riñón. Estos agentes parecen ser más valiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca y síntomas de isquemia al miocardio, y en muchos casos la combinación de nitratos o inhibidores de la enzima convertidora pueden mejorar substancialmente la respuesta clínica al antagonista de calcio.

Otros agentes inótrópos positivos

La dopamina y la dobutamina se usan frecuentemente en las emergencias cardíacas agudas, pero su uso está limitado por la necesidad de su administración intravenosa. La amrinona y la milrinona tienen efecto estimulante cardíaco directo. Su actividad no es bloqueada por el propranolol. Como son inhibidores de la fosfodiesterasa, también actúan como vasodilatadores.

La amrinona es bien absorbida oralmente y tiene una vida media aproximadamente de 2,5 a 3,5 horas en sujetos normales y se prolonga a 6-12 horas en insuficientes cardíacos. Su uso provoca náusea, vómito, dolor abdominal, trombocitopenia reversible (20%), fiebre a fármacos, altera la funcionalidad hepática y probablemente induce arritmias ventriculares. Su alta incidencia de efectos adversos ha limitado su uso. También está disponible para terapia i.v. en insuficiencia cardíaca aguda. La terapia se inicia con 0,75 mg/kg, en bolo durante 2-3 minutos, seguido por una infusión de 5 a 10 mcg/kg/min. Deben evitarse dosis superiores a 18 mcg/kg/día. Como 50% del fármaco es excretado en la orina, reducir las dosis en insuficientes renales. El uso i.v. se asocia mayormente a hipotensión y arritmias. La trombocitopenia disminuye a un 2,4% de los casos cuando se administra i.v.

La milrinona, además, aumenta la disponibilidad de calcio en el músculo cardíaco. La vida media es de 1,5 a 2,5 horas y el clearance renal explica el 80% de la disminución del fármaco. La dosis es de 2,5 a 10 mg cada 3-6 horas. La incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y fiebre a fármacos es más baja que con amrinona y la trombocitopenia es infrecuente. Sin embargo, su uso se ha asociado a agravamiento de la insuficiencia cardíaca y efecto proarritmogénico. La terapia de corto plazo es efectiva, pero el uso continuo se liga a taquifilaxis. En algunos pacientes la suspensión del fármaco induce insuficiencia cardíaca.

Enfoque, seguimiento y evaluación del tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado y basado en la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Según esto, la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) hace una clasificación funcional de los pacientes, que abarca cuatro grados y se basa en el consumo máximo de oxígeno y la prueba de la capacidad de ejercicio, o ambos. En el grado I, el paciente permanece asintomático con la actividad física ordinaria y presenta un consumo de oxígeno del miocardio (MVO₂, mL/kg/min), menor o igual a 21. En el grado II, el enfermo presenta síntomas con la actividad física ordinaria y un MVO₂ entre 16 y 20. En el grado III, el insuficiente cardíaco presenta síntomas con una actividad física menor que la ordinaria y un MVO₂ entre 10 y 15. En el grado IV, el paciente es sintomático aun en reposo, es incapaz de realizar alguna actividad y su MVO₂ es menor o igual que 9.

La meta terapéutica por alcanzar es la sobrevida de los pacientes insuficientes cardíacos. Los medicamentos que sólo mejoran el estado clínico del paciente pero tienen un efecto negativo en la sobrevida de él no tienen valor terapéutico; los que mejoran el estado clínico pero no tienen impacto en la sobrevida pueden ser útiles, y los que mejoran el estado clínico y la sobrevida son los ideales.

Otros aspectos que considerar en la evaluación del tratamiento incluyen cambios en los síntomas, grado funcional, peso, hallazgos físicos, capacidad de ejercicio, concentraciones plasmáticas de catecolaminas/renina/aldosterona, consumo máximo de oxígeno, perfil de actividad, índices de función ventricular izquierda y calidad de vida. Los cambios en estos parámetros no necesariamente se correlacionan con el aumento de la longevidad. Además, los cambios en la capacidad de ejercicio o de la función ventricular izquierda no siempre se acompañan con cambios paralelos en la sintomatología.

Estudios recientes indican que no sería recomendable el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca grado I. En los enfermos sintomáticos con grado II al IV se iniciaría la terapia con un diurético, digoxina y un inhibidor de la enzima convertidora. Esta combinación ha demostrado reducir la mortalidad en estos pacientes. Para los que están siendo tratados con esta combinación y aún permanecen sintomáticos se recomienda adicionar un vasodilatador directo, como hidralazina o un nitrato. Si con este enfoque aún permanecen sintomáticos, los pasos por seguir no están claramente

definidos. Se debe evitar el uso de agonistas betaadrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasas e infusiones intermitentes de dobutamina, ya que el uso de éstos se asocia a una mayor mortalidad.

Bibliografía recomendada

- EVANS, DALE B. (1989). "Overview of Cardiovascular Physiologic and Pharmacologic Aspects of Selective Phosphodiesterase Peak III Inhibitors", *Am. J. Cardiol* 63, pp. 9A-11A.
- GUYTON, A. *Tratado de fisiología médica*, 5 ed. Buenos Aires: Interamericana.
- HILLERMAN, D. E. y S. M. MOHIUDDIN (1991). "Changing Strategies in the Management of Chronic Congestive Heart Failure", *DICP Ann.Pharmacother* 25, pp. 1.349-1.354.
- JOHNSON, J. A. (1991). "Diastolic Dysfunction in Congestive Heart Failure", *A J H. P.* 48, pp. 2.703-2.704.
- PACKER, M. (1986). "The Role of Vasodilator Therapy in the Treatment of Severe Chronic Heart Failure", *Drugs* 32, supl. 5, pp. 13-26.
- REICHER-REISS, H. y E. BARASH (1991). "Calcium Antagonists in Patients with Heart Failure", *Drugs* 42(3):343-364.
- SALES, D. N. y otros (1988). "Digitalis Therapy for Congestive Heart Failure; Is the Jury still Out?", *Pharmacotherapy* 8(6):319-323.
- SIHANIMAS, F. V. y DICKSTEIN (1988). "Clinical Pharmacokinetics in Heart Failure", *Clin. Pharmacokinetics* 15, pp. 94-113.

Manejo de medicamentos en el paciente con insuficiencia renal crónica

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

En general, tenemos la tendencia a visualizar al riñón como un órgano primordialmente encargado de eliminar catabolitos y sustancias exógenas que, de acumularse, pueden ser dañinas para el organismo. Sin embargo, la función excretora es sólo una de otras funciones metabólicas, como son la regulación del medio interno y la retención de anabolitos necesarios para la síntesis de sustancias en el organismo. Además, posee funciones endocrinas, como son la producción de renina, calcitriol, eritropoyetina, prostaglandinas y del 1,25-dihidroxicolecalciferol.

De tal manera, el mal funcionamiento del riñón se traducirá en múltiples alteraciones. A su vez, la disfunción puede ser del tipo agudo o crónico y deberse a patologías renales o de otros tipos. Este texto se refiere a la *insuficiencia renal crónica*, su tratamiento y el uso de medicamentos en el paciente que la presenta. Se entiende por *insuficiencia renal crónica* al compromiso global de la función renal por disminución progresiva del número de nefrones en el transcurso del tiempo.

Cuando la insuficiencia renal crónica se encuentra en sus etapas terminales, suele hablarse de *uremia*, en cuyo caso no sólo está presente el empobrecimiento de la función renal, sino también sus múltiples signos y síntomas asociados.

Etiología

Este síndrome puede ser la consecuencia de diferentes trastornos capaces de alterar la funcionalidad del riñón, tales como las glomerulonefritis, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, algunas

enfermedades autoinmunes (como el lupus eritematoso sistémico), la nefritis intersticial, las enfermedades congénitas (como la enfermedad poliquística), la uropatía obstructiva y muchas otras más. Todas estas enfermedades van deteriorando progresivamente el funcionamiento renal, y de allí que sea particularmente importante tratarlas en forma precoz.

De todas estas causas, para algunos investigadores las más frecuentes son la nefropatía diabética (27,7% de los casos), la hipertensión arterial (24,5%) y las glomerulonefritis (21,2%). Estos porcentajes varían según diferentes fuentes bibliográficas y la variación está dada por la prevalencia de estas patologías y por los tratamientos aplicados en la población en estudio.

Características clínicas

Exámenes de laboratorio

En presencia de una insuficiencia renal crónica hay una gran variedad de exámenes de laboratorio que se encuentran alterados. Algunos por causa de la enfermedad que la originó; otros, debido a complicaciones de la insuficiencia renal crónica. Así tenemos que en el insuficiente renal, como consecuencia de la disminución de la función excretora, se encontrarán elevados el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinemia y la uricemia, mientras que la velocidad de filtración glomerular estará francamente disminuida. Si el grado de insuficiencia renal es alto, se constatará una anemia normocítica y normocrómica, existirá acidosis, tendencia a la hiperkalemia y alteraciones en la calcemia y la fosfemia.

Otro examen valioso en la investigación de la insuficiencia renal es el de orina completo y sedimento urinario. A medida que avanza la insuficiencia renal crónica, se va perdiendo la capacidad de concentrar la orina, con lo cual bajan su densidad y su osmolalidad. Además, puede aparecer cierto grado de proteinuria y una pequeña cantidad de cilindros granulosos o céreos.

Síntomas y signos

Algunos de los síntomas y signos son inespecíficos, en el sentido de que son generados por la patología de base que originó la insuficiencia renal o porque pueden estar presentes en muchas otras enfermedades, como

es el caso de la fatiga, la anorexia, debilidad, etcétera. En cambio, otros signos o síntomas son más específicos, como son la anemia, la azotemia y la acidosis.

Además, hay que tener presente que las manifestaciones clínicas dependen del grado de avance de la insuficiencia renal crónica. De hecho, en sus inicios prácticamente no hay sintomatología; en cambio, en sus etapas terminales aparecen manifestaciones gastrointestinales, neuromusculares, psíquicas, cardiovasculares, hematológicas, hidroelectrolíticas, óseas, cutáneas.

Las manifestaciones cardiovasculares son hipertensión arterial, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar, y si no hay un tratamiento adecuado, puede existir una pericarditis urémica. Por su parte, las manifestaciones neuromusculares y psíquicas más características son fatiga, cefalea, irritabilidad, letargia, alteraciones del sueño, irritabilidad muscular, neuropatía periférica y, si el tratamiento es inadecuado, coma urémico y muerte.

La acumulación de productos nitrogenados causa, en nivel gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, hedor urémico, gastroenteritis y úlcera péptica. En nivel cutáneo se constatan palidez, prurito y equimosis; también puede provocar la llamada "escarcha urémica".

La incapacidad de sintetizar eritropoyetina se traduce en una anemia normocítica y normocrómica grave. Además, hay tendencia a las hemorragias y linfocitopenia. Por otra parte, la incapacidad del riñón de transformar la vitamina D a 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es el encargado de facilitar la absorción de calcio en nivel gastrointestinal, lleva a hipocalcemia, la que a su vez estimula la secreción de paratohormona, removiendo así el calcio óseo y alterando la matriz ósea.

Los trastornos hidroelectrolíticos pueden consistir en aumento o disminución del volumen, hiper o hiponatremia, hiper o hipokalemia, acidosis metabólica, hiper o hipofosfatemia e hipocalcemia.

Clasificación según grado de función renal

Algunos clínicos suelen clasificar la insuficiencia renal en diferentes grados, para lo cual se basan en los valores de creatininemia o de la velocidad de filtración glomerular (VFG), estimada a partir de la depuración de creatinina endógena o de EDTA-Cr 51, pues se estima que

la excreción de creatinina refleja muy bien la de otras sustancias. Recordemos que existe una relación exponencial entre la creatininemia y la VFG, lo cual significa que, para VFG entre 120 y 30 ml/min, ante grandes cambios de ella sólo hay pequeñas variaciones en la creatininemia. En cambio, cuando la VFG es inferior a 30 ml/min, pequeñas disminuciones en ella llevan a grandes elevaciones en la creatininemia.

De este modo, para algunos clínicos, la insuficiencia renal crónica puede clasificarse en los siguientes grados:

- Grado I, cuando el paciente presenta una VFG < 80 ml/min y > 30 ml/min. En este caso, es probable que el individuo no presente manifestaciones clínicas o de laboratorio importantes, y el problema habitualmente pasa inadvertido.
- Grado II, cuando hay una VFG < 30 ml/min y > 10 ml/min, en cuyo caso tampoco hay manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio se alteran al haber una alta ingestión de proteínas.
- Grado III, cuando el paciente tiene una VFG < 10 ml/min y superior a 5 ml/min. En este grado, el paciente tiene manifestaciones clínicas marcadas y los exámenes de laboratorio están claramente alterados. Además, el paciente puede sufrir descompensaciones graves al transgredir la dieta o no recibir tratamiento adecuado, pudiendo llegar a fallecer.
- Grado IV, cuando la VFG del paciente es < 5 ml/min. También recibe el nombre de insuficiencia renal crónica terminal y se habla de paciente anéfrico. En este caso, la sobrevivencia del paciente sólo se logra con las diálisis o con el trasplante renal.

La clasificación de la insuficiencia renal crónica puede ser diferente de un centro asistencial a otro; sin embargo, es preciso tener presente que todo paciente con VFG < 30 ml/min necesariamente debe recibir tratamiento.

Tratamiento

La función renal puede ser suficientemente eficiente para la mantención de la vida mientras los riñones tengan, al menos, 25% de los nefrones funcionando. Por esta razón, habitualmente la insuficiencia renal suele

descubrirse sólo cuando los nefrones en funciones representan menos de 25% del total, lo que significa VFG inferiores a 30 ml/min. Por lo mismo, en las etapas iniciales generalmente no es necesario administrar tratamientos.

Ahora bien, en las etapas terminales, el tratamiento sólo es conservador, pues la insuficiencia renal crónica es una condición irreversible. Ese tratamiento conservador incluye las acciones siguientes.

1. Una estricta restricción de las proteínas de la dieta, con lo cual se logra disminuir la generación de catabolitos nitrogenados. De esta manera, la dieta habitual contiene entre 20 y 30 g de proteínas de rico valor biológico. Además, generalmente debe regularse el contenido de potasio y sodio, de acuerdo con los niveles encontrados en cada paciente.
2. La administración de un diurético de asa (furosemda, ácido etacrínico, bumetanida), con lo cual se logra disminuir la retención de agua y el nivel de potasio plasmático. Los diuréticos tiazídicos no se emplean, pues son inefectivos, y los retenedores de potasio tampoco, pues agravan la tendencia a la hiperkalemia.
3. La administración de hidróxido de aluminio, el cual permite la precipitación de los fosfatos en nivel gastrointestinal, impidiendo su absorción y facilitando la normalización de la fosfemia.
4. La corrección de la anemia, lo que habitualmente se logra con la transfusión sanguínea (de preferencia, de glóbulos rojos lavados). En el último tiempo se está recurriendo además a la administración de eritropoyetina, obtenida por ingeniería genética.
5. La corrección de la acidosis metabólica se efectúa administrando bicarbonato de sodio, por vía oral o intravenosa, dependiendo de su gravedad.
6. El tratamiento de los trastornos del metabolismo del calcio, para lo cual, además de precipitar los fosfatos en nivel gastrointestinal, puede administrarse carbonato de calcio por vía oral. Recientemente se encuentra disponible la 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol), la que favorecería la absorción de calcio desde el tracto gastrointestinal.
7. La corrección de la hiperkalemia, que puede lograrse mediante el uso de los diuréticos de asa y/o la restricción dietaria. Sin embargo, cuando la hiperkalemia pone en peligro la vida del paciente, puede recurrirse a un proceso de diálisis, y, en algunos casos, a la administración oral o rectal de una resina de intercambio catiónico. En la actualidad la resina más empleada es aquella cuyo nombre

comercial es Kayexalate, que entrega sodio y atrapa al potasio. La eliminación de potasio también puede conseguirse con el uso de laxantes poderosos.

8. Tratamiento de las patologías concomitantes: diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, lupus eritematoso, etcétera.

Ahora bien, cuando el paciente ya es anéfrico y la insuficiencia cardíaca es resistente al tratamiento con diuréticos y digitálicos, presenta neuropatía progresiva, tiene signos sugerentes de pericarditis, está muy debilitado y tiene un progresivo sentimiento de descorazonamiento o psicosis, es imprescindible cambiar el tratamiento. Este cambio significará un procedimiento dialítico o un trasplante renal.

En la actualidad se cuenta con dos procedimientos de diálisis, la peritoneodiálisis crónica y la hemodiálisis. Ambas se basan en el paso de sustancias a través de membranas semipermeables, de acuerdo con diferentes gradientes de concentración. Así en la peritoneodiálisis, la membrana semipermeable es el peritoneo y en la hemodiálisis se recurre a membranas sintéticas. En la primera, se coloca en la cavidad peritoneal del paciente una solución pobre en potasio, exenta de urea, con contenidos regulados de sodio, glucosa, bicarbonato, etcétera, con lo que se logra que tanto la urea como el potasio y otros productos acumulados en la sangre del paciente difundan hacia el líquido de diálisis. Este procedimiento se empleaba anteriormente para tratamiento agudo de descompensaciones, pero en la actualidad se ha logrado hacerlo continuo gracias a la introducción de un catéter al que se conecta una bolsa que contiene el líquido de diálisis, para lo cual se requiere la educación de los pacientes, en cuanto a la manipulación del catéter, la introducción y el retiro de las soluciones. Este procedimiento ha demostrado ser muy bien aceptado por los pacientes, los que pueden llevar una vida bastante normal, y es bastante eficaz; sin embargo, no está exento de riesgos. En efecto, se indica que los riesgos de la peritoneodiálisis crónica consisten en infección de la piel cercana al catéter, e incluso del peritoneo; falla del catéter; remoción excesiva de líquido y electrolitos, y otros menos frecuentes.

Para realizar las hemodiálisis crónicas, además de necesitarse de los llamados riñones artificiales, es preciso realizar una pequeña intervención quirúrgica para producir un cortocircuito arteriovenoso que permita la conexión repetida al riñón artificial. En este caso, la membrana semipermeable sintética se introduce en el recipiente del riñón artificial que contiene al líquido de diálisis, y por su interior se

hace circular la sangre del paciente. Si bien la hemodiálisis, al igual que la peritoneodiálisis, permite una mayor sobrevivencia del paciente anéfrico, la calidad de esa vida es inferior, pues significa que el paciente debe acudir a un centro hospitalario para permanecer, tres días a la semana, durante tres a cinco horas conectado al riñón artificial. Además, aun en los países desarrollados, siempre es deficiente el número de riñones artificiales disponibles. Por otra parte, la hemodiálisis puede provocar algunos problemas, tales como hemorragias, trastornos circulatorios y cardíacos, infecciones, anemia, intoxicación por aluminio, remoción de algunos nutrientes o medicamentos y otros.

Algunos de esos problemas son inherentes al proceso de hemodiálisis. Así, por ejemplo, para permitir la circulación de la sangre del paciente por el riñón artificial, es necesario administrarle heparina como anticoagulante, y como el proceso se repite continuamente, el paciente siempre está en riesgo de sufrir alguna hemorragia. Por otra parte, como las soluciones para diálisis no contienen hierro, el procedimiento puede retirar este elemento de la sangre del paciente agravando su anemia; por esto, este tipo de paciente suele recibir, por vía parenteral, un suplemento de hierro, el hierro-dextrano. Si la central de diálisis no cuenta con buenos desmineralizadores de agua, el agua empleada para las soluciones puede contener sales de aluminio, elemento que se encuentra en ínfimas cantidades en la sangre del paciente, con lo cual la migración de aluminio ocurre desde el líquido de diálisis a la sangre del paciente y éste puede intoxicarse con este elemento. Como ya se dijo, habitualmente se dispone de un número insuficiente de riñones artificiales para satisfacer la demanda, y, por esta razón, un mismo riñón puede emplearse varias veces al día en varios pacientes. Si la central de diálisis no es particularmente rigurosa con la limpieza de ese riñón entre paciente y paciente, puede haber riesgo de infección; por ejemplo, de hepatitis o de SIDA.

Sin embargo, la razón mayor que ha hecho derivar cada día más hacia la peritoneodiálisis crónica o el trasplante renal es la pobre calidad de vida del paciente, el cual en algunas oportunidades no resiste la carga psicológica de depender de una máquina. Por otra parte, si el procedimiento no es cubierto por algún régimen de previsión en salud, es de un costo elevadísimo.

En el presente, la medida terapéutica más exitosa para el paciente insuficiente renal terminal es, indiscutiblemente, el trasplante renal. A medida que se ha avanzado en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y en la precisión de la investigación de la histocompatibilidad y de agentes

inmunosupresores, se ha logrado un alto porcentaje de éxito con el trasplante renal y la sobrevivencia del paciente, el que llega a tener una vida de buena calidad. Sin embargo, tampoco es un tratamiento exento de riesgos, siendo los mayores el rechazo, el mal funcionamiento del órgano trasplantado y las infecciones, por el procedimiento en sí o por el tratamiento con inmunosupresores. Pero la mayor dificultad actual está dada por la poca disponibilidad de donadores de órganos. Esta baja disponibilidad radica muchas veces en restricciones religiosas, en temores o en legislaciones poco claras. En todo caso, en muchos países existen bases de datos sobre pacientes que están esperando ser trasplantados y sus características de compatibilidad, de manera que cuando se llega a producir una donación, rápidamente se identifica al posible receptor y se procede al traslado del órgano, el que puede mantenerse por algunas horas en buenas condiciones, perfundiéndolo en soluciones especiales.

Uso de medicamentos en el insuficiente renal

Como se ha mencionado ya, la insuficiencia renal crónica significa una drástica disminución de la capacidad excretora del riñón, y como un número importante de medicamentos y sus metabolitos son eliminados por vía renal, es preciso hacer algunos ajustes posológicos que permitan la mantención de la eficacia de ellos y eviten su acumulación, lo que puede causar efectos adversos o tóxicos graves.

El ajuste posológico se logra conociendo el grado de función renal del paciente, las características cinéticas del medicamento y, cuando el paciente está sometido a diálisis, el grado de remoción del medicamento y/o sus metabolitos mediante este procedimiento.

En relación con las características de los medicamentos, es necesario saber si aquel que se va a emplear en el insuficiente renal

1. se elimina, en su forma activa, principalmente por vía renal;
2. se excreta, en forma activa, no sólo por la vía renal, y
3. se elimina totalmente por la orina, pero en forma de metabolitos inactivos.

Desde luego, en el primer y segundo casos será necesario el ajuste posológico, mientras que en el tercero probablemente no lo será. Para

los dos primeros casos será necesario conocer la vida media de eliminación en presencia de función renal normal y en caso de diferentes grados de disfunción del riñón, con lo cual puede optarse por una de las tres modalidades siguientes.

- a. Conservar la dosis habitual de mantención y modificar el intervalo de tiempo entre las dosis conforme al grado de insuficiencia renal (estimado a partir de la VFG o de la creatinemia).
- b. Disminuir la dosis en proporción a la disminución de la función renal y conservar el intervalo usual entre dosis.
- c. Hacer simultáneamente disminuciones en las dosis y aumentos en los intervalos entre dosis.

La elección de una u otra modalidad de ajuste depende del tipo de medicamento empleado, pues la mantención de las dosis con espaciamiento mayor entre ellas produce grandes fluctuaciones entre los niveles máximos y mínimos, lo que, por ejemplo, si se trata de antimicrobianos, puede generar períodos de niveles subterapéuticos. Por el contrario, la reducción de las dosis y la mantención de los intervalos produce niveles plasmáticos más estables.

Por otra parte, muchos de los medicamentos que son eliminados principalmente por vía renal también son retirados del plasma de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Generalmente, en estos casos, es necesario dar una dosis suplementaria inmediatamente después de terminada la diálisis.

Aun cuando teóricamente no es necesario preocuparse de hacer ajustes posológicos de los medicamentos que son eliminados por el riñón en la forma de metabolitos inactivos, existe cierta evidencia de que su acumulación puede significar la posibilidad de biotransformarse nuevamente en la forma activa.

Por lo tanto, se recomienda que en el insuficiente renal crónico que debe recibir medicamentos, en especial aquéllos de margen terapéutico pequeño, se realice una estrecha vigilancia del paciente y, siempre que sea posible, se controlen las concentraciones plasmáticas alcanzadas con el régimen terapéutico establecido.

En la literatura biomédica actual pueden encontrarse completas tablas de ajuste posológico en los insuficientes renales, y es frecuente que, para los medicamentos recientemente introducidos al mercado, el productor establezca los regímenes de dosis para emplear en estos pacientes.

Bibliografía recomendada

- ANDERSON R. J. y R. W. SCHRIER (1981). *Clinical Use of Drugs in Patients with Kidney and Liver Diseases*, Filadelfia: Saunders.
- ARANCIBIA, A. e I. RUIZ (1984). "Farmacocinética en Insuficiencia Renal", *Rev. Méd. Chil.* 112.
- BENNETT, W. M. (1981). "Approach to Drug Use in the Azotemic Patient", en R. W. Schrier, ed., *Manual of Nephrology*. Boston: Little, Brown, pp. 185-200.
- BRENNER, B. M. y J. M. LAZARUS (1991). "Chronic Renal Failure", en J. D. WILSON y otros, eds., *Harrinson's Principles of Internal Medicine*, 12 ed. N. York: McGraw-Hill, pp. 1.150-1.157.
- CARPENTIER, C. B. y J. M. LAZARUS (1991). "Dyalisis and Transplantation in the Treatment of Renal Failure", en J. D. WILSON y otros, eds., *Harrinson's...*, pp. 1.157-1.166.
- MATZKE, G. R. y D. R. LUKE (1988). "Dyalisis and Renal Transplant Therapy", en E. T. HERFINDAL, D. R. GOURLEY y L. LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 229-242.
- MILLER, R. B. (1981). "The Patient with Chronic Azotemia, with Emphasis on Chronic Renal Failure", en R. W. SCHIER, ed., *Manual of Nephrology*. Boston: Little, Brown, pp. 151-183.
- ROBINSON, D. C. y M. MILLARES (1988). "Renal Diseases", en E. T. HERFINDAL, D.R.GOURLEY y L.LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy...*, pp. 207-228.

Manejo de medicamentos en pacientes con daño hepático crónico

CLAUDIO PAULOS ARENAS

Introducción

El hígado es el órgano en donde se desarrollan principalmente los procesos de metabolización de fármacos. En los pacientes con insuficiencia hepática crónica -por ejemplo, por cirrosis hepática nutricional-alcohólica-, se debe esperar que tengan alteraciones farmacocinéticas que podrían hacer necesario un ajuste de la dosificación. Los mecanismos por los cuales se producen las alteraciones farmacocinéticas no han sido hasta ahora completamente esclarecidos. Además, existe poca información respecto del comportamiento de los medicamentos en muchas enfermedades del hígado, y la mayor parte de los conocimientos que se tienen corresponden a la cirrosis hepática.

Las células hepáticas cumplen una serie de funciones metabólicas y de excreción. El hígado recibe substratos desde el intestino, el páncreas y la circulación general. Diferentes factores, como los medicamentos, productos químicos, toxinas, infecciones y enfermedades inflamatorias, pueden producir daño en este órgano. Los procesos patológicos pueden redundar en una disminución de la masa celular, alteraciones de la circulación, destrucción de la arquitectura normal y finalmente una disminución de la capacidad funcional.

La masa del hígado en seres humanos es de 0,020 kg/kg de peso corporal. El flujo de sangre que atraviesa el hígado varía entre 1,2 y 1,5 l/min, proveniente de la circulación esplácnica portal (80 %) y de la arteria hepática (20%). El intercambio vascular se produce en estructuras denominadas sinusoides, que corresponden a los espacios entre las células hepáticas. La presión de la vena porta es de 8 a 10 mmHg, y la de la vena hepática de 1 a 2 mmHg.

Los procesos patológicos más comunes son causados por agentes infecciosos (por ejemplo, hepatitis viral), por tóxicos (por ejemplo, cirrosis alcohólica), por alteraciones en la circulación (tales como

insuficiencia cardíaca) o por inflamaciones del tipo autoinmune. La mayoría de estos procesos producen destrucción celular, lo que origina que el hígado se proteja con procesos de regeneración celular. La tabla 1 muestra las principales alteraciones que se producen en los pacientes con enfermedades hepáticas, y que pueden alterar la disposición de los fármacos.

Tabla 1

*Alteraciones producidas en pacientes
con enfermedades hepáticas*

REDUCCIÓN EN:	<ul style="list-style-type: none"> - Masa celular - Perfusión del hepatocito - Flujo portal - Intercambio de agua y proteínas a través de las células endoteliales del espacio axial - Difusión de substratos en el espacio de Disse - Concentraciones de albúmina
DESARROLLO DE:	<ul style="list-style-type: none"> - Ascitis - Edemas

Aspectos farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos posibles de alterarse en pacientes con enfermedades hepáticas son el *clearance* total (CL_{total}), el volumen de distribución (Vd), la vida media ($t_{1/2}$) y la biodisponibilidad (F). El CL_{total} es una medida de la eficiencia con que un medicamento es removido en forma irreversible del organismo. Puede calcularse con las siguientes ecuaciones:

$$CL_{total} = \frac{F \times D}{ABC}, \quad (1)$$

donde

- F = Biodisponibilidad
 D = Dosis
 ABC = Area bajo la curva después de la administración de una dosis única

El CL_{total} puede además expresarse por la ecuación

$$CL_{total} = \frac{0,693 \times Vd}{t_{1/2}} \quad (2)$$

El clearance total o sistémico corresponde a la suma de todos los clearances individuales que ocurren en diferentes órganos y sistemas. Entre éstos, los más importante son el clearance renal, CL_R , y el clearance hepático, CL_H . El CL_H está expresado por la ecuación

$$CL_H = \frac{Q \times (C_{in} - C_{sal})}{C_{in}} \quad (3)$$

donde

- Q = Flujo sanguíneo hepático
 C_{in} = Concentración del medicamento a la entrada del hígado
 C_{sal} = Concentración de medicamento a la salida del hígado

La razón de extracción (E), está expresada por

$$E = \frac{C_{in} - C_{sal}}{C_{in}} \quad (4)$$

Un análisis de la ecuación (3) permite entender con claridad el motivo por el cual disminuye el CL_H en pacientes con cirrosis hepática u otras patologías. La disminución en el flujo sanguíneo hepático y las

alteraciones del hepatocito, que no permiten que el medicamento se metabolice en una extensión normal, tienen como consecuencia la disminución en el CL_H , y por lo tanto del CL_{total} . Es importante hacer algunas consideraciones generales. Aquellos medicamentos con $E > 0,7$ dependerán principalmente del flujo sanguíneo. Por el contrario, en aquellos medicamentos que tienen una razón de extracción pequeña, su CL_H será relativamente independiente del flujo sanguíneo y variará de acuerdo con la extracción hepática.

Otro concepto importante de manejar es aquél del clearance intrínseco. En aquellos medicamentos que se metabolizan y que entran a la célula parenquimatosa hepática por difusión pasiva rápida, el clearance intrínseco de fármaco libre es el clearance, desde el líquido intracelular, del medicamento no unido. La relación entre el CL_H y el clearance intrínseco de fármaco libre (CL_{int}^u), está dada por la siguiente expresión:

$$CL_H = \frac{Q \times f_{ub} \times CL_{int}^u}{Q + f_{ub} \times CL_{int}^u} \quad (5)$$

donde

f_{ub} = Fracción de fármaco libre

Los fármacos que tienen un CL_{int}^u muy alto tendrán una razón de extracción que se aproximará al 100 %. Para estos medicamentos, el clearance hepático dependerá del flujo sanguíneo y los cambios en la f_{ub} no tendrán gran influencia.

Si el CL_{int}^u es muy bajo, la extracción hepática es ineficiente, la dependencia del CL_H y Q disminuye, y la f_{ub} cumple un papel importante.

Las alteraciones en la unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas también puede influir en la distribución. Esto es importante, ya que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas suelen presentar hipoalbuminemia. Se debe esperar que un incremento en la fracción de medicamento libre produzca un aumento en el volumen de distribución y, consecuentemente, un aumento en la vida media del fármaco. Por este motivo, la vida media no debe usarse como parámetro farmacocinético que indique la capacidad del hígado para metabolizar

los medicamentos. En los pacientes con cirrosis hepática se produce con frecuencia ascitis (acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal) y edemas de las extremidades. Estos son otros factores que pueden hacer que varíe el volumen de distribución en este tipo de pacientes.

La tabla 2 muestra los valores de *E* para algunos medicamentos:

Tabla 2

Razón de extracción hepática (E) de algunos medicamentos

MEDICAMENTO	E	
Acido valproico	< 0,3	
Carbamazepina		
Diazepam		
Digitoxina		
Fenitoína		
Fenobarbital		BAJA
Indometacina		
Procainamida		
Teofilina		
Tolbutamida		
Warfarina		
Aspirina	0,3 - 0,7	
Quinidina		INTERMEDIA
Codcína		
Nortriptilina		
Alprenolol	> 0,7	
Doxepina		
Isoproterenol		
Lidocaína		
Meperidina		ALTA
Morfina		
Nitroglicerina		
Pentazocina		
Propanolol		

El flujo sanguíneo hepático puede alterarse en diferentes situaciones fisiológicas, patológicas o por el uso de medicamentos. El flujo aumentará en casos de enfermedades respiratorias crónicas, embarazo, hepatitis viral, diabetes mellitus descompensada, diarreas graves, uso de algunos medicamentos, tales como glucagón, isoproterenol, salbutamol, fenobarbital, clonidina. Por el contrario, los factores que pueden producir una disminución del flujo sanguíneo son las enfermedades respiratorias agudas, disminución de la presión arterial sistémica, *shunt* porta-cava, vaciamiento de volumen, senectud, insuficiencia cardíaca congestiva, quemaduras, cirrosis, hipertensión renovascular. Entre los medicamentos que pueden producir una disminución del flujo sanguíneo hepático se encuentran el propranolol, norepinefrina, fenilefrina, cimetidina, ranitidina y labetalol.

Existe suficiente evidencia de que las enfermedades hepáticas crónicas, como la cirrosis, producen un deterioro en la capacidad intrínseca del hepatocito para metabolizar los medicamentos. Sin embargo, no es posible efectuar generalizaciones, ya que existe una gran variabilidad intersujetos, y no todos los medicamentos son afectados de la misma forma, porque existe un deterioro selectivo de las diferentes vías metabólicas. Por ejemplo, el clearance intrínseco de fármaco libre de teofilina, ácido valproico, clofibrato y amobarbital disminuyen en pacientes cirróticos, con respecto a sujetos normales. Sin embargo, el de lorazepam y oxazepam no se ve afectado en este tipo de pacientes. En pacientes con hepatitis viral, que es una enfermedad aguda, el ácido valproico y el clofibrato no presentarían diferencias.

La tabla 3 muestra un resumen de los eventos fisiopatológicos de la enfermedad hepática y sus posibles consecuencias farmacológicas.

Farmacoterapia de la cirrosis hepática nutricio-alcohólica (cirrosis de Laennec)

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica del hígado, de alta incidencia. Se desarrolla con una destrucción del parénquima celular, lo cual conduce a la formación de tejido conectivo y de nódulos de regeneración. Este proceso produce una destrucción general de la arquitectura del órgano. Las alteraciones anatómicas producen, además, variaciones en la circulación sanguínea del hígado, originando una hipertensión portal. El consumo de alcohol, junto con una mala nutrición, son la causa de esta enfermedad, aunque aún no se sabe

Tabla 3.-

Eventos fisiopatológicos y sus consecuencias farmacológicas

EVENTO	CONSECUENCIA
Alteraciones del flujo hepático (insuficiencia cardíaca, cirrosis, cambios en la circulación portal)	Disminución del clearance sistémico para medicamentos con $E > 0,7$
Disminución de la masa celular hepática (cirrosis, hepatitis)	Disminución del efecto de primer paso para medicamentos con $E > 0,7$
	Disminución del clearance sistémico para medicamentos con $E < 0,3$
	Aumento del volumen de distribución
Disminución en la unión a proteínas	Alteraciones del metabolismo
Colestasia (cirrosis biliar primaria, obstrucción)	Aumento de la biodisponibilidad en medicamentos con $E > 0,7$
<i>Shunt</i> portosistémico (cirrosis, cambios de la circulación portal, shunt quirúrgico)	

exactamente cuál es su etiología. Las alteraciones bioquímicas provocadas por la ingestión crónica de alcohol conducen al desarrollo de hiperlipidemia, hígado graso, cetosis, hipoglicemia y otras alteraciones del sistema enzimático microsomal.

Tratamiento

La cirrosis hepática es una enfermedad irreversible, para la cual no existe un tratamiento definitivo en la actualidad. El manejo general del paciente debe incluir la abstinencia del alcohol, reposo y una adecuada

nutrición. En casos de anemia por deficiencia de ácido fólico es posible revertir la situación con dosis de 1mg/día de este medicamento por una semana. En otros pacientes es posible la administración de tiamina (vitamina B1), cianocobalamina (vitamina B12), riboflavina, ácido nicotínico, piridoxina (vitamina B6) y otras vitaminas. Si bien la cirrosis no tiene un tratamiento específico, sí lo tienen una serie de complicaciones de la enfermedad. A continuación se indicarán las complicaciones más frecuentes y sus respectivas terapias.

Tratamiento de la ascitis

La ascitis es la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. Diversas teorías explican su formación. Una de ellas señala que la hipoalbuminemia, con la cual disminuye la presión oncótica, y la hipertensión portal son las principales causas. También contribuye a la formación de ascitis la exudación de líquido desde el lecho capilar esplácnico y la superficie del hígado, superando la capacidad de drenaje del sistema linfático. La formación de ascitis produce una disminución del volumen plasmático, lo que trae como consecuencia la disminución en el flujo plasmático renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Otra teoría señala que la ascitis es el resultado de una retención de sodio y agua, con aumento del volumen plasmático, por parte del riñón. El exceso de líquido se "vaciaría" a la cavidad peritoneal, como resultado de la dificultad de flujo por la vena porta.

Habitualmente, el tratamiento de la ascitis no es de urgencia. La meta es disminuir el volumen de líquido, con lo cual se elimina el malestar. La diuresis (300 ml a 1 L diarios), el peso del paciente (se recomienda una pérdida de 0,3 a 1 kg/día) o la medición del perímetro abdominal son las medidas clásicas para seguir el curso del tratamiento. El manejo de la ascitis incluye el reposo -lo cual aumenta el flujo plasmático renal-, la restricción de sodio y líquidos, y la utilización de diuréticos.

La administración de sodio está restringida a 10 o 20 mEq diarios. Esta medida, junto con el reposo, tiene éxito en ciertos pacientes. Si la respuesta es inadecuada, se debe comenzar un tratamiento con diuréticos, aunque en la práctica, en la mayoría de los casos, el tratamiento con diuréticos se inicia de inmediato. Gran parte de los pacientes cirróticos presentan concentraciones elevadas de aldosterona, debido a una disminución en su metabolismo hepático y a un aumento

en su producción (se encuentra activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona). Además, la aldosterona se une ampliamente a las proteínas plasmáticas; por tanto, se desprende que en este tipo de pacientes la fracción de aldosterona libre es mayor. El diurético de elección es la espironolactona, ya que es un inhibidor de la aldosterona y un ahorrador de potasio. El tratamiento se inicia con dosis de 100 a 200 mg diarios, la cual, según los resultados, puede aumentarse hasta 1 g diario. Uno de los efectos secundarios de la espironolactona es la ginecomastía. Diuréticos opcionales son el triamterene y la amilorida, ambos ahorradores de potasio. Si después de aumentar la dosis de espironolactona no hay una respuesta favorable en unos cuatro o cinco días, se pueden agregar al tratamiento otros diuréticos, tales como hidroclorotiazida o furosemida en dosis de 50 mg y 20 mg diarios, respectivamente. Estas dosis podrían aumentarse al doble en caso necesario. Las principales complicaciones del tratamiento con diuréticos son los desequilibrios electrolíticos, la alcalosis metabólica, la azotemia prerrenal y la encefalopatía hepática.

Si la ascitis no cede al tratamiento con diuréticos, y además se producen molestias, tales como dificultad respiratoria, o se compromete la función cardíaca del paciente, es posible practicar una paracentesis. Este procedimiento consiste en la evacuación mecánica del líquido ascítico, utilizando una jeringa o un catéter. Se produce un alivio inmediato de las molestias respiratorias; sin embargo, debido a que no se soluciona el problema base, el líquido ascítico se acumula nuevamente, pudiendo producirse una disminución del volumen plasmático y consecuentemente hipotensión, hemoconcentración, *shock*, oliguria, encefalopatía y síndrome hepatorenal. Algunos clínicos proponen el uso combinado de la paracentesis y la administración intravenosa de albúmina. Si bien este tratamiento tiene éxito, es de alto costo, lo cual limita su uso. Finalmente, la última posibilidad de tratamiento es de tipo quirúrgico, procedimiento que se denomina shunt peritoneo-venoso o de LeVeen.

Una complicación adicional es la infección del líquido ascítico. Esto se manifiesta con fiebre y un deterioro general del paciente. Un cultivo del líquido ascítico puede ayudar a hacer un diagnóstico etiológico definitivo. El tratamiento antibiótico debe iniciarse en forma inmediata, utilizando medicamentos que abarquen un espectro amplio de tratamiento. Habitualmente se utilizan cefalosporinas, aminoglicósidos o la combinación de ambos.

Tratamiento de las várices esofágicas

La hemorragia de las várices esofágicas es una situación de emergencia, y se produce en gran medida por el desarrollo de la hipertensión portal. La meta del tratamiento es detener la efusión y evitar un shock hipovolémico. Inicialmente se puede tratar utilizando una solución salina fría con una sonda nasogástrica, con el objeto de producir una vasoconstricción local. Si hay síntomas de hipovolemia (palidez, piel fría, taquicardia, presión sistólica menor de 80 mmHg), se debe hacer una transfusión sanguínea. La evacuación, desde el intestino, de la sangre retenida, se puede realizar con lactulosa o sulfato de magnesio. De esta manera se previene el desarrollo de una encefalopatía hepática. Si las medidas descritas fracasan, se debe administrar vasopresina por infusión intravenosa, con una dosis inicial de 0,2 U/min. Esta velocidad de infusión se puede aumentar 0,4 U/min y la dosis máxima recomendada es de 0,9 U/min. Las posibles complicaciones del tratamiento con vasopresina incluyen bradicardia, arritmias, flebitis, hipertensión, infarto cardíaco, infecciones. Otras opciones son el uso de la sonda Sengstaken-Blakemore, con lo cual se hace un tamponamiento mecánico de la hemorragia, o el uso de agentes esclerosantes, como la monoetanolamina 5 %. La hipersecreción gástrica puede favorecer la hemorragia de várices esofágicas. Por esto es frecuente el uso de inhibidores H₂, tipo famotidina o ranitidina, en estos pacientes.

Tratamiento de la hipertensión portal

En el tratamiento de la hipertensión portal se han utilizado medicamentos betabloqueadores. Entre ellos, uno de los más usados ha sido el propanolol. El objetivo es la reducción del flujo sanguíneo hepático y portal, y, consecuentemente, la disminución de la hemorragia de várices esofágicas.

Tratamiento de la encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática o coma hepático es una alteración del sistema nervioso central, que se produce en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Las manifestaciones clínicas incluyen alteraciones del humor, desorientación del tiempo y espacio, hedor hepático y *flapping* positivo. Habitualmente, es una complicación reversible y que no deja secuelas, si el paciente logra superar su estado. Su tratamiento debe iniciarse con

rapidez, ya que se compromete la vida del paciente. El primer paso es detectar las causas precipitantes. Los factores que precipitan la encefalopatía hepática se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Factores precipitantes de encefalopatía hepática

Várices esofágicas	Infecciones
Hemorroides	Constipación
Úlcera péptica	Hipocalcemia inducida por diuréticos, déficit de la dieta, diarreas, hiperaldosteronismo
Exceso de proteínas en la dieta	
Hipovolemia inducida por diuréticos	Alcalosis inducida por hipocalcemia, náuseas, vómitos
Uremia por insuficiencia renal	Sedantes, tranquilizantes, analgésicos narcóticos

Las concentraciones elevadas de amonio sanguíneo tienen un papel importante en el desarrollo de la encefalopatía hepática, ya que es capaz de alcanzar el sistema nervioso central, donde ejerce su toxicidad. Proviene del metabolismo de las proteínas de la dieta o de aquéllas endógenas. Las bacterias del tracto gastrointestinal digieren las proteínas a polipéptidos, aminoácidos y amonio. En sujetos normales, el amonio se transforma en urea en el hígado y posteriormente es eliminado por la orina. El tratamiento de la encefalopatía tendrá como uno de sus objetivos principales la disminución de las concentraciones de amonio sanguíneo. Para lograr esto es necesario abordar todas las fuentes productoras. Por esto se indica una restricción de las proteínas de la dieta. Esta restricción será completa según el estado del paciente, pero habitualmente se lo mantiene con 10 a 20 g diarios de proteínas. De preferencia se deben administrar proteínas vegetales, ya que son mejor toleradas. Otra parte importante del tratamiento es el uso de

neomicina. Este antibiótico es un aminoglicósido no absorbible (se absorbe menos de 3%) que tiene por finalidad la destrucción de la flora bacteriana intestinal, la cual es una fuente importante en la producción de amonio. Se utiliza en dosis de 1 a 2 g diarios por vía oral, cuatro veces al día. También se ha utilizado en solución al 1% en enema de retención. Aunque la neomicina se absorbe en un bajo porcentaje, podría producir reacciones adversas de nefrotoxicidad y ototoxicidad. Por esta razón, es necesario monitorizar rutinariamente el clearance de creatinina en estos pacientes. Otra reacción adversa de la neomicina es el desarrollo de síndrome de deficiencia de absorción.

El uso de lactulosa se ha hecho común en el último tiempo. Este medicamento es un disacárido sintético, altamente efectivo en el tratamiento de la encefalopatía. La flora bacteriana intestinal lo transforma en una serie de ácidos orgánicos (ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético), con lo cual se disminuye el pH intestinal. La acidificación del colon evita la reabsorción de amonio, produciendo así una disminución de su concentración. Además, la lactulosa tiene un efecto laxante. Se utiliza en dosis iniciales de 30 a 45 ml (10 g/15 ml) administrados tres veces al día. Si el paciente se encuentra en estado de coma, se puede administrar por vía rectal. Este medicamento es bien tolerado, pero puede presentarse distensión gaseosa o flatulencia. El uso de lactulosa combinado con neomicina es controvertido, aunque existen autores que lo aconsejan.

En el tratamiento de la encefalopatía crónica refractaria se ha utilizado la bromocriptina y la levodopa; sin embargo, su utilidad aún no está establecida.

Síndrome hepatorenal

El deterioro de la función renal en pacientes con cirrosis hepática se denomina síndrome hepatorenal. Su etiología exacta es desconocida, pero es un cuadro grave y de muy mal pronóstico. Se produce azotemia con elevados valores de nitrógeno ureico. En estos pacientes se debe discontinuar el tratamiento con diuréticos y neomicina. Se podría mantener al paciente con furosemida en dosis bajas, en casos de hipercalcemia. Si la función renal no mejora, se puede intentar el uso de dopamina en dosis de 0,5 a 1 mcg/kg/min por infusión intravenosa, y se puede aumentar hasta 2 a 4 mcg/kg/min.

Bibliografía recomendada

- KRADJAN, W. A. (1988). "Cirrhosis", en E. T. HERFINDAL, D. R. GOURLEY y L. LLOYD HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 280-289.
- MACLEAN, A. J. y D. J. MORGAN (1991). "Clinical Pharmacokinetics in Patients with Liver Disease", *Clin. Pharmacokinetics*, 21, pp. 42-69.
- ROWLAND, M. y TH. TOZER (1989). *Clinical Pharmacokinetics*, 2 ed. Pennsylvania: Lea and Febiger.
- WILSON, J. D. y otros (1991). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12 ed. N. York: McGraw-Hill.
- WILLIAMS, R. L. (1984). "Drugs and the Liver: Clinical Applications", en L. Z. BENET, ed., *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*. N. York: Raven Press.
- WILLKINSON, G. R. y R. A. BRANCH (1984). "Effects of Hepatic Disease on Clinical Pharmacokinetics", en L. Z. BENET, ed., *Pharmacokinetic Basis...*

Manejo de medicamentos en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas

MÓNICA VARGAS CVITANIĆ

Asma bronquial

Es una enfermedad pulmonar obstructiva reversible caracterizada por una respuesta exagerada del árbol traqueobronquial frente a diversos estímulos. La reducción del flujo aéreo es causada por la contracción del músculo liso bronquial (broncoespasmo), edema e inflamación de la mucosa, y aumento de la secreción de moco. Su manifestación clínica se caracteriza por tos, disnea y sibilancias. Cursa en forma de crisis que suelen remitir rápidamente o bien persistir durante varias horas o incluso días.

Desde el punto de vista etiológico el asma es una enfermedad multifactorial, pero para fines prácticos se puede clasificar en dos tipos fundamentales:

1. El asma extrínseca es aquella cuyo proceso es desencadenado por alérgenos. Aparece con mayor frecuencia en sujetos con antecedentes alérgicos, cuyos niveles de IgE se hallan habitualmente elevados.
2. En el asma intrínseca no existen antecedentes alérgicos y los niveles séricos de IgE son normales.

La prevalencia progresiva del asma, del número de ingresos hospitalarios y de la mortalidad por la afección ha hecho necesario conocer la historia natural de esta enfermedad y los factores predisponentes, con el fin de plantear algunas medidas de control.

Los factores predisponentes han sido profusamente estudiados, y entre ellos se pueden nombrar los siguientes:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| 1. Herencia | 6. Educación del paciente |
| 2. Ambiente externo y atopia | 7. Terapia preventiva |
| 3. Edad de iniciación y gravedad | 8. Sexo |
| 4. Enfermedades asociadas | 9. Nivel socioeconómico |
| 5. Reactividad de vías aéreas | 10. Niveles de IgE e IgA |

La valoración de la gravedad del episodio asmático es esencial para el correcto tratamiento del paciente. Así, se distinguen los siguientes pasos: conocer los antecedentes de la enfermedad por medio de la historia clínica; realizar una exploración física del paciente, con el fin de verificar la posible existencia de complicaciones; resultado de las pruebas funcionales, y, por último, realizar pruebas de laboratorio, que son esenciales para valorar la gravedad del paciente:

- Espirometría
- Estudios analíticos: hemograma, gasometría arterial y esputo
- Radiografía de tórax

Una vez hecho el diagnóstico y determinado el estadio de gravedad de la crisis asmática del paciente, se elige entre las distintas opciones terapéuticas existentes.

Tratamiento

Es útil dividir el tratamiento del asma bronquial en tratamiento de la crisis asmática aguda y la terapia de mantenimiento o coadyuvante. El tratamiento farmacológico permite a la mayoría de los pacientes llevar una vida relativamente normal, con muy pocos efectos secundarios.

A continuación se describirán los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento farmacológico del asma bronquial, los que se distribuyen en tres grupos: broncodilatadores, antiinflamatorios para tratamiento profiláctico y otros fármacos.

1. Broncodilatadores: agonistas betaadrenérgicos, teofilina, medicamentos anticolinérgicos.
2. Antiinflamatorios para tratamiento profiláctico: corticoides, cromoglicato de sodio.
3. Otros fármacos: antihistamínicos, antagonistas de calcio, progesterona, ketotifeno.

Medicamentos broncodilatadores

FÁRMACOS BETAAGONISTAS

Son los broncodilatadores más eficaces contra el asma y se deben empezar a administrar al comienzo del ataque; provocan la relajación del músculo liso bronquial y regulan la inhibición de la liberación de mediadores mediante, al menos en parte, la estimulación del sistema de la adenilciclasa AMPc. Los agonistas beta 2 adrenérgicos presentan ventajas sobre el resto, debido a su mayor especificidad, mayor tiempo de acción y mayor absorción por el tubo gastrointestinal. Entre los efectos indicativos de toxicidad se encuentran la taquicardia; hipocalcemia; palpitaciones, sobre todo cuando se administran por vía oral y subcutánea; temblor, principalmente en la administración en aerosol; nerviosismo; insomnio, y dolor de cabeza. Estos efectos tóxicos son más frecuentes en los ancianos.

Entre los agonistas beta-2 más selectivos podemos citar al salbutamol, terbutalina, fenoterol, pirbuterol, reproterol y rimiterol.

TEOFILINAS

Son metilxantinas y su efecto principal en el asma es prevenir el broncoespasmo y el exceso de secreción de mucus. El mecanismo más aceptado es por la inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual produce un aumento del AMPc, lo que, a su vez, redundará en una broncodilatación. Se han propuestos otros mecanismos de acción, como el de ser antagonista de los efectos de prostaglandinas. Producen alteraciones en las concentraciones del ion calcio intracelular de la célula del músculo liso, y se piensa que tendrían un efecto en nivel de los mastocitos, inhibiendo la liberación de histamina y leucotrienos.

La teofilina administrada en forma oral se absorbe rápidamente, alcanzando aproximadamente a las dos horas los niveles plasmáticos terapéuticos (niveles necesarios para producir la broncodilatación), que van entre los 10-20 ug/ml. Aproximadamente diez por ciento de la teofilina se excreta sin cambios por la orina, y el resto se metaboliza en el hígado. Muchos factores afectan al metabolismo y la farmacocinética de la teofilina, y los neonatos y niños tienen una mayor velocidad de metabolización que los adultos.

En la tabla 1 se muestran algunos factores que modifican el aclaramiento de la teofilina y que se deben tener presentes para su correcta dosificación.

Tabla 1

Factores que modifican el aclaramiento de la teofilina

REDUCCIÓN DE LA DOSIS

Senectud
 Insuficiencia hepática y
 cardíaca
 Fiebre mantenida
 Cimetidina
 Antibióticos macrólidos
 Propanolol
 Alopurinol
 Anticonceptivos orales

INCREMENTO DE LA DOSIS

Tabaco
 Marihuana
 Fenitofna
 Dieta rica en proteínas
 Fenobarbital

La persistencia y gravedad de los efectos adversos están asociadas a los niveles de las concentraciones plasmáticas; entre 5 y 20 ug/ml pueden aparecer náuseas, insomnio y cefalea; cuando se superan los 20 ug/ml, además de los síntomas mencionados anteriormente se pueden presentar vómitos persistentes, nerviosismo, diarrea y taquicardia sinusal, y en concentraciones superiores a los 35 ug/ml aparecen alteraciones metabólicas, tales como hiperglicemia, alteraciones del equilibrio electrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia, etcétera); hipotensión; arritmias cardíacas, y muerte.

La teofilina se usa tanto para el asma aguda como para la de carácter crónico.

Los objetivos terapéuticos inmediatos consisten en garantizar el intercambio gaseoso adecuado y reducir a la vez la obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar oxígeno en los casos de enfermos asmáticos graves.

MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS

El principal agente anticolinérgico que se usa en clínica es el bromuro de ipratropio, que es un amonio cuaternario derivado de la atropina; bloquea los receptores de la acetilcolina y, por tanto, es útil en casos de broncoconstricción producida por reflejo vagal. El ipratropio administrado por inhalación rara vez causa efectos colaterales de tipo atropínico, tales como sequedad de la boca y visión borrosa, entre otros.

Su asociación con beta-2-adrenérgicos ha dado mejores resultados que su uso único. Solo se administra en forma de aerosol.

Medicamentos antiinflamatorios con tratamiento profiláctico

CORTICOIDES

Existen dos tipos de corticoides, los mineralocorticoides y los glucocorticoides. La función principal de los mineralocorticoides es el control hidrolítico, y carecen de utilidad en el tratamiento del asma. Los glucocorticoides, como la prednisona, prednisolona y dexametasona, son conocidos por su efecto beneficioso en el asma bronquial, pero los mecanismos de acción no están del todo claros. Se pueden citar algunos de sus mecanismos: actividad antiinflamatoria, inhibe la contracción del músculo liso, tiene acción mucolítica, estimula la síntesis de receptores beta-2-adrenérgicos y aumenta la respuesta de los receptores beta 2. Recientemente se descubrieron dos proteínas inducidas por corticoides, la vasocortina y la lipocortina, que están relacionadas con el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides; la primera inhibe la formación de edema y la segunda inhibe a la fosfolipasa A2, la cual es la responsable de la liberación del ácido araquidónico desde las membranas fosfolipídicas.

Aunque son extremadamente eficaces, a causa de sus potenciales efectos secundarios los corticoides se reservan para los casos más difíciles, como son aquéllos en que no hubo respuesta positiva a los betaagonistas y metilxantinas. En cambio, no suelen aparecer problemas con la administración de dosis altas de corto plazo (por ejemplo, 5 a 7 días). En las terapias de mantención son muy útiles los nuevos corticoides (dipropionato de beclometasona o valerato de beclometasona) inhalatorios, que al ser administrados de esta forma tienen muy bajos efectos secundarios de carácter sistémico; pero los

inconvenientes que se han visto son un aumento de candidiasis orofaríngeas y disfonía, ésta última exacerbada por el estrés agudo o crónico de la laringe.

Cuando la terapia con betaagonistas no es suficiente para controlar los síntomas del asma, son útiles los corticoides usados por vía tópica (inhalación); es importante recordar que los corticoides administrados por esta vía no tienen efecto en los casos de ataque asmático agudo grave. Los corticoides administrados por vía oral se usan en aquellas situaciones de asma crónica y ataques agudos de asma en que el tratamiento con inhaladores de corticoides no es suficiente para un buen control.

CROMOGLICATO DE SODIO

Es un derivado de las khelinas y ha demostrado ser un fármaco particularmente efectivo en la profilaxis del asma crónica, aunque no tiene un efecto broncodilatador.

Se le atribuyen varios mecanismos de acción, siendo los más aceptados la estabilización del mastocito mediante el bloqueo del ingreso del ion calcio y disminución de la hiperreactividad de las vías aéreas. Se ha visto que es efectivo en el asma inducida por ejercicio, por exposición al frío y aire seco, las provocadas por hiperventilación por SO₂ e isocianato de tolueno. Sin embargo, no es efectivo en prevenir el asma nocturna ni las crisis de asma.

Debido a que tiene muy baja absorción en nivel gastrointestinal, sólo se usa por vía inhalatoria. Los efectos indeseables prácticamente no existen y se limitan casi exclusivamente a irritación local de laringe y tráquea, que en general produce tos y sensación de sequedad, náuseas, vómitos y cefalea. De forma ocasional, esta irritación puede llegar a producir broncoespasmo.

Otros fármacos

ANTIHIISTAMÍNICOS

La histamina tiene una acción broncoconstrictora mediada por receptores H₁. Por tanto, la utilización de fármacos antihistamínicos H₁ debe en teoría mejorar a estos pacientes. Lamentablemente, el uso de los antihistamínicos clásicos se ve limitado por sus efectos indeseables, sobre todo en nivel del sistema nervioso central. Estos efectos no se

observan con el astemizol y la terfenadina, que atraviesan poco la barrera hematoencefálica. Han aparecido nuevos antihistamínicos, como la azlastina y la clemastina, con significativa capacidad protectora ante la provocación bronquial con histamina, pero todavía no se puede decir nada acerca de sus efectos beneficiosos sobre el asma bronquial a largo plazo.

No se ha visto que los antihistamínicos sean ventajosos en el tratamiento del asma. Sin embargo, su uso es esencial para tratar la rinitis alérgica que muchas veces acompaña al cuadro asmático.

ANTAGONISTAS DE CALCIO

El papel que tiene el ion calcio, tanto en la liberación de los mediadores contenidos en los mastocitos como en la contracción bronquial, aconseja su uso en el asma bronquial; ellos previenen la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico y la exposición al frío y alérgenos. Entre los nuevos bloqueadores de calcio se destaca el gallopamil, agente relativamente nuevo, que usado por vía inhalatoria ha demostrado que es capaz de prevenir la broncoconstricción inducida por antígenos en forma similar o mejor que el cromoglicato de sodio.

Son una opción válida para tratar a los asmáticos con hipertensión u otra patología cardiovascular asociada; sin embargo, se necesita realizar más estudios clínicos.

PROGESTERONA

El uso de progesterona puede ser ventajoso en prevenir los ataques asmáticos asociados con el período premenstrual. Su mecanismo de acción no está claro y se necesita realizar más investigaciones clínicas.

KETOTIFENO

Es un fármaco de síntesis derivado del benzocicloheptatofeno. Tiene un potente efecto antihistamínico y protege de la reactividad bronquial provocada por histamina, pero no así la inducida por metacolina ni por ejercicio físico. Sus principales efectos, aparte de ser estabilizador de mastocitos, son la inhibición de la respuesta del pulmón al factor activador de plaquetas (FAP) y restaurar la capacidad de respuesta de los receptores betaadrenérgicos, la cual se encuentra disminuida.

Se recomienda usarlo en forma concomitante con medicamentos agonistas beta 2 (se debe bajar la dosis de estos últimos) en la profilaxis del asma, especialmente asociada con rinitis. Debido a que presenta un período de latencia, se debe esperar por lo menos unos dos meses antes de descartar un efecto beneficioso.

Entre sus efectos secundarios está la somnolencia y presenta interacciones con el alcohol y los hipoglicemiantes.

Anafilaxis

Requiere un tratamiento inmediato con adrenalina, administrada en forma intramuscular, seguida de un antihistamínico y un corticoide (hidrocortisona) por vía intravenosa.

Estrategia terapéutica en el asma

Principios generales del tratamiento

1. Determinar la gravedad del asma, según frecuencia e intensidad de las crisis asmáticas.
2. La administración de broncodilatadores siempre se hará en un orden creciente de potencia, manteniendo al paciente bajo una estrecha vigilancia durante las primeras fases de la terapia.
3. El tratamiento de la dificultad respiratoria aguda sin una terapia de mantención posterior culmina a menudo en una recurrencia de los síntomas agudos en menos de veinticuatro horas.
4. Aquellos pacientes que no consiguen inhalar el aerosol con eficacia van a requerir fármacos por vía parenteral.

Objetivos del tratamiento del asma

1. Suprimir o reducir al máximo los síntomas.
2. Mantener una función respiratoria normal en los períodos de intercrisis.
3. Impedir o frenar la progresión de la enfermedad.

Para lograr los objetivos con el máximo de beneficio y mínimo costo es necesario plantearse una estrategia terapéutica.

En los casos de asma leve el tratamiento ideal es usar agonistas beta-2 por vía inhalatoria. Cuando la crisis asmática es previsible, conviene administrarlos antes de la exposición (ejercicio, aire frío, alérgenos, etcétera). En estos casos el cromoglicato de sodio también es eficaz.

En asma moderada, las crisis son más intensas y su frecuencia de aparición es de una semana. En estos casos el fármaco debe administrarse todos los días. Lo que se recomienda es la administración de agonistas beta-2 vía inhalatoria o cromoglicato sódico. También es útil la administración por vía oral de teofilina. La terapia debe iniciarse con un solo compuesto, y si no se consigue un buen control se debe agregar otro. La dosificación se ajusta en cada caso valiéndose de parámetros clínicos.

En los casos de asma grave, su tratamiento incluye la administración oral de teofilina y un beta-2-agonista, bien inhalado u oral; también se puede añadir cromoglicato de sodio. La beclometasona en aerosol puede usarse en forma conjunta o como fármaco de alternativa del cromoglicato. En caso que los pacientes no respondan a esta terapia, deben tratarse con corticoides por vía oral. La dosis debe ajustarse según el paciente.

El estado asmático es una situación muy grave, por lo que su tratamiento debe ser enérgico. Se debe administrar aminofilina intravenosa, un beta-2-agonista por vía inhalatoria y glucocorticoides por vía parenteral; estos últimos están indicados para casi todos los pacientes asmáticos hospitalizados, con episodios de falla respiratoria aguda. Debe recalarse que los efectos beneficiosos de los corticoides no son inmediatos, y sólo se aprecian a partir de 12 a 24 horas después de haberlos administrado. En caso de no responder el beta-2 por vía inhalatoria, debe administrarse por vía parenteral. Se debe controlar el equilibrio ácido-base. La oxigenoterapia y una adecuada hidratación del paciente son muy útiles en estos casos.

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica constituyen una medida extrema, de uso excepcional, y rara vez se requiere en el asma; en caso de que fuese necesaria, previamente se debe sedar al paciente.

Otras medidas terapéuticas incluyen el control de los factores extrínsecos, como son las pelusas de los animales, polvo y pólenes y moho suspendido en el aire. En caso de sospecha clínica hay que realizar pruebas alérgicas cutáneas, para confirmar el diagnóstico, y comenzar el control de los factores inespecíficos capaces de exacerbar

la enfermedad; por ejemplo: humo de cigarrillos, olores, humos irritantes, humedad y cambios de temperatura y de presión atmosférica. Se debe evitar la administración de ácido acetilsalicílico, sobre todo en casos de poliposis nasal, pues se ha comprobado una incidencia significativa de asma bronquial inducida por este fármaco.

Bibliografía recomendada

- CHUNG, K. F. y P. J. BARNES (1989). "Drug Treatment of Asthma", *Drugs of Today* 25(11):721-732.
- MAHON, W. A. (1989). "Drugs and the Respiratory System", en H. KALANT y W. ROSCHLAU, eds., *Principles of Medical Pharmacology*, 5 ed. Toronto: B. C. Decker.

Manejo de medicamentos en enfermedades infecciosas

MÓNICA VARGAS CVITANIĆ

Introducción

Las enfermedades infecciosas han constituido durante mucho tiempo un problema relevante en las actividades de la salud pública, por lo que el estudio de ellas y de la terapia antimicrobiana es un reto permanente y muy interesante.

En los ancianos las infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad, y no sólo son más difíciles de diagnosticar, sino también más difíciles de tratar. Las de mayor incidencia son las que afectan al sistema respiratorio y urinario. La frecuencia de estas últimas aumenta en relación con tres factores fundamentales: la edad, el medio y el sexo de los pacientes.

Infecciones urinarias

Cerca del 90% de las infecciones del tracto urinario (ITU) aisladas que afectan al senescente se deben a *E. coli*, mientras que las ITU a repetición presentan una mayor incidencia de otros tipos de bacterias, como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Kleibsell*a, enterobacterias y enterococo. El 95% de las ITU son monomicrobianas.

Desde el punto de vista clínico, las ITU se agrupan en tres categorías: 1) bacteriuria asintomática, 2) infecciones urinarias bajas y 3) infecciones urinarias altas.

Diversos son los factores predisponentes para el desarrollo de una ITU; así tenemos:

- Factores que aumentan la contaminación del área periuretral.
- Factores que favorecen la entrada bacteriana por vía ascendente.
- Factores que disminuyen el flujo de orina.

- Factores que favorecen la colonización.

Diagnóstico

Es bacteriológico y se confirma mediante urocultivo cuantitativo; en la práctica clínica solamente se toma en cuenta un cultivo que tenga un conteo de 100.000 colonias/ml o superior para confirmar el hallazgo de ITU.

Tratamiento

Se divide en medidas generales, que incluyen una buena hidratación del paciente y modificación del pH urinario, además del tratamiento antimicrobiano propiamente tal.

En una antibioterapia se debe elegir un antibiótico lo más específico posible, y los criterios de selección deben ser eficacia, toxicidad y precio, en este orden. La eficacia de los bactericidas no es superior a la de los bacteriostáticos; la terapia combinada no es más efectiva que la monoterapia. La bacteriurea que persiste más de 48 horas tras iniciar el tratamiento debe hacer pensar en ineficiencia del tratamiento, alteración anatómica, bacteriuria polimicrobiana o bajo filtrado glomerular. Los síntomas pueden desaparecer aun sin tratamiento antibiótico, por lo que la monitorización de la efectividad de éste debe realizarse mediante cultivos de orina.

Tratamiento de infecciones urinarias bajas

Existen dos modalidades: tratamiento con monodosis y la terapia usual.

1. Terapia de dosis única: 1) amoxicilina, 3 gr v.o.; 2) cotrimoxazol, 2 comprimidos v.o.
2. Terapia de 7 a 14 días: cotrimoxazol, 2 comprimidos dos veces al día; amoxicilina, 250 mg. v.o. c/8 horas.

Neumonía

Es una infección aguda del parénquima pulmonar; el proceso puede afectar a todo un lóbulo pulmonar, parte de él o bien los alvéolos yuxtapulmonares (bronconeumonía) o el tejido intersticial. Estas

diferencias se establecen mediante criterios radiológicos. Es una complicación bastante frecuente en varias patologías crónicas y entre las infecciones nosocomiales suele ser una de las frecuentes y letales. Diversos son los microorganismos que la pueden producir: bacterias, virus, *Chlamydia*, *Rickettsia*, hongos, protozoos. Las bacterias son los agentes más comunes, entre ellas *Streptococcus pneumoniae*.

El enfoque diagnóstico y terapéutico considera diversos aspectos: si previamente la persona estaba sana o si tenía una enfermedad preexistente, si ha recibido antibióticos, y por último el origen de la neumonía (extra o intrahospitalaria).

Son factores que predisponen a las neumonías el daño de la mucosa respiratoria, la alteración de la función ciliar, la aspiración y patologías inmunológicas.

El diagnóstico clínico de una neumonía se caracteriza bastante bien si se cuenta con buenos datos de la anamnesis, el examen físico y de laboratorio y radiológico.

Exámenes de laboratorio: muestra de esputo, cultivo de esputo, hemocultivo y líquido pleural, recuento leucocitario y procedimientos invasivos.

Tratamiento

La hidratación adecuada es esencial, así como la administración de oxígeno cuando se indique. La antibioterapia suele ser empírica mientras se esperan resultados diagnósticos o evolución del paciente. La terapia antimicrobiana dependerá de la etiología de la neumonía. En la tabla 1 se muestran los distintos agentes etiológicos, el o los antibióticos de elección y la opción terapéutica de alternativa.

Selección de un agente quimioterápico

Los antibióticos cuya toxicidad es lo suficientemente baja se usan como agentes terapéuticos. Actúan sobre los microorganismos:

1. inhibiendo la síntesis de la pared celular y activando enzimas que destruyen dicha estructura,
2. aumentando la permeabilidad de la membrana celular,
3. interfiriendo en la síntesis proteica y
4. Interfiriendo en el metabolismo de los ácidos nucleicos.

Tabla 1

Neumonías

AGENTE	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ANTIBIÓTICO DE ALTERNATIVA
<i>S. pneumoniae</i>	Penicil. G sódica 1.000.000 c/12 h I.M.	Eritromicina 500 mg c/6 hr V.O. Cefalosporina 1a. generación 1 g I.M. c/6 hr
<i>Mycoplasma</i>	Eritromicina 500 mg c/6 hr	Tetraciclina 500 mg c/6-8 hr Doxicilina 100 mg c/12 hr V.O.
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 1 g E.V. c/6 hr	Clindamicina 600 mg c/6 hr Cefalosporina 1a. generación
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gentamicina 3-5 mg/kg/día I.M.	Cefalosporina de 2a. y 3a. generación
<i>Haemophylus influenzae</i>	Ampicilina 1 g E.V. c/6 hr Cloramfenicol 500 mgc/6 hr	Cotrimoxazol
<i>Legionella pneumophyla</i>	Eritromicina 1 g E.V. c/6-8 hr	Rifampicina
Neumonía por aspiración	Penicilina G en altas dosis	Clindamicina
<i>Pneumocystis carinii</i>	Cotrimoxazol E.V. en dosis de trimetoprim de 20 mg/kg/día y de sulfametoxazol de 100 mg/kg/día	
Hongos	Anfotericina B (+ 5 - flucitosina)	
<i>Pseudomonas</i> o <i>Serratia</i>	Cefalosporina de 3a. generación + amikacina	

Debido a la gran variedad de antimicrobianos con que se cuenta en la actualidad para tratar las infecciones, es obligatorio usar dichos agentes en forma racional. La indicación de una antibioterapia se fundamenta en un cuadro clínico, por una parte, y una base bacteriológica, por otra. Lo fundamental en esta elección es la identificación del germen y su sensibilidad antibiótica.

La selección racional de los antimicrobianos depende de factores que se exponen en los tres apartados que siguen.

Diagnóstico

Se debe formular un diagnóstico causal específico, lo que frecuentemente se hace sobre una base clínica. Existen patologías en donde la relación entre el cuadro clínico y el agente causal es tan típica que no es necesario realizar pruebas de laboratorio para elegir el antibiótico. En la mayoría de las infecciones no se da esta situación, por lo que se hace necesario realizar pruebas bacteriológicas antes de iniciar el tratamiento con antibióticos. Una vez identificado el agente causal mediante las pruebas de laboratorio, el tratamiento empírico puede modificarse las veces que sea necesario. Otros factores que se deben considerar en estos tratamientos son:

1. El sitio de la infección.
2. Edad del paciente.
3. Lugar en donde adquirió la enfermedad.
4. Factores mecánicos predisponentes.
5. Factores predisponentes del huésped.

Pruebas de sensibilidad

Existen tres factores determinantes en la actividad de un antibiótico; el primero es la concentración que alcance en el sitio de acción; segundo, es necesario que el agente antimicrobiano se una a alguna parte del microorganismo, y, por último, debe penetrar en él.

En aquellas bacterias cuya sensibilidad se ha hecho impredecible, no basta con la identificación del agente causal sino que, además, debe precisarse la susceptibilidad *in vitro*. Para eso se cuenta con el antibiograma en difusión, que, aparte de guiar al clínico en la elección del antibiótico, permite evaluar en forma periódica la sensibilidad bacteriana y vigilar la aparición y evolución de la resistencia local a

los nuevos y antiguos antimicrobianos. Se trata de una prueba cualitativa. Otro examen es el antibiograma en dilución, que se realiza en ciertas circunstancias; a saber:

1. Infecciones graves.
2. Cuando el microorganismo aislado es resistente a la antibioterapia.
3. Confirmación de sensibilidad dudosa a los aminoglucósidos.

Se trata de una prueba cuantitativa, pero se hace para un solo antibiótico, nada más.

La actividad de un antimicrobiano in vitro no asegura la eficacia del tratamiento antimicrobiano, ya que existen una serie de factores farmacológicos del antibiótico, como las características del huésped que condicionarán el resultado in vivo del tratamiento.

Titulación de la actividad bactericida en el suero

Es una técnica de apoyo al clínico para un manejo adecuado de las dosis y la evaluación de la eficacia del tratamiento.

También se debe considerar en la elección de la terapia la naturaleza y gravedad de la enfermedad, la toxicidad del medicamento, el posible antecedente de hipersensibilidad u otras reacciones del paciente y, por último, el costo del fármaco.

Combinaciones de agentes antimicrobianos

Las posibles causas por las que se usarían dos o más antimicrobianos en forma simultánea y no uno solo serían:

1. En algunas infecciones de carácter grave, antes de conocer el patrón de sensibilidad.
2. En infecciones mixtas, particularmente aquellas que se presentan después de un traumatismo masivo.
3. Para retardar la aparición de mutantes microbianos resistentes a un medicamento en infecciones crónicas (por ejemplo, TBC).
4. Para llevar a cabo el sinergismo bactericida.

El uso combinado en ocasiones permite abarcar un espectro más amplio de acción, reducir las dosis y disminuir la toxicidad, lográndose a veces mejores resultados. Dentro de las desventajas de usar combinaciones de antimicrobianos se pueden citar las siguientes:

1. Que a mayor número de medicamentos administrados, mayores serán las posibilidades de que se presenten reacciones adversas a esos medicamentos, o bien que exista una mayor sensibilización del paciente a esos fármacos.
2. Costo innecesariamente alto.
3. Con frecuencia el uso combinado de antimicrobianos no es necesariamente mejor que usar un solo medicamento eficaz.
4. Aunque es raro, existen ocasiones en que un medicamento puede antagonizar la acción del otro fármaco administrado en forma simultánea.

El uso indiscriminado de una antibioterapia puede provocar determinados efectos:

1. Una sensibilización diseminada de la población (por ejemplo, aparición de hipersensibilidad).
2. Cambios de la flora normal del cuerpo.
3. Enmascaramiento de infecciones graves, sin erradicarlas.
4. Toxicidad farmacológica directa.
5. Desarrollo de resistencia a los medicamentos.

Usos inadecuados de la quimioterapia

Usualmente los antimicrobianos se usan sin una indicación adecuada o incorrectamente, dando malos resultados clínicos.

Los usos inadecuados y errores más frecuentes consisten en elección de un antibiótico ineficaz, dosis inadecuadas o excesivas, vías de administración incorrectas, empleo en infecciones víricas no complicadas, continuación de su uso tras el desarrollo de resistencias bacterianas, continuación de su empleo en presencia de una reacción grave tóxica o alérgica, interrupción prematura de un tratamiento eficaz, no cambiar la quimioterapia cuando aparecen sobreinfecciones por organismos resistentes, uso de combinaciones inapropiadas de agentes

quimioterápicos y confianza excesiva en la quimioterapia o la profilaxis, hasta el extremo de excluir una intervención quirúrgica.

Complicaciones de la quimioterapia

Tras el uso de cualquier antimicrobiano pueden aparecer efectos no deseados, debido a una intoxicación directa o una hipersensibilidad. La aparición de estos efectos no siempre obliga a interrumpir el tratamiento, principalmente cuando ese medicamento es el único eficaz disponible. Para tomar la decisión en ese caso hay que hacer un balance de riesgo/beneficio.

Entre las complicaciones se pueden nombrar las reacciones cutáneas, orales, gastrointestinales, neurológicas; manifestaciones del tracto urinario, hematológicas y alteraciones electrolíticas.

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a cualquier antimicrobiano, la que puede aparecer rápidamente o después de tratamientos prolongados o repetidos. Por eso las infecciones deben controlarse rápidamente mediante 1) identificación del germen causal; 2) determinación de su sensibilidad, tanto *in vitro* como *in vivo*, y 3) obtención de concentraciones eficaces del fármaco *in vivo*.

El comenzar una antibioterapia con dosis inadecuadas predispone al desarrollo de resistencias, y aunque después se ocupen dosis muy altas no será posible controlar la infección.

Actualmente existe una amplia gama de antimicrobianos, de los cuales a continuación se analizan los grupos más importantes.

Penicilinas

Son antibióticos bactericidas y su acción reside en su capacidad de inhibir funciones metabólicas vitales para la síntesis de la pared celular bacteriana y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Se distribuyen rápidamente en la mayoría de los tejidos y órganos y tienen una mejor penetración cuando existe inflamación activa; se unen en forma reversible a las proteínas plasmáticas, siendo sólo activo el fármaco libre. La eliminación de éstas es principalmente renal, y en menor grado hepática. Las penicilinas resistentes a la penicilinasa difieren en forma significativa en cuanto a absorción, fijación a proteínas y eliminación. Su principal efecto adverso son las reacciones alérgicas.

Cefalosporinas

Son agentes bactericidas con actividad frente a bacterias gram positivas y gram negativas; su acción farmacológica es similar a la de las penicilinas. No presentan ventajas sobre las penicilinas frente a cocos gram positivos, pero sí tienen ventaja frente a los bacilos gram negativos. Se clasifican en cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación y sus principales diferencias son su actividad frente a los bacilos gram negativos (mayor espectro de acción las de 3ª generación) y la capacidad para penetrar al sistema nervioso central, que sólo la presentan las de 3ª generación, con excepción de la ceftaxima. Estas últimas son utilizadas para tratar bacteremias por bacilos gram negativos de adquisición intrahospitalaria.

En cuanto a los efectos adversos, se puede producir tromboflebitis tras la administración I.V. y no se deben emplear en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. Todas pueden producir colitis pseudomembranosa (*C. difficile*). El tratamiento con cefalosporinas puede producir leucopenia, trombocitopenia y prueba de Coombs positiva. También está el riesgo de superinfección por bacterias gram negativas y hongos cuando se utilizan cefalosporinas de 2ª y 3ª generación.

Aminoglucósidos

Son antibióticos bactericidas que se fijan a la fracción 30S del ribosoma e inhiben la síntesis proteica bacteriana. Son activos frente a bacilos aerobios gram negativos y estafilococos, y tienen poca actividad frente a estreptococos y anaerobios. Todos los aminoglucósidos presentan propiedades farmacocinéticas similares, tienen baja absorción por vía oral y se deben administrar por vía parenteral en caso de infecciones sistémicas. Son tóxicos y se absorben bien a través de la piel excoriada, por lo que es importante tener cuidado incluso cuando se usan en forma tópica. Todos son potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos, aunque en grados distintos. En presencia de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis. Además, altas dosis por vía oral de kanamicina o neomicina pueden producir un síndrome de malabsorción.

En el tratamiento de la bacteremia o endocarditis provocada por estreptococos fecales o de alguna bacteria gram negativa son administrados conjuntamente con penicilina, para facilitar la entrada del aminoglucósido. La utilidad clínica de éstos ha ido declinando con la introducción de las cefalosporinas y quinolonas.

Macrólidos

Son agentes principalmente bacteriostáticos y actúan fijándose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibiendo así la síntesis proteica bacteriana. Son activos frente a cocos gram positivos aerobios y anaerobios, a excepción de los enterococos, y también frente a anaerobios gram negativos.

La eritromicina es el sustituto de elección en las infecciones por estreptococos del grupo A y neumococos cuando la persona es hipersensible a las penicilinas y su actividad se encuentra aumentada en un pH alcalino. La eritromicina suele causar alteraciones gastrointestinales, y no se debe administrar ni por vía I.M. (produce dolor intenso) ni por vía E.V. (puede causar flebitis).

La vancomicina es intensamente bactericida para estafilococos, algunos clostridios y algunos bacilos. La dosis es de 0,5 g c/6 a 12 hr, I.V. (inyectada cada 30 min) para las infecciones generalizadas graves por estafilococos, que incluyen la endocarditis, especialmente resistente a la nafcilina. La administración oral de 0,25 a 0,5 g está indicada en la colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos (clindamicina y lincomicina, entre otros).

Quinolonas

Son análogos sintéticos del ácido nalidíxico, que actúan contra numerosas bacterias gram positivas y gram negativas. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis del ADN bacteriano por bloqueo de ADN girasa. Los derivados fluorinados tienen mayor actividad antibacteriana y más baja toxicidad; son útiles en infecciones urinarias, inclusive las causadas por bacterias multirresistentes.

La ciprofloxacina, además de ser útil en las infecciones urinarias, también se ocupan en las infecciones bacterianas respiratorias mayores, ginecológicas y del tejido blando, y quizás como profilaxis antimicrobiana, en pacientes con neutropenia.

Entre los efectos colaterales más destacados están las náuseas, vómitos y diarreas.

Tetraciclinas

Son agentes bacteriostáticos y actúan fijándose a la subunidad 30s del ribosoma e inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. Son eficaces

frente a muchos estreptococos alfa hemolíticos, estreptococos no hemolíticos, bacilos gram negativos, *Rickettsia*, espiroquetas, *Clamidea* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se absorben bien a partir de las vías intestinales y tienen una amplia distribución en los tejidos, pero penetran escasamente en el líquido cefalorraquídeo. Se usan en el cólera y en las shigelosis.

Los efectos colaterales incluyen las náuseas, vómitos y diarreas; no se deben administrar en embarazadas ni en los menores de ocho años. Todas las tetraciclinas tienen un efecto antianabólico y aumentan la degradación de las proteínas; en los insuficientes renales esto puede empeorar la uremia y aumentar la carga de urea y ácidos en el riñón.

Sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol)

Es una combinación fija (5:1) de los dos fármacos; ambos agentes bloquean el ciclo metabólico del ácido fólico de las bacterias; es activo frente a la mayoría de las bacterias gram positivas y gram negativas. Sin embargo, *P. aeruginosa* y *B. fragilis* suelen ser resistentes.

El cotrimoxazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y es útil también en la fiebre tifoidea, especialmente cuando no se puede usar ampicilina ni cloramfenicol. El cotrimoxazol es eficaz en la shigelosis, la otitis media, la gonorrea y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

Los efectos colaterales son iguales a los de las sulfamidas; éstos incluyen náuseas, vómitos, exantema, y deficiencia de folato (que produce anemia macrocítica).

Bibliografía recomendada

- CISTERNAS, H. (1987). "Infecciones urinarias", *Terapéutica racional de las enfermedades infecciosas* (Series Clínicas de la Sociedad Médica de Santiago, Chile) 4(3):65-75.
- CLAIBORNE, W. y W. POWDERLY (1990). "Antimicrobianos y enfermedades infecciosas", en W. CLAIBORNE y W. POWDERLY, eds., *Manual de terapéutica médica*, 7 ed. Barcelona: Salvat, pp. 289-302, 309-327.
- "Enfermedades infecciosas y parasitarias" (1989). En *Manual Merck de diagnóstico y terapéutica*, 8 ed. Barcelona: Doyma, pp. 23-50.

JAWETZ, E., J. MELNICK y E. ADELBERG (1990). "Quimioterapia antibacteriana y antimicótica", en E. JAWETZ y otros, eds., *Microbiología médica*, 12 ed. México: El Manual Moderno, pp. 142-173.

Uso de medicamentos durante el embarazo

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

En la mujer sana, el embarazo representa una condición fisiológica ante la cual su organismo está plenamente capacitado para llevarlo a término con éxito y, probablemente, sin necesidad de emplear medicamentos. Sin embargo, hay ocasiones en que se hace necesario usar medicamentos, plantéandose entonces las interrogantes de cómo racionalizar la farmacoterapia, asegurando que el medicamento sea efectivo y no cause problemas adversos ni en la madre ni en su hijo. Para lograr esos objetivos hay que tener presente que, aun cuando el embarazo es una condición fisiológica, produce cambios multisistémicos en la madre, se desarrolla en su seno otro ser vivo con órganos y sistemas independientes, y se agrega la placenta, órgano capaz de transportar, sintetizar y transformar sustancias. También es importante considerar que el embarazo es una condición en continuo cambio.

Aun cuando existe un amplio conocimiento sobre los potenciales riesgos asociados al uso de medicamentos durante la gestación, los estudios muestran que continúa siendo alto el consumo de ellos. Este uso puede ser aceptable si al iniciarse hubo un análisis que llevó a la conclusión de que era imprescindible y se prescribieron medicamentos que, sobre bases científicas sólidas, se estimaron los más seguros para la madre y su hijo.

Necesidad de tratamiento medicamentoso de la embarazada

Es sabido que algunas patologías se agravan durante el embarazo, como es el caso de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el asma, la epilepsia, las infecciones del tracto urinario y otras. En todos estos

casos el agravamiento del trastorno puede hacer peligrar la vida de la embarazada, y en otros, también del embrión o feto. Por esta razón, indiscutiblemente es necesario recurrir a un tratamiento medicamentoso.

Sin embargo, hay otros trastornos que son la consecuencia normal del embarazo y por ello puede ser discutible el tratamiento con medicamentos. Así, en la actualidad se sabe que la anemia en la embarazada con buen estado nutricional deriva del aumento del volumen plasmático, que tiene un efecto de dilución de los elementos sanguíneos, y, por consiguiente, pudiera ser innecesario administrar suplementos de hierro y vitaminas. Para algunos investigadores, bastaría con mantener una dieta bien equilibrada. Pero, sin embargo, en las mujeres desnutridas o con antecedentes de anemias previas lo más seguro es hacer uso de preparados de hierro y vitaminas.

También son ampliamente conocidas las sensaciones nauseosas y los vómitos del primer trimestre de gestación, los cuales generalmente también se deben a los cambios normales del tracto gastrointestinal. Por esta razón, y porque se sospecha que algunos antinauseosos pueden causar efectos adversos en el embrión, se prefiere no administrar medicamentos y se recomienda evitar algunos alimentos, modificar la frecuencia y cuantía de la alimentación, cambiar artículos de tocador muy perfumados, etcétera. Además, se estima que las náuseas y los vómitos pueden estar asociados con situaciones que causan cierto grado de estrés a la embarazada, por lo cual se recomienda identificar esas situaciones y evitarlas. Pero, si la gestante presenta una hiperemesis gravídica, consistente en vómitos profusos que llevan a pérdida de peso y deshidratación, es imprescindible administrar antieméticos y rehidratar a la paciente, tratamiento que generalmente se realiza en un centro asistencial.

En todos los casos en que es necesario recurrir a un tratamiento medicamentoso, el desafío es encontrar aquel que, siendo adecuadamente efectivo para la madre, sea suficientemente seguro para ella y su hijo. Para establecer este tipo de tratamiento debe tenerse presente que las variaciones multisistémicas introducidas por el embarazo pueden causar cambios en las características cinéticas de algunos medicamentos y que, a la vez, los fármacos pueden cruzar la placenta y llegar hasta un ser que presenta una susceptibilidad a sus efectos muy diferente de la de la madre.

A continuación se discuten algunos aspectos farmacocinéticos en el embarazo, el cruce de medicamentos a través de la placenta y la susceptibilidad del embrión/feto a los efectos de los medicamentos.

Aspectos farmacocinéticos

El o los efectos de los medicamentos dependen de la cantidad en que llegan al sitio blanco y de su unión con el receptor. Todos los estudios farmacocinéticos intentan estimar las concentraciones sanguíneas alcanzadas con cierta dosis, pues ellas reflejan las concentraciones alcanzadas en el sitio de acción. Ahora bien, los estudios farmacocinéticos, por razones éticas obvias, son escasamente realizados en las embarazadas, y los pocos resultados existentes se han obtenido a partir de estudios llevados a cabo durante parte del primer trimestre de gestación, cuando se sabía que existiría un aborto, o bien al término de la gestación. De manera que esos resultados son escasos y no representativos de lo que ocurre, desde el punto de vista cinético, durante todo el período de gestación. Sin embargo, a partir de lo que se sabe sobre la evolución del embarazo, se pueden formular algunas posibles variaciones en la cinética de los medicamentos.

Así, se puede pensar que el medicamento administrado a la madre llega, una vez absorbido, al compartimento central o vascular materno, desde donde alcanzará diversos órganos y tejidos, entre los cuales se encuentra el sitio de acción. También desde el compartimento central materno el fármaco se distribuirá hacia el hígado, donde puede ser biotransformado, y hacia el riñón, desde donde puede excretarse. Igualmente, desde ese compartimento el fármaco llega a la placenta, donde puede biotransformarse y/o pasar hacia el feto. El fármaco que atraviesa la placenta llegará al compartimento central fetal, desde donde se distribuirá de manera similar que en la madre; pero la excreción, además de ser de nivel renal, también puede ocurrir por los pulmones y la piel. Además, algunos fármacos que llegan al feto pueden volver al compartimento central materno y otros excretarse hacia el líquido amniótico, donde se acumularán.

Es decir, en la embarazada la presencia de las unidades placentarias y fetal ya permite visualizar posibles cambios en la cinética de los medicamentos, y con ello, potencialmente también, en los efectos farmacológicos. Junto con esto, los cambios consecuentes del embarazo también pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

Absorción

La velocidad con que ocurre la absorción y la cantidad finalmente absorbida dependen de varios factores, entre los que se pueden mencionar las características de la forma farmacéutica administrada (tipo y cantidad de excipientes, fuerza de compresión, tipo de granulado, etcétera); características fisicoquímicas del principio activo (liposolubilidad, pKa, grado de afinidad por proteínas, etcétera), y características del sitio de absorción (motilidad, irrigación, integridad de la membrana, superficie, etcétera).

En la embarazada se producen cambios de orden gastrointestinal, muscular y pulmonar que pueden llegar a afectar a la absorción de medicamentos. Así, en nivel gastrointestinal existe:

1. Disminución de la motilidad.
2. Aumento (30-50%) en el tiempo de vaciado gástrico.
3. Disminución (+/-40%) de la secreción ácida gástrica, principalmente durante el primer y el segundo trimestre.
4. Aumento en la secreción de mucus.
5. Posible aumento en la irrigación sanguínea.

Todas estas condiciones, en forma individual o conjunta, pueden hacer variar tanto la velocidad como la cantidad finalmente absorbida después de la administración oral de medicamentos. La disminución en la motilidad del tracto gastrointestinal, por permitir un mayor tiempo de contacto del medicamento con la superficie donde ocurre la absorción, puede hacer aumentar la absorción de aquellas sustancias que normalmente se absorben poco (por ejemplo, digoxina). Sin embargo, esta misma condición, al permitir un mayor tiempo de contacto del fármaco con una superficie donde ya puede producirse cierto grado de biotransformación, disminuiría la cantidad absorbida (por ejemplo, clorpromazina).

Aunque la mayor parte de los medicamentos se absorben en el intestino, para algunos existe algo de absorción en el estómago. Para el primer tipo de fármacos, el aumento en el tiempo de vaciado gástrico podría producir un retardo en la absorción; para los segundos, podría significar un aumento en la cantidad absorbida.

Por otra parte, en el tracto gastrointestinal generalmente se absorben aquellas sustancias que se encuentran no ionizadas; de manera que la disminución en la secreción ácida gástrica favorecería la

ionización de fármacos ácidos, y con ello se dificultaría su absorción, ocurriendo lo contrario para las sustancias de carácter básico. Además, si efectivamente existe un aumento en la irrigación sanguínea del tracto gastrointestinal, podría esperarse que aumentara la cantidad y velocidad de absorción de muchos medicamentos.

Todas estas variaciones en el nivel gastrointestinal de la embarazada llevan a esperar, o postular, cambios significativos en la absorción de medicamentos. Sin embargo, hasta ahora no se cuenta con estudios que hayan comprobado o encontrado variaciones en la absorción de medicamentos administrados por vía oral a las embarazadas. Pero sí se ha encontrado que, en la embarazada, la absorción de glucosa ocurre en forma más lenta, aun cuando la cantidad finalmente absorbida es mayor.

Distribución

La distribución de los medicamentos hacia los diferentes tejidos y órganos del organismo depende de las características fisicoquímicas de los principios activos (pKa, liposolubilidad, afinidad por proteínas plasmáticas y tisulares, etcétera) y de las características del organismo (cantidad de agua corporal, volumen plasmático, masa muscular, cantidad de proteínas plasmáticas, etcétera). Ahora bien, en la gestante se presentan una serie de condiciones específicas de tal condición:

- Un volumen sanguíneo alrededor de 30% mayor a las 30-40 semanas de gestación.
- Un incremento del volumen plasmático (cerca del 50% mayor a las 30-40 semanas de gestación).
- Aumentos de los flujos sanguíneos renal, pulmonar y uterino.
- Un incremento del contenido de agua corporal total.
- Cierta disminución en la cantidad de albúmina plasmática.↓
- Altos niveles de hormonas.
- La unidad fetoplacentaria.

De tal manera, dependiendo de las características fisicoquímicas de los medicamentos administrados, estas condiciones pueden afectar a la distribución de ellos. Los aumentos en los volúmenes de agua, plasmático y sanguíneo, podrían hacer aumentar el volumen de distribución de los medicamentos que normalmente se distribuyen en esos espacios. La disminución de la albúmina plasmática, al dejar mayor

proporción de fármaco libre, puede incrementar la distribución y también las cantidades que llegan a los sitios de biotransformación y excreción. Las hormonas pueden competir con los medicamentos por la unión a algunas proteínas, pudiendo producir efectos semejantes a la disminución de albúmina. Por último, la unidad fetoplacentaria implica la posibilidad de distribución hacia ella, haciendo aumentar el volumen de distribución y/o la biotransformación.

Los pocos estudios farmacocinéticos realizados en mujeres embarazadas han encontrado, efectivamente, variaciones en la distribución de varios medicamentos. Por ejemplo, en la mujer no gestante, el diazepam tiene un volumen de distribución de unos cincuenta litros, mientras que en la embarazada aumenta a unos ciento veinte litros, y se postula que, en parte, este aumento se debe a la llegada del diazepam al feto.

Metabolismo

En el organismo, muchos medicamentos sufren procesos de biotransformación, con la finalidad de llegar a compuestos más polares, que son más solubles en agua y, consecuentemente, eliminables por fluidos con alto contenido de agua, como la orina. La biotransformación ocurre en diferentes órganos, pero principalmente se realiza en el hígado, con la participación de enzimas microsomales. El grado de biotransformación depende, además, de las características de los medicamentos, del flujo sanguíneo hepático, la integridad del parénquima y de la cantidad de enzimas microsomales. Ahora bien, en la embarazada, la biotransformación de fármacos puede ser diferente por varias causas:

1. Las altas concentraciones de progesterona, hormona que puede inducir la producción de enzimas microsomales.
2. Cierta grado de colestasia, que puede frenar la circulación enterohepática de algunos medicamentos, y con ello retardar su metabolismo (por ejemplo, rifampicina).
3. Las altas cantidades de progestágenos y estrógenos, que pueden inhibir las enzimas microsomales.
4. El posible metabolismo placentario y/o fetal.

La inducción de las enzimas microsomales puede acelerar el metabolismo de algunos medicamentos, y es el mecanismo que se

postula para el mayor metabolismo de fenitoína en la embarazada, que hace necesario monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de ese medicamento en la gestante epiléptica que lo debe recibir.

El metabolismo en nivel de la placenta puede significar que los medicamentos que sufren ese proceso no puedan cruzarla y, por consiguiente, no alcancen a llegar al feto. Por el contrario, si ocurre metabolismo fetal y se generan metabolitos polares, es posible que éstos se queden atrapados en el lado fetal, pudiendo causar algunos problemas, efectos en el feto o ambas cosas.

En la actualidad existe evidencia de que, desde muy temprano, durante la vida fetal hay biotransformación de sustancias. Este proceso puede ocurrir de manera diferente en la madre, y, al igual que en ella, la cantidad y características de las enzimas que participan están determinadas por condiciones genéticas, etapa de desarrollo y factores ambientales. Además, actualmente se piensa que es necesario estudiar más profundamente, en fetos humanos, la participación de las enzimas metabolizadoras fetales en la generación de compuestos tóxicos que pueden afectar a su desarrollo.

Excreción

En el adulto, la excreción de la mayor parte de los medicamentos y sus metabolitos ocurre en el nivel renal y depende de las características fisicoquímicas del compuesto y del flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y el pH de la orina. Para algunos medicamentos, la excreción sólo ocurre por filtración glomerular, proceso que depende de la integridad del glomérulo, la cantidad de sangre que lo irriga y el tamaño molecular de la sustancia. Está demostrado que en la embarazada hay un aumento importante en la irrigación sanguínea renal, lo que se refleja en un incremento importante de la velocidad de filtración glomerular. Así, en la mujer no gestante la velocidad de filtración glomerular es de unos 90 ml/min, mientras que en la embarazada puede llegar a unos 150 ml/min. Con esto, puede esperarse que aumente la filtración de algunos medicamentos, y es lo que se ha encontrado, por ejemplo, en el caso de la ampicilina.

Por otra parte, como ya se mencionó, la disminución en la cantidad de albúmina plasmática significa una mayor cantidad de medicamento libre en el plasma, con lo cual el fármaco es más fácilmente filtrado y secretado en nivel renal.

Susceptibilidad del embrión/feto a los medicamentos

Hasta aquí se ha analizado cómo el embarazo podría influir en la cinética de los medicamentos, pero no se ha abordado el tema desde el punto de vista de la seguridad del embrión o feto. Los efectos que los medicamentos puedan producir son la consecuencia de:

1. La potencialidad tóxica intrínseca de los medicamentos.
2. Las cantidades que cruzan la placenta y llegan hasta el nuevo ser.
3. La susceptibilidad propia del nuevo ser.

En relación con los efectos propios de los medicamentos, desde la conocida tragedia de la talidomida éstos se estudian muy cuidadosamente en las etapas previas a la introducción al mercado. Sin embargo, algunos efectos adversos sobre el embrión o el feto sólo podrán descubrirse cuando los medicamentos son recibidos por mujeres embarazadas. Esto, porque en los estudios previos al marketing, por razones éticas, los efectos adversos sobre embriones o fetos se estudian sólo en animales de experimentación, que pueden no ser sensibles a esos efectos. De aquí nace la recomendación de que, siempre que se vaya a emplear un medicamento en una mujer gestante, se habrá de sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios esperados.

A este respecto, en la mayoría de los textos monográficos de medicamentos, de origen norteamericano, se indica la relación existente entre el potencial riesgo para el embrión/feto y el uso de un determinado medicamento, basándose en el conocimiento adquirido por medio de estudios en animales o el uso en mujeres gestantes. Para ello, la Food and Drug Administration clasifica los medicamentos en cinco categorías, según se expone a continuación.

- Categoría A. Los estudios controlados en humanos no han demostrado riesgo para el embrión y la posibilidad de daño parece remota.
- Categoría B. Los estudios en animales no han mostrado riesgo, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. Se ha encontrado algún efecto adverso mediante los estudios en animales, pero no ha sido confirmado en los estudios controlados en mujeres gestantes.

- Categoría C. Se han encontrado efectos teratogénicos en animales, pero no se han realizado estudios en humanos, o bien no se dispone de estudios ni en animales ni en humanos. Estos medicamentos sólo debieran emplearse en gestantes cuando los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo para el embrión.
- Categoría D. Existe evidencia de riesgo para el embrión humano; sin embargo, los beneficios obtenidos por la gestante pueden hacer aceptable el riesgo. Es decir, en esta categoría se encontrarían algunos medicamentos empleados para tratar patologías que ponen en peligro la vida de la gestante, para lo cual no se dispone de agentes más seguros.
- Categoría X. Los estudios tanto en animales como en humanos demuestran la existencia de riesgo para el embrión, que al emplear el fármaco en gestantes sobrepasa a sus potenciales beneficios. Corresponde a un grupo de medicamentos cuyo uso está contraindicado en mujeres que se encuentran en el primer trimestre de gestación.

Paso de sustancias a través de la placenta

Los medicamentos y demás sustancias pueden atravesar la placenta por diversos mecanismos, como la ultrafiltración, la difusión pasiva, la pinocitosis y la difusión facilitada, o a causa de irregularidades en las vellosidades de este órgano. Para el caso de los medicamentos, el paso se produce principalmente por difusión pasiva, y las cantidades que llegan al embrión o feto quedan determinadas por:

1. Concentración en el plasma materno
2. Flujo sanguíneo placentario
3. Tamaño molecular de las sustancias
4. Grado de solubilidad en lípidos
5. pKa de la sustancia, pH sanguíneo materno y pH sanguíneo fetal.

Generalmente, se espera que el paso a través de la placenta sea bajo cuando en el plasma materno existe una baja concentración de una sustancia ionizada, hidrosoluble, de tamaño molecular grande y unida a proteínas. Por otra parte, se estima que el paso será mayor cuando el medicamento está en alta concentración en la sangre materna, no está ionizado, es liposoluble, tiene un bajo peso molecular y no está unido a

proteínas plasmáticas. Sin embargo, es difícil ser categórico en esta apreciación.

Los medicamentos de carácter básico que permanezcan no ionizados y no unidos a proteínas en el plasma materno podrían tener facilitado su paso a través de la placenta. Además, estos medicamentos, debido a la diferencia de pH entre sangre materna y fetal (que es levemente inferior), podrían ionizarse en el lado fetal y permanecer en él. Sin embargo, habitualmente los medicamentos de carácter básico presentan grandes volúmenes de distribución, y, por consiguiente, en la sangre materna se encuentran en baja concentración; de modo que las cantidades que podrían llegar al feto pueden ser bajas.

Por otra parte, hay que tener presente que aquellos medicamentos que permanecen no ionizados en el plasma fetal tienen más posibilidad de cruzar la placenta y retornar a la sangre materna. Además, si el medicamento sufriera alguna biotransformación en el feto, generándose una sustancia ionizada, difícilmente volverá al lado materno.

Susceptibilidad del feto o embrión

El paso o la permanencia del medicamento en el lado fetal no necesariamente significa que se producirá algún daño en el embrión o feto. Para que se produzca el daño deben conjugarse tres factores: la potencialidad adversa del medicamento o sus metabolitos, la cantidad en que llega y la susceptibilidad del embrión o feto. A su vez, la susceptibilidad del nuevo ser está dada por su constitución genética, el período de desarrollo en que se encuentre y el estado fisiopatológico de la madre.

La gestación puede considerarse dividida en tres períodos que determinan susceptibilidades diferentes a los efectos de los medicamentos. En el primer período, que va de la primera a la segunda semana, ocurre la fertilización del óvulo, su transformación a blastocito y su implantación. Si en esta etapa la madre recibe una sustancia potencialmente tóxica, dado que el huevo está en división celular, puede producirse la muerte de él, y si sobrevive no se producen efectos teratogénicos, debido a que aún no hay diferenciación celular.

La segunda etapa, correspondiente al *período embrionario*, abarca entre la tercera y la séptima semanas, y en ella ocurre la diferenciación celular y la organogénesis. Si en esta etapa la sustancia potencialmente tóxica llega hasta el embrión en cantidad suficiente, existe la posibilidad de *teratogenia*, es decir, de malformaciones mayores en uno o más

órganos. Hay que tener presente que esta etapa es la de mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos y corresponde a una etapa en que la mujer aún puede desconocer su condición de embarazada.

En el último período, fetal, que va desde la octava semana hasta el parto, se producen la diferenciación histológica y el desarrollo funcional de los órganos. La acción adversa de sustancias en este período puede llevar a defectos funcionales y anomalías morfológicas menores; es decir, no se producen efectos teratogénicos mayores.

Entonces, al hablar de teratogenia se hace referencia a efectos observados en el período embrionario. Además, hay que tener presente que las malformaciones resultantes dependen, en gran medida, de la semana de gestación en que el teratógeno es recibido, pues los diferentes órganos comienzan o terminan de formarse en diferentes semanas. Por ejemplo, si el teratógeno llega en cantidad suficiente a un embrión de cinco semanas de gestación, las malformaciones podrían ocurrir en el sistema nervioso central, el corazón, los brazos, los ojos, las piernas o los oídos. Pero si ese mismo teratógeno alcanzara al embrión en la octava semana, las malformaciones podrían afectar a los dientes, el paladar, los genitales externos o los oídos. Sin embargo, los teratógenos pueden tener cierta especificidad respecto a algunas estructuras.

Por otra parte, se tiende a pensar que la teratogenia sólo es la consecuencia de la acción de medicamentos, pero lo cierto es que también se produce como resultado de enfermedades tales como la epilepsia, de infecciones virales como la rubeola y del consumo de algunas sustancias como el alcohol. Por último, como ya se mencionó, la susceptibilidad es el resultado de la participación conjunta de varios factores, lo que, afortunadamente, determina que las malformaciones congénitas sean infrecuentes, y el riesgo estimado para las malformaciones espontáneas se estima en 2-3%.

Los medicamentos identificados como teratógenos son muchos; sin embargo, hay que tener presente que para algunos de ellos las comunicaciones son escasas y, desde luego, difíciles de comprobar mediante estudios clínicos controlados. Para ciertos medicamentos, los efectos teratogénicos se han estimado altamente probables mediante estudios epidemiológicos, del tipo casos y controles (por ejemplo, para talidomida y estrógenos). Para otros, sólo existen comunicaciones aisladas. En todo caso, algunos medicamentos teratogénicos, además de

talidomida y estrógenos, son warfarina y sus derivados, tetraciclinas, fenitoína, ácido valproico, antineoplásicos, isotetrinofin y otros.

A los medicamentos identificados como posibles teratógenos habría que agregar aquellos que, no siéndolo, pueden afectar al normal funcionamiento de los órganos, cuando llegan hasta el feto. Entre estos últimos pueden señalarse como ejemplos el cloramfenicol, que causa síndrome gris en el neonato; las benzodiazepinas, que provocan depresión neonatal; las fenotiazinas, que causan sedación y pueden provocar reacciones extrapiramidales; las sulfonamidas, que pueden provocar kernicterus, y muchos otros.

Cuando el farmacéutico se enfrenta a la pregunta de una gestante acerca de si puede recibir un determinado medicamento, es recomendable que el profesional consulte una extensa bibliografía y la analice basado en la existencia de estudios controlados en animales y mujeres gestantes, la presencia de riesgo y la patología presente en la mujer que consulta. Es preciso no olvidar que, en casos calificados, la madre debe recibir el tratamiento más adecuado, a pesar de existir riesgo potencial para su hijo. El farmacéutico debe ser particularmente cauteloso al entregar su respuesta, pues debe explicar los beneficios y riesgos, sin alarmar a la gestante.

En todo caso, es conveniente tener siempre presente tres aspectos fundamentales:

1. Todos los profesionales de la salud debemos insistir respecto a que en la embarazada sólo se usen los medicamentos estrictamente necesarios.
2. Cuando es necesario administrar algún tratamiento medicamentoso debe preferirse aquel fármaco para el que exista mayor información sobre sus efectos durante el embarazo y se estime es más inocuo para el embrión o feto.
3. Los profesionales de la salud tenemos el deber de educar a la población femenina sobre lo importante que es evitar el uso indiscriminado de medicamentos, especialmente durante el embarazo, y advertirla de cuáles son sus riesgos potenciales.

Bibliografía recomendada

- KRAUER, B. y F. KRAUER (1977). "Drug Kinetics in Pregnancy", *Clin. Pharmacokin.* 2, pp. 167-181.
- KRAUER, B. y P. DAYER (1991). "Fetal Drug Metabolism and Its Possible Clinical Implications", *Clin. Pharmacokin.* 21, pp. 70-80.
- RAJCHGOT, P. y S. M. MACLEOD (1989). "Perinatal Pharmacology", en H. KALANT y W. H. E. ROSCHLAU, eds., *Principles of Medical Pharmacology*, 5 ed. Toronto: B. C. Decker, pp. 689-696.
- WELLS, P. G. (1989). "Chemical Teratogenesis", en H. KALANT y W. H. E. ROSCHLAU, eds., *Principles...*, pp. 644-657.
- WISE, R. (1987). "Prescribing in Pregnancy: Antibiotics", *Br. Med. J.* 294, pp. 42-46.

Manejo de medicamentos en lactantes y niños

MARCELA PEZZANI VALENZUELA

Introducción

La población pediátrica ha sido siempre considerada como "huérfana terapéutica". Hablar de terapéutica pediátrica implica enfrentar serios problemas referentes a la prescripción, administración y conservación de los medicamentos.

En primer lugar, nos encontramos frente a una población no uniforme que evoluciona en forma constante y para la cual no se dispone de información suficiente sobre la utilización de los fármacos que avale al empleo correcto y seguro de ellos. Así, muchas veces la literatura desaconseja su uso, algo válido si pensamos que sólo 25% de los medicamentos aprobados por la FDA en los Estados Unidos se consideran seguros y efectivos en niños.

Otro grave problema que debemos enfrentar y que está directamente relacionado con nuestra profesión es la falta de formas farmacéuticas adecuadas que contengan cantidades menores de principios activos, que permitan administrar los medicamentos fácilmente, en forma exacta, evitando errores en la dosificación y en la administración, mejorando el cumplimiento de los tratamientos y logrando la efectividad de ellos.

La necesidad creciente de poder establecer terapias seguras y eficaces ha incentivado el desarrollo de la farmacoterapéutica y de la farmacocinética pediátrica, y aunque aún falta mucho camino por recorrer, este inicio permite resolver de manera práctica y científica la terapéutica en niños.

Para facilitar el desarrollo de estos estudios y la interpretación de los resultados, la población pediátrica se ha dividido en subgrupos según edad: neonato de término (menor de 28 días), prematuro (menor de 38 semanas de gestación), lactante (1 a 24 meses), preescolar (hasta los 6 años), escolar (entre los 6 y 10 años) y adolescente (hasta los 16 años).

En estos grupos se observan importantes diferencias y cambios progresivos en la disposición, en la cinética y en la farmacodinamia de los medicamentos, los cuales deben ser considerados al momento de establecer una terapia.

Los neonatos constituyen una población que se debe estudiar separadamente, dado que son fisiológicamente mucho más dinámicos que cualquier otro grupo, y la inmadurez de sus órganos afecta a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los medicamentos, siendo necesario realizar los ajustes de dosis de acuerdo con estos factores, para lograr el efecto terapéutico deseado y evitar posibles intoxicaciones. En este grupo no es posible extrapolar los resultados obtenidos en estudios llevados a cabo en niños mayores o en adultos.

Factores que alteran la disposición de los medicamentos en niños

Absorción

La absorción gastrointestinal es un proceso complejo, regulado por múltiples factores, los cuales están estrechamente relacionados con el grado de maduración y desarrollo del niño. Los factores más importantes por considerar son la difusión pasiva pH-dependiente, el grado de acidez gástrica, la motilidad gástrica e intestinal, la velocidad de vaciamiento gástrico, la maduración de la membrana intestinal, la función biliar, la flora bacteriana y la actividad enzimática.

De estos factores, el grado de acidez gástrica, la velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal ejercen una influencia mayor sobre la absorción de los medicamentos en el neonato.

Al nacimiento, el contenido gástrico presenta un pH cercano a la neutralidad, lo cual, se cree, permitiría la destrucción de las bacterias procedentes del líquido amniótico contaminado ingerido en el útero o durante el parto. El pH cae bruscamente a las 12 horas de vida, manteniéndose en valores entre 1,5 y 3,0 durante 24 a 48 horas. Este período de acidez no se observa en el prematuro, debido a la inmadurez en el mecanismo de secreción. Posteriormente se observa un período de aclorhidria, que se mantiene aproximadamente 10 días, resolviéndose gradualmente. Los valores normales similares a los de un adulto sólo se alcanzan al año de vida.

La alcalinidad gástrica favorece la absorción de las penicilinas (ampicilina, amoxicilina y flucloxacilina), mientras que afecta negativamente a la absorción de la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina. Es necesario ajustar las dosis de manera de alcanzar los niveles terapéuticos apropiados, especialmente con aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico.

En el neonato, la velocidad de vaciamiento gástrico es variable y lenta (6 y 8 horas), alcanzando valores similares a los del adulto alrededor de los siete meses de vida. Aquellos medicamentos que se absorben en el estómago permanecen más tiempo en él, aumentando su absorción y posiblemente su efecto terapéutico.

Se ha observado que la dieta puede alterar la velocidad de vaciamiento gástrico. La leche materna y los alimentos de bajo contenido calórico aceleran el vaciamiento, mientras que los alimentos ricos en ácidos grasos de cadena larga lo retardan.

La motilidad intestinal es variable, pudiendo también ser alterada por la dieta. Por otra parte, la inmadurez de la membrana intestinal permite la absorción de fármacos que en condiciones normales no se absorben por esta vía, como los aminoglucósidos.

La velocidad de síntesis y la reserva de ácidos biliares están reducidas en el neonato. Esto se manifiesta clínicamente en una disminución en la absorción de los medicamentos liposolubles y de algunos nutrientes, como la vitamina D y la vitamina E. El déficit de ácidos biliares se corrige progresivamente en los primeros meses de vida.

La colonización del tracto gastrointestinal por la flora bacteriana es variable y depende de la edad gestacional, del tipo de alimentación y de la terapia que puede recibir el niño, especialmente los antibióticos, que la eliminan. Los cambios en la flora, especialmente en el neonato, alteran las reacciones de hidrólisis de medicamentos conjugados que son excretados por la bilis.

Ciertas patologías presentes en el niño también pueden, en cierta manera, afectar al proceso de absorción. Los neonatos con insuficiencia cardíaca congestiva y cor pulmonar presentan una absorción de furosemida disminuida, por el edema presente en la mucosa intestinal y por los cambios hemodinámicos que se originan.

En los niños, especialmente en el recién nacido, la absorción de medicamentos administrados por vía intramuscular es lenta y errática, debido a la inestabilidad vasomotora periférica, las variaciones en el flujo a los distintos músculos, la contracción muscular disminuida y la menor proporción de masa muscular y grasa subcutánea que presentan.

con relación a niños mayores o a un adulto. No existe una regla fija con respecto a la absorción de medicamentos por esta vía, dependiendo en gran medida de las características del fármaco. Así, mientras la absorción del fenobarbital aumenta, la del diazepam disminuye.

La absorción percutánea está directamente relacionada con el grado de hidratación de la piel e inversamente relacionada con el grosor del estrato córneo. En el prematuro, en el recién nacido de término y en el lactante, la absorción por esta vía está aumentada. Esto ha sido asociado a la aparición frecuente de efectos tóxicos, los cuales se intensifican al existir compromiso del estrato córneo, como en las quemaduras o en las inflamaciones.

La absorción por vía rectal es mayor para algunos fármacos, como el diazepam, el midazolam y la teofilina. Algunos estudios muestran que la teofilina gel aplicada a la piel del neonato prematuro con apnea se absorbe perfectamente, logrando concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico normal.

Distribución

La distribución de medicamentos en el organismo es un proceso complejo que se modifica paralelamente a los cambios en la composición corporal del niño durante el crecimiento.

En el neonato, el contenido de agua corporal es muy alto, fluctuando entre 75% para un recién nacido de término y 90% para un prematuro. Este porcentaje va disminuyendo paulatinamente en el transcurso del primer año de vida, alcanzando valores similares a un adulto (55%) en la adolescencia. El mayor contenido de agua corporal es a expensas del agua extracelular que oscila entre 40 y 50% en el neonato, mientras que el contenido de agua intracelular se mantiene prácticamente constante (35%). El alto porcentaje de agua corporal se traduce en un aumento del volumen de distribución de algunos medicamentos, tales como el fenobarbital, la fenitoína, la teofilina y la gentamicina. El volumen de distribución de la teofilina en un neonato es de 1 l/kg, mientras que en un escolar de seis años este valor es sólo de 0,48 l/kg. En la práctica clínica, los mayores volúmenes de distribución hacen necesario aumentar las dosis de carga.

En los prematuros, el contenido de grasa corporal varía entre 1 y 3% del peso corporal total, mientras que en los recién nacidos a término este porcentaje se eleva a 16%, llegando a 23% al primer año de vida.

El contenido de grasa tiende a aumentar entre los cinco y los diez años de edad, para luego disminuir en los hombres hasta los 17 años. En las mujeres, en cambio, aumenta durante la pubertad. Las variaciones observadas en el contenido de grasa corporal afectan a la distribución de los fármacos liposolubles.

La unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas afecta directamente a la distribución y la eliminación de ellos. En los niños, esta unión se ve disminuida, aumentando la fracción libre del fármaco y, por ende, la respuesta farmacológica. Esto explicaría, en parte, los efectos adversos de algunos medicamentos cuando son administrados a neonatos y lactantes. El menor grado de unión a las proteínas plasmáticas observado en esta población es la consecuencia de diversos factores: una concentración total de proteínas disminuida (53 g/l en el prematuro); la albúmina presente es principalmente aquella de origen fetal, la cual tiene una menor afinidad con los medicamentos, especialmente los de carácter ácido; un pH sanguíneo disminuido y la presencia de sustancias endógenas como la bilirrubina y los ácidos grasos libres, que compiten con los medicamentos por sus sitios de unión.

La afinidad de la albúmina por la bilirrubina es independiente de la edad gestacional y aumenta proporcionalmente con la edad. Esta baja afinidad por la bilirrubina y el reducido número de sitios de unión a la albúmina explican el hecho de que ciertos medicamentos, como los analgésicos-antiinflamatorios, las sulfonamidas, los salicilatos y la vitamina K (altas dosis) predispongan al neonato al desarrollo de kernicterus. Por el contrario, la bilirrubina también es capaz de desplazar a algunos fármacos de sus sitios de unión a la albúmina (ampicilina, penicilina, fenobarbital y fenitoína). Esto es importante, especialmente en los recién nacidos, que suelen presentar altos niveles de bilirrubina por tiempos prolongados.

También se encuentran disminuidas las globulinas plasmáticas, la alfa-glucoproteína y la proteína Y. Las dos primeras se unen a fármacos de carácter básico, como la lidocaína y el propranolol; en cambio, la proteína Y constituye un sitio de fijación para muchos antibióticos.

Metabolismo

El aclaramiento corporal de los fármacos depende de los procesos de metabolización y de excreción. Ambos procesos cambian activamente durante el crecimiento y el desarrollo del niño.

En el metabolismo de los medicamentos el hígado es el órgano más importante y a pesar de que en el neonato su tamaño es mayor que el normal en relación con el peso corporal total, la mayoría de los sistemas enzimáticos presentan una actividad disminuida. Los distintos sistemas enzimáticos participantes en las reacciones de fase I y de fase II maduran en distintos tiempos, y se observa además una gran variabilidad interindividual.

Los procesos de conjugación con ácido glucurónico, cisteína y glutatión maduran lentamente, y sólo a las dos semanas de vida comienzan a funcionar, logrando una actividad normal alrededor de los tres años. Esto explica el hecho de que en el neonato se encuentren altas concentraciones de bilirrubina no conjugada y que se observen efectos tóxicos con aquellos medicamentos que se metabolizan principalmente por esta vía. Si a un recién nacido se le administra cloramfenicol en las dosis usualmente empleadas en niños (100 mg/kg/día), este fármaco se acumula, ocasionando el llamado "síndrome gris", que se caracteriza por un colapso cardiovascular y cianosis. Para evitar este problema, las dosis de cloramfenicol se deben ajustar de acuerdo con las condiciones del niño, no superando los 25 mg/kg/día.

Frente a la necesidad de eliminar las sustancias xenobióticas, en el neonato y el lactante se desarrollan vías metabólicas de alternativa, como la conjugación con ácido sulfúrico y glicina. A modo de ejemplo, el paracetamol, que en el adulto se elimina principalmente conjugado con ácido glucurónico, en los niños se excreta conjugado con sulfatos. Esto se puede observar incluso hasta los diez años de edad.

La capacidad metabólica disminuida en los neonatos y en los lactantes se traduce en un aumento de la vida media de los medicamentos que sufren metabolización hepática, como el diazepam. Algunos estudios señalan que la exposición *in útero* o durante los primeros días de vida a inductores enzimáticos, como los barbitúricos, aumenta la actividad de las enzimas, específicamente de la glucuroniltransferasa. Esto ha sido aprovechado, con buenos resultados, en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada del recién nacido.

También se ha encontrado un aumento, de varias veces, en el metabolismo de algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico, como la fenitoína, el fenobarbital, el ácido valproico, la teofilina y la carbamazepina. Este aumento exagerado del metabolismo se puede mantener incluso varios años, siendo necesario entonces

monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar periódicamente las dosis.

Excreción

El riñón es el órgano más importante en el proceso de eliminación de los medicamentos. A pesar de que al nacimiento su tamaño es superior al normal con relación al peso corporal total, es un órgano inmaduro, que sólo alcanza la normalidad en sus funciones entre los seis y doce meses de vida.

La maduración de los procesos de filtración glomerular, de secreción y de reabsorción tubular no ocurre en forma paralela, ocasionándose un desequilibrio entre la función glomerular y la función tubular. La inmadurez de la función tubular afecta principalmente al proceso de reabsorción, de manera que hasta aproximadamente los dos años de edad aquellos medicamentos que emplean este proceso para su eliminación presentan un aclaramiento mucho más lento.

El flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular también se encuentran disminuidos en el recién nacido, aumentando intensamente durante la primera semana de vida. Este aumento se asocia al incremento del gasto cardíaco y a una disminución de la resistencia vascular. Ambos factores favorecen la perfusión renal. Los valores normales se observan a los tres años de vida.

La maduración del sistema renal es aun más lenta en el prematuro. Esto se debe tomar en cuenta al momento de dosificar los medicamentos, especialmente cuando sólo se dispone de pautas establecidas para recién nacidos de término. La literatura recomienda que la gentamicina se administre a intervalos de 18 ó 24 horas en el prematuro; en cambio, en el neonato de término este intervalo puede ser sólo de 12 horas. La vida media de eliminación es significativamente distinta antes y después de las 34 semanas de gestación.

El pH urinario es más bajo en recién nacidos que en niños mayores o en el adulto (5-6). Esto altera la excreción de algunos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico, cuya eliminación aumenta bruscamente cuando el pH de la orina es superior a 7.

En resumen, todos estos factores deben ser considerados al momento de establecer esquemas terapéuticos en los niños, especialmente en los neonatos y los prematuros, de manera de lograr el efecto terapéutico deseado, evitando efectos tóxicos o usos inapropiados de los fármacos.

Administración de medicamentos en niños

La administración de medicamentos en niños se transforma en un proceso muchas veces complejo, que requiere conocimientos, experiencia y, a veces, creatividad por parte del profesional de la salud.

El primer problema es no disponer de formas farmacéuticas adecuadas de acuerdo con las dosis, lo que lleva a dividir y diluir, a veces exageradamente, una forma farmacéutica destinada a un adulto. Esto conlleva riesgos de inexactitud en las dosis, contaminación en la manipulación, inestabilidad de los preparados extemporáneos y parenterales e incompatibilidades e interacciones. Estos riesgos se pueden presentar al mezclar los medicamentos con alimentos, jugos de fruta o comidas, para enmascarar malos sabores o malos olores.

En los niños, la vía oral es de primera elección, por ser más fácil y menos traumatizante para el paciente. Las formas farmacéuticas líquidas, con buenas características organolépticas, pueden ser administradas directamente a la boca del niño, usando jeringas desechables sin agujas, para evitar errores en la dosis. Disponer de formas farmacéuticas apropiadas para esta población implicaría no sólo facilitar la administración de los medicamentos y mejorar el cumplimiento de los tratamientos, sino también evitar pérdidas innecesarias y disminuir los costos de los tratamientos.

Cuando es necesario adaptar formas farmacéuticas sólidas para satisfacer las dosis requeridas para cada paciente, se pueden emplear como excipientes glucosa, almidón o lactosa. Esta última es la más utilizada por la industria farmacéutica, pero sería sin embargo conveniente que cada servicio de farmacia elaborara una tabla de excipientes de los medicamentos que utilizan frecuentemente o que están incluidos en el arsenal farmacoterapéutico, de modo de evitar posibles incompatibilidades. La lactosa puede incluso ser empleada en aquellos pacientes con baja tolerancia a ella, debido a que se emplean cantidades mínimas; no obstante, cuando la intolerancia es total, se debe reemplazar por otro excipiente.

La dispensación de formas farmacéuticas sólidas adaptadas puede efectuarse en papelillos o en cápsulas. En ambos casos, el medicamento se puede suspender en una pequeña cantidad de líquido, nunca agregar a la mamadera o a un vaso de jugo, ya que frecuentemente el niño enfermo es inapetente y no consume la totalidad del alimento, quedando gran parte del medicamento sin ser ingerido.

La vía intramuscular suele ser errática, y sólo debe ser utilizada cuando no es posible la administración por vía oral o cuando la vía endovenosa no es de fácil acceso.

La vía rectal puede ser una buena posibilidad, si se dispone de formas farmacéuticas con bajo contenido de principio activo, para evitar fraccionamientos que son difíciles de realizar, y si se dispone de información suficiente sobre la absorción de los medicamentos por esta vía. También es útil cuando lo que se busca es un efecto local o para administrar antipiréticos y antiinflamatorios.

La vía percutánea puede utilizarse para administrar ciertos medicamentos, siempre que estén exentos de algunos excipientes o agentes químicos que puedan provocar intoxicaciones, ya que la absorción percutánea está aumentada en los niños.

La administración de medicamentos por vía parenteral, que aparentemente no presenta problemas, tiene los inconvenientes de ser traumática para el paciente, de mayor costo y complejidad. A esto se suman las posibles incompatibilidades y la inestabilidad al diluir, en muchas ocasiones, varias veces. Por esto, esta vía debe ser restringida preferentemente al ámbito hospitalario, donde existe el personal adiestrado y los riesgos son menores.

Otras acciones de la farmacia clínica en pediatría

El químico-farmacéutico debe realizar una serie de acciones que le permitan participar activamente con el resto del equipo de salud en lo referente a medicamentos, incentivando el uso racional de ellos.

Una de las tareas más importantes es la de educar e informar, tanto al niño como a los padres, sobre los fármacos que reciben en su terapia, los riesgos y los beneficios, de manera que la familia pueda participar activamente en la mejoría del niño. Esto se puede realizar implementando programas educativos con folletos y afiches, o directamente por medio de charlas que orienten y enseñen sobre los medicamentos, la mejor manera de conservarlos, los riesgos de la automedicación y la importancia de cumplir con los tratamientos.

En el material educativo se debe emplear una terminología que sea fácil de entender por los niños y sus padres, apoyada con dibujos y esquemas de muchos y variados colores.

La aparición de reacciones adversas a medicamentos es un problema frecuente en los neonatos y en los lactantes, por la inmadurez de sus órganos y sistemas. Esta población suele ser muy sensible a fármacos depresores del sistema nervioso central, a los antihipertensivos y a los anestésicos generales.

En ellos, la detección de las reacciones adversas es difícil y complicada, dado que muchos de estos efectos, como las náuseas y los mareos, son directamente informados por los pacientes, en el caso de los adultos, lo cual resulta imposible en niños. A esto se suma el hecho de que la información disponible sobre este tema es escasa para esta población, especialmente respecto a los fármacos nuevos. Por esta razón, en los niños es preferible emplear medicamentos que, aunque antiguos, ya han demostrado ser seguros.

Entre algunas reacciones adversas observadas en los niños se pueden mencionar las siguientes: la inhibición del crecimiento, con corticoides antiinflamatorios; la precocidad sexual, con andrógenos; la neurotoxicidad, con hexaclorofeno; la hipertensión intracraneana, con corticoides, ácido nalidíxico, vitamina A, D y nitrofurantoína; la ictericia, con sulfonamidas y vitamina K, y la coloración del esmalte dental, con tetraciclinas.

Respecto a la información sobre medicamentos, la literatura disponible orientada a la terapéutica pediátrica es escasa. Se recomienda elaborar en los servicios de farmacia tablas y guías que contengan información evaluada sobre aquellos temas que puedan resultar conflictivos o que sean materia de consultas frecuentes.

Bibliografía recomendada

- BARROSO, C., C. FÁBREGA y R. FARRÉ (1990). "Farmacia clínica en pediatría y neonatología", en A. DOMÍNGUEZ-GIL y J. BONAL, eds., *Farmacia hospitalaria*. Madrid: Editorial Médica Internacional.
- BESUNDER, J. B., M. D. REED y J. L. BLUMER (1988). "Principles of Drug Biodisposition in the Neonate; a Critical Evaluation of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interphase (I)", *Clin.Pharmacokin.* 14, pp. 189-216.
- GREEN, T. P. y B. L. MIRKIN (1984). "Clinical Pharmacokinetics: Pediatrics Considerations", en L. Z.BENET y otros, eds., *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*. N. York: The Raven Press, pp. 269-281.

- LEVIN, R. H. (1988). "Pediatric and Neonatal Therapy", en E. HERFINDAL, D. R. GOURLEY y LLOYD E. HART, eds., *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 1.011-1.029.
- OSÉS, L. L. (1982). "Elementos de referencia para la utilización correcta de medicamentos en neonatología", *Rev. A. E. F. H. (España)* 6(3):233-241.

Manejo de medicamentos en pacientes de la tercera edad; aspectos farmacocinéticos

CLAUDIO PAULOS ARENAS

Introducción

Según las estadísticas de la Organización de las Naciones Unidas, en el período 1950-2025 la población del mundo se triplicará y el número de personas mayores de 60 años se quintuplicará. Las mismas fuentes señalan, también, que en 1950 había dos personas menores de cinco años por cada una mayor de sesenta. Esta proporción en el año 2025 se invertirá.

El envejecimiento consiste en la pérdida paulatina de la capacidad de adaptación de un organismo, debido a la interacción de factores intrínsecos (genéticos) y extrínsecos (ambientales). Esto determina que se produzcan diversos cuadros patológicos con características propias, entre las que se pueden citar la multiplicidad, la manifestación inespecífica de enfermedades, el deterioro acelerado en ausencia de tratamiento y la mayor necesidad de rehabilitación.

El envejecimiento, entendido como la transición desde la madurez a la vejez, es un proceso complicado. Con la edad se producen importantes cambios fisiológicos y la incidencia de múltiples patologías se incrementa. Desde el punto de vista farmacológico, estos cambios pueden alterar la respuesta a los medicamentos, debido a alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con importantes efectos en los regímenes de dosificación de fármacos en el anciano.

La vejez se define de acuerdo con una edad cronológica arbitraria. Sin embargo, resulta evidente que la relación entre la edad cronológica y los criterios biológicos, sociales y económicos pueden variar enormemente entre las diversas culturas. La ONU estableció en 1980 que la edad correspondiente a la etapa de transición a la vejez era de sesenta años. Se sugiere definir otro grupo como "más viejos" a partir de los ochenta años. Para propósitos clínicos es útil dividir a los

ancianos en dos grupos: aquéllos entre 60 y 75 años y aquéllos sobre los 75 años. En los primeros, los cambios fisiológicos que acompañan a la edad no son suficientes, por sí mismos, para tener una importancia clínica. En el segundo grupo, los cambios fisiológicos producidos tienen un impacto clínico.

Cambios fisiológicos

El aumento de la edad se asocia con un crecimiento exponencial de la mortalidad, que se debe a un mayor número de patologías. Ha existido controversia acerca de si la edad, por sí misma, puede considerarse un estado de enfermedad. La edad está acompañada de inevitables cambios fisiológicos, que pueden ser considerados normales y que deben separarse de los estados de enfermedad propiamente tales.

A partir del nacimiento se produce en forma continua una serie de cambios, que implican crecimiento y desarrollo, llegando a un nivel máximo entre los 20 y 30 años. A partir de esta edad se produce una pérdida de las funciones de la mayoría de las variables; por ejemplo, en el índice cardíaco, la filtración glomerular, la capacidad vital, el flujo plasmático renal y la capacidad respiratoria máxima.

Cambios fisiológicos con importancia clínica

En muchas ocasiones, el diagnóstico de una enfermedad dependerá de la diferencia que exista entre los valores de un examen en pacientes ancianos y los valores considerados normales para su edad. Por ejemplo, una medida espirométrica que pretenda evaluar la función pulmonar debe ser expresada como un porcentaje del valor esperado según la edad y el peso del paciente. Una vez definido el estado normal, en relación a la edad, es muy importante comprender que una situación de normalidad no implica una ausencia absoluta de riesgo. Esto se puede expresar más claramente con el siguiente ejemplo: si las personas ancianas consideradas sanas presentan una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada, respecto a personas jóvenes, esto no significa que la intolerancia a los carbohidratos no sea de riesgo en este grupo. Es importante considerar cuáles cambios se producen como una consecuencia normal del envejecimiento y cuáles son situaciones patológicas propiamente tales.

Otro aspecto importante consiste en que la edad puede producir un efecto de "imitación" de una enfermedad. Esta situación se puede ejemplificar en ancianos con alteraciones de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Estudios sobre la influencia de la edad en esta prueba indican que los ancianos tienen disminuida su capacidad de metabolizar la glucosa. La aplicación de criterios habituales daría como resultado que a un porcentaje muy amplio de personas sobre los 60 años se les diagnosticaría diabetes mellitus. En este mismo contexto, sería posible que a una persona se le indicase innecesariamente un medicamento hipoglucemiante o una restricción de la dieta.

Los cambios en la función renal son un factor importante en este tipo de pacientes. Un buen índice para establecer la función renal es el *clearance* de creatinina. Es necesario recordar que con la edad se produce una disminución en éste. En forma paralela, existe una disminución en la producción de creatinina, lo cual es el resultado de una variación de la masa muscular en estas personas. El efecto neto es que no se observa un cambio en la creatinina sérica al comparar estos sujetos con grupos más jóvenes. La utilización de la creatininemia, en lugar del *clearance* de creatinina, para estimar la función renal puede conducir a la administración excesiva de medicamentos, particularmente con el uso de algunos digitálicos, aminoglucósidos u otros agentes que se eliminan preferentemente sin cambios por la orina.

Los cambios fisiológicos más importantes se producen en diversos sistemas, como el cardiovascular, el nervioso central, el gastrointestinal, el renal. Las alteraciones del sistema gastrointestinal pueden tener importancia en la absorción y metabolismo de los medicamentos. La tabla 1 muestra los cambios producidos en estos sistemas.

Otra alteración de importancia, que puede modificar a la farmacocinética de los medicamentos, es la composición y peso del organismo. En términos generales, se produce una disminución del peso corporal total y también del peso de algunos órganos. Se produce un aumento del tejido graso con relación a la masa corporal magra. Este aumento puede llegar a un 36% del peso corporal total en hombres, comparado con un 18% en personas jóvenes. En las mujeres el aumento puede alcanzar hasta un 48% del peso corporal total. A su vez, el líquido corporal total disminuye. Esto se hace a expensas del líquido intracelular, ya que el extracelular permanece sin cambios.

La disminución del flujo sanguíneo de ciertos órganos puede ser de vital importancia para la farmacocinética de los fármacos. Los cambios más importantes se observan en el hígado y el riñón. La

Tabla 1

Principales cambios fisiológicos producidos con la edad

SISTEMA CARDIOVASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución del gasto e índice cardíaco, y del pulso - Prolongación del tiempo de recuperación después del ejercicio - Aumento de la presión sanguínea y de la resistencia periférica
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución del peso y flujo sanguíneo del cerebro, de la síntesis de catecolaminas y del consumo de oxígeno
SISTEMA RESPIRATORIO	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del volumen residual - Disminución de la capacidad vital, de la pO_2 arterial y de la inmunidad celular
SISTEMA GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución en la producción de saliva - Debilitamiento de la musculatura faríngea - Ausencia de ondas peristálticas esofágicas - Atrofia de la mucosa gástrica - Hipoclorhidria o aclorhidria - Aumento del pH gástrico - Atrofia de los macro y microvellos del intestino - Disminución en la secreción de lipasas pancreáticas - Disminución en el peso del hígado - Disminución en el número de células hepáticas - Aumento del tamaño de hepatocitos - Disminución en el flujo sanguíneo esplácnico - Disminución en el flujo sanguíneo del hígado - Disminución de la actividad del sistema de oxidación hepática - Disminución del sistema citocromo P450
SISTEMA RENAL	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución en la función renal, la filtración glomerular, el flujo sanguíneo y la secreción tubular

disminución del flujo sanguíneo, expresada como porcentaje de reducción anual, a partir de los 25 años, es de 0,3 a 1,5 para el hígado y de 1,1 a 1,9 para el riñón. En el caso del cerebro es de 0,35 a 0,5, y de 0,5% en el corazón.

La mayoría de las funciones del organismo se muestran alteradas con la edad. Esto puede significar que se estén produciendo importantes alteraciones farmacocinéticas que pudieran influir en la respuesta de los pacientes. Los cambios en el peso y composición del organismo pueden originar que las dosis para pacientes adultos normales redunden en concentraciones elevadas en pacientes ancianos, arriesgando a éstos a reacciones adversas y a posibles intoxicaciones. Del mismo modo, los cambios de las secreciones del tracto gastrointestinal y la prolongación del tiempo de vaciamiento gástrico pueden hacer que disminuya la velocidad de disolución de los principios activos desde la forma farmacéutica, se retarde el tránsito por el intestino delgado y disminuya la velocidad de absorción. Los resultados de estas alteraciones serán la prolongación del tiempo en que comienza el efecto y probablemente la disminución en la intensidad del efecto.

La disminución del líquido corporal total y de aquél intracelular puede modificar el volumen de distribución, produciéndose un aumento de las concentraciones plasmáticas. Las consecuencias terapéuticas pueden ser una sobredosificación, un aumento de reacciones adversas y deshidratación. Los cambios del flujo sanguíneo cardíaco pueden tener consecuencias fisiológicas y patológicas, como son la disminución del gasto cardíaco y la disminución de la permeabilidad y elasticidad vascular. Las consecuencias farmacocinéticas de esto son múltiples, y entre ellas se puede mencionar la disminución en la velocidad de absorción desde distintos sitios, tales como el tracto gastrointestinal, los músculos, la piel y el recto. Otra consecuencia de lo mencionado es la disminución en el volumen de distribución. La reducción en la masa corporal magra y el aumento del tejido graso producirán alteraciones en el volumen de distribución, dependiendo de las características fisicoquímicas de los medicamentos. Una implicancia directa de esta situación es el depósito en el tejido graso de medicamentos que tengan un alto coeficiente de partición lípido/agua, produciéndose como consecuencia la disminución en su eliminación. Los resultados terapéuticos de lo recién señalado serán una sobredosificación, aumento de efectos secundarios, una posible reducción de la respuesta para medicamentos con alta liposolubilidad y un retardo en el comienzo de la acción.

Las alteraciones del sistema renal son fundamentales en la farmacocinética, especialmente en lo que tiene relación con la eliminación de los medicamentos y de sus metabolitos. Aquellos medicamentos que se eliminan por vía renal tendrán una prolongación de su vida media, por lo que dosis habituales en pacientes jóvenes pueden ser excesivas en ancianos. Además, se observará una prolongación en el tiempo de duración del efecto y un aumento en los efectos secundarios y tóxicos.

En términos generales, los exámenes de laboratorio no muestran grandes diferencias en los ancianos. Sin embargo, las proteínas totales, y especialmente la albúmina, pueden encontrarse disminuidas. Esto puede tener consecuencias farmacológicas importantes, ya que los sitios de unión de los medicamentos a la albúmina serán menores, produciéndose un aumento en la fracción de medicamento libre en el plasma. Como consecuencia, disminuye la vida media de aquellos medicamentos que tienen un porcentaje alto de unión a la albúmina. Los efectos en la respuesta farmacológica serán el aumento de la intensidad del efecto y de los efectos secundarios y tóxicos.

Aspectos farmacocinéticos por considerar en los ancianos

Los cambios fisiológicos que se producen con la edad pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos, especialmente la de aquellos que tienen relación con la distribución y la eliminación de los medicamentos. A continuación se analizarán los aspectos más importantes del sistema LADMER (liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción y respuesta) en los ancianos.

Liberación del principio activo desde la forma farmacéutica

La mayoría de los medicamentos requieren estar en solución para ser absorbidos. Para que esto ocurra, es requisito que los medicamentos sean previamente liberados desde la forma farmacéutica. Como se ha mencionado anteriormente, los cambios producidos en el sistema gastrointestinal podrían afectar a este proceso en los pacientes ancianos. Si el medicamento es administrado por vía oral, la disminución en la secreción gástrica y el consecuente aumento del pH pueden alterar el

proceso de la liberación. Existen pocos estudios sobre otras vías de administración. Sin embargo, es posible plantear que una disminución en la hidratación de la piel podría producir una variación en la liberación de los medicamentos. A su vez, las alteraciones en la perfusión tisular pueden modificar la liberación de medicamentos administrados por vía intramuscular.

Absorción

Los cambios fisiológicos asociados con la edad pueden afectar a la absorción de medicamentos desde el tracto gastrointestinal. Principalmente, estos cambios consisten en la elevación del pH, que puede alterar el grado de ionización y la solubilidad de algunos medicamentos. La disminución en el flujo sanguíneo intestinal puede afectar a la extensión y velocidad de absorción. Del mismo modo, el menor número de células comprometidas en el proceso de absorción, el decaimiento en el vaciamiento gástrico y la disminución en la motilidad gastrointestinal son cambios fisiológicos que podrían alterar la absorción de medicamentos. La mayoría de los fármacos se absorben de acuerdo con procesos de difusión pasiva y se ha demostrado que las alteraciones fisiológicas antes mencionadas no influyen en forma importante en la absorción en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, existen pocos estudios al respecto, y por lo tanto se requiere mayor información.

Estudios realizados con oxprenolol muestran una disminución en la biodisponibilidad y en la velocidad de la absorción. Otros trabajos, realizados con digoxina, no muestran alteraciones en la biodisponibilidad, aunque han mostrado una disminución en la velocidad de la absorción. La tabla 2 muestra los cambios producidos en la absorción de medicamentos en pacientes ancianos.

Distribución

La composición del organismo varía con la edad, lo que es fundamental en lo relativo a la distribución de medicamentos. El agua corporal total se reduce en un 10 a 15% entre los 20 y los 80 años de edad. La masa magra en relación al peso del cuerpo también disminuye. Esto se debe en gran parte a un aumento en la grasa del organismo. Estudios que han comparado grupos de 18 a 25 años con otros de 65 a 85 años demostraron que la grasa corporal aumentó de 18 a 36% en los hombres y de 33 a 45% en las mujeres. El efecto de los cambios en el agua

Tabla 2

Cambios en la absorción de medicamentos en ancianos

MEDICAMENTO	EXTENSIÓN	VELOCIDAD
Alprazolam		a, sc
Amitriptilina	sc	
Atenolol	sc	
Clordiazepóxido		d
Digoxina	sc	
Lorazepam	sc	sc
Metoprolol	sc	
Mctronidazol		sc
Oxprenolol	d	d
Propanolol	a	
Teofilina		sc

sc = sin cambios

a = aumenta

d = disminuye

corporal total y en la grasa es la reducción en la masa magra por unidad de peso corporal total.

Se podría suponer que aquellos medicamentos que se distribuyen ampliamente en el agua corporal y en la masa corporal magra podrían tener concentraciones plasmáticas más elevadas en ancianos, principalmente si la dosis está basada en el peso corporal total o en el área superficial.

La cantidad de medicamento libre es muy importante de considerar en la distribución y eliminación de los medicamentos. Por lo tanto, la unión a proteínas plasmáticas, células rojas y otros tejidos puede ser una causa importante de las alteraciones farmacocinéticas. Las principales proteínas de unión en el plasma son la albúmina, la α_1 -ácido glucoproteína y las lipoproteínas.

La albúmina sérica se encuentra disminuida, aunque existen antecedentes que permiten afirmar que las proteínas totales se encuentran normales o levemente disminuidas. El descenso en la

albúmina se encuentra acompañado de un aumento en la fracción de globulinas. La concentración de albúmina, el número de sitios de unión y la afinidad son importantes para la obtención de medicamento libre. En general, los medicamentos de características ácidas se unen a la albúmina, mientras que los básicos se unen a la α_1 -ácido glucoproteína (por ejemplo, lidocaína, disopiramida). La unión de un medicamento a los sitios específicos en las proteínas es un proceso saturable, regido por la ley de acción de masas que describe la interacción de un substrato con los sitios de unión de una enzima. El grado con que un medicamento se une al plasma está expresado por la fracción de fármaco no unido o fármaco libre:

$$F_{\text{libre}} = \frac{\text{Concentración de medicamento no unido}}{\text{Concentración total}} \quad (1)$$

La fracción de fármaco libre está determinada por la afinidad del medicamento con las proteínas, la concentración del medicamento y la concentración de las proteínas plasmáticas.

Por este motivo, éste es un parámetro importante de considerar en el tratamiento de pacientes ancianos. La tabla 3 incluye algunos medicamentos cuyo volumen de distribución se encuentra alterado en función de la edad.

Tabla 3

MEDICAMENTO	V_d
Acebutolol	d
Acetaminofeno	d
Clordiazepóxido	a
Diazepam	a
Lidocaína	a
Morfina	d

d = disminuido

a = aumentado

Metabolismo

El órgano principal donde los medicamentos se metabolizan es el hígado. El clearance hepático (Cl_H) es el producto del flujo sanguíneo hepático (FSH) y la razón de extracción hepática (E), y está dado por la siguiente ecuación:

$$Cl_H = \frac{FSH \times (C_{in} - C_{sal})}{C_{in}} \quad (2)$$

La razón de extracción (E) está dada por

$$E = \frac{(C_{in} - C_{sal})}{C_{in}} \quad (3)$$

donde

- C_{in} = Concentración del medicamento que ingresa al hígado por la arteria hepática y la vena porta
 C_{sal} = Concentración de medicamento que sale del hígado por la vena hepática

El clearance de medicamentos que tienen una razón de extracción mayor que 0,7 dependerá del flujo sanguíneo hepático. Por el contrario, los que tienen una razón de extracción más pequeña dependerán principalmente de la función hepatocelular. Se ha mencionado anteriormente que el flujo sanguíneo hepático disminuye con la edad. Se puede estimar entonces que los medicamentos que tienen un valor de $E > 0,7$ tendrán un clearance hepático disminuido en pacientes ancianos.

Estudios en animales han mostrado un reducida actividad de enzimas microsomales y una alteración en la inducción de éstas. En el ser humano hay pocos estudios relacionados con lo anterior. La evidencia de metabolismo alterado en el hombre se ha establecido en forma indirecta. La masa del hígado en ancianos en relación con su

peso corporal es menor que en sujetos jóvenes. Lo mismo sucede con el flujo sanguíneo hepático. En una persona de 65 años el flujo sanguíneo puede estar reducido en 40 a 45% al compararlo con el de una persona de 25 años, lo cual se debe en parte a una reducción en el débito cardíaco. Estos factores sin duda alguna pueden afectar el metabolismo de medicamentos.

Excreción renal

Los medicamentos se eliminan por diferentes vías, siendo la más importante la renal; las otras son los pulmones, la bilis, la saliva y la piel.

Estudios sobre el efecto de la edad en la fisiología renal indican que tanto las funciones glomerulares como las tubulares pueden estar alteradas. Las alteraciones en la función renal son fácilmente mensurables, utilizando el clearance de creatinina. Este parámetro puede estimarse en hombres, a partir de la creatinemia, utilizando la siguiente ecuación:

$$Cl_{\text{creat.}} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times P}{72 \times S_{\text{creat.}}}, \quad (4)$$

donde

- Edad = Expresada en años
- P = Peso corporal (kg)
- $S_{\text{creat.}}$ = Creatinina sérica (mg/dL)

El cálculo del $Cl_{\text{creat.}}$ en mujeres se realiza aplicando la misma ecuación y multiplicando el valor resultante por 0,85.

En los medicamentos excretados por el riñón se producirá un aumento de la vida media. Este es un parámetro dependiente del volumen de distribución y del clearance total:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{CL_{total}} \quad (5)$$

La tabla 4 muestra la variación del clearance y de la vida media, en estudios realizados en función de la edad.

Tabla 4

Variación del clearance y vida media con la edad

MEDICAMENTO	CLEARANCE	VIDA MEDIA
Acetaminofeno		a
Acido nalidíxico		a
Amitriptilina		a
Fentanilo	d	a
Ibuprofeno		a
Lidocaína		a
Meperidina	d	a
Propanolol	d	a
Quinidina	d	a

d = disminuye

a = aumenta

Es importante destacar que las tablas mostradas en este capítulo han sido obtenidas a partir de diferentes estudios. Se han señalado aquellos resultados que concuerdan entre los autores y se ha omitido una gran cantidad de resultados que son contradictorios. Por este motivo, las tablas deben entenderse como un antecedente general sobre lo cual habría que establecer su real importancia clínica.

Farmacodinamia en el anciano

Los efectos de los cambios farmacocinéticos producidos por la edad son interesantes de tener presentes, ya que ellos pueden explicar posibles cambios en la respuesta a los medicamentos por parte de los ancianos. El término farmacodinamia se refiere a la respuesta fisiológica o psicológica a un medicamento o a una asociación de ellos. La farmacodinamia en el anciano ha sido poco estudiada.

Es importante considerar que los ancianos no son necesariamente más sensibles a los efectos de los medicamentos, aunque existen evidencias de que los grupos de mayor edad son más sensibles a algunos medicamentos, tales como analgésicos potentes y las benzodiazepinas.

Sin embargo, otros estudios, con propranolol o con isoproterenol, indican que los ancianos son más resistentes a los efectos de estos medicamentos. Muchas observaciones, señaladas en un principio como un aumento en la sensibilidad, pueden ser el resultado de las complejas alteraciones producidas en las funciones fisiológicas, en la farmacocinética, en estados patológicos y en la polifarmacia.

Otros aspectos importantes de considerar en los pacientes ancianos

Como se desprende de todo lo anteriormente señalado, el tratamiento de las enfermedades de pacientes ancianos es altamente complejo. Esta situación se ve aun más complicada si consideramos otros aspectos, según se exponen a continuación.

Se sabe que en la población anciana existe un aumento de la incidencia de enfermedades crónicas, que es particularmente importante después de los 75 años. Esta situación es aun más compleja, ya que un porcentaje alto de este grupo posee más de una enfermedad a la vez. Las enfermedades más frecuentes son artritis, hipertensión, alteraciones del oído, cardíacas, ortopédicas, de la visión, diabetes mellitus. Este escenario de *múltiples patologías* conlleva que estos pacientes reciban una cantidad mayor de medicamentos. La *polifarmacia* implica un alto costo de los tratamientos. Desde el punto de vista farmacológico, aumentarán las posibilidades de interacciones medicamentosas y de *reacciones adversas* (RAM). Todos los cambios fisiológicos del anciano, que afectan a la farmacocinética de medicamentos, pueden redundar en concentraciones plasmáticas más altas. Esto, naturalmente, será un

factor de riesgo en lo que a RAM se refiere. Este tipo de pacientes presenta dos a tres veces más RAM que los pacientes jóvenes. Además, es posible que los ancianos manifiesten su enfermedad o las RAM de un modo poco frecuente. Esto dificulta su detección y, por lo tanto, su tratamiento, pudiendo originar que los profesionales de la salud a cuyo cargo se encuentre el paciente desatiendan los síntomas, o los atribuyan a la edad o al tratamiento medicamentoso. Otra situación la constituyen las enfermedades iatrogénicas, que son aquellas causadas por la intervención sobre el paciente. Como se ha dicho, los ancianos tienen una mayor incidencia de reacciones adversas y, debido a sus múltiples patologías y a la polifarmacia, significan un alto riesgo de presentar enfermedades iatrogénicas. Las enfermedades de este tipo pueden además ser ocasionadas por una mala comunicación con el paciente o sus familiares, un inadecuado examen físico, una incompleta anamnesis, una pobre nutrición o el uso de diversos medicamentos prescritos por diferentes profesionales. Este tipo de situaciones puede disminuirse si se trata al paciente con un equipo multiprofesional, y, sobre todo, si es posible mejorar la comunicación.

Finalmente, un adecuado tratamiento del paciente anciano que permita realmente mejorar su calidad de vida debería considerar los siguientes principios generales para la prescripción de los medicamentos:

- Diagnóstico seguro antes de iniciar el tratamiento.
- Anamnesis farmacológica detallada.
- Conocimiento absoluto de la farmacología de los medicamentos utilizados en este grupo de pacientes.
- Titular la dosis por administrar según los requerimientos del paciente.
- Utilizar las menores dosis posibles.
- Simplificar al máximo el régimen terapéutico.
- Revisar continuamente los medicamentos utilizados y suspender aquellos que no sean necesarios.

Bibliografía recomendada

- CASTILLO, J. R., M. ROMERO y J. S. SERRANO (1988). *La terapéutica farmacológica en geriatría*. Barcelona: Sandoz, S. A. E.
- MASSOUD, N. (1984). "Pharmacokinetic Considerations in Geriatric Patients", en L. Z. BENET, ed., *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*, N. York: Raven Press.
- RITSCHEL, W. A. (1988). *Gerontokinetics; the Pharmacokinetics of Drugs in the Elderly*. N. Jersey: The Telford Press.
- TUMER, N., P.J. SCARPACE y D.T. LOWENTHAL (1992). "Geriatric Pharmacology: Basic and Clinical Considerations", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32, pp. 271-302.
- VESTAL, R.E. (1984). *Drug Treatment in the Elderly*. Balgowlah: ADIS Health Science Press.

Principios de farmacoepidemiología

MÓNICA VARGAS CVITANIĆ

Introducción

La epidemiología es la ciencia que se ocupa del estudio de las enfermedades y de los factores que determinan su frecuencia y distribución en la población. Los medicamentos configuran uno de los factores que influyen en esta distribución. La farmacoepidemiología, denominada originalmente epidemiología de los medicamentos, puede definirse como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los medicamentos en las poblaciones humanas. Su objetivo es describir, explicar, controlar y predecir los efectos y usos de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población previamente definidos. Al proporcionar datos esenciales sobre los usos y efectos de los fármacos, sirve de apoyo para actividades fundamentales, tales como la monitorización de la farmacoterapia, la diseminación de la información sobre medicamentos y la toma de decisiones a la hora de elaborar las guías farmacoterapéuticas.

Metodología

El seguimiento posmarketing de un medicamento se refiere a estudios realizados una vez que se empieza a comercializar éste (también se conoce como fase IV). Es importante destacar que durante este tiempo aparece una serie de interrogantes tanto clínicas como epidemiológicas que hasta ese momento no han sido resueltas. Actualmente la actividad más común realizada por los farmacoepidemiólogos es el seguimiento posmarketing.

En la práctica, los estudios farmacoepidemiológicos emplean diversos diseños y la información que recogen procede de diversas

fuentes. Los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales.

Antes de describir los distintos diseños epidemiológicos para realizar la investigación de los fármacos, es preciso mencionar algunos conceptos que ella abarca. La epidemiología tiene tres propósitos fundamentales:

1. Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedad en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva).
2. Identificar los factores de riesgo (FR) en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica).
3. Proporcionar los datos esenciales para transformar la información en decisión y establecer así una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención, control y tratamiento de los principales centros de salud de la comunidad.

En función de estos tres objetivos, se acostumbra dividir la epidemiología en:

- Epidemiología descriptiva
- Epidemiología analítica
- Epidemiología evaluativa o de intervención

En cualquier estudio epidemiológico es importante tener presente un organigrama de acción. El siguiente organigrama destaca las cuatro fases que se deben considerar en una investigación:

1. Etapa descriptiva
2. Etapa analítica
3. Etapa experimental
4. Interpretación

La clasificación de los estudios epidemiológicos se puede realizar de dos formas: una, conforme a si el o los factores en estudio son o no controlados por el investigador, y la otra, considerando la variable tiempo.

Según la primera clasificación, tendríamos a) estudios experimentales y b) estudios observacionales.

Estudios experimentales

Son aquéllos en que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas (*randomized controlled clinical trials*). Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masas y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas. Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que unos están siendo tratados y los otros no y eso redunde en la evaluación de los resultados, se ocupan las técnicas de simple, doble y triple ciego. Estos estudios son una buena herramienta no sólo para evaluar la eficacia y riesgos de un tratamiento, sino también de cualquier prueba clínica, en general.

La principal desventaja es el problema ético que significa el hecho de que al grupo de control se le estaría negando una terapia efectiva.

Estudios observacionales

La mayoría de los estudios farmacoepidemiológicos utilizan este tipo de diseño, y son aquéllos en que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos y los estudios analíticos de cohorte tanto retrospectiva como prospectiva, y casos y controles.

Según la variable tiempo, tenemos a) estudios retrospectivos y b) estudios prospectivos.

Estudios retrospectivos

Son estudios que, si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.

Estudios prospectivos

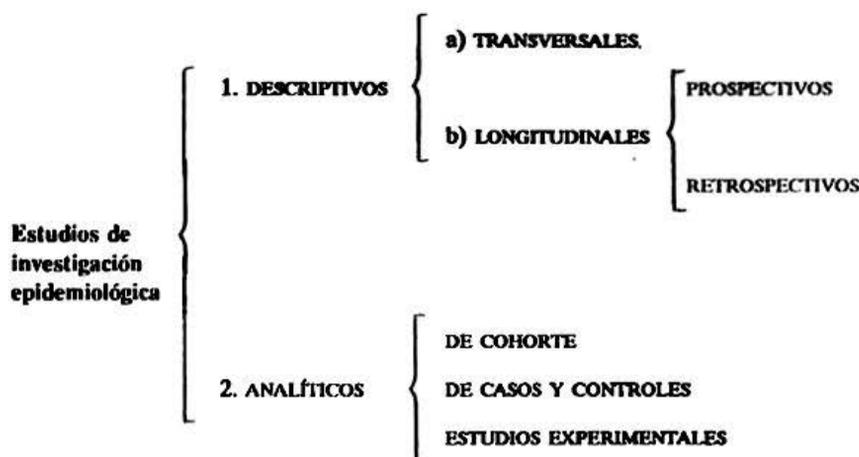
Son estudios en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro.

El esquema I muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. Con excepción de los estudios

experimentales, todos son estudios observacionales. Este esquema considera ambas clasificaciones descritas anteriormente.

Esquema I

Diseños de estudios usados en la investigación epidemiológica



Estudios descriptivos

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. A pesar de que no llegan a plantear la relación causal, por el solo hecho de establecer la relación entre dos o más variables, la pueden sugerir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban por estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos (cuando ello se justifica). Aplicados a la farmacoepidemiología, dice, relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que pueden contribuir (por ejemplo, estudios de utilización de medicamentos).

Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales o de corte y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado; los estudios longitudinales realizan el

seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos o retrospectivos.

Estudios analíticos

Estos estudios, sean retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar causalidad entre dos variables. Tenemos los siguientes estudios analíticos: cohorte, casos y controles, y estudios experimentales.

Estudios de cohorte o prospectivos

Se realizan en un grupo de personas que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo. Por ejemplo, un grupo expuesto a un medicamento o a varios y otro grupo no expuesto, y se siguen en el tiempo. Una cohorte general puede ser toda la población, pero, como es difícil de manejar, se utiliza una muestra de ella.

Los estudios de cohorte permiten estudiar:

1. La incidencia de una enfermedad o un acontecimiento específico.
2. Las hipótesis de causalidad.
3. La historia natural y social de la enfermedad.

Lo habitual en los estudios prospectivos es seguir la evolución de una cohorte, y cuando es posible, separada en dos: cohorte expuesta y cohorte de control.

Estudios prospectivos históricos

Son los mal llamados cohorte histórica y son similares a los estudios prospectivos de cohorte, a excepción de que estas cohortes son construidas retrospectivamente a partir de registros existentes. Esto sólo es posible cuando la información en la ficha clínica permite saber si el individuo estuvo expuesto al medicamento o factor de riesgo.

Estudio de dos cohortes

Es aquél en que una cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los expuestos a un medicamento o factor y otro por los no expuestos, y observamos a lo largo del tiempo con qué frecuencia la enfermedad (que en nuestra hipótesis vinculamos al factor o al medicamento) aparece en uno y otro grupo.

Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas y tasas de incidencia de la enfermedad provocada por el medicamento.

Las desventajas de los estudios de cohorte son su alto costo y la dificultad para evitar los sesgos inherentes al estudio, como son la selección de los pacientes y de las opciones terapéuticas. Estos estudios no son suficientes para poder detectar reacciones adversas raras, y se requieren grandes cohortes para estudiar alguna enfermedad o reacción adversa de baja incidencia.

**Estudios de casos y controles,
o retrospectivos**

Los individuos se dividen en enfermos (casos) y los que no padecen la enfermedad (controles). Después de tener ambos grupos formados, se comienza a averiguar la frecuencia con que han sido expuestos a un factor o a un medicamento que se sospecha es la causa. Se supone que el factor causal de la enfermedad debe haber estado presente con mayor frecuencia en los que son casos. Los dos grupos tienen que ser homogéneos en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico.

Ventajas

- Son adecuados para enfermedades o reacciones adversas raras.
- Son adecuados para enfermedades o reacciones adversas con larga latencia.
- Son menos costosos.
- Requieren pocos sujetos, y no hay riesgo para los participantes.
- Permiten estudiar multicausalidad en las enfermedades.

Desventajas

- Toda la información es recogida de las historias clínicas de los que estuvieron expuestos en el pasado.
- No se pueden estimar tasas de enfermedad en los expuestos y los no expuestos.
- Es difícil medir el sesgo y elegir el grupo control.

En los estudios de casos y controles los pacientes son seleccionados de acuerdo con ciertos criterios previamente establecidos, y son comparados con el grupo de control (aquellos que no padecen la enfermedad en estudio). Por entrevista a los pacientes y/o revisión de fichas clínicas se determina en ambos grupos la exposición en el pasado al factor de riesgo (por ejemplo, uso de un medicamento). Es importante determinar si las diferencias encontradas en la exposición al fármaco se pueden deber al fármaco o al factor de riesgo.

Estudios experimentales

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo en estudio y un grupo de control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna, por ejemplo, un tratamiento, vacuna, etcétera, y al de control un placebo.

Plantea tres hechos: 1) cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación; 2) cuánto riesgo supondrá para los sujetos, y 3) relación costo/eficacia.

Estos estudios se utilizan en a) estudios piloto, b) ensayos clínicos y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas.

Uno de los problemas inherentes a cualquier estudio epidemiológico y al que el investigador se ve enfrentado son los sesgos, los que podemos dividir en tres categorías:

1. Sesgos de selección
2. Sesgos de información
3. Factores de confusión

Los estudios epidemiológicos suelen resultar costosos, por lo que es necesario controlar al máximo los sesgos y los errores. Para ello existen dos formas de hacerlo: el control experimental y control estadístico.

Bibliografía recomendada

- EDLAVITCH, S. A. (1988). "Postmarketing Surveillance Methodologies", *Drug Intell. Clin. Pharm.* 22, pp. 68-78.
- JENICEK, M. y R. CLÉROUX (1987). *Epidemiología: principios - técnicas - aplicaciones*. Barcelona: Salvat.
- PORTA, M. S. y A. G. HARTZEMA (1987). "The Contribution of Epidemiology to the Study of Drugs", *Drug Intell. Clin. Pharm.* 21, pp. 741-747.
- REY CALERO, J. (1989). *Método epidemiológico y salud de la comunidad*. Madrid: McGraw-Hill.
- SERRADELL, J., D. BJORNSON y G. HARTZEMA (1987). "Drug Utilization Study Methodologies: National and International Perspectives", *Drug Intell. Clin. Pharm.* 21, pp. 994-1.001.

Cumplimiento de los tratamientos prescritos

CATALINA DOMEQ JELDRES

Introducción

Se define el no cumplimiento de tratamiento como "cualquier transgresión del paciente a las indicaciones del tratamiento farmacológico, dieta prescrita o pautas de estilo de vida dadas o hechas por el médico tratante". Esta definición implica que sólo el paciente es responsable de su tratamiento, y esto es esencialmente así en el paciente ambulatorio.

El incumplimiento de la prescripción conlleva y ocasiona innumerables problemas en salud. Su magnitud es evidente, si se considera que entre 11 y 92% de los pacientes -lo más frecuente, alrededor de 50%- abandonan el tratamiento total o parcialmente, o bien demuestran cometer errores en la administración de su medicación. Este amplio margen de incumplimiento puede ser el reflejo de los variados métodos para medir el incumplimiento de tratamiento, y deberse a los factores patológicos y demográficos diferentes de las poblaciones o grupos de pacientes estudiados.

Algunos autores han informado que, entre los pacientes hipertensos, 50% es incumplidor, y este porcentaje se repite generalmente entre los enfermos crónicos. En nuestro medio se han encontrado cifras semejantes, en las que incluso se ha señalado que entre 8 y 33% de los pacientes ingresados a un servicio de medicina lo hacen por descompensación de su patología, debido a incumplimiento de tratamiento.

Tipos de incumplimiento

Los tipos de incumplimiento de tratamiento se pueden categorizar en tres grupos.

1. Errores de posología. En esta categoría los más frecuentes son los de omisión, ya sea de la totalidad de las dosis (que incluso puede llegar a la suspensión del tratamiento) o bien dejar de lado algunas dosis, cumpliendo así parcialmente con las indicaciones del médico. Frecuentemente, los pacientes no cumplen con la administración de las dosis únicas indicadas, consumiendo más o menos; esto es, aumentando o disminuyendo lo prescrito. Esto conlleva, a su vez, una sub o sobreutilización de los medicamentos. En esta categoría también se encuentran aquellos errores de administración que dicen relación con la duración del tratamiento, la vía, intervalos y frecuencia de administración de los mismos.
También el paciente puede omitir total o parcialmente las indicaciones de tratamiento de tipo no farmacológico.
2. Errores de propósito. En este tipo de incumplimiento la medicación se administra por una razón equivocada.
3. Automedicación. A menudo los pacientes asocian a su terapia medicación que les ha sido recomendada por algún pariente o amigo, o actúan así por iniciativa propia. Esta medicación puede ocasionar alguna reacción adversa al enfermo o interactuar con algún fármaco que él esté recibiendo. En este rubro también se incluyen aquellos casos de enfermos en los cuales, estando en control con más de un médico, la medicación prescrita por ellos puede superponerse.

Identificación de incumplimiento de tratamiento

En la identificación del grado de cumplimiento o incumplimiento de tratamiento existen varias consideraciones y aspectos que se deben tener en mente. Ante todo, no existe una definición precisa que señale lo que se entiende por no cumplimiento de tratamiento; el problema de cumplimiento no es dicotómico, sino, muy por el contrario, existen diferentes grados, y una vez que el paciente percibe que está siendo controlado mejora su cumplimiento, y los métodos demuestran cifras variables.

Métodos para establecer incumplimiento de tratamiento

Existen métodos directos e indirectos. Directos son aquéllos en los que el fármaco se detecta en los líquidos biológicos del paciente. En los indirectos la identificación del medicamento la realiza el propio paciente o algún otro individuo. Los métodos directos generalmente entregan cifras más elevadas para el no cumplimiento que los métodos indirectos.

Métodos directos

La determinación de los niveles plasmáticos de un fármaco o sus metabolitos a menudo da alguna indicación de la dosis real que está tomando al paciente, especialmente cuando existe una clara relación entre la dosis y el estado de equilibrio. En caso de que no se disponga de tal antecedente o el método de detección del fármaco en la sangre sea difícil, es útil agregar al agente terapéutico un compuesto que pueda ser más fácilmente identificado y que actúa como un marcador, como por ejemplo bromuro de sodio.

En virtud de la determinación de la excreción urinaria es posible identificar ciertos fármacos que son excretados en la orina, o bien sus metabolitos. Las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos son dos grupos de medicamentos que pueden detectarse de esta forma. Al igual que en la determinación de los niveles plasmáticos, es posible agregar un compuesto marcado unido al agente terapéutico; un ejemplo es el uso de riboflavina como marcador.

Estos dos métodos pueden ser poco convenientes y caros, a la vez que algunos pacientes objetan la toma de muestra sanguínea. Los resultados obtenidos mediante estos métodos pueden corresponder a falsos positivos o negativos, ya que señala en el momento del examen si el paciente se administró o no el medicamento, y no el grado de cumplimiento en el tiempo. Además, no se debe dejar de considerar las variaciones existentes entre los individuos en lo que respecta a aspectos de absorción, distribución, metabolismo de los fármacos. Los métodos directos siempre informan valores de incumplimiento superiores a los esperados y, en ocasiones, los resultados obtenidos con ellos no coinciden con lo detectado por medio de métodos indirectos.

Métodos indirectos

ENTREVISTA

La entrevista realizada al paciente en forma verbal o mediante un cuestionario es el método más utilizado para detectar incumplimiento de tratamiento. Por intermedio de ella se busca detectar transgresiones a las indicaciones médicas en que pudo incurrir el paciente. En este aspecto es necesario tener presente que las indicaciones médicas a menudo involucran aspectos farmacológicos y no farmacológicos. Así, es posible obtener información acerca de los medicamentos que se administran (los prescritos y no prescritos), los días cumplidos, las dosis únicas y diarias, la vía, frecuencia, intervalos y formas de administración. En cuanto al aspecto no farmacológico, es necesario precisar si el paciente cumple con la dieta, los controles médicos, el grado de actividad física permitida y el consumo de alcohol y tabaco.

El método permite, además, entrevistar a la persona, familiar o profesional, a cargo del enfermo.

Una forma sencilla de evaluar al paciente y hacer una clasificación de su grado de cumplimiento de tratamiento, consiste en asignar un puntaje a todos los aspectos de las indicaciones del médico, del modo siguiente:

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	PUNTAJE	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	PUNTAJE
Parámetros:		Parámetros:	
Dieta	2,0	Duración del tratamiento	2,0
Grado de actividad	1,0	Forma de administración	1,0
Alcohol	1,0	Dosis unitarias	1,0
Tabaco	1,0	Frecuencia	1,0
Control médico	1,0	Forma farmacéutica	1,0
Total	<hr/> 6,0	Total	<hr/> 6,0

En esta evaluación se deben tener presentes básicamente dos aspectos: 1) que cada parámetro tiene una respuesta dicotómica, o sea, cumple o no cumple, y 2) que aquel aspecto no indicado en el

tratamiento del paciente (ocurre a menudo con el aspecto no farmacológico) para los efectos del recuento de puntaje debe considerarse como cumplido.

Una vez otorgado un puntaje al paciente, el grado de cumplimiento de tratamiento se clasifica como inaceptable si ha obtenido entre 0 y 3,5 puntos (0-1 malo y 2,0-3,5 deficiente) y aceptable si ha obtenido entre 3,5 y 6,0 puntos (3,5 -5,0 regular y 6,0 bueno).

Este método requiere que el profesional entrevistador sea hábil, y lo hemos utilizado frecuentemente en nuestros estudios como una técnica para evaluar el efecto de un programa educativo en los pacientes hospitalizados y ambulatorios; esto es, como un pre y postest.

RECUESTO DE TABLETAS

En este método se pide al paciente retornar con el envase del medicamento a controles regulares, a fin de efectuar el recuento. La cantidad de medicación no usada proporciona una base para evaluar el cumplimiento de tratamiento.

EXITO DE TERAPIA Y PRESENCIA DE EFECTOS LATERALES

Si un paciente responde a una terapia, ello puede ser indicativo de que se administra el medicamento. Si el enfermo presenta efectos laterales que son consecuencias del tratamiento, esto nos informa de la presencia de la medicación.

Limitaciones de los métodos indirectos

Los métodos indirectos adolecen de varias limitaciones. El entrevistar a un individuo puede llevar a sobreestimar el cumplimiento del tratamiento. En muchas ocasiones la información obtenida es poco confiable, y si comparamos con el grado de cumplimiento obtenido por medio de métodos directos, es menor que lo previamente encontrado. El éxito depende de la actitud del paciente o persona responsable de entregar información en relación a fármacos. El preguntar a los profesionales que estén a cargo del enfermo puede ser poco efectivo, pues, a su vez, ellos mismos dependen de la información del paciente. Se ha visto, además, que en ocasiones el paciente esconde su medicación, alterando así la percepción que tienen de su grado de

cumplimiento de tratamiento sus cuidadores o profesionales que lo atienden. Los médicos generalmente sobreestiman la observancia por sus pacientes de las indicaciones de tratamiento formuladas.

El recuento de tabletas suele detectar más fielmente el grado de cumplimiento de la terapia. Un modo de asegurar una evaluación más correcta es el de proporcionar un número mayor de formas farmacéuticas que las que el paciente realmente necesita, y por diferencia cuantificar la observancia. Este método no considera el riesgo del uso que un tercero pueda estar haciendo de la medicación en forma indebida.

El éxito de la terapia suele ser poco sensible, aunque en ciertos tratamientos el lograr el objetivo de la terapia puede ser una indicación de observancia. En un paciente asmático al que se le han prescrito broncodilatadores como profilaxis se puede considerar la ausencia de ataques asmáticos como un indicador de cumplimiento de tratamiento.

La presencia de efectos laterales puede indicar la administración del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes tienen dificultad para percibir algunos efectos laterales, o bien para informarlos, y esto debe ser considerado al hacer la evaluación respectiva.

Factores asociados al incumplimiento del tratamiento

El incumplimiento del régimen terapéutico prescrito puede ser más difícil de predecir que de detectar. No existe alguna característica fundamental que diferencie a los no cumplidores y permita una identificación fácil de ellos. Se han investigado características demográficas, socioculturales y socioeconómicas, tales como edad, sexo, educación, clase social, ocupación, ingresos, estado civil, raza, religión y variables demográficas, desembocándose en un sinnúmero de hallazgos que no resultan predictores de incumplimiento. Una excepción es la asociación, tanto de no cumplimiento como de errores en la medicación en las edades extremas de la vida, pues en el caso de los niños ellos pueden estar influidos por la madre, y el anciano suele ser olvidadizo. Dado que no existe un arquetipo de incumplidor, tampoco existe una solución simple a la pregunta de cómo podría tratarse este problema. El que el paciente tome o no correctamente su medicación es el resultado de una compleja interacción entre el paciente, su enfermedad, el médico y la medicación prescrita.

Duración del tratamiento

Parece ser que a mayor tiempo de tratamiento, mayor es el incumplimiento de él. La primera etapa parece ser crucial, pues es en este período cuando, a menudo, los enfermos suspenden su tratamiento debido a causas variadas, tales como las de "sentirse mejor" o "haberse terminado las tabletas", y generalmente, en estos casos, el médico desconoce este hecho.

Aceptación y actitud frente al tratamiento

El incumplimiento está influido por la actitud y las creencias que el paciente y quienes lo rodean tengan acerca de las materias de salud. Es importante aquí el incentivo que el enfermo recibe si cumple con el tratamiento. Los pacientes que perciben su enfermedad como grave y que creen en la efectividad del tratamiento probablemente sean mejores cumplidores. Existen también actitudes culturales que influyen en el cumplimiento, con inclusión de actitudes hacia la medicación y el concepto completo de enfermedad. El temor a la dependencia de fármacos es una explicación dada frecuentemente para suspender prematuramente la medicación. Algunos pacientes se sienten culpables de estar tomando medicación, mientras que otros temen llegar a ser inmunes al tratamiento. Así como las señaladas, existen muchas otras razones relacionadas con la aceptación individual del tratamiento y su actitud hacia él que determinan el grado de cumplimiento del paciente.

Régimen del fármaco

El método de administración puede influir en el tratamiento. Se ha visto que, en general, los pacientes son más cumplidores con regímenes menos complejos. El alto costo de la medicación puede también ser un factor de no cumplimiento. Por otra parte, los pacientes cumplen más si reciben su tratamiento en una clínica, y si no se le hace esperar durante tiempos prolongados, el paciente hospitalizado cumple más que el ambulatorio.

Naturaleza y gravedad de la enfermedad

La relación entre estado de enfermedad y cumplimiento es compleja. La enfermedad puede influir en la capacidad del paciente para cumplir, o sobre su conocimiento o conciencia de la necesidad de cumplir. Los pacientes compenetrados de su condición cumplen mejor que aquellos que no lo están. El diagnóstico parece no influir en el incumplimiento de tratamiento. Algunos autores postulan que la asociación entre diagnóstico y no cumplimiento de tratamiento es valedera sólo con un diagnóstico psiquiátrico y que el cumplimiento es generalmente bajo entre los pacientes esquizofrénicos, especialmente aquéllos con características paranoicas.

Medidas para mejorar el cumplimiento de tratamiento

- Aumentar el conocimiento y comprensión de las indicaciones dadas por el médico. Los pacientes necesitan entender y recordar la información verbal que han recibido del médico, ya que ésta, en ocasiones, resulta compleja.
- Una vez que el régimen terapéutico se ha revisado y explicado, el médico debiera asegurarse de que el paciente haya comprendido la naturaleza y el pronóstico de su enfermedad, los efectos beneficiosos del tratamiento y las reacciones adversas que se pueden presentar con la medicación.
- Es igualmente importante que el paciente encuentre la forma de adaptar la administración de los medicamentos y el cumplimiento de las medidas no farmacológicas a su estilo de vida.
- En caso de politerapia, se debe tratar de mejorar el esquema terapéutico de modo de no alterar la rutina de vida del paciente o de hacerlo en el menor grado posible.
- Es importante tratar de modificar las creencias negativas que pudiese tener el paciente respecto a su salud y los medicamentos.
- Tratar de mejorar la relación médico-enfermo y de este último con el equipo de salud.

Bibliografía recomendada

- CONNIE, L. y otros (1985). "Compliance and the Doctor-Patient Relationship", *Drugs* 30, pp. 78-84.
- DOMEQ, C., J. P. APUD y C. PAULOS (1992). "Evaluación de un programa educativo en pacientes ambulatorios que consumen antagonistas de histamina H₂", *Acta farmacéutica bonaerense*, pp. 2-10.
- EVANS, L. y M. SPELMAN (1983). "The Problem of Non-Compliance with Drug Therapy", *Drugs* 25, pp. 63-76.
- HURD, P. y S. L. BUTKOVICH (1986). "Compliance Problems and the Older Patient: Assessing Functional Limitations", *Drug. Intell. Clin. Pharm*, 20, pp. 228-231.
- MORGAN, T. O. y otros (1986). "Compliance and the Elderly Hypertensive", *Drugs* 31 (suppl.4), pp. 174-183.
- PINILLA, A. y otros (1992). "Estudio de cumplimiento de tratamiento en pacientes psiquiátricos tratados con psicofármacos orales", *Revista de la OFIL* 2(1):3-9.
- VARGAS, M., C. DOMEQ y C. MAUREIRA (1990). "Ingreso hospitalario por incumplimiento de tratamiento", *Pharmaklinik* 4(6):11-22.
- (1991). "Análisis del grado de cumplimiento y conocimiento de tratamiento entre los pacientes ingresados a un servicio de medicina", *Revista de la OFIL* 1(1): 2-10.

Estudios de utilización de medicamentos

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

Los medicamentos son elementos terapéuticos no exentos de riesgos y, frecuentemente, de alto costo. Por estas razones, el uso indebido de ellos puede tener consecuencias nefastas para la salud de la población, y, muchas veces, también de tipo económico. Así, por ejemplo, está claramente demostrado que, al incrementar el número de medicamentos ingeridos, aumenta de manera significativa la posibilidad de desarrollo de reacciones adversas e interacciones que dificultan el éxito de las terapias. Por otra parte, los medicamentos pueden explicar hasta cerca de cincuenta por ciento del presupuesto de los establecimientos asistenciales. De manera que, al incrementar desmedidamente el uso de medicamentos, se puede llegar a la triste situación de alterar el presupuesto de otros ítemes o determinar medidas restrictivas en cuanto a la dispensación, sólo basadas en el costo de los medicamentos, sin tomar en cuenta su importancia terapéutica.

Por las razones antes expuestas, es importante que, junto con desarrollar una política de medicamentos (en un país, región o institución asistencial), se realicen estudios tendientes a precisar cuánto y cómo se usan los medicamentos. Para realizar este tipo de estudios es preciso desarrollar una metodología, identificar fuentes confiables de información sobre cuantía y modalidad de uso de los medicamentos, identificar problemas susceptibles de solucionar, desarrollar y aplicar las pautas o normas correctivas que parezcan adecuadas.

En todo caso, es conveniente tener presente que, para la Organización Mundial de la Salud, la *utilización* de medicamentos corresponde a la venta, distribución, prescripción y uso de ellos, otorgando especial atención a sus consecuencias médicas, sociales y económicas. Esta misma organización señala que, dependiendo de la metodología empleada, los estudios de utilización pueden servir para importantes fines:

1. Describir patrones de uso de medicamentos.
2. Constatar variaciones en los perfiles terapéuticos en el curso del tiempo.
3. Estimar el número de individuos expuestos a medicamentos.
4. Evaluar los efectos de medidas educativas, informativas, regulatorias, de fijación de precios, de políticas arancelarias y otras sobre la utilización.
5. Definir áreas para posteriores investigaciones sobre eficacia y seguridad de las terapias con medicamentos.
6. Detectar sobreuso, mal uso, sub-uso y abuso de medicamentos.
7. Estimar las necesidades de medicamentos de una sociedad.

Al tomar en cuenta estas posibles aplicaciones, queda claro que este tipo de estudios puede ser particularmente útil cuando es necesario racionalizar el uso de medicamentos e intentar disminuir los gastos de atención en salud.

Tipos de estudios de utilización de medicamentos

Si bien la metodología por emplear puede ser desarrollada por el país, región o institución, existen dos métodos que se han aplicado en forma más amplia. Ellos son el método llamado de las *dosis diarias definidas* (DDD) y el de *revisión de la utilización* (DUR, en su sigla inglesa).

Método de las dosis diarias definidas

El método de las DDD fue desarrollado por los países nórdicos y corresponde al sugerido por la O.M.S. para determinar *cuánto* medicamento se usa en un determinado período de tiempo. Es un método sencillo y de fácil implementación. Para llevarlo a cabo, una vez que se ha identificado una fuente confiable de información y se ha determinado el volumen de uso de los medicamentos, éste debe convertirse a las llamadas DDD. Estas son unidades técnicas de medición y comparación, y cada una de ellas ha sido establecida por un grupo de expertos. Cada DDD corresponde a la dosis promedio diaria de un medicamento, empleado en su indicación principal, en una determinada forma farmacéutica y en el adulto.

Por ejemplo, se sabe que el diazepam es una benzodiazepina que tiene varias aplicaciones terapéuticas (ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular, etcétera), pero, según los expertos, su principal indicación es en el tratamiento de la ansiedad. Luego se establece que, para esa indicación, en el adulto el efecto esperado se alcanza con una dosis diaria igual a 10 mg, por vía oral. De ahí que la DDD para el diazepam sea de 10 mg.

La estandarización conforme a estas unidades de medición hace posible que, por una parte, ellas sean sumables, y, por otra, se eviten problemas generados por otras unidades que pueden no ser universales (tales como costo, formas farmacéuticas de distinto contenido de principios activos, envases con diferentes números de formas farmacéuticas, etcétera) y por ello, entonces, facilitan la comparación de resultados provenientes de diferentes países, regiones o establecimientos. De acuerdo con la primera propiedad, es posible cuantificar y comparar la utilización de medicamentos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico (DDD de diazepam y DDD de lorazepam), de todo un grupo terapéutico (DDD de benzodiazepinas), o bien, de grupos diferentes (DDD de antimicrobianos respecto a DDD de hipoglicemiantes). De acuerdo con la segunda propiedad, puede establecerse, por ejemplo, una comparación entre la utilización en DDD de cefalosporinas en diferentes hospitales. Sin embargo, como las poblaciones incluidas en esos hospitales pueden ser diferentes, es necesario convertir a DDD por cada 100 camas por día (DDD/100 camas/día), y si las comparaciones se establecen para regiones o países, deben expresarse en DDD por cada 1.000 habitantes por día (DDD/1000 hab/día, o DHD).

Las DDD establecidas se encuentran en la publicación *ATC Index, Including DDDs for Plain Substances*, que puede solicitarse al WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (P.O. Box 100, Veitvet, N-0518 Oslo 5, Norway). En esas tablas, que se modifican cada cierto tiempo, los medicamentos se encuentran agrupados según una clasificación especial -clasificación ATC (anátomo-terapéutico-química)- que incluye un primer nivel, correspondiente al sistema sobre el cual actúa un medicamento; un segundo, que indica el grupo terapéutico principal; un tercero, que corresponde al subgrupo terapéutico; un cuarto, que indica el subgrupo químico, y un quinto nivel, que identifica al medicamento dentro del grupo químico. Por ejemplo, en esta clasificación la bencilpenicilina quedará identificada como J01HA01, donde *J* indica que se trata de antiinfeccioso sistémico; *01*, porque corresponde a un antibiótico sistémico; *H*, porque es una penicilina;

A, por ser sensible a penicilinas, y *OI* es el número que le corresponde por ser el primer agente dentro de la lista de esos antibióticos.

Cálculo e interpretación de las DDD

Como ya se mencionó, una vez identificada la fuente confiable y establecida la cuantía de uso, el primer paso es convertir esa cantidad a DDD, lo cual se hace aplicando la siguiente fórmula:

$$N^{\circ} \text{ DDD} = \frac{N^{\circ} \text{ UVe} * N^{\circ} \text{ FF} * \text{Cp.a.FF}}{\text{DDD}},$$

donde:

- N° UVe = Número de unidades vendidas o dispensadas (envases)
- N° FF = Número de formas farmacéuticas contenidas en cada envase
- Cp.a.FF = Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica
- DDD = Dosis diaria definida

Cuando el consumo se encuentra expresado en cantidad de principio activo, el número de DDD queda determinado por la expresión

$$N^{\circ} \text{ DDD} = \frac{\text{Cant.p.a.}}{\text{DDD}}.$$

A continuación, se puede proceder a determinar la cantidad de DDD/1000 hab/día, de la siguiente manera:

$$\text{DDD}/1000 \text{ hab/día} = \frac{N^{\circ} \text{ DDD} * 1.000}{\text{Pobl.} * 365 \text{ días}},$$

donde *Pobl.* corresponde al número de habitantes del lugar en que se realizó el estudio.

Por ejemplo, al consultar una fuente nacional sobre consumo de medicamentos se encontró que en un año en ese país se emplearon 1.160.000 envases de diazepam comprimidos, cada uno de los cuales contenía 20 comprimidos de 5 mg y la población era de 10.000.000 de habitantes. El primer cálculo por realizar sería

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ DDD} &= \frac{\text{N}^\circ \text{ UV} + \text{N}^\circ \text{ FF} + \text{Cp.a.FF}}{\text{DDD}} = \frac{1.160.000 + 20 * 5 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \\ &= 11.600.000. \end{aligned}$$

A continuación se realizaría la siguiente operación:

$$\begin{aligned} \text{DDD}/1.000 \text{ hab/día} &= \frac{\text{N}^\circ \text{ DDD} * 1000}{\text{Pobl.} * 365 \text{ días}} = \frac{11.600.000 * 1000}{10.000.000 \text{ hab.} * 365 \text{ días}} \\ &= 3,718. \end{aligned}$$

Ahora bien, esta cifra estaría indicando que en el país en que se hizo el estudio, en el año considerado, cada día, de cada 1.000 habitantes, 3.178 recibieron una DDD. Pero es preciso insistir en que para hacer este cálculo se estimó que todo el diazepam consumido se empleó:

- a. En el tratamiento de la ansiedad
- b. En individuos adultos
- c. En dosis de 10 mg

Sin embargo, todos sabemos que, en la realidad, parte o todas las estimaciones pueden haber sido erróneas. En otras palabras, y tal como se dijo antes, el método de las DDD permite estimar cantidades de medicamentos empleadas por un cierto grupo de individuos y establecer comparaciones, pero no refleja la realidad terapéutica.

Ahora bien, si el estudio fuese realizado en un hospital, una vez calculado el número de DDD se procedería a determinar las DDD/100 camas/día, para lo cual se realiza la siguiente operación:

$$\text{DDD}/100 \text{ camas/día} = \frac{N^{\circ} \text{ DDD} \cdot 100}{O \cdot N \cdot T},$$

donde *O* corresponde al índice de ocupación de las camas del servicio u hospital, *N* es el número de camas disponibles y *T* representa el período de tiempo, en días.

Revisión de la utilización

Se decía anteriormente que otro tipo de estudio de utilización de medicamentos, bastante usado, era el denominado *revisión de la utilización* (DUR). A diferencia del método de las DDD, éste permite establecer *cómo* se usan los medicamentos. Este método fue desarrollado y se aplica frecuentemente en hospitales norteamericanos.

Según la Sociedad Estadounidense de Farmacéuticos de Hospital, una revisión de la utilización es "un sistema autorizado y estructurado, que se lleva a cabo para mejorar la calidad del uso de medicamentos en una institución asistencial". Lo de autorizado significa que existe un compromiso institucional de velar por la calidad de la utilización, y generalmente es el comité de farmacia y terapéutica el que decide efectuar este tipo de estudio, y, por consiguiente, cuenta con el apoyo de la dirección de la institución, médicos, farmacéuticos y enfermeras. Lo de estructurado significa que se establecen claramente los objetivos y métodos que aplicar.

Para evaluar la calidad, se establecen criterios de utilización (dosis, duraciones de tratamientos, exámenes de laboratorio que deben realizarse, ajustes posológicos en algunas condiciones, etcétera), contra los cuales se compara la utilización real. Cada institución puede fijar sus propios criterios, razón por la cual se dificulta la comparación entre diferentes hospitales o centros de atención de salud. Además, puede estimarse necesario establecer estándares que representen el grado aceptado de cumplimiento de cada criterio. Por ejemplo, al hacer una revisión de la utilización de cefalosporinas, un *criterio* puede ser la identificación, previamente al empleo, del germen causante de la infección, y el *estándar* puede ser la necesidad de cumplir con ese requisito en el 100% de los usos.

Para realizar este tipo de estudio, se requieren ciertas condiciones y acciones.

- Contar con la autorización de la institución.
- Disponer de acceso a las fichas clínicas de los pacientes.
- Desarrollar los criterios y estándares de comparación.
- Hacer auditoría -retrospectiva o prospectiva- de los tratamientos realmente administrados y confrontarlos con los criterios y estándares.

Mediante estos antecedentes será posible pesquisar si las dosis empleadas, las duraciones de los tratamientos, los ajustes posológicos, etcétera cumplen o no con los criterios y estándares establecidos. Si se detectan desviaciones, el equipo comprometido en el estudio deberá establecer las medidas correctivas que estime convenientes y que pueden consistir en a) programas de educación del personal de salud, b) recomendaciones que se incluyen en la guía farmacoterapéutica de la institución y c) establecimiento de medidas de limitación de las prescripciones a determinados especialistas.

Desde luego, la revisión de la utilización entrega datos muy valiosos para la institución en que se desarrolla y, muy particularmente, para el servicio de farmacia. Sin embargo, en relación con el método de las DDD, éste es mucho más difícil de aplicar y bastante más caro. Por estas razones, habitualmente se reserva para estudiar la utilización de medicamentos de estrecho margen terapéutico, recientemente introducidos al arsenal o que tienen un alto costo.

Debido a las ventajas y desventajas comparativas de ambos tipos de estudios, es posible considerarlos como complementarios; sin embargo, los estudios DUR, siempre van a ser mucho más restringidos que los de cuantificación mediante las DDD.

Fuentes de información sobre consumos de medicamentos

Para ambos tipos de estudios antes descritos es crucial la elección de una fuente confiable de información sobre las cantidades de medicamentos empleados. Por esto es conveniente analizar algunas posibles fuentes de información, que pueden ser diferentes entre los países, regiones o instituciones.

Las fuentes de información pueden ser estatales o privadas, siendo generalmente más fácil el acceso a las primeras. Sin embargo, en muchos países se desconfía de las fuentes estatales, pues, por problemas burocráticos, pueden contener información incompleta o no actualizada. Pero para algunos medicamentos, específicamente los psicotrópicos y estupefacientes, por acuerdos internacionales, las fuentes estatales pueden reflejar con bastante precisión las cantidades importadas, elaboradas y distribuidas de esos medicamentos.

A su vez, las fuentes privadas de información pueden ser más confiables; sin embargo, el acceso a ellas suele ser muy difícil. Así, por ejemplo, en muchos países existe un sistema, llamado Intercontinental Medical Statistics (IMS), desarrollado especialmente para la industria farmacéutica y que estima, a partir de muestreos representativos, las ventas de las industrias farmacéuticas, en unidades (envases), a las oficinas de farmacia y/o a los hospitales. Esta fuente es habitualmente empleada por la industria para hacer estudios de mercado, y, por lo mismo, generalmente es difícil, pero no imposible, llegar a consultarla.

Las fuentes mencionadas sirven para estimar la utilización de nivel nacional, aplicando el método de las DDD. Cuando el estudio de utilización se realizará en una institución asistencial y se empleará este mismo método, las fuentes de información pueden ser las tres siguientes:

1. Registros de entrada y salida de medicamentos a la bodega de farmacia.
2. Estadísticas de dispensación del servicio de farmacia.
3. Recetas recibidas en la farmacia.

Generalmente, la primera fuente permitirá tener una estimación gruesa de las cantidades de medicamentos que han salido de la bodega, pero que no necesariamente se han dispensado o administrado. La segunda fuente va a indicar lo dispensado, y, dependiendo de la institución, también puede precisar a cuáles servicios se dispensó, situación que favorece el estudio de consumos comparativos entre servicios de una misma institución. Por otra parte, además de servir para estimar consumos en DDD, la revisión de recetas puede ser útil también para estimar consumos en DDD y aproximarse a la modalidad de uso. Sin embargo, será necesario contar con gran disponibilidad de tiempo para emplearla.

Además, en instituciones asistenciales y consultas médicas privadas las fichas clínicas también sirven de fuentes de información, y serán

particularmente útiles para los estudios de revisión de la utilización. Sin embargo, su uso también consumirá mucho tiempo, y, si pensamos en consultas privadas, tal vez no sea fácil consultar las fichas.

A todas estas fuentes podrían sumarse, cuando existe una instancia central de adquisición o abastecimiento de medicamentos para los hospitales, los registros de compra o distribución de ellos. En este caso, la información recuperada indicará, en forma aproximada, las cantidades efectivamente empleadas en las instituciones.

Interpretación de los resultados

Para interpretar correctamente los resultados de los estudios de utilización de medicamentos realizados en un determinado lugar, hay que tener presente que la utilización es el resultado de la interrelación de factores tan diversos como los que se enumeran a continuación.

1. Disponibilidad de recursos económicos.
2. Tradiciones terapéuticas de los médicos y la población.
3. Dinamismo de la propaganda de las industrias de medicamentos.
4. Existencia de normas restrictivas de prescripción y dispensación.
5. Política económica imperante en la institución asistencial o el país.
6. Grado de conocimiento de la población acerca del buen uso de los medicamentos.
7. Sistemas previsionales y satisfacción en la atención en salud.
8. Muchos otros factores de diversa naturaleza: políticas arancelarias, precios de los medicamentos, número de profesionales de la salud, etcétera.

De tal manera, si estamos frente a un estudio de utilización de nivel nacional, la interpretación de los resultados será más adecuada si son discutidos por equipos multiprofesionales (economistas en salud, médicos clínicos experimentados, farmacólogos, farmacéuticos, sociólogos y semejantes). Con esto se cumplirá, además, con la recomendación de la O.M.S. acerca de estimar las consecuencias médicas, sociales y económicas de la utilización. Asimismo, esta discusión amplia puede permitir la generación de una política de medicamentos adecuada para las necesidades de salud del país.

En el caso de que los estudios se hayan realizado en un hospital o grupo de ellos, la discusión de resultados debe incluir, al menos, a los

miembros del comité de farmacia y terapéutica. Con ello, ese comité puede establecer cuál será la política de medicamentos en la o las instituciones; o sea, definirá el arsenal terapéutico y todas las pautas que se estimen convenientes para hacer un uso eficiente y seguro de él. También es recomendable que en las discusiones participen las autoridades encargadas de la distribución de recursos y elaboración de presupuestos.

Por último, en caso de que se realice un estudio multinacional, la interpretación de los resultados por equipos multidisciplinarios puede llevar a la toma de decisiones que favorezcan el establecimiento de convenios que permitan un mejor abastecimiento y distribución de medicamentos en los países participantes.

Bibliografía recomendada

- AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (1984). *Practice Standards of the American Society of Hospital Pharmacists, 1984-1985*. Bethesda, Md., p. 36.
- Auditing Drug Therapy; Approaches towards Rationality at Reasonable Costs* (actas de un simposio internacional; Estocolmo, 24-25 de octubre de 1991). Estocolmo: Swedish Pharmaceutical Press, 1992.
- BERGMAN, U. y otros (1979). *Studies in Drug Utilization; Methods and Applications* (W.H.O. Regional Publications, European Series, Nº 8). Copenhagen.
- GARCÍA INESTA, A. (1988). "Estudios de utilización de medicamentos", *Pharmaclinik* 2, p. 133.
- KIRKING, D. M. (1986). "Utilization Review", en T. R. BROWN y M. C. SMITH, eds., *Institutional Pharmacy Practice*, 2 ed. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins, pp. 449-463.
- KNOBEN, J. E. (1981). "Drug Use Review", en D. C. MCLEOD y W. A. MILLER, eds., *The Practice of Pharmacy*. Cincinnati, O.: Harvey Whitney Books, pp. 83-93.
- LEE, D. y U. BERGMAN (1989). "Studies of Drug Utilization", en B. L. Strom, ed., *Pharmacoepidemiology*. N. York: Churchill Livingstone, pp. 259-274.
- NORDIC COUNCIL ON MEDICINE (1985). *Nordic Statistics on Medicine, Part 1* (NLN Publications, Nº 13). Upsala.
- W.H.O. COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY (1993). *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index, Including Defined Daily Dosis (DDDs) for Plain Substances*. Oslo.

Farmacovigilancia: objetivos y métodos

ELIZABETH PINILLA ROA

Introducción

Toda vez que se utiliza un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto al riesgo de que éste provoque una reacción no deseada en el usuario. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos adversos, los cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

Cuando un medicamento es lanzado al mercado, ya ha sido objeto de una evaluación de su seguridad mediante estudios en animales y en humanos, realizados en el período de premarketing. La detección de eventos adversos durante este período tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente va a usar el medicamento (varios miles de personas) una vez que éste ingrese al mercado farmacéutico. Por lo tanto, la detección de eventos adversos poco frecuentes o de lento desarrollo es de ocurrencia más probable durante el período posmarketing.

De esto podemos deducir que el asegurar la eficacia-seguridad de un fármaco es una tarea que debe perdurar desde los primeros ensayos realizados con el medicamento en su período de investigación hasta todo el tiempo en que el medicamento esté en uso.

Farmacovigilancia: definición y objetivos

La farmacovigilancia es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de los efectos nocivos de los medicamentos en la población humana.

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas de medicamentos (RAM).

Se exponen a continuación algunos de los objetivos de la farmacovigilancia o seguimiento de efectos adversos.

- Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas.
- Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas.
- Determinar las características de las reacciones adversas.
- Determinar las características principales de los pacientes que las sufren.
- Determinar la relación causal entre el medicamento y la reacción adversa.
- Identificar los factores que pueden predisponer al desarrollo de un evento adverso.

RAM: definición, incidencia, mecanismos y factores asociados

Una manera de estandarizar los criterios que permiten hacer comparables los resultados es utilizar una misma definición de reacción adversa. Para ello, es conveniente emplear la utilizada por la Organización Mundial de la Salud, la cual ha definido como reacción adversa a un medicamento a "todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento".

La incidencia o frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos encontrada en los diferentes estudios varía en una gama amplia. Esta disparidad ocurre por causas diversas; a saber: 1) se utilizan diferentes metodologías para detectar las reacciones adversas a medicamentos, 2) las poblaciones estudiadas son diferentes, 3) se incluyen o excluyen reacciones adversas de carácter leve y 4) existen diferentes estilos de prescripción de medicamentos en los distintos países donde se han realizado estos estudios.

En el cálculo de la incidencia de una reacción adversa a medicamentos es necesario conocer el número de pacientes que presenta la reacción y, además, el número total de pacientes expuestos

al medicamento. Generalmente estos valores son difíciles de conocer, especialmente el número de individuos expuestos.

Para evaluar adecuadamente una reacción adversa es necesario conocer el mecanismo participante en el desarrollo de la misma. Desde el punto de vista del mecanismo involucrado se conocen dos tipos de reacciones:

- 1 Reacciones dosis-dependientes (tipo I o A)
- 2 Reacciones dosis-independientes (tipo II o B)

En general, las reacciones dosis-dependientes son las más comunes, y pueden reproducirse mediante estudios en animales de experimentación, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la frecuencia y gravedad de los efectos dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis para cada paciente en particular.

Las reacciones dosis-independientes son menos comunes y no están relacionadas con la dosis administrada. En la mayor parte de los casos, sólo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente en el período posmarketing. Una manera de prevenir su aparición es evitar el uso del medicamento en el paciente que presenta la reacción; para ello, se requiere conocer la historia de exposiciones previas al mismo medicamento que tiene el paciente.

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados o que predisponen a las reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores.

- Edad. Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir efectos adversos. En ambos grupos, el fenómeno puede deberse a cambios en la distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores.
- Sexo. Aunque existen pocos estudios bien diseñados que identifiquen a éste como un factor que predispone a reacciones adversas, se ha logrado demostrar que la mujer tendría una mayor probabilidad de experimentar reacciones de tipo gastrointestinal inducidas por fármacos.

- **Polifarmacia.** Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad efectos adversos; esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.
- **Antecedentes de alergia y función renal o hepática, o ambas, alteradas.** Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías.

Se requiere mayor cantidad de estudios bien diseñados, que permitan determinar claramente los factores que predisponen a las reacciones adversas, para identificar las poblaciones de alto riesgo que podrían sufrir efectos no deseados.

Metodologías utilizadas en farmacovigilancia

Existe una serie de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los más utilizados se incluyen los expuestos en las secciones que siguen.

Comunicación voluntaria o espontánea

Este método se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación. Se requiere el establecimiento de centros regionales o nacionales de farmacovigilancia, en los cuales existan profesionales especializados en farmacoepidemiología y en seguimiento y evaluación de reacciones adversas. Estos centros deben estimular a los profesionales de la salud para que comuniquen cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa. Para ello han de disponer de sistemas de formularios que permitan describir las características de la reacción adversa observada; indicar el o los medicamentos sospechosos, con indicación de las dosis diarias y totales; los hallazgos de pruebas de laboratorio alteradas; las características del paciente, tales como edad y sexo, y las patologías de base.

Las reacciones adversas comunicadas son evaluadas por los profesionales del centro de farmacovigilancia, procurando establecer la causalidad o asociación entre el evento observado y el o los fármacos sospechosos. Esta evaluación puede dar origen a medidas restrictivas, tales como limitar la prescripción de un fármaco en vigencia de determinadas circunstancias, o bien sugerir el retiro de un medicamento del mercado. Estas acciones son llevadas a cabo por la institución que autoriza el registro y comercialización de los medicamentos en el país respectivo.

Entre las ventajas de este sistema se incluyen las de que permite recolectar información sobre medicamentos usados por pacientes ambulatorios y hospitalizados; puede detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes, y presenta un bajo costo de implementación y mantención.

Algunas de las desventajas son la subdetección de efectos adversos y la imposibilidad de calcular la incidencia de reacciones adversas, debido a que no es factible conocer el número total de usuarios de un determinado medicamento.

Seguimiento intensivo

La farmacovigilancia intensiva puede dividirse en dos tipos, según si la recolección de los datos se hace de pacientes atendidos en el pasado -lo que se denomina farmacovigilancia intensiva retrospectiva- o bien de pacientes atendidos en el presente, que se conoce como farmacovigilancia intensiva prospectiva.

La farmacovigilancia intensiva retrospectiva recolecta la información presente en las fichas clínicas de un grupo de pacientes; pero, como éstos fueron atendidos en el pasado, puede haber datos incompletos, lo que dificulta la búsqueda de reacciones adversas. Por lo tanto, es un método de recolección de información poco utilizado.

La farmacovigilancia intensiva prospectiva se realiza mediante un seguimiento, que en el caso de los individuos hospitalizados es diario y por todo el tiempo que dure la hospitalización. Los individuos que recolectan la información deben ser profesionales de la salud con adiestramiento previo en monitoreo de RAM. Los datos recolectados deben incluir edad, sexo, patologías concomitantes, exámenes de laboratorio, medicamentos administrados -con dosis diarias y totales-, tiempo de administración, razón de indicación, eventos adversos

detectados (con signos y síntomas), modo de aparición, tratamiento, gravedad, resultado.

Este método tiene las ventajas de que permite establecer incidencia de las reacciones adversas; posibilita determinar factores que predisponen al desarrollo de los efectos adversos, además de permitir precisar el uso de medicamentos y, en algunos casos, su eficacia. Entre las desventajas se puede citar que sólo permite estudiar efectos adversos presentados por una población pequeña de pacientes, generalmente hospitalizados; es difícil detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes, y su costo es elevado, ya que requiere de un gran número de profesionales que recolecten la información, y, debido al número de datos y variables involucrados, es deseable que el análisis de los datos se realice mediante computación.

Los datos recolectados deben ser revisados por profesionales expertos en farmacovigilancia o farmacoepidemiología, para evaluar la información y verificar que no falten datos, y así proceder a determinar la causalidad y posteriormente identificar algunos factores asociados.

Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas

Uno de los objetivos de la farmacovigilancia es el de establecer si existe una asociación causal entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer esta asociación no siempre es fácil, sobre todo si se debe considerar que 1) no todas las reacciones adversas son específicas; 2) el paciente generalmente no recibe monoterapia, y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis, y 3) la reacción adversa cursa con sintomatología clínica muy parecida a la patología de base del paciente.

Por ello, a la hora de evaluar la relación causal entre el medicamento y un efecto adverso, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables para una correcta evaluación. Estos son los siguientes:

1. Confirmar la administración del medicamento sospechoso antes del evento adverso.
2. Conocer las dosis diarias y totales del medicamento sospechoso usadas.

- 3 Describir la reacción adversa: los signos y síntomas, tests de laboratorio anormales, hallazgos histológicos anormales, concentraciones plasmáticas anormales.
- 4 Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de los signos y síntomas de la reacción adversa, los tests de laboratorio anormales, los hallazgos histológicos anormales, las concentraciones plasmáticas anormales.
- 5 Conocer las características de evolución a partir de la suspensión del fármaco sospechoso; es importante conocer si la reacción adversa disminuyó o desapareció totalmente después de discontinuar el medicamento implicado.
6. Conocer las características de evolución después de la readministración del fármaco. Lo que se requiere saber es si al exponer nuevamente al paciente al medicamento el efecto adverso reaparece. Esto no siempre es posible, ya que generalmente el fármaco no se readministra.
7. Estudiar otras posibles causas del efecto adverso, entre ellas otros fármacos que pudieran causar la misma reacción, y enfermedades concomitantes que pueden cursar con la misma sintomatología.
8. Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo fármaco.

En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, los que se conocen como diagnóstico médico implícito (IMD), ayuda diagnóstica estandarizada (SDA) y, recientemente, el método denominado instrumento diagnóstico bayesiano para reacciones adversas (BARDI), aquí identificados por sus siglas inglesas.

El diagnóstico médico implícito (IMD) se conoce también con el nombre de introspección global; en él, el evaluador del evento adverso, una vez interiorizado de las características de la reacción adversa y de las manifestaciones y curso de la misma experimentados por el paciente, debe decidir en cuál de las cuatro categorías preestablecidas para este método -por ejemplo, probada, probable, posible o dudosa- puede incluir el evento analizado. Antes de comenzar el estudio, se requiere decidir según cuáles características se considerará que una reacción adversa debe ser catalogada en las categorías establecidas, y quienes evalúen deben ceñirse estrictamente a ellas. Este método tiene variadas desventajas: presenta una alta variabilidad inter e intraevaluadores, con un grado de concordancia de 50% o menos, cuando existen distintos evaluadores para un mismo evento; tiene una validez cuestionable; necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera, y,

además, categoriza *a priori*. Entre las ventajas se puede decir que es un método sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores.

En los intentos por superar las desventajas del método anterior y mejorar la evaluación de la causalidad, se introdujo el método denominado ayuda diagnóstica estandarizada (SDA), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Estos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder con "Sí", "No", o "No se sabe". Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total (en algunos casos es la suma de los ejes), según el cual se clasifica al evento analizado en las categorías de causalidad probada, probable, posible o dudosa. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karch y Lasagna, el de Kramer y colaboradores, y el de Naranjo y colaboradores.

Este método presenta desventajas: puntajes arbitrarios, alta proporción de desacuerdos entre los evaluadores en las preguntas de juicio, requiere evaluadores adiestrados e informados de la misma manera y algunos de sus pasos consumen mucho tiempo.

Algunas de las ventajas de éste método son las de una mejor reproducibilidad, y ser didáctico y explícito.

En la actualidad se ha desarrollado un método basado en el teorema de Bayes, denominado *Bayesian adverse reactions diagnostic instrument* (BARDI), el cuál evalúa, mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el evento adverso. Este método ha sido aplicado para evaluar una variedad de reacciones adversas. Presenta las siguientes ventajas: no categoriza *a priori*, es altamente didáctico, identifica reacciones adversas no descritas anteriormente. Entre las desventajas se puede mencionar que consume mucho tiempo, requiere gran cantidad de información, la cual en una gran proporción de los casos no está disponible, y no valida las reacciones adversas.

Sin embargo, pese a las desventajas, el BARDI es el método que más perspectivas tiene en los estudios futuros tendientes a investigar la problemática del establecimiento de la causalidad de las reacciones adversas.

De todo lo discutido anteriormente, es evidente que la farmacovigilancia es de vital importancia para asegurar la confiabilidad en el uso de los medicamentos, sobre todo de aquéllos de reciente introducción al mercado farmacéutico, para lo cual el quimicofarmacéutico, por sus amplios conocimientos sobre la eficacia y riesgo de los medicamentos, debe ser un miembro activo del equipo de

salud en el inicio y puesta en marcha de acciones que contribuyan a garantizar la seguridad en el uso de los fármacos.

Bibliografía recomendada

- EDLAVITCH, S. (1988). "Postmarketing Surveillance Methodologies", *Drug Intell. Clin. Pharm.* 22, pp. 68-78.
- NARANJO, C. A. y U. BUSTO (1991). "Reacciones adversas a medicamentos", en C. A. NARANJO, P. DU SOUICH y U. BUSTO, eds., *Métodos en farmacología clínica*. Organización Panamericana de la Salud.
- NELSON, R. (1988). "Drug Safety, Pharmacoepidemiology, and Regulatory Decision Making", *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 22, pp. 336-344.
- SMITH, A. (1987). "Adverse Drug Events: Identification and Attribution", *Drug Intell. Clin. Pharm.* 21, pp. 915-920.
- STEWART, R. (1986). "Adverse Drug Reactions", en T. R. BROWN y M. C. SMITH, eds., *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. Los Angeles, Calif.: Williams and Wilkins, pp. 268-273.

Interacciones de medicamentos

MARCELA PEZZANI VALENZUELA

Introducción

Se entiende por *interacción* el fenómeno que ocurre cuando, al administrar dos o más sustancias simultáneamente, se altera el efecto que normalmente producen ellas por separado.

Muchas veces se asocian medicamentos intencionalmente, buscando mejorar un efecto farmacológico determinado. Sin embargo, la gran mayoría de las interacciones conocidas no son deseadas y causan efectos tóxicos inesperados o pérdida del efecto buscado. El riesgo de que ocurra una interacción aumenta a medida que se incrementa el número de fármacos prescritos o en los casos en que los pacientes se automedican sin informarlo al médico tratante.

Las interacciones tienen lugar entre medicamentos, entre medicamentos y alimentos, entre medicamentos y el tabaco, y entre medicamentos y el alcohol. Por esto, frente a una prescripción de una terapia no sólo se deben considerar otros fármacos, sino, además, los hábitos del paciente y la manera como toma sus medicamentos habitualmente.

Desafortunadamente, no es posible conocer ni recordar en detalle cada una de las interacciones descritas en la literatura y su importancia clínica real. Sin embargo, es de gran ayuda conocer todos aquellos factores del paciente y características del fármaco que puedan ayudar a predecir y, en muchos casos, evitar una interacción.

En general, son de importancia clínica las interacciones de los medicamentos de estrecho margen terapéutico, tales como los digitálicos, los aminoglucósidos, la teofilina y la fenitoína, o los empleados ampliamente por la población, incluso sin prescripción médica, como los anticonceptivos orales, los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos. Otros grupos de medicamentos para los cuales también se describen interacciones de importancia clínica son los anticoagulantes, los corticoides y los depresores del sistema nervioso central.

También se deben considerar las características del paciente en relación a su edad, la presencia de enfermedades y la terapia que pueda estar recibiendo. Entre los pacientes de alto riesgo se encuentran los ancianos, los pacientes con anemia grave, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, epilepsia, diabetes mellitus, demencia o asma.

Los ancianos son un grupo extremadamente susceptible de presentar interacciones adversas a medicamentos, particularmente a aquéllos que actúan sobre el sistema nervioso central y el cardiovascular. Muchas de las interacciones que se observan en estos pacientes pasan inadvertidas en personas más jóvenes y sanas, e incluso asociaciones que han sido bien toleradas en un primer momento pueden ocasionar graves problemas si el paciente desarrolla insuficiencia hepática o renal. En esta población es necesario evaluar las terapias periódicamente, ajustando las dosis e intervalos de administración o suspendiendo los medicamentos.

Clasificación de las interacciones

Las interacciones se clasifican, conforme su naturaleza, en *farmacocinéticas* y *farmacodinámicas*. Las interacciones farmacocinéticas corresponden a aquéllas en que un fármaco interfiere en la disposición de otro. Según el sitio de la interacción, se dividen en interacciones en nivel de a) la absorción, b) la distribución, c) el metabolismo y d) la eliminación.

Las interacciones farmacodinámicas son difíciles de sistematizar, porque tienden a darse por parejas de medicamentos, sin ser posible establecer mecanismos comunes. El resultado de una interacción de este tipo se puede traducir en un efecto aditivo, sinérgico o antagónico.

Interacciones farmacocinéticas

En nivel de la absorción

La absorción gastrointestinal de un medicamento puede alterarse si se administra conjuntamente y por la misma vía con antiácidos, sustancias adsorbentes o resinas de intercambio iónico.

Los cambios en el pH gástrico e intestinal pueden afectar a las velocidades de desintegración de una formulación, de disolución y/o de absorción y a la cantidad absorbida. Sin embargo, en la mayoría de los casos el resultado neto de un cambio de pH es difícil de predecir.

En la literatura se describen muchos estudios que evalúan el efecto de los antiácidos sobre la absorción de los medicamentos. Los resultados de este tipo de interacción dependen de las características del fármaco y de la importancia relativa que tenga la velocidad de absorción en su cinética. La velocidad de absorción de ácidos débiles puede disminuir en presencia de antiácidos y bloqueadores de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina y omeprazol), ya que al alcalinizar el medio se favorece la ionización del fármaco, disminuyendo su liposolubilidad, lo que, a su vez, dificulta el paso a través de la mucosa gástrica.

Los antiácidos también son capaces de alterar la motilidad gastrointestinal y modificar la solubilidad de algunos fármacos, al formarse complejos o compuestos poco solubles. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se administran preparados que contienen calcio, magnesio o aluminio con tetraciclina, quinolonas y rifampicina.

En general, los preparados que contienen aluminio en su formulación disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico; en cambio, los que contienen magnesio aumentan la motilidad gastrointestinal. El efecto neto de los preparados que contienen ambos cationes es difícil de predecir, pero, en general, se recomienda administrarlos al menos dos horas después de ingerido otro medicamento, para evitar de esta manera alteraciones en la absorción y pérdida de la eficacia terapéutica.

La administración de sustancias adsorbentes, como las suspensiones de caolín pectina, subsalicilato de bismuto y carbón activado, disminuye la cantidad absorbida de medicamentos como la lincomicina, la tetraciclina, la digoxina y la rifampicina, entre otros. El carbón activado también interfiere en el ciclo enterohepático de algunos medicamentos, al impedir su reabsorción. Estas propiedades han sido empleadas con éxito en el tratamiento de intoxicaciones.

Las resinas de intercambio iónico, como la colisteramina y el costipol, alteran la absorción de medicamentos tales como los digitálicos, la aspirina, la loperamida, el fenobarbital, la tiroxina y la vitamina D.

Los depresores del sistema nervioso central pueden alterar la motilidad gastrointestinal y la absorción de algunos fármacos. Un retardo en el vaciamiento gástrico puede modificar la cantidad absorbida

de un medicamento, ya que al permanecer más tiempo en el estómago puede sufrir metabolización en este órgano.

La administración oral de antibióticos, cuya absorción no es completa, erradica parte de la flora bacteriana normal, inhibiendo las reacciones de hidrólisis de los medicamentos conjugados que son excretados por la bilis, disminuyendo así su reabsorción y su efecto farmacológico. Un ejemplo de esto se observa al administrar simultáneamente penicilinas con anticonceptivos orales, aumentando el riesgo de embarazos no deseados. La probabilidad de que ocurra esta interacción aumenta cuando el medicamento presenta una biodisponibilidad baja o una alta circulación enterohepática, o cuando la flora intestinal del paciente es muy sensible a los antibióticos utilizados.

Interacciones en nivel de la distribución

Las interacciones que alteran la distribución de los medicamentos suceden, habitualmente, en nivel de la unión a las proteínas plasmáticas y tisulares, de la perfusión sanguínea tisular o por alteraciones en el transporte al interior de la célula.

En general, la distribución de un medicamento en el organismo depende tanto de las características fisicoquímicas del principio activo como de las condiciones fisiopatológicas del paciente. Los medicamentos de carácter ácido suelen tener volúmenes de distribución pequeños, debido a que se unen en alta proporción a la albúmina plasmática, quedando poco fármaco libre capaz de atravesar las membranas y llegar a sus sitios de acción. Si la constante de afinidad de un medicamento por la albúmina es baja, puede ser fácilmente desplazado por otros fármacos cuya afinidad sea mayor. Esto se traduce en un aumento de la fracción libre del medicamento, pudiendo observarse un efecto farmacológico mayor o una eliminación aumentada.

Estas interacciones adquieren importancia clínica con fármacos de estrecho margen terapéutico, que se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución pequeño o que se eliminan lentamente. El aumento del efecto farmacológico puede comenzar rápidamente, pero desaparece después de algunos días de tratamiento, ya que también aumenta la cantidad de fármaco libre disponible para ser eliminado por el riñón o por el hígado.

Entre los medicamentos que tienen la propiedad de desplazar a otros de sus sitios de unión a las proteínas, específicamente de la albúmina, se encuentran los anticoagulantes orales, las sulfonamidas, la fenitoína y los antiinflamatorios no esteroideos.

Estas interacciones no presentan una importancia clínica significativa con los fármacos de carácter básico, los cuales tienen volúmenes de distribución mayores.

En general, es difícil predecir la importancia clínica real de las interacciones que tienen lugar por desplazamiento de un fármaco de su sitio de unión a las proteínas tisulares o por cambio en la perfusión tisular. Sin embargo, parece interesante observar la distribución de los medicamentos cuando se administran fármacos que disminuyen el débito cardíaco o producen vasodilatación.

Algunos antibióticos, como la anfotericina B y la nistatina, aumentan la permeabilidad de la membrana celular, facilitando el paso de algunos agentes antineoplásicos al interior de la célula, dando como resultado un incremento del efecto farmacológico de estos últimos.

Interacciones en nivel del metabolismo

Las interacciones en el nivel del metabolismo tienen una gran importancia clínica. Pueden ocurrir por dos mecanismos: inducción o inhibición enzimáticas.

Muchos medicamentos tienen la propiedad de ser potentes inductores del metabolismo hepático, específicamente en nivel del citocromo P-450. Como resultado de la inducción enzimática, se aumenta el metabolismo de los medicamentos, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico, siempre que los metabolitos sean inactivos. Si, por el contrario, los metabolitos presentan actividad farmacológica, es posible que se observen efectos tóxicos.

La inducción enzimática es un proceso dosis-dependiente, y el retorno a una actividad normal puede demorar varias semanas una vez terminado el tratamiento con el agente inductor. Entre los agentes inductores más importantes de considerar en la práctica clínica se encuentran los barbitúricos, la carbamazepina y la rifampicina.

En general, los inductores enzimáticos aceleran el metabolismo de los estrógenos, produciendo alteraciones en el ciclo menstrual y aumento en el número de embarazos no deseados en mujeres usuarias de anticonceptivos orales. Se recomienda que, en caso de asociación de

inductores con preparados anticonceptivos que contengan estrógenos, se emplee un método de protección adicional, incluso varias semanas después de terminado el tratamiento. Otra posibilidad es aumentar las dosis de estrógeno, con el riesgo de aparición de reacciones adversas.

La inhibición del metabolismo enzimático se asocia a graves problemas clínicos. Los mecanismos involucrados son a) competencia por los sitios de unión, b) alteración conformacional de las enzimas, c) alteración indirecta del sitio de unión. Este efecto también es dosis-dependiente y suele comenzar rápidamente a la primera o segunda dosis. Al inhibir el metabolismo hepático de los fármacos, aumentan las concentraciones plasmáticas, pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Ejemplos de inhibidores enzimáticos son el cloranfenicol, la cimetidina, el disulfiram, la eritromicina, la isoniazida y el verapamilo, entre otros.

Una interacción de este tipo de gran importancia clínica, que ha sido ampliamente estudiada y evaluada, tiene lugar entre la cimetidina y la teofilina. La inhibición del metabolismo microsomal de este broncodilatador se traduce en un aumento de sus concentraciones plasmáticas y los efectos tóxicos. El mismo efecto se observa con otros inhibidores, como la eritromicina, el enoxacino y el ciprofloxacino. De ser necesario administrar simultáneamente la teofilina con algunos de estos fármacos, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar las dosis.

Interacciones en nivel de la excreción

La gran mayoría de las interacciones que tienen lugar en el nivel de la eliminación se traducen en una disminución de la excreción renal del o los fármacos involucrados, aumentando las concentraciones plasmáticas y el riesgo de alcanzar niveles tóxicos. Sin embargo, es importante considerar que muchas de estas interacciones pueden tener un efecto positivo.

Los mecanismos involucrados incluyen alteraciones tanto en la filtración glomerular como en la reabsorción y secreción tubular. Así, la secreción tubular de algunos antimicrobianos puede verse modificada por la inhibición competitiva del transporte activo a través del túbulo. Este es el efecto buscado al administrar simultáneamente penicilinas o cefalosporinas con probenecid. Estas terapias resultan efectivas y se recomiendan en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual u

otras en las cuales es necesario alcanzar altas concentraciones por tiempos prolongados.

Las variaciones en el pH urinario alteran la excreción renal de los fármacos. La alcalinización de la orina disminuye el grado de ionización de las bases débiles, aumentando su reabsorción tubular y las concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los ácidos débiles se eliminan más rápidamente cuando el pH aumenta. Este principio se emplea con éxito en el tratamiento de algunas intoxicaciones.

Interacciones farmacodinámicas

Como se mencionó anteriormente, es difícil sistematizar estas interacciones y establecer mecanismos comunes con relación a ellas. Las interacciones de este tipo que han sido más estudiadas se refieren a los anticoagulantes orales, los hipoglicemiantes orales y los medicamentos que actúan en nivel del sistema nervioso central. Por ejemplo, está comprobado que el riesgo de hemorragia aumenta cuando anticoagulantes orales, como la cumarina, se administran junto con antibióticos orales, dado que estos últimos interfieren en la síntesis de la vitamina K. Se recomienda controlar la terapia anticoagulante con el tiempo de protrombina, ajustando las dosis, de ser necesario.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

En general, existe mucha controversia sobre la importancia de este tipo de interacciones. Sin embargo, la consulta de cómo es mejor administrar los medicamentos, con o sin alimentos, es frecuente en el servicio de farmacia. Por esto es que el químico farmacéutico debe conocer aquellas interacciones de este tipo que puedan alterar el curso normal de una terapia.

La mayor parte de las interacciones entre medicamentos y alimentos ocurre en nivel de la absorción. Los mecanismos involucrados se relacionan con una disminución de la solubilidad del principio activo por formación de complejos, modificación del flujo sanguíneo esplácnico, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, y con la formación de barreras físicas que impiden el contacto del medicamento con las superficies de absorción.

A modo de ejemplo se puede mencionar que la absorción de la griseofulvina aumenta cuando se administra con alimentos grasos. Esta interacción es beneficiosa cuando es necesario alcanzar altas concentraciones del medicamento.

En el caso de otros fármacos, como la lincomicina, su absorción es francamente mayor cuando se administra con el estómago vacío. De hecho, se recomienda no ingerir alimentos una a dos horas antes y después de su administración. También se ha observado que las comidas y las bebidas dietéticas que contienen ciclamato de sodio disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de este antibiótico.

Interacciones entre los medicamentos y el tabaco

El hábito de fumar de un paciente puede interferir en su terapia y en el seguimiento de la enfermedad. Se han descrito interacciones de gran importancia entre los componentes del humo del cigarrillo con los medicamentos, tanto en nivel farmacocinético como farmacodinámico.

Los hidrocarburos poliaromáticos, originados por la combustión incompleta de materiales orgánicos, son potentes inductores enzimáticos. El tabaquismo aumenta el metabolismo hepático de medicamentos tales como la teofilina, los antidepresivos tricíclicos, la pentazocina y el propoxifeno, entre otros.

Numerosos estudios han demostrado la influencia del tabaco en la farmacocinética de la teofilina. En los fumadores, la concentración plasmática media de este fármaco es 1,5 a 2 veces inferior a la observada en pacientes no fumadores, la vida media disminuye en aproximadamente 30% y el *clearance* aumenta en cerca de 45%. En consecuencia, en estos pacientes se deben aumentar las dosis de teofilina, para alcanzar los niveles terapéuticos normales.

Por otra parte, los componentes del humo del cigarrillo poseen propiedades farmacológicas que pueden potenciar o antagonizar el efecto de un medicamento. La nicotina inhibe la diuresis, eleva la presión sanguínea, estimula el sistema nervioso central y produce vasoespasmos. En los fumadores se observa una disminución del 30% del efecto diurético de la furosemida, probablemente debido al aumento de la secreción de la hormona antidiurética inducida por la nicotina. Esta interacción es de importancia sólo en fumadores crónicos.

Los estudios epidemiológicos demuestran que el hábito de fumar aumenta el riesgo de los efectos cardiovasculares inducidos por los anticonceptivos orales. El tabaco también ejerce un efecto antiestrogénico, y en mujeres fumadoras hay una menor incidencia de cáncer endometrial, una menopausia prematura y mayor posibilidad de osteoporosis que en las no fumadoras.

Existen descritas muchas otras interacciones de este tipo, siendo entonces muy importante considerar este hábito al momento de prescribir una terapia. Es una tarea del químico farmacéutico informar al médico de las posibles alteraciones farmacocinéticas de los medicamentos en fumadores, aconsejando modificaciones en las dosis o sustitución por otros fármacos que no sufran este efecto.

Interacciones entre medicamentos y el alcohol

Vale la pena considerar los efectos del alcohol sobre los medicamentos, pues puede interferir en nivel de la absorción, de la unión a las proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático.

El alcohol modifica la velocidad de vaciamiento gástrico, la viscosidad del medio e interfiere en los sistemas enzimáticos presentes en el tracto gastrointestinal. También puede desplazar a algunos medicamentos, como el lorazepam y el triamterene, de su unión a las proteínas plasmáticas.

En nivel de metabolismo hepático, el efecto del alcohol es diferente cuando estamos frente a un bebedor moderado que cuando se trata de un bebedor crónico. En ingestiones moderadas, el etanol compite con los medicamentos por el sistema microsomal, disminuyendo su biotransformación y aumentando las concentraciones plasmáticas. En cambio, cuando la ingestión es crónica, el alcohol actúa como inductor del metabolismo hepático en nivel del sistema microsomal. La inducción puede durar varias semanas después de haber sido suspendida una ingestión crónica. Las reacciones metabólicas de fase II no son alteradas por el etanol.

Es preciso recordar que el alcohol potencia el efecto de los medicamentos que actúan en el nivel del sistema nervioso central, aumentando muchas veces sus efectos adversos.

El acetaldehído, formado por el metabolismo del etanol, reacciona con aquellos fármacos que poseen un grupo amino libre, formando una

base de Schiff, con lo cual se disminuye la biodisponibilidad del medicamento.

Finalmente, es necesario destacar que la administración conjunta de algunos fármacos con alcohol puede dar lugar a una reacción tipo disulfiram, caracterizada por rubefacción, taquicardia, vómitos y cefalea. Este efecto está descrito para el cefamandol, la cefoperazona, el metronidazol, el moxalactam, la tolbutamida, entre otros.

Por lo antes mencionado, en general no es recomendable ingerir alcohol cuando se está recibiendo una terapia medicamentosa.

Bibliografía recomendada

- DU SOUICH, P. (1992). "Interacciones entre medicamentos", en C. A. NARANJO, P. DU SOUICH y U. BUSTO, eds., *Métodos de farmacología clínica*. Washington, D.C.
- HANSTEN, P. D. (1985). *Drug Interactions*, 5 ed. Filadelfia, Pa.: Lea and Febiger.
- (1986). "Drug Interactions", en R. T. BROWN y C. M. SMITH, eds., *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins.
- MILLER, L. G. (1990). "Cigarettes and Drug Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations", *Am. J. Hosp. Pharm.* 47, pp. 668-670.

Incompatibilidades de preparados parenterales

INÉS RUIZ ALVAREZ

Introducción

Es para todos conocido que el advenimiento de preparados farmacéuticos que se administran por vía parenteral significó un gran adelanto terapéutico. Así, sabemos que la administración intravenosa (i.v. o e.v.) de un principio activo asegura el ciento por ciento de biodisponibilidad y que el efecto esperado se observa más rápidamente que cuando el mismo medicamento se usa por otra ruta.

Además, sabemos que al emplear la vía i.v. hay que tener ciertas precauciones, como son la punción cuidadosa, la mantención de la esterilidad del preparado y la jeringa, la introducción del producto a una velocidad que evite la generación de efectos adversos dosis-dependientes, evitar la extravasación y muchas otras. El personal encargado de efectuar las administraciones i.v. cumple muy bien estas precauciones, y por esto, cuando se recurre a esta vía para administrar un solo preparado, hay una casi total seguridad de que no se presentarán mayores problemas.

Sin embargo, en especial en las unidades de cuidado intensivo o intermedio, es frecuentemente necesario diluir los preparados parenterales o mezclarlos con otros, para así satisfacer las necesidades terapéuticas de pacientes muy comprometidos. En estos casos se agrega otra precaución, cual es la de evitar las incompatibilidades de los productos parenterales empleados.

Las incompatibilidades representan un grupo de interacciones *in vitro*, es decir, que ocurren antes que los medicamentos sean recibidos por el paciente. Se entiende que existe una incompatibilidad cuando, al mezclar o diluir un preparado parenteral, se forma un nuevo producto inadecuado para el uso, debido a que ha perdido su actividad o es tóxico. Estas interacciones pueden generar variaciones físicas,

fisicoquímicas o químicas de alguno de los preparados parenterales diluidos o mezclados.

Tiempo de vida útil de un preparado parenteral

El tiempo de vida útil de un preparado parenteral se especifica por t_{10} o bien t_{90} . En el caso de designarse como t_{10} se hace referencia al tiempo que tarda el preparado en perder un 10% de su actividad. Cuando se emplea el término t_{90} se hace referencia al tiempo durante el cual el preparado conserva el 90% de su actividad. Ambas expresiones deben indicar la concentración del soluto, la naturaleza del vehículo y la temperatura. Así, por ejemplo, en la literatura se establece que la ampicilina sódica, en concentración de 2% en solución glucosada al 5%, mantenida a 25°C, tiene un t_{10} de 12 horas; es decir, esa solución, en esas condiciones, pierde 10% de su actividad después de 12 horas. Lo que significaría que, si recurrimos al t_{90} , la mencionada solución conservaría el 90% de su actividad durante 12 horas en las condiciones señaladas.

El preparado parenteral original, diluido o en mezcla, será apto para ser empleado mientras conserve el 90% de su actividad. Sin embargo, si el producto resultante es tóxico, sólo se acepta hasta 5% de degradación del compuesto original.

Factores que determinan la estabilidad de preparados parenterales

Cada productor, al ofrecer un principio activo incluido en un preparado parenteral, ha realizado diversos estudios que le permiten establecer cuáles son las mejores condiciones de estabilidad. Al diluir un preparado o mezclarlo con otros pueden alterarse dichas condiciones de estabilidad.

Uno de los factores por considerar en el análisis de la estabilidad es la naturaleza del soluto y la concentración de él en la solución. A esto hay que agregar el pH de máxima estabilidad del principio activo y aquél del solvente, siendo necesario en algunas ocasiones adicionar

substancias tampones. Asimismo, es preciso tomar en cuenta la naturaleza del envase que contendrá a la solución.

Pero, además, el productor debe establecer las condiciones que aseguran una buena conservación del preparado. Así, debe establecer por cuánto tiempo será efectivo y las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz).

Si bien el productor conoce muy bien las condiciones de máxima estabilidad de los preparados parenterales, en muchas ocasiones éstas son desconocidas por quienes deben administrarlos. De ahí que en clínica pueda alterarse la estabilidad del producto, generando substancias no adecuadas para su uso, lo que constituye una de las razones que justifican la creación, en las farmacias de hospital, de una sección especializada en la preparación de diluciones o mezclas de preparados parenterales.

Naturaleza y concentración del soluto en la solución

En la actualidad se dispone de algunos textos especializados o de artículos en revistas farmacéuticas en los que se encontrarán numerosos ejemplos de cómo intervienen la naturaleza y concentración del soluto en la solución y en la estabilidad de ésta.

La revisión de la literatura lleva a la conclusión de que no se puede formular una norma clara. Para algunos solutos, el aumento en la concentración puede significar una disminución clara en el tiempo de vida útil del preparado. Para otros, ocurrirá que la vida útil disminuye en la medida en que el soluto se va diluyendo.

De modo que si es necesario responder respecto a las mejores condiciones de concentración de un determinado principio activo, es preciso consultar las informaciones específicas para ese preparado.

Naturaleza y pH del vehículo

Al encontrarse en solución, cada principio activo tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad, y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas o químicas. Por esta razón, al elaborar un preparado parenteral cada industria farmacéutica

encuentra la forma de ajustarse a ese rango, el cual puede alterarse cuando el preparado se diluye o mezcla con otro.

Si un preparado no tamponado se diluye en una solución parenteral de gran volumen, el pH final se acercará a aquél de la solución, y éste puede alejarse del rango de estabilidad del principio activo. Por el contrario, si la dilución o la mezcla incluye un preparado tamponado, el pH final será el de este preparado. Por estas razones, es importante conocer los pH de las soluciones parenterales comúnmente empleadas como vehículos -soluciones fisiológica, glucosada o glucosalina- y aquéllos de los productos que ahí se diluyan. Habitualmente se acepta que la solución glucosada al 5% presente un pH entre 3,5 y 6,5, y que la fisiológica tenga un pH cercano a 6,5.

Una vez conocido el pH de la solución parenteral que servirá de vehículo, es necesario establecer si el preparado que se va a diluir es estable en ese pH. Algunas sustancias que comúnmente se emplean en unidades de cuidados intensivos, tales como la aminofilina, la fenitoína y la furosemida, presentan pH muy diferentes de los de las soluciones de gran volumen. Otros, como la ampicilina, la aminofilina y la furosemida, tienen un rango de pH de máxima estabilidad que es muy estrecho, y para algunos, como diazepam, cloramfenicol y metoclopramida, no se comunica rango, sino sólo un pH.

En consecuencia, cada vez que se diluya un preparado parenteral es necesario confrontar el pH final de la solución con aquél de máxima estabilidad del preparado original. Por lo mismo, el servicio de farmacia debe estar en conocimiento de los pH de las soluciones parenterales de gran volumen que elabora o distribuye.

Naturaleza del envase y condiciones de envasado

La estabilidad de la mezcla o dilución para uso i.v. también depende del tipo de envase que la contiene, y existen principios activos lipofílicos que pueden ser *adsorbidos* o *absorbidos* por el envase. Así, por ejemplo, la insulina es adsorbida tanto por los envases plásticos como por los de vidrio, y la cantidad retirada de la solución es inversamente proporcional a la concentración de insulina, importando, además, la superficie del recipiente y el volumen de llenado de la solución. Como es difícil predecir cuánta insulina se retirará de la solución, se recomienda monitorizar estrechamente la glicemia del paciente.

En cuanto al diazepam, se ha constatado que es adsorbido en mayor proporción por los envases de polivinilo que por aquéllos de polipropileno.

Sólo se han mencionado dos ejemplos de principios activos que son retirados de la solución por medio de procesos de absorción o adsorción; sin embargo, en el momento de diluir un preparado parenteral siempre debe revisarse la posibilidad de que existan estos fenómenos.

Influencia de la temperatura

La temperatura en que se mantiene una dilución o mezcla para uso parenteral es un factor crítico en su estabilidad. En este caso también es difícil generalizar, pues hay productos cuya estabilidad aumenta en la medida en que disminuye la temperatura de almacenamiento, pero también puede ocurrir lo contrario.

Para algunos principios activos existen claras diferencias en el t10 cuando, un vez diluidos, se mantienen a temperatura ambiente, refrigerados o congelados. Por ejemplo, muchas de las cefalosporinas -exceptuando la cefalotina y la cefapirina- diluidas en solución fisiológica o glucosada al 5% presentan un t10 cercano a las 24 horas cuando se mantienen a temperatura ambiente, el cual puede aumentarse a dos o más días cuando la temperatura se mantiene en 5°C, y para algunas (cefexitin, cefotaxima) puede llegar a ser de semanas, si se mantienen congeladas a -20°C.

Tipos de incompatibilidades

Las incompatibilidades suelen clasificarse en físicas y químicas. Algunas de las incompatibilidades físicas pueden detectarse en forma visual o con la ayuda de medios poco refinados, mientras que las químicas implican procesos de transformación, generalmente imposibles de visualizar al emplear medios simples.

Las incompatibilidades físicas pueden manifestarse por la *aparición de un precipitado*, el *cambio de color* o la *formación de gas o espuma*. Si la precipitación es inmediata y abundante, prácticamente no existe riesgo para el paciente, pues nadie se atrevería a administrarla. Sin embargo, en algunas ocasiones la precipitación tarda en producirse o se produce

en las vías de administración, por lo cual existe un franco riesgo para el paciente.

En algunas oportunidades, al mezclar o diluir preparados parenterales se produce un cambio de color, lo que indudablemente lleva a descartar la solución. Pero no siempre el cambio de color significa deterioro de la estabilidad. Algo semejante ocurre con la formación de gas o espuma.

Las incompatibilidades químicas implican una degradación irreversible de uno de los componentes de la mezcla, la cual puede deberse a procesos de *hidrólisis*, *oxidación* o *isomerización*. Muchos de estos procesos pueden no significar un cambio en la apariencia de la solución, por lo cual puede que se administren al paciente con los consecuentes riesgos de ineffectividad o toxicidad.

Central de elaboración de preparados parenterales

Como se ha mencionado, cada vez que se plantea diluir o mezclar un preparado parenteral es necesario considerar cuidadosamente múltiples factores que pueden hacer variar la estabilidad del preparado original. Es muy difícil que en el momento de la administración se analicen todos esos factores, y por esto en la actualidad se plantea que en los establecimientos asistenciales debe existir una central de elaboración de preparados parenterales. Dicha central debe estar a cargo de un profesional que, además de poseer profundos conocimientos químicos, tenga experiencia en la elaboración de productos farmacéuticos y ese profesional es el farmacéutico.

El servicio de farmacia, que cuenta con una unidad especializada de elaboración de diluciones o mezclas parenterales, asume la responsabilidad de entregar productos aptos para el uso (en cuanto a esterilidad, concentración y efectividad) y de entregar al personal encargado de administrarlas información sobre las condiciones más adecuadas de almacenamiento.

Bibliografía recomendada

- KING, J. C. (1986). "Incompatibilities of Parenteral Admixture", en T. R. BROWN y M. C. SMITH, eds., *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*, 2 ed. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins, pp. 370-375.
- SCHWARTAU, N. W. y W. A. WOODWARD (1986). "Intravenous Admixture Systems", en T. R. BROWN y M. C. SMITH, eds., *Handbook ...*, pp. 363-369.
- STELLA, W. J. (1986). "Fundamentals of Drug Stability and Compatibility", en L. A. TRISSEL, ed., *Handbook of Injectable Drugs*, 4 ed. Bethesda, Md.: American Society of Hospital Pharmacists, pp. XI-XII.

Principios de nutrición parenteral

MYRNA ROJAS GARCÍA

Introducción

Desde que la tecnología farmacéutica nos ha permitido disponer de los nutrientes como si fueran fármacos, es un deber del químico-farmacéutico velar por el correcto uso y administración de ellos. Estas breves consideraciones sólo pretenden introducir al profesional en el tema, dejando a su espíritu inquieto y necesitado de conocimiento completar la obra.

Asistencia nutricional intensiva

Los pacientes que requieren ser asistidos nutricionalmente presentan una o más de las siguientes situaciones clínicas: 1) desnutrición, 2) requerimientos proteicos y energéticos elevados, y 3) imposibilidad de recibir alimentación suficiente por vía oral.

Desnutrición

La desnutrición, al reducir los procesos de síntesis tisular y disminuir la respuesta inmunológica celular, retarda la recuperación e incluso puede determinar la muerte del paciente. Los parámetros que se utilizan con mayor frecuencia para efectos del diagnóstico y la evolución del estado nutritivo son los siguientes:

- Índice peso-talla
- Masa grasa
- Masa muscular

- Proteínas viscerales
- Test cutáneo de hipersensibilidad retardada
- Recuento de linfocitos

El incremento de los requerimientos nutricionales

El incremento de los requerimientos nutricionales se debe a procesos postraumáticos de reparación tisular y a la respuesta inmunológica. La respuesta metabólica al estrés traumático o infeccioso es producto del aumento de la insulina, de las hormonas catabólicas (glucagón, catecolaminas, corticoides) y de la interleukina I, las que, en conjunto, tienen los efectos que se exponen en los acápite que siguen.

METABOLISMO ENERGÉTICO

Se produce un aumento del gasto energético (G.E.), principalmente por termogénesis (fiebre) y uso de energía en reparación tisular y en la función leucocitaria; hay incremento de la lipólisis en el tejido graso, lo que provoca un aumento de ácidos grasos circulantes. En el hígado hay un incremento de la neoglucogénesis (lo que, unido a una resistencia periférica a la insulina, favorece la hiperglicemia) y una disminución de la cetogénesis hepática, debido a los niveles altos de insulina circulante. Para calcular el gasto energético en un paciente adulto, se aplica la fórmula

$$G.E. = G.E.B. \times 1,2 \times F.P.,$$

donde G.E.B. corresponde a gasto energético basal o gasto metabólico basal, calculado según la ecuación de Harris Benedict:

$$\begin{aligned} \text{Hombre: } G.E.B.(\text{Kcal}) &= 66,4730 + 13,7516 p + 5,0023 A - 6,755 E, \\ \text{Mujer : } G.E.B.(\text{Kcal}) &= 665,095 + 9,563 p + 1,8496 A - 4,6756 E, \end{aligned}$$

y, a su vez,

- p = Peso en kg
 A = Altura en cm
 E = Edad en años
 $1,2$ = Factor que indica el costo del metabolismo de reposo
 $F.P.$ = Factor que indica el gasto energético por patología:

Cirugía electiva	1,24
Trauma esquelético	1,32
Heridas por accidentes	1,37
Fractura de cráneo	1,61
Sepsis	1,79
Quemaduras >40%	2,32

Esto, según los estudios de Long C. Otros autores recomiendan en desnutrición sin estrés $F.P. = 0,7 - 1,0$ y considerar que aumenta el gasto energético en 13% por cada grado de temperatura sobre lo fisiológico.

METABOLISMO NITROGENADO

En el estrés se favorece la proteólisis del músculo esquelético, para lograr un aumento en el recambio proteico que redistribuya el nitrógeno hacia síntesis de proteínas de fase aguda, proteínas viscerales del sistema inmunocompetente y la reparación de tejidos.

Para calcular los requerimientos proteicos, en clínica se utiliza el balance nitrogenado (B.N.) simplificado, según las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} \text{B.N. en nutrición parenteral} &= \text{N ingerido} - (\text{N ureico} + 2), \\ \text{B.N. en nutrición enteral} &= \text{N ingerido} - (\text{N ureico} + 4). \end{aligned}$$

Imposibilidad de recibir alimentación por vía oral

Si bien es cierto que en ausencia de estrés el organismo sufre una adaptación metabólica y endocrina frente al ayuno prolongado por más de 4-6 días, que le permite la conservación de sus proteínas de recambio

rápido, en un paciente con estrés traumático o infeccioso la realidad será diferente.

En las situaciones de ayuno a que deben someterse algunos pacientes, agotado el glicógeno hepático se producirá catabolismo proteico, que puede ser muy difícil de superar, especialmente en donde las proteínas cumplen un cometido estructural indispensable. Si consideramos que en un adulto normal aproximadamente 20% de su peso son proteínas, de las cuales un 50% son de recambio rápido, un individuo de 70 kg tendrá alrededor de 6 kg de dichas proteínas. H.T.Randall afirma que la pérdida rápida (algunas semanas) de un tercio de estas proteínas estructurales significará la muerte del paciente por alteración de órganos y sistemas.

Para calcular la pérdida diaria de proteínas de un paciente se utiliza la siguiente fórmula, aplicada al nitrógeno ureico en orina de 24 horas:

$$\begin{aligned} 1 \text{ g de N} &= 6,25 \text{ g de proteínas} \\ &= 30 \text{ g de masa magra.} \end{aligned}$$

Métodos nutricionales

Si existe un funcionamiento normal del sistema digestivo, deberá elegirse un método nutricional enteral, y sólo si existen impedimentos absolutos de usar la vía digestiva podrá emplearse la vía parenteral como aporte de nutrientes.

Métodos enterales

Son principalmente dos: 1) suplementación alimentaria y 2) nutrición intensiva oral.

Se diferencian en que la suplementación alimentaria usa la vía oral o sondas de intubación y se aplica en pacientes con buen estado nutricional con requerimientos aumentados o anorexia, y la nutrición parenteral utiliza sondas de intubación nasogástrica, nasoyeyunal o por faringo, esófago o yeyunostomía, y está indicada en sujetos desnutridos que requieren una recuperación pronta.

En los métodos enterales se emplean diferentes fórmulas nutritivas, y en Chile este tipo de alimentación es diseñado y administrado por la nutricionista y su equipo.

Métodos parenterales

Se distinguen dos; a saber: suplementación parenteral y nutrición parenteral total.

SUPLEMENTACIÓN PARENTERAL

Constituye un apoyo nutricional que no busca anabolismo ni síntesis tisular, sino evitar una pérdida excesiva de masa celular. Se aplica por corto tiempo, no más de 10 días, en pacientes con buen estado nutritivo y con impedimentos absolutos de alimentación por vía digestiva. Emplea soluciones glucosadas, aminoácidos, electrolitos y vitaminas. Si no se puede emplear la vía oral luego de 7 a 10 días, debe iniciarse una nutrición parenteral total.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (N.P.T.)

Es un método que logra un aporte suficiente para conseguir anabolismo y síntesis tisular. Existen dos métodos de N.P.T.: por vía periférica y central.

La N.P.T. por vía periférica emplea emulsiones de lípidos como fuente de energía, administradas simultáneamente con solución de aminoácidos al 5% o 10%, solución glucosada al 5%, electrolitos, elementos traza esenciales (ETE) y vitaminas.

La N.P.T. central utiliza soluciones concentradas de glucosa como fuente de energía, soluciones de aminoácidos, minerales, ETE, vitaminas y ácidos grasos esenciales. Debido a la alta osmolalidad de la mezcla, los nutrientes se infunden en una vena de alto flujo, principalmente yugular o cava superior, mediante punción subclavia.

La N.P.T. usa como fuente de energía los carbohidratos o las grasas.

Carbohidratos

Actualmente sólo se usa la glucosa, porque es un componente normal de la sangre y estimula la liberación de insulina, la cual facilita la entrada

de glucosa y la síntesis proteica en las células. Además, es el combustible primordial para el sistema nervioso central, puesto que la barrera hematoencefálica impide el acceso a otros combustibles que no sean la glucosa y cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos sólo cruzan esa barrera en condiciones especiales, cuando su concentración plasmática aumenta en cantidades significativas sobre las concentraciones fisiológicas. La mantención de una adecuada glicemia también es indispensable para ciertas células, predominantemente glucolíticas, como los glóbulos rojos y células de la médula renal.

En el ayuno (aproximadamente desde seis horas después de haber ingerido la última comida), la concentración de glucosa plasmática se estabiliza entre 85 y 95 mg/dl, siendo la velocidad de producción y utilización similares. En este estado, el 75% de la producción de glucosa proviene de la glucogenolisis y el 25% de la gluconeogénesis a partir de lactato, piruvato, aminoácidos (principalmente alanina) y glicerol. El 60% de la glucosa producida es utilizado por el cerebro, el resto por tejidos glucolíticos y, en menor porcentaje, por músculo y tejido adiposo. Al cabo de 24 a 48 horas de ayuno, los depósitos de glucógeno, en promedio 70 g, se agotan.

En Chile se usa glucosa anhidra, $1g = 4 \text{ Kcal}$, para la preparación de soluciones glucosadas hasta 70%. En los Estados Unidos y en Europa se utiliza glucosa monohidratada, por lo que la literatura de esa procedencia considera sólo 3,4 Kcal/g. La glucosa presenta varias desventajas, tales como soluciones de pH bajo, hipertónicas, que provocan flebitis, lo que obliga a colocarlas en venas de alto flujo y pueden inducir acidosis metabólica. Pero se ha comprobado que hay mayor retención de nitrógeno cuando se usan soluciones glucosadas que cuando se utilizan lípidos.

Las reacciones adversas (RAM) más frecuentes en N.P.T., son producidas por la glucosa. La hiperglicemia puede deberse a un aporte excesivo, a una infusión demasiado rápida o a una limitación en la utilización de la glucosa, como ocurre en la diabetes, sepsis, desnutrición, pancreatitis aguda y edad avanzada. Con glicemias superiores a 180-200 mg/dl se debe usar insulina cristalina en la infusión o por vía subcutánea. Puede llegarse a coma hiperosmolar. El aporte diario de glucosa en pacientes en estrés no debe ser superior a 5 a 7 g/kg peso/día. Sobre esta cifra hay sobreproducción de CO_2 . En los pacientes con insuficiencia respiratoria debiera utilizarse una mezcla glucosa-lípidos. El llamado hígado graso tiene como una de sus causas más importantes un aporte excesivo de glucosa que induce

hiperinsulinismo y aumento de síntesis de triglicéridos en el hepatocito. Se puede presentar hipoglicemia al suspender bruscamente el aporte i.v. de glucosa.

Lípidos

Además de ser una fuente de energía, 1 g = 9 Kcal, en N.P.T. se utilizan para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales AGE.

Para el crecimiento y funcionamiento normal de todos los tejidos son indispensables los ácidos grasos linoleico (18:2w6) y alfa-linolénico (18:3w3). Los mamíferos, incluido al hombre, no pueden sintetizar ninguno de estos dos ácidos grasos, que por esta razón son denominados esenciales. Muchos mamíferos poseen sistemas enzimáticos para desaturar y alargar estos AGE. Este proceso metabólico produce los derivados de cadena larga, de 20 ó 22 átomos de carbono, de dos familias de AGE, la w3 y la w6. Todos ellos cumplen funciones estructurales en las membranas celulares y el ácido araquidónico (AA), de la serie 6 (20:4w6) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), de la serie 3, son además sustratos para la síntesis de eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos.

En el organismo animal ninguna interconversión entre las dos familias es posible, y los ácidos grasos de estas dos series compiten entre sí por incorporarse en el carbono 2 de los fosfolípidos de las membranas de muchos tipos de células. Es posible que los derivados de cada familia cumplan cometidos diferentes en las membranas.

La incorporación de los ácidos grasos de cadena larga a los lípidos estructurales ocurre con una eficiencia unas veinte veces superior cuando estos ácidos grasos se entregan preformados en la dieta, en comparación con el proceso que tiene lugar cuando deben formarse a partir de los ácidos grasos precursores presentes en ella.

Se ha logrado determinar que la deficiencia de AGE provoca dificultad en la regeneración de los tejidos, además de una piel de aspecto anormal y aumento de la susceptibilidad a infecciones.

En los pacientes que requieren apoyo nutricional parenteral los lípidos se infunden en forma de emulsiones, derivadas especialmente de aceite de soya o alazor, isotonzadas con sorbitol, xylitol o glicerol (280 - 330 mOsm/l), lo que permite infundirlas en venas periféricas. Como emulsificante se utiliza lecitina o fosfolípidos de soya. Las partículas de grasa deben ser del tamaño de los quilomicrones y, al igual que ellos, son extraídas de la circulación. Este proceso trae como

consecuencia un aumento de los triglicéridos y fosfolípidos del suero, los cuales son hidrolizados por la lipasa de lipoproteínas en ácidos grasos libres. Aunque existen evidencias que sugieren que 2 g/kg/día de grasas intravenosas son bien tolerados, en algunas ocasiones se ha usado heparina para aumentar los niveles de lipasa. Por su misma naturaleza, a las emulsiones no debe agregárseles aditivos.

En pacientes adultos que requieren N.P.T., es conveniente adicionar lípidos cada 7 ó 15 días, para evitar deficiencias. En los niños y bebés prematuros, en general, la posibilidad de usar emulsiones grasas intravenosas mejora con la edad posnatal. En este caso, se recomienda, primero, vigilar cuidadosamente la velocidad de infusión -durante los primeros 15 min, 0,1 ml/min y luego hasta 100 ml/min en lípidos 10%-, y, segundo, que los lípidos estén totalmente eliminados de la circulación antes de iniciar una nueva infusión de ellos, lo que ocurre normalmente 2 a 4 horas después de la infusión.

Las emulsiones lipídicas deben utilizarse bajo estricto control en niños con muy bajo peso al nacer, por su posible depósito en los pulmones y porque provocan una disminución transitoria de la presión parcial de oxígeno y desplazan la bilirrubina unida a la albúmina.

Aminoácidos

El organismo humano necesita entre 18 y 20 aminoácidos (AA) para componer sus proteínas. Ocho de éstos no pueden ser sintetizados por el hombre, y por eso son denominados esenciales. Los AA sólo son bien utilizados si se administran simultáneamente y como levoisómeros, porque el organismo sólo utiliza estas levoformas, exceptuando la dextrometionina y la dextrofenilalanina.

Los aminoácidos proporcionan 4 Kcal/g, y en N.P.T. se emplean soluciones de AA cristalinos a las cuales se les adiciona acetato para evitar la acidosis metabólica. Una solución de AA al 8,5% tiene una osmolalidad cercana a 700 mOsm/l.

La denominada razón E:T (g AA esenciales: g AA totales) se ha usado para establecer la proporción óptima de AA esenciales en una mezcla destinada a N.P.T. La razón E:T debe ser igual o superior a 3, que es la razón de las proteínas biológicas de alto valor.

La composición óptima de una mezcla de AA depende del tipo de paciente. Si se trata de un adulto sin complicaciones se puede usar sin inconvenientes una mezcla comercial estándar. Los insuficientes renales tienen problemas con el manejo de los productos derivados del

catabolismo proteico, debido a su posible toxicidad renal. Los cetoácidos son compuestos en los que el grupo NH_2 de los AA es reemplazado por CO. Se ha ensayado con éxito el uso de cetoácidos de AA esenciales, los que, por transaminación, captando N circulante y disminuyendo la síntesis de amonio y urea, forman AA esenciales. Los cetoanálogos también cubrirían los requerimientos de dos AA ramificados: metionina y fenilalanina. Las soluciones i.v. con cetoanálogos aún no están en el mercado. Actualmente se utilizan soluciones que contienen sólo AA esenciales, debido a que estos pacientes tienen aumentada la cantidad de urea circulante, y se ha comprobado que pueden utilizarla como fuente de nitrógeno para elaborar aminoácidos no esenciales. Pero queda aún mucho por hacer, pues se ha comprobado que en el insuficiente renal hay síntesis disminuida de arginina, histidina y serina, por falla enzimática; de acuerdo con la concentración de urea plasmática, aumenta la concentración de insulina, las células musculares captan mayor cantidad de AA y se requiere mayor cantidad de Na, K y fosfato y, por último, la hemodiálisis produce eliminación de AA y de vitaminas hidrosolubles, especialmente piridoxina y ácido ascórbico.

En los pacientes con insuficiencia hepática se debe emplear una solución de AA que contenga mayor proporción de AA de cadena lateral ramificada y menor cantidad de AA aromáticos. Esto, debido a que se ha demostrado que en el coma y en la encefalopatía hay una disminución de los neurotransmisores normales norepinefrina y dopamina, y aparece un falso neurotransmisor, la octopamina. Esto se debería a que dos AA aromáticos, fenilalanina y tirosina, competirían por una misma enzima, la tirosina-3-hidroxilasa. Si existe falla hepática, disminuirá la cantidad de neurotransmisores formados, y la tirosina, por otra vía, se convertirá en octopamina. Otra teoría sostiene que en la falla hepática hay una elevada insulinemia, como consecuencia existe una menor cantidad de AA ramificados circulando y el triptofano, que compete con ellos para traspasar la barrera hematoencefálica, lo hará con mayor facilidad y promoverá la síntesis de serotonina, de la cual es precursor. Aparecerán entonces atonía, somnolencia y apatía. En estos casos resulta más conveniente que la fuente de energía sea la glucosa, pero si se deben usar lípidos es preferible la mezcla de lípidos de cadena corta y larga.

En N.P.T. de niños e infantes, debe considerarse que el hígado inmaduro tiene una menor capacidad de sintetizar y degradar varios AA, por lo que, además de los ocho esenciales para los adultos, se consideran

esenciales la histidina, la tirosina, la cisteína y posiblemente, la taurina. En el infante prematuro se recomienda limitar la cantidad de metionina, porque su mecanismo de oxidación no está completamente desarrollado.

Minerales

Los principales cationes y aniones presentes en los líquidos corporales: sodio, potasio, calcio, magnesio, sulfatos, fosfatos y cloruros, son proporcionados en mezcla nutritiva, empleando para ello inyectables comercializados con este fin o adicionando las sales directamente a la solución glucosada durante su elaboración.

El sodio es el principal catión extracelular y está presente en el organismo como cloruro y bicarbonato. Como NaCl es el responsable de mantener el equilibrio electrolítico; su concentración normal es de 6%. El riñón deja de eliminarlo cuando este nivel desciende bajo 5,6%. Las pérdidas de sodio por diarreas, vómitos, drenajes gastrointestinales y sudoración provocan hidratación anormal de las células, deshidratación del plasma sanguíneo e intersticial, lo que produce hipovolemia. La excreción urinaria de sodio se ve modificada por afecciones renales y desequilibrios hormonales; por ejemplo, en el estrés postoperatorio inmediato se liberan hormonas adenocorticales que inducen retención de sodio, potasio y agua.

De los 170 g de potasio que tiene el adulto promedio, sólo 3 g son extracelulares. Osmóticamente el potasio se comporta a la par que el sodio, pero el riñón carece de la facultad de retener potasio como lo hace con el sodio. El organismo pierde diariamente entre 40 y 50 mEq de potasio, que equivalen a 3-4 g de KCl. En el niño la pérdida de potasio es más importante que en el adulto, debido a que la fijación de potasio es mayor mientras más joven es la célula. La liberación de potasio celular por *shock*, anoxia o destrucción celular, permite que se detecten cantidades elevadas de potasio en la sangre, en presencia de un déficit celular serio. Por ello, el diagnóstico de hiperkalemia debe basarse, además, en la sintomatología clínica y en los signos electrocardiográficos.

En la tabla 1 se indican los preparados comerciales de electrolitos disponibles en el país.

Tabla 1

*Presentación de los electrolitos
usados en N.P.T. en Chile*

ELECTROLITOS	PRESENTACIÓN	CONTENIDO POR ML DE SOLUCIÓN	
Na Cl	Amp.20 ml/10%	1,7 mEq Na ⁺	1,7 mEq Cl ⁻
K Cl	Amp.10 ml/10%	1,3 mEq K ⁺	1,3 mEq Cl ⁻
K fosfato ac.	Amp.10 ml/15%	1,1 mEq K ⁺	1,1 mEq H ₂ PO ₄ ⁻
Ca gluconato	Amp.10 ml/10%	0,5 mEq Ca ⁺⁺	0,5 mEq Gluc ⁻
Mg sulfato	Amp.20 ml/20%	1,6 mEq Mg ⁺⁺	1,6 mEq SO ₄ ⁻

Vitaminas

Las vitaminas, junto con los oligoelementos o ETE, constituyen los micronutrientes.

Las vitaminas son factores enzimáticos que se administran para prevenir y corregir deficiencias. En el país existe el MVI-12 (MR), multivitamínico endovenoso que se presenta en dos frascos separados, para evitar interacciones, y que está elaborado según las recomendaciones dadas por la American Medical Association para N.P.T. Su estabilidad en solución se ve afectada por el pH, presencia de otras vitaminas, ETE, luz, tiempo de almacenamiento, temperatura. Esto es especialmente serio en el caso de las vitaminas hidrosolubles, que tienen riesgo de carencia aguda. La tiamina puede ser degradada por el bisulfito de sodio presente en las soluciones de AA cristalinos. Su hidrólisis ocurre rápidamente cuando la concentración de bisulfito de sodio es > 160 mg/l a pH 6 o superior. Por la importancia de la tiamina en el metabolismo de los carbohidratos y el peligro de deficiencia en terapia nutricional prolongada, alcoholismo y desnutrición, se deben proteger de la luz las mezclas nutricionales y, salvo que se refrigieren, debe adicionárseles el multivitamínico, máximo 48 horas antes de que se vaya a terminar la infusión. Estudios realizados en la Farmacia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile demostraron una pérdida de hasta 66% de tiamina, 76% de riboflavina y 80% de piridoxina a las 72 horas de preparada la mezcla, mantenida a t° ambiente. Si es necesario, se suele añadir vitaminas del complejo B, existentes en ampollas individuales.

La vitamina A es absorbida por las paredes del envase plástico y de los equipos de administración utilizados, debido a sus propiedades fisicoquímicas. Esta absorción se ve favorecida por el tiempo de almacenamiento, la temperatura y la exposición a la luz; la pérdida fluctúa entre 40% y 70%. El multivitamínico i.v. utilizado actualmente contiene una cantidad de vitamina A que podría compensar, en parte, esta pérdida.

La vitamina K se descompone en solución, por lo que no se incluye en los preparados i.v. En N.P.T. se recomienda utilizar una ampolla de vitamina K intramuscular, una vez a la semana.

Elementos traza esenciales o ETE

El comité de expertos de la O.M.S. reconoce 14 de estos elementos en la vida animal. Sólo diez de ellos son esenciales para el hombre: Fe, Zn, Cu, Cr, Se, I, F, Mn, Mo y Co (como cianocobalamina). Aún no se reconocen como esenciales Ni, Si, Sn y Va. Las necesidades precisas de ETE aún no han sido fijadas para todas y cada una de las situaciones clínicas. Por el momento existen inyectables de cinc, cobre, manganeso y cromo, para los cuales la American Medical Association precisa las siguientes recomendaciones:

Cromo	0,010 - 0,015 mg/día
Manganeso	0,150 - 0,800 mg/día
Cobre	0,500 - 1,500 mg/día
Cinc	2,500 - 4,000 mg/día

El cobre actúa en la absorción y utilización del hierro, en el transporte de electrones, en el metabolismo de las purinas y en el desarrollo del sistema nervioso. Es un componente esencial de varias metaloenzimas. La más importante es la ceruloplasmina (ferroxidasa I), una glicoproteína que contiene ocho átomos de cobre en su molécula y acapara el 95% del cobre presente en el plasma, interviene en la conversión de Fe^{+2} a Fe^{+3} . Esta etapa es necesaria, porque la transferrina sólo transporta Fe^{+3} . La transferrina, a su vez, se lo entrega a los precursores de los eritrocitos en la médula ósea. Por eso, en las deficiencias de Cu, la anemia hipocrómica no responde a la terapia normal con hierro.

El cinc es requerido para el crecimiento, porque es un componente esencial de más de 100 metaloenzimas, involucradas en el metabolismo

de los lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos. Su deficiencia se traduce en trastornos en la cicatrización de heridas, retraso en el crecimiento, equilibrio nitrogenado negativo, aumento de la susceptibilidad a la infección, alteración de la capacidad inmunitaria, trastornos mentales, diarrea, alteraciones en los sentidos del gusto y del olfato y, finalmente, acrodermatitis. Los niveles plasmáticos normales de cinc están entre 12,5 y 17,5 micromoles por litro. Bajo el valor mínimo, se considera que hay deficiencia. Se elimina por las heces, dependiendo del aporte, pero las pérdidas gastrointestinales y urinarias de cinc son independientes del aporte. En caso de estrés metabólico, las pérdidas urinarias se exacerban (recuérdese que el músculo esquelético es el de más alto contenido en cinc).

El cromo forma parte del llamado factor de tolerancia a la glucosa, (F.T.G.), que facilita la unión de la insulina a los receptores insulínicos de las células. La deficiencia de cromo se manifiesta por una intolerancia a la glucosa y neuropatía que cede tras su administración.

El manganeso forma parte de enzimas tan importantes como la piruvato carboxilasa, pero también es capaz de activar a gran cantidad de enzimas, lo que le resta especificidad en sus funciones. El magnesio puede reemplazar al Mn en algunas de sus funciones; se excreta preferentemente por la bilis.

Bibliografía recomendada

- CELAYA, S. (s.f.). *Nutrición artificial hospitalaria*, Zaragoza: Venus Industrias Gráficas.
- GREENE, H. L. y otros (1988). "Guidelines for the Use of Vitamins, Trace Elements, Calcium, Magnesium, and Phosphorus in Infants and Children Receiving Total Parenteral Nutrition" (Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition), *Am. J. Clin. Nutr.* 48.
- JIMÉNEZ TORRES, N. V. (1985). *Los oligoelementos en nutrición artificial*. Valencia: Luis Guijón Moreno.
- ORGANIZACIÓN DE LAS N. U. PARA LA AGRICULTURA Y LA ALIMENTACIÓN (1978). *Las grasas y aceites en la alimentación humana* (informe de una consulta de expertos). Roma.

Anexos

I. Abreviaturas de uso frecuente en la práctica clínica

Las fichas clínicas son la fuente más completa de información de la salud de un determinado paciente. Sin embargo, su variada estructura entre los diferentes centros asistenciales, el uso frecuente de abreviaturas, en alguno casos su enorme volumen y la presencia de textos casi ilegibles, dificultan el acceso a la información para su estudio. A continuación se señalan algunas de las abreviaturas encontradas en forma más frecuente en las fichas clínicas de los distintos centros asistenciales.

aa	: Aminoácido
AAS	: Acido acetil salicilico
AC	: Antes de las comidas
ACTH	: Adrenocorticotrofina hipofisiaria
AD	: Aurícula derecha
ADH	: Hormona antidiurética
Amp o AM	: Ampolla
AP	: Arteria pulmonar
AR	: Artritis reumatoidea
ATE	: Ateroesclerosis
AVE	: Accidente vascular encefálico
Bac	: Baciliforme
BAC	: Baño de asiento caliente
Bas	: Basófilo
BCG	: Buenas condiciones generales
BCG	: Vacuna antituberculosa
BCRD	: Bloqueo cardíaco rama derecha
BCRI	: Bloqueo cardíaco rama izquierda
BH	: Balance hídrico

Bloq. A.V.	: Bloqueo auriculoventricular
BN	: Bronconeumonía
BNF	: Bacilo no fermentado
BRD	: Bloqueo rama derecha
BRI	: Bloqueo rama izquierda
Ca	: Cáncer
CAF	: Cloramfenicol
CEG	: Compromiso estado general
CF	: Compromiso funcional
CHCM	: Concentración de hemoglobina corpuscular media
CIM	: Concentración inhibitoria mínima
CIM	: Centro de información de medicamentos
CID	: Coagulación vascular diseminada
CIV	: Comunicación interventricular
Cj	: Caja
comp	: Comprimido
CPK	: Creatininfosfokinasa
CPZ	: Clorpromazina
C.S.V	: Control de signos vitales
DC	: Después de las comidas
DC	: Débito cardíaco
DDD	: Dosis diaria definida
DDP	: Dosis diaria promedio
DHC	: Daño hepático crónico
DIU	: Dispositivo intrauterino
DM	: Diabetes mellitus
DPN	: Disnea paroxística nocturna
DZP	: Diazepam
EBOC	: Enfermedad bronquial obstructiva crónica
EBSA	: Endocarditis bacteriana subaguda
ECA	: Enzima convertidora de angiotensina
ECG	: Electrocardiograma
ECO	: Ecografía
EED	: Esófago-estómago-duodeno
EEG	: Electroencefalograma
EFP	: Electroforesis de proteínas
EIP	: Enfisema pulmonar intersticial
ELG	: Electrolitograma
ELMG	: Electromiograma
ELP	: Electrolitos plasmáticos
ELU	: Electrolitos urinarios

ev	Endovenoso
FA	Fibrilación auricular
FA	Fosfatasa alcalina
FA	Frasco ampolla
FBV	Falla biventricular
FII	Fosa ilíaca izquierda
FIO2	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Factor reumatoideo
FUR	Fecha última regla
GI	Gastrointestinal
GNC	Glomerulonefritis crónica
GR	Glóbulo rojo
GSA	Gases arteriales
GTM	Gentamicina
HA o HTA	Hipertensión
HB	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HCT	Hidroclorotiazida
HD	Hipocondrio derecho
HDA	Hemorragia digestiva alta
HI	Hipocondrio izquierdo
HIN	Isoniazida
HP	Hipertensión pulmonar
HTO	Hematocrito
HUGO	Hemograma-uremia-glicemia-orina
IAM	Infarto agudo al miocardio
IC	Interconsulta
IC	Índice cardíaco
IC	Infusión continua
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IF	Inmunofluorescencia
IG	Inmunoglobulina
II	Infusión intermitente
IM	Infarto al miocardio
IM	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
ITU	Infección del tracto urinario
IV	Intravenosa
IVI	Insuficiencia ventricular izquierda
juv	Juveniles
KTR	Kinesiterapia respiratoria

LAM	: Leucemia aguda mieloblástica
LCFA	: Limitación crónica al flujo aéreo
LCR	: Líquido cefalorraquídeo
LDH	: Lactodeshidrogenasa
LED	: Lupus eritematoso diseminado
LH	: Hormona luteinizante
Lin	: Linfocito
LLA	: Leucemia linfática aguda
LMC	: Línea media clavicular
LMC	: Leucemia mieloide crónica
LNH	: Linfoma no Hodgkin
LPMIU	: Laparotomía media infraumbilical
Mic	: Mielocito
Mon	: Monocito
NEO	: Neoplasia
NPT	: Nutrición parenteral total
NU	: Nitrógeno ureico
OPTN	: Ortopnea
os	: Osmolar, osmolalidad
PA	: Presión arterial
PACO ₂	: Presión arterial de oxígeno
PAP	: Presión arterial pulmonar
PB	: Presión barométrica
PCR	: Proteína C reactiva
pCO ₂	: Presión parcial de bióxido de carbono
PGs	: Prostaglandinas
pl	: Punción lumbar
pH	: Concentración de iones de hidrógeno
PMN	: Polimorfonucleares
PNC	: Penicilinas
pO ₂	: Presión parcial de oxígeno
PR	: Peso relativo
PRN	: <i>Pro re nata</i> (según se requiera)
QT	: Quimioterapia
RAM	: Reacción adversa al medicamento
RCP	: Reanimación cardiopulmonar
Reg	: Régimen
RFP	: Rifampicina
RHA	: Ruidos hidroaéreos
RIA	: Radioinmunoanálisis
RL	: Ringer lactato
RR en 2T	: Ritmo regular en dos tiempos
RT	: Radioterapia

Rx	: Radiografía
sc	: Subcutáneo
SCV	: Sistema cardiovascular
Sd	: Síndrome
SF	: Suero fisiológico
Seg	: Segmentados o neutrófilos
SNSS	: Sistema Nacional de Servicios de Salud
SG	: Suero glucosado
SGPT	: Alaninaminotransferasa
SGOT	: Aspartato aminotransferasa
sl	: Sublingual
SN	: Síndrome nefrótico
SNC	: Sistema nervioso central
SNG	: Sonda nasogástrica
SOS	: Administración de un medicamento por una vez en caso de urgencia
STH	: Hormona del crecimiento
t1/2	: Vida media
T3	: Liotironina
T4	: Tiroxina
Tab	: Tableta
TAC	: Tomografía axial computarizada
TBC	: Tuberculosis
TEP	: Tromboembolia pulmonar
TSH	: Tirotropina
Tto	: Tratamiento
UV	: Ultravioleta
VCM	: Volumen corpuscular medio
VD	: Ventrículo derecho
Vd	: Volumen de distribución
VHS	: Velocidad de sedimentación
VI	: Ventrículo izquierdo
VM	: Ventilación mecánica
VN	: Valor normal
Vo	: Vía oral
v/s	: Versus

II. Términos biomédicos de uso corriente en clínica

- Acinesia.** Dificultad para iniciar movimientos.
- Acatisia.** Síntoma extrapiramidal, caracterizado por el deseo subjetivo de estar en constante movimiento, seguido de la incapacidad para sentarse o estar quieto.
- Acolia.** Heces de color blanquecino.
- Acrofobia.** Temor a las alturas.
- Afasia.** Signo de lesión del S.N.C., consistente en dificultad para comprender la palabra escrita o hablada.
- Aftas.** Infección en la boca producida por *Cándida albicans*.
- Agrafia.** Pérdida de la capacidad de escribir.
- Agranulocitosis.** Desaparición de los polimorfonucleares de la circulación.
- Alexia.** Incapacidad adquirida para comprender palabras escritas.
- Ambliopía.** Visión borrosa.
- Amenorrea.** Ausencia de menstruación.
- Anafilaxia.** Reacción debida a la interacción de un antígeno con un anticuerpo, que causa efectos locales o generales.
- Angioplastia coronaria.** Procedimiento empleado para dilatar, mediante sondas balón, vasos coronarios estenosados.
- Angina.** Síndrome ocasionado por isquemia miocárdica, caracterizado por dolor o sensación de opresión precordial, desencadenado principalmente por el esfuerzo.
- Anisocitosis.** Desigualdad del tamaño de los glóbulos rojos.
- Anorexia.** Pérdida del apetito.
- Anosmia.** Pérdida del olfato.
- Anoxia.** Ausencia de oxígeno en los tejidos.
- Anuria.** No formación de orina en el riñón.
- Apnea.** Signo de cese de la respiración.
- Ascitis.** Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.
- Asistolia.** Ausencia total de actividad eléctrica en el E.C.G., perfusión, P.A. y pulso.
- Ataxia.** Movimientos inestables y torpes, debido a la pérdida del equilibrio.
- Atelectasia pulmonar.** Aplastamiento del pulmón por falta de aire en los alvéolos.
- Bacteremia.** Invasión del sistema circulatorio por bacterias.

- Bacteriófago.** Virus que parasita bacterias.
- Bacteruria.** Presencia de bacterias en la orina.
- Blenorrea.** Inflamación de órganos genitales debido a infección por gonococo.
- Bradycardia.** Frecuencia cardíaca inferior a la normal.
- Bradícniesia.** Rigidez, lentitud y escasez de movimientos.
- Bronquectasia.** Dilatación de los bronquios.
- Caquexia.** Depauperación extrema de los tejidos del cuerpo, que lleva a demacración importante.
- Cardioversión.** Restablecimiento del ritmo sinusal del corazón, mediante electrochoque, en caso de fibrilación o *flutter* auriculares.
- Cefalea.** Dolor de cabeza.
- Cepa.** Población bacteriana obtenida de un enfermo o portador.
- Cetonuria.** Presencia de cuerpos cetónicos en la orina, característico de la cetosis.
- Cetosis.** Presencia de cuerpos cetónicos en la sangre.
- Cianosis.** Coloración azulosa de la piel o mucosas debida a aumento en la cantidad de hemoglobina insaturada en la sangre.
- Climaterio.** Período de la vida que precede y sigue a la extinción de la función genital.
- Colecistitis.** Inflamación de la vesícula biliar.
- Colelitiasis.** Formación o presencia de cálculos biliares en la vesícula biliar.
- Colonización.** Desarrollo microbiano mínimo *in vivo*, que no produce sintomatología ni constituye infección.
- Coma.** Grado extremo de pérdida de la conciencia, con pérdida total de la capacidad de los actos. El paciente sólo presenta reflejos.
- Cor pulmonale.** Término que describe signos y síntomas debidos a insuficiencia cardíaca derecha, como resultado final de trastornos pulmonares graves.
- Diplopia.** Visión doble.
- Disartria.** Tartamudez.
- Discinecias.** Movimientos involuntarios no reiterativos que afectan a la musculatura distal proximal y axial.
- Disfagia.** Dificultad para deglutir.
- Dismenorrea.** Menstruación dolorosa.
- Disnea.** Sensación de gran esfuerzo respiratorio
- Distonia.** Aumento del tono muscular, movimientos involuntarios y contracturas anormales.
- Disuria.** Dificultad para orinar.
- Doppler.** Método incruento para medir la velocidad de la corriente sanguínea, basándose en los cambios de frecuencia de una señal ultrasónica reflejada por los glóbulos rojos circulantes, con respecto a una señal inicial.
- Ecocardiografía.** Técnica no invasiva de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades cardíacas.
- Enuresis.** Orinarse en la cama por la noche.

- Epistaxis.** Hemorragia nasal.
- Equimosis.** Derrame de sangre a través de los tejidos.
- Ergometría.** Medición de la actividad física en un ergómetro (bicicleta o cinta sin fin).
- Eritema.** Enrojecimiento de la piel producido por la dilatación de arteriolas y capilares.
- Espasticidad.** Aumento del tono muscular debido a lesión de la vía piramidal.
- Esplenomegalia.** Aumento del tamaño del bazo.
- Esteatorrea.** Exceso de grasa en las heces.
- Estomatitis.** Inflamación de la boca como síntoma de una enfermedad sistémica.
- Exantema.** Erupción cutánea.
- Exoftalmia.** Protusión del globo ocular de la órbita en grado mayor que lo normal.
- Extrasístole.** Alteración del latido cardíaco asociada a una cardiopatía orgánica.
- Fístula.** Comunicación anormal entre dos vísceras.
- Flutter auricular.** Arritmia cardíaca caracterizada por contracciones extremadamente rápidas, pero rítmicas y de amplitud uniforme, de las aurículas.
- Fotofobia.** Intolerancia visual anormal a la luz.
- Galactorrea.** Presencia de lactación en mujeres que no se encuentran en período de lactancia o en hombres.
- Ginecomastía.** Aumento de tamaño de la mama masculina.
- Gingivitis.** Inflamación de las encías.
- Glucosuria.** Presencia de glucosa en la orina.
- Hematemesis.** Vómito de sangre.
- Hematuria.** Presencia de sangre en la orina.
- Hemoglobinuria.** Presencia de hemoglobina en la orina.
- Hemoptisis.** Expulsión de sangre al toser.
- Hepatomegalia.** Aumento del tamaño del hígado.
- Hidrocefalia.** Aumento del volumen de LCR con respecto al volumen intracraneano total.
- Hipercalcemia.** Exceso de calcio en la sangre.
- Hipercalemia.** Exceso de potasio en la sangre.
- Hiperpirexia.** Aumento de la temperatura corporal por sobre los 40 grados Celsius.
- Hipertensión portal.** Aumento de la presión en el sistema venoso portal que drena al aparato gastrointestinal.
- Hipoacusia.** Disminución de la audición.
- Hipotermia.** Temperatura central inferior a 35 grados Celsius.
- Hirsutismo.** Crecimiento excesivo del vello, con distribución masculina en la mujer.
- Ictericia.** Coloración amarilla o amarillo-verdosa de la piel, escleras y tejidos, producida por la retención de pigmentos biliares (bilirrubina) en la sangre.

- Ideopático.** Enfermedad que existe por sí misma, sin causa identificada.
- Ileo paralítico.** Signo de parálisis del músculo liso de la pared intestinal, que deteriora el avance del contenido gástrico.
- Incontinencia.** Pérdida involuntaria de orina o heces.
- Isocoria.** Igualdad en el tamaño de las pupilas.
- Kernicterus.** Forma grave de ictericia en el recién nacido, provocada por la presencia de bilirrubina en la sustancia gris del cerebro y de la médula.
- Leucopenia.** Disminución en el número de leucocitos circulantes.
- Linfoma.** Término genérico que incluye diversas enfermedades proliferativas.
- Lipotimia.** Síncope, desmayo o desvanecimiento por una caída brusca de la presión arterial o por debilitamiento de la sístole cardíaca, que provoca anemia cerebral y pérdida del conocimiento.
- Litiasis.** Presencia de cálculos.
- Mácula.** Lesión de la piel consistente en una mancha roja de dimensiones variables y de color diferente de el de los tejidos circundantes.
- Marasmo.** Signo de inanición extrema en la niñez, debida a dieta insuficiente en alimentos calóricos.
- Melena.** Heces oscuras, alquitranadas y sueltas, debido a la presencia de sangre procedente de una hemorragia digestiva alta.
- Menarquia.** Presentación de los ciclos menstruales.
- Menopausia.** Última menstruación.
- Menorragia.** Duración o cantidad excesiva de la menstruación. También se denomina hipermenorrea.
- Metrorragia.** Hemorragia no menstrual o intermenstrual.
- Mialgia.** Dolor muscular.
- Migraña.** Cefalea pulsátil.
- Miositis.** Inflamación del tejido muscular.
- Natriuresis.** Cantidad de sodio eliminado por la orina.
- Neumotórax.** Presencia de aire en la cavidad pleural.
- Nistagmo.** Oscilación incontrolada del globo ocular en dirección lateral o en forma rotatoria.
- Nicturia.** Interrupción del sueño debido a necesidad de orinar.
- Oliguria.** Disminución de la diuresis (< 600 ml).
- Ortopnea.** Dificultad respiratoria que aparece al estar acostado en la cama y que mejora al dormir sentado.
- Pápula.** Lesión sólida de la piel.
- Paresia.** Debilidad de un músculo o grupo de músculos que realizan un determinado movimiento.
- Parestesia.** Sensación subjetiva de hormigueo, entumecimiento o quemazón.
- Patognomónico.** Signo o síntoma que caracteriza a una enfermedad, pero que por sí solo no basta para formular un diagnóstico.
- Petequias.** Pequeñas manchas de color rojo violáceo, características de una variedad de hemorragia cutánea.

- Pirosis.** Dolor retrosternal con sensación de quemazón.
- Poliakiuria.** Orinar con mucha frecuencia y en pequeñas cantidades.
- Policitemia.** Aumento de la viscosidad de la sangre debido a un hematocrito elevado y que puede provocar estasis de la sangre en el interior de los vasos, congestión pulmonar, cardiomegalia y trombosis vascular.
- Polidipsia.** Sensación extrema de sed que lleva a beber en exceso.
- Poliuria.** Volumen diario de orina > 2.500 ml.
- Proteinuria.** Eliminación de proteínas por la orina.
- Prurito.** Sensación de picazón.
- Ptosia.** Caída de órganos.
- Púrpura.** Erupción hemorrágica que puede afectar a la piel o las mucosas, debido a extravasación de sangre desde los capilares a los tejidos adyacentes.
- Pústula.** Lesión superficial de la piel con contenido purulento.
- Quiluria.** Presencia de linfa en la orina.
- Radlofármaco.** Compuesto radiactivo utilizado para diagnóstico o tratamiento de patologías.
- Reticulocito.** Forma inmadura del glóbulo rojo.
- Septicemia.** Bacteremia asociada a manifestaciones clínicas de infección.
- Sibilancias.** Signo de estrechamiento de las vías aéreas.
- Síncope.** Desmayo.
- Síndrome.** Conjunto de síntomas y signos que se producen al mismo tiempo en un cierto número de enfermedades.
- Taquicardia.** Aumento de la frecuencia cardíaca por sobre 70 u 80 latidos por minuto.
- Telangectasia.** Dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, común en algunas enfermedades sistémicas.
- Telarquia.** Comienzo del desarrollo de las mamas en la pubertad.
- Tenesmo.** Síntoma que consiste en un esfuerzo para intentar vaciar el intestino distal sin que se produzca defecación, o para vaciar vejiga sin que se orine.
- Tetania.** Estado de hiperexcitabilidad neuromuscular dependiente de trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo.
- Tinnitus.** Campanilleo, silbido o zumbido de los oídos.
- Trombocitopenia.** Disminución del número de plaquetas circulantes.
- Urticaria.** Anafilaxia de la piel, caracterizada por ronchas locales y eritemas, debido a alergia a medicamentos, picaduras, etcétera.
- Vértigo.** Marco.
- Xantopsia.** Visión amarilla de los objetos.
- Zoofilia.** Excitación sexual producida por el acto o la fantasía de emprender una actividad sexual con animales como medio preferido o exclusivo.

III. Valores de referencia para la monitorización terapéutica de medicamentos

MEDICAMENTO	RANGO TERAPÉUTICO	NIVELES TÓXICOS
<i>Antibióticos</i>		
Amikacina (1)	15 - 25 mcg/ml	Máx. > 35 mcg/ml Mín. > 5-8 mcg/ml
Gentamicina (1,4)	4 - 10 mcg/ml	Máx. > 12 mcg/ml Mín. > 2 mcg/ml
Tobramicina (1)	5 - 10 mcg/ml	Máx. > 12 mcg/ml Mín. > 2 mcg/ml
Cloramfenicol (1)	10 - 10 mcg/ml	> 25 mcg/ml
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina (1,2)	5 - 12 mcg/ml 4 - 10 mcg/ml	> 12 mcg/ml > 9 mcg/ml
Etosuximida (1,2)	40 -100 mcg/ml	> 100 mcg/ml
Fenobarbital (1,2,3)	10 - 30 mcg/ml 10 - 25 mcg/ml	> 30 mcg/ml > 40 mcg/ml
Fenitofna (1,2,3)	10 - 20 mcg/ml	> 20 mcg/ml
Primidona (1,2)	5 - 12 mcg/ml 5 - 10 mcg/ml	> 15 mcg/ml > 10 mcg/ml
Acido valproico (1)	50 -100 mcg/ml	> 100 mcg/ml

MEDICAMENTO	RANGO TERAPÉUTICO	NIVELES TÓXICOS
<i>Analgésicos no opiáceos y opiáceos</i>		
Morfina* (3)	30 - 130 mcg/ml	
Acetaminofeno (1,2,3)	10 - 20 mcg/ml	> 250 mcg/ml > 300 mcg/ml
Salicilato (1,3)	100 - 250 mcg/ml	> 300 mcg/ml
<i>Broncodilatadores</i>		
Teofilina (1,2,3) (aminofilina)	10 - 20 mcg/ml	> 20 mcg/ml
<i>Medicamentos cardiovasculares</i>		
Digitoxina (1,2)	15 - 25 ng/ml 10 ng/ml	> 25 ng/ml
Digoxina (1,3)	0,8 - 2,0 ng/ml > 0,8 ng/ml	> 2,4 ng/ml > 1,6 ng/ml
Lidocafina (1,3)	1,5 - 5,0 mcg/ml 1,0 - 5,0 mcg/ml	> 5 mcg/ml 6 mcg/ml
Procainamida (1,3)	4 - 10 mcg/ml 4 - 8 mcg/ml	> 16 mcg/ml
Propranolol* (1,2,3)	50 - 100 ng/ml 20 ng/ml	
Quinidina (1,3)	2 - 5 mcg/ml 2 - 6 mcg/ml	> 10 mcg/ml
Amiodarona* (2)	0,5 - 2,5 mcg/ml	> 2,5 mcg/ml
Hidralazina* (3)	0,5 - 1,5 mcg/ml	

MEDICAMENTO	RANGO TERAPÉUTICO	NIVELES TÓXICOS
<i>Psicofármacos</i>		
Amitriptilina* (1,2)	120 -150 ng/ml 60 -220 ng/ml	> 500 ng/ml >1.000 ng/ml
Imipramina* (1,2,3)	75 -200 ng/ml 150 -300 ng/ml 100 -300 ng/ml	> 500 ng/ml >1.000 ng/ml
Litio (1,2,3)	0,8 - 1,2 mEq/lt 0,6 - 1,2 mEq/lt	> 2 mEq/lt
Clorpromazina* (2,3)	30 -350 ng/ml	> 750-1.000 ng/ml
Haloperidol* (3)	3 - 10 ng/ml	
<i>Benzodiazepinas</i>		
Diazepam (3)	0,1 -0,25 mcg/ml	
Clordiazepóxido (3)	0,5 - 5,0 mcg/ml	
<i>Hipoglicemiantes orales*</i>		
Clorpropamida* (3)	75 -250 mcg/ml	
Tolbutamida* (3)	80 -240 mcg/ml	
<i>Antagonistas H2</i>		
Cimetidina* (3)	0,5 - 1,0 mcg/ml	
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	1 - 3 mcg/ml	

* Habitualmente no se monitorizan las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Bibliografía

- EVANS, E.W., J.J. SHENTAG y W.J. JUSKO (1980). *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. San Francisco, Cal.: Applied Therapeutics.
- GOODMAN, A. y otros (1985). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed. N. York: MacMillan.
- KALANT, H. y W. ROSCHLAU (1989). *Principles of Medical Pharmacology*, 5 ed. Toronto: Be. Decker.
- RAKEL, R. (1986). *Conn's Current Therapy*. Filadelfia: W. Saunders.

IV. Valores normales de exámenes de laboratorio

EXAMEN	VALOR	UNIDADES
Sangre		
1. Bilirrubina		
Directa	0,1 - 0,4	mg/100 ml
Total	0,2 - 0,9	mg/100 ml
2. Proteínas		
Totales	6 - 8	g/100 ml
Albúmina	3,5 - 5,5	g/100 ml
Globulinas	1,5 - 3,0	g/100 ml
3. Enzimas		
Transaminasa glutámica oxaloacética (SGOT)	5 - 40	U/ml
Transaminasa glutámico pirúvica (SGPT)	5 - 35	U/ml
Fosfatasa alcalina (medida a 25 °C)	50 - 190 (hombres) 40 - 190 (mujeres)	U/lt U/lt
Gama glutamil transpeptidasa (GGT) (medida a 25 °C)	6 - 28 (hombres) 4 - 18 (mujeres)	U/lt U/lt
Deshidrogenasa láctica (LDH)	80 - 240	U/lt

EXAMEN	VALOR	UNIDADES
Sangre		
Creatinfosfokinasa (CPK)	0 - 12	U sigma/ml
4. Lipidos		
Totales	450 - 1.000	mg/100 ml
Fosfolípidos	60 - 350	mg/100 ml
Triglicéridos:		
1 - 19 años	10 - 140	mg/100 ml
20 - 29 años	10 - 140	mg/100 ml
30 - 39 años	10 - 150	mg/100 ml
40 - 49 años	10 - 160	mg/100 ml
50 - 59 años	10 - 190	mg/100 ml
Colesterol total:		
1 - 19 años	120 - 230	mg/100 ml
20 - 29 años	120 - 240	mg/100 ml
30 - 39 años	140 - 270	mg/100 ml
40 - 49 años	150 - 310	mg/100 ml
50 - 59 años	160 - 330	mg/100 ml
5. Tiempo de protrombina		
Igual que el control	11 - 16	seg
6. Contenido de protrombina		
Calculado a partir del tiempo de protrombina	100	%
7. Bromosulfaleina		
Retención de 5% en suero, 45 minutos después de una inyección i.v. de 5 mg/kg de peso corporal.		

EXAMEN	VALOR	UNIDADES
Sangre		
8. <i>Examen de pH y gases</i>		
pH arterial	7,35 - 7,45	
Osmolalidad	280 - 295	mosmol/lt
CO ₂	24 - 30	mEq/lt
pCO ₂ arterial	35 - 45	mm Hg
Oxígeno:		
Capacidad (varía con la Hb)	16 - 24	vols. %
Contenido arterial	15 - 23	vols. %
Contenido venoso	10 - 16	vols. %
Saturación arterial	96 - 100	% de la capacidad
Saturación venosa	60 - 85	% de la capacidad
pO ₂ arterial (depende de la edad)	75 - 100	mm Hg
9. <i>Hierro</i>		
Hombres	80 - 160	mcg/100 ml
Mujeres	50 - 150	mcg/100 ml
Capacidad de transporte	250 - 410	mcg/100 ml
Saturación	25 - 35	%
10. <i>Hemograma</i>		
Eritrocitos:		
Hombres	5,4 +/- 0,8	millones/mm ³
Mujeres	4,8 +/- 0,6	millones/mm ³
Leucocitos:		
Adultos	5 - 10	miles/mm ³
Niños (hasta 5 años)	6 - 15	miles/mm ³

EXAMEN	VALOR	UNIDADES
Sangre		
Hemoglobina:		
Hombres	16 +/- 2,0	g/100 ml
Mujeres	14 +/- 2,0	g/100 ml
Reticulocitos	0,5 - 1,5	% de los eritrocitos
Hematocrito:		
Hombres	45	%
Mujeres	41	%
Plaquetas (Rees-Ecker)	140 - 340	miles/mm ³
Velocidad de sedimentación:		
Hombres	0 - 10	mm/hr
Mujeres	0 - 15	mm/hr
11. Electrolitos		
Sodio	136 - 145	mEq/lt
Potasio	3,5 - 5,0	mEq/lt
Cloro	100 - 106	mEq/lt
Calcio	8,5 - 10,5	mEq/lt
Cobre	100 - 200	mcg/100 ml
Fósforo	3,0 - 4,5	mg/100 ml
Magnesio	1,5 - 2,5	mEq/lt
12. Acido úrico		
Hombres	< 8,50	mg/100 ml
Mujeres	3,0 - 7,54	mg/100 ml

EXAMEN	VALOR	UNIDADES
Sangre		
13. Creatinina		
Adultos	0,7 - 1,54	mg/100 ml
Recién nacidos	< 0,6	mg/100 ml
14. Nitrógeno ureico	10 - 20	mg/100 ml
15. Clearance de creatinina	90 - 130	ml/min
16. Glucosa	80 - 120	mg /100 ml

Orina

1. Densidad específica	1,003 - 1,030	
2. pH	4,6 - 8,0	
3. Osmolalidad	500 - 1.200	mosmol/lt
4. Volumen	600 - 2.500	ml/24 hrs
5. Proteínas (cualitativo)	0	g/24 hrs
6. Glucosa (cualitativo)	0	g/24 hrs
7. Cuerpos cetónicos (cualitat.)	0	
8. Calcio (depende de la dieta)	150	mcg/24 hrs
9. Fósforo (depende de dieta)	1	g/24 hrs
10. Hemoglobina	0	
11. Mioglobina	0	

NOTA: Es importante considerar que los valores normales de los exámenes de laboratorio pueden tener variaciones, dependiendo del laboratorio donde se realizan.

Bibliografía

- IOVINE, E. y A. SELVA (1985). *El laboratorio en la clinica*, 3 ed. México: Editorial Médica Panamericana.
- WALLACH, J. (1992). *Interpretation of Diagnostic Tests*, 5 ed. Bstotn: Little, Brown.

SE TERMINÓ DE IMPRIMIR EN JULIO DE 1993
EN EL TALLER GRÁFICO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ADMINISTRATIVAS
DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE,
DIAGONAL PARAGUAY 257,
SANTIAGO DE CHILE