



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Farmacocinética poblacional en el manejo empírico de infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia

Daniel Sebastián Parra González

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá D.C., Colombia
2020

Farmacocinética poblacional en el manejo empírico de infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia

Daniel Sebastián Parra González

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Ciencias: Farmacología

Director(a):

Dr. Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Dr. Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Resistencia antimicrobiana

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2020

(Dedicatoria o un lema)

Su uso es opcional y cada autor podrá determinar la distribución del texto en la página, se sugiere esta presentación. En ella el autor dedica su trabajo en forma especial a personas y/o entidades.

Por ejemplo:

A mis padres

o

La preocupación por el hombre y su destino siempre debe ser el interés primordial de todo esfuerzo técnico. Nunca olvides esto entre tus diagramas y ecuaciones.

Albert Einstein

Agradecimientos

Esta sección es opcional, en ella el autor agradece a las personas o instituciones que colaboraron en la realización de la tesis o trabajo de investigación. Si se incluye esta sección, deben aparecer los nombres completos, los cargos y su aporte al documento.

Resumen

El resumen es una presentación abreviada y precisa (la NTC 1486 de 2008 recomienda revisar la norma ISO 214 de 1976). Se debe usar una extensión máxima de 12 renglones. Se recomienda que este resumen sea analítico, es decir, que sea completo, con información cuantitativa y cualitativa, generalmente incluyendo los siguientes aspectos: objetivos, diseño, lugar y circunstancias, pacientes (u objetivo del estudio), intervención, mediciones y principales resultados, y conclusiones. Al final del resumen se deben usar palabras claves tomadas del texto (mínimo 3 y máximo 7 palabras), las cuales permiten la recuperación de la información.

Palabras clave: (máximo 10 palabras, preferiblemente seleccionadas de las listas internacionales que permitan el indizado cruzado).

A continuación se presentan algunos ejemplos de tesauros que se pueden consultar para asignar las palabras clave, según el área temática:

Artes: AAT: Art y Architecture Thesaurus.

Ciencias agropecuarias: 1) Agrovoc: Multilingual Agricultural Thesaurus - F.A.O. y 2) GE-MET: General Multilingual Environmental Thesaurus.

Ciencias sociales y humanas: 1) Tesauro de la UNESCO y 2) Population Multilingual Thesaurus.

Ciencia y tecnología: 1) Astronomy Thesaurus Index. 2) Life Sciences Thesaurus, 3) Subject Vocabulary, Chemical Abstracts Service y 4) InterWATER: Tesauro de IRC - Centro Internacional de Agua Potable y Saneamiento.

Tecnologías y ciencias médicas: 1) MeSH: Medical Subject Headings (National Library of Medicine's USA) y 2) DECS: Descriptores en ciencias de la Salud (Biblioteca Regional de Medicina BIREME-OPS).

Multidisciplinarias: 1) LEMB - Listas de Encabezamientos de Materia y 2) LCSH- Library of Congress Subject Headings.

También se pueden encontrar listas de temas y palabras claves, consultando las distintas bases de datos disponibles a través del Portal del Sistema Nacional de Bibliotecas¹, en la sección Recursos bibliográficos.ºpción "Bases de datos".

Abstract

¹ver: www.sinab.unal.edu.co

Es el mismo resumen pero traducido al inglés. Se debe usar una extensión máxima de 12 renglones. Al final del Abstract se deben traducir las anteriores palabras claves tomadas del texto (mínimo 3 y máximo 7 palabras), llamadas keywords. Es posible incluir el resumen en otro idioma diferente al español o al inglés, si se considera como importante dentro del tema tratado en la investigación, por ejemplo: un trabajo dedicado a problemas lingüísticos del mandarín seguramente estaría mejor con un resumen en mandarín.

Keywords: palabras clave en inglés(máximo 10 palabras, preferiblemente seleccionadas de las listas internacionales que permitan el indizado cruzado)

Lista de Figuras

3-1. Tipos y partes del fruto de palma de aceite [1, 2].	6
--	---

Lista de Tablas

3-1. Participación de las energías renovables en el suministro total de energía primaria [3].	7
--	---

1. Introducción

La presencia de periodos de neutropenia prolongados es frecuente en pacientes que están recibiendo tratamiento quimioterapéutico para el cáncer. La presencia de estos episodios de neutropenia, dejan al paciente con un riesgo importante de presentar infecciones severas, que pueden tener en morbilidad o mortalidad en estos pacientes. Cuando se presenta fiebre durante estos periodos de neutropenia, se debe pensar como un síntoma infección a menos que se pueda demostrar lo contrario.

Al presentarse una infección se deben realizar procedimientos diagnósticos tendientes a la identificación del patógeno causante, así como una evaluación física completa que permita identificar algún foco de infección. Esto en conjunto con la administración de una terapia antimicrobiana que tenga la mayor efectividad posible dentro de un tiempo prudente. La efectividad de la terapia se puede estimar mediante cálculos a partir de la farmacocinética y farmacodinamia del antimicrobiano. Se puede establecer la probabilidad de alcanzar un objetivo PK-PD y establecer lineamientos de dosis incorporando factores del microorganismo como la CMI.

La variabilidad en la respuesta a un tratamiento depende de varios factores, pero posiblemente uno de los que más interfiere - en estos pacientes – corresponde a los cambios fisiopatológicos a los que se ven sometidos estos pacientes. Los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con NF pueden ser alterados por una amplia variedad de condiciones y esta alteración puede ser la causa de una menor efectividad en los tratamientos. Pese a la magnitud del problema, no se conoce de manera integral el comportamiento de muchos antimicrobianos en personas con NF posquimioterapia. Los enfoques que implican la integración de modelos de enfermedad, con parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos han ganado amplia aceptación en tiempos recientes, ya que estos pueden optimizar la respuesta terapéutica.

Un objetivo de este proyecto de investigación es determinar los parámetros farmacocinéticos de cefepime, piperacilina y vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Lo anterior, tiene como fin optimizar la terapia que se les brinda a estos pacientes. El presente estudio se trataría de un análisis post-hoc de los datos obtenidos como parte de una investigación en esta población atendida en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Los parámetros PK serán obtenidos mediante la construcción de un modelo basado en farmacocinética poblacional, con esto se podrá conocer el valor medio y variabilidad de los parámetros. El comportamiento de los mismos frente a factores fisiopatológicos relevantes del paciente; la proporción de variabilidad observada debida a diferencias entre individuos; entre otros.

Los resultados provenientes de este estudio podrían ser aplicados en clínica con el fin de conocer la dosis en pacientes individuales. Entre las limitaciones se reconoce que este proyecto no contempla la realización de una validación externa, sin embargo, se realizarán procedimientos de evaluación interna de referencia en la literatura.

El estudio sentará un precedente para la futura realización de estudios de farmacocinética poblacional en pacientes colombianos. Este enfoque de análisis es más eficiente en el modelamiento de datos farmacocinéticos, pues permite obtener información que normalmente es ignorada. Lo anterior con integración entre covariables propias del individuo y la disposición de los fármacos en el organismo. Este tipo de modelos podrían ser usados en la práctica clínica, en virtud de que se han desarrollado metodologías que permiten integrarlos con monitorización de fármacos. Al obtener un punto de concentración en el tiempo en un paciente, se pueden estimar los parámetros farmacocinéticos del individuo mediante análisis bayesiano y relacionarlos con la probabilidad de un resultado favorable o desfavorable.

2. Capítulo 1

Los capítulos son las principales divisiones del documento. En estos, se desarrolla el tema del documento. Cada capítulo debe corresponder a uno de los temas o aspectos tratados en el documento y por tanto debe llevar un título que indique el contenido del capítulo.

Los títulos de los capítulos deben ser concertados entre el alumno y el director de la tesis o trabajo de investigación, teniendo en cuenta los lineamientos que cada unidad académica brinda. Así por ejemplo, en algunas facultades se especifica que cada capítulo debe corresponder a un artículo científico, de tal manera que se pueda publicar posteriormente en una revista.

2.1. Subtítulos nivel 2

Toda división o capítulo, a su vez, puede subdividirse en otros niveles y sólo se enumera hasta el tercer nivel. Los títulos de segundo nivel se escriben con minúscula al margen izquierdo y sin punto final, están separados del texto o contenido por un interlineado posterior de 10 puntos y anterior de 20 puntos (tal y como se presenta en la plantilla).

2.1.1. Subtítulos nivel 3

De la cuarta subdivisión en adelante, cada nueva división o ítem puede ser señalada con viñetas, conservando el mismo estilo de ésta, a lo largo de todo el documento.

Las subdivisiones, las viñetas y sus textos acompañantes deben presentarse sin sangría y justificados.

- En caso que sea necesario utilizar viñetas, use este formato (viñetas cuadradas).

3. Capítulo 2

Existen varias normas para la citación bibliográfica. Algunas áreas del conocimiento prefieren normas específicas para citar las referencias bibliográficas en el texto y escribir la lista de bibliografía al final de los documentos. Esta plantilla brinda la libertad para que el autor de la tesis o trabajo de investigación utilice la norma bibliográfica común para su disciplina. Sin embargo, se solicita que la norma seleccionada se utilice con rigurosidad, sin olvidar referenciar "todos" los elementos tomados de otras fuentes (referencias bibliográficas, patentes consultadas, software empleado en el manuscrito, en el tratamiento a los datos y resultados del trabajo, consultas a personas (expertos o público general), entre otros).

3.1. Ejemplos de citaciones bibliográficas

Existen algunos ejemplos para la citación bibliográfica, por ejemplo, Microsoft Word (versiones posteriores al 2006), en el menú de referencias, se cuenta con la opción de insertar citas bibliográficas utilizando la norma APA (American Psychological Association) u otras normas y con la ayuda para construir automáticamente la lista al final del documento. De la misma manera, existen administradores bibliográficos compatibles con Microsoft Word como Zotero, End Note y el Reference Manager, disponibles a través del Sistema Nacional de Bibliotecas (SINAB) de la Universidad Nacional de Colombia¹ sección Recursos bibliográficos. opción "Herramientas Bibliográficas. A continuación se muestra un ejemplo de una de las formas más usadas para las citaciones bibliográficas.

Citación individual:[4].

Citación simultánea de varios autores: [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Por lo general, las referencias bibliográficas correspondientes a los anteriores números, se listan al final del documento en orden de aparición o en orden alfabético. Otras normas de citación incluyen el apellido del autor y el año de la referencia, por ejemplo: 1) "...énfasis en elementos ligados al ámbito ingenieril que se enfocan en el manejo de datos e información estructurada y que según Kostoff (1997) ha atraído la atención de investigadores dado el advenimiento de TIC...", 2) "...Dicha afirmación coincide con los planteamientos de Snarch (1998), citado por Castellanos (2007), quien comenta que el manejo...z 3) "...el futuro del sistema para argumentar los procesos de toma de decisiones y el desarrollo de ideas innovadoras (Nosella *et al.*, 2008)..."

¹Ver: www.sinab.unal.edu.co

3.2. Ejemplos de presentación y citación de figuras

Las ilustraciones forman parte del contenido de los capítulos. Se deben colocar en la misma página en que se mencionan o en la siguiente (deben siempre mencionarse en el texto).

Las llamadas para explicar algún aspecto de la información deben hacerse con nota al pie y su nota correspondiente². La fuente documental se debe escribir al final de la ilustración o figura con los elementos de la referencia (de acuerdo con las normas seleccionadas) y no como pie de página. Un ejemplo para la presentación y citación de figuras, se presenta a continuación (citación directa):

Por medio de las propiedades del fruto, según el espesor del endocarpio, se hace una clasificación de la palma de aceite en tres tipos: Dura, Tenera y Pisifera, que se ilustran en la Figura 3-1.

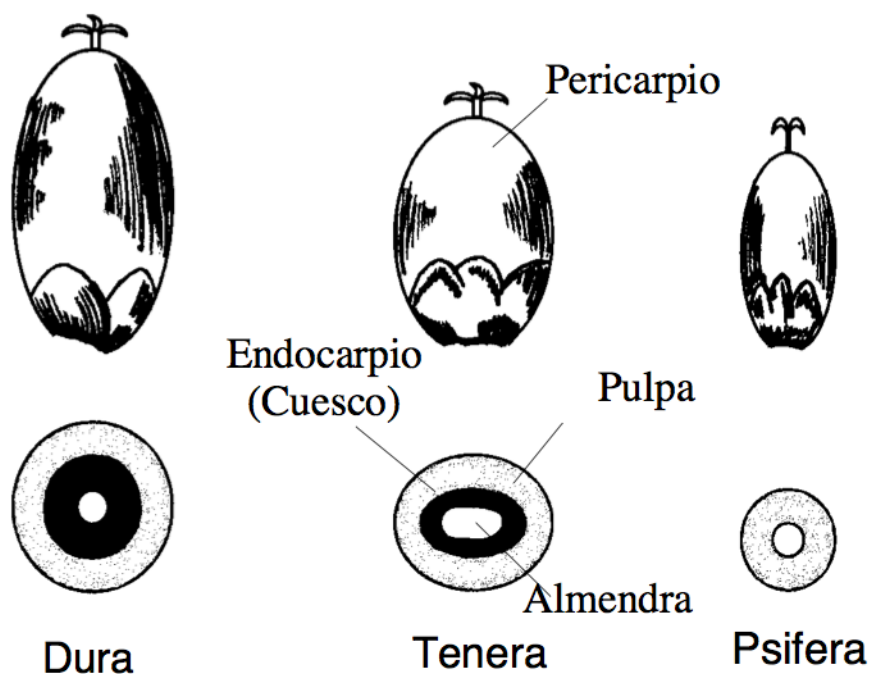


Figura 3-1.: Tipos y partes del fruto de palma de aceite [1, 2].

²Las notas van como "notas al pie". Se utilizan para explicar, comentar o hacer referencia al texto de un documento, así como para introducir comentarios detallados y en ocasiones para citar fuentes de información (aunque para esta opción es mejor seguir en detalle las normas de citación bibliográfica seleccionadas).

3.3. Ejemplo de presentación y citación de tablas y cuadros

Para la edición de tablas, cada columna debe llevar su título; la primera palabra se debe escribir con mayúscula inicial y preferiblemente sin abreviaturas. En las tablas y cuadros, los títulos y datos se deben ubicar entre líneas horizontales y verticales cerradas (como se realiza en esta plantilla).

La numeración de las tablas se realiza de la misma manera que las figuras o ilustraciones, a lo largo de todo el texto. Deben llevar un título breve, que concreta el contenido de la tabla; éste se debe escribir en la parte superior de la misma. Para la presentación de cuadros, se deben seguir las indicaciones dadas para las tablas.

Un ejemplo para la presentación y citación de tablas (citación indirecta), se presenta a continuación:

De esta participación aproximadamente el 60 % proviene de biomasa (Tabla 3-1).

Tabla 3-1.: Participación de las energías renovables en el suministro total de energía primaria [3].

Region	Participación en el suministro de energía primaria / % (Mtoe) ¹	
	Energías renovables	Participación de la biomasa
Latinoamérica	28,9 (140)	62,4 (87,4)
Colombia	27,7 (7,6)	54,4 (4,1)
Alemania	3,8 (13,2)	65,8 (8,7)
Mundial	13,1 (1404,0)	79,4 (1114,8)

¹ 1 kg oe=10000 kcal=41,868 MJ

NOTA: en el caso en que el contenido de la tabla o cuadro sea muy extenso, se puede cambiar el tamaño de la letra, siempre y cuando ésta sea visible por el lector.

3.3.1. Consideraciones adicionales para el manejo de figuras y tablas

Cuando una tabla, cuadro o figura ocupa más de una página, se debe repetir su identificación numérica, seguida por la palabra continuación.

Adicionalmente los encabezados de las columnas se deben repetir en todas las páginas después de la primera.

Los anteriores lineamientos se contemplan en la presente plantilla.

- Presentación y citación de ecuaciones.

3 Capítulo 2

La citación de ecuaciones, en caso que se presenten, debe hacerse como lo sugiere esta plantilla. Todas las ecuaciones deben estar numeradas y citadas dentro del texto.

Para el manejo de cifras se debe seleccionar la norma según el área de conocimiento de la tesis o trabajo de investigación.

4. Capítulo 3

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

5. Capítulo ...

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Conclusiones

Las conclusiones constituyen un capítulo independiente y presentan, en forma lógica, los resultados de la tesis o trabajo de investigación. Las conclusiones deben ser la respuesta a los objetivos o propósitos planteados. Se deben titular con la palabra conclusiones en el mismo formato de los títulos de los capítulos anteriores (Títulos primer nivel), precedida por el numeral correspondiente (según la presente plantilla).

6.2. Recomendaciones

Se presentan como una serie de aspectos que se podrían realizar en un futuro para emprender investigaciones similares o fortalecer la investigación realizada. Deben contemplar las perspectivas de la investigación, las cuales son sugerencias, proyecciones o alternativas que se presentan para modificar, cambiar o incidir sobre una situación específica o una problemática encontrada. Pueden presentarse como un texto con características argumentativas, resultado de una reflexión acerca de la tesis o trabajo de investigación.

A. Anexo: Nombrar el anexo A de acuerdo con su contenido

Los Anexos son documentos o elementos que complementan el cuerpo de la tesis o trabajo de investigación y que se relacionan, directa o indirectamente, con la investigación, tales como acetatos, cd, normas, etc.

B. Anexo: Nombrar el anexo B de acuerdo con su contenido

A final del documento es opcional incluir índices o glosarios. Éstos son listas detalladas y especializadas de los términos, nombres, autores, temas, etc., que aparecen en el mismo. Sirven para facilitar su localización en el texto. Los índices pueden ser alfabéticos, cronológicos, numéricos, analíticos, entre otros. Luego de cada palabra, término, etc., se pone coma y el número de la página donde aparece esta información.

C. Anexo: Nombrar el anexo C de acuerdo con su contenido

MANEJO DE LA BIBLIOGRAFÍA: la bibliografía es la relación de las fuentes documentales consultadas por el investigador para sustentar sus trabajos. Su inclusión es obligatoria en todo trabajo de investigación. Cada referencia bibliográfica se inicia contra el margen izquierdo.

La NTC 5613 establece los requisitos para la presentación de referencias bibliográficas citas y notas de pie de página. Sin embargo, se tiene la libertad de usar cualquier norma bibliográfica de acuerdo con lo acostumbrado por cada disciplina del conocimiento. En esta medida es necesario que la norma seleccionada se aplique con rigurosidad.

Es necesario tener en cuenta que la norma ISO 690:1987 (en España, UNE 50-104-94) es el marco internacional que da las pautas mínimas para las citas bibliográficas de documentos impresos y publicados. A continuación se lista algunas instituciones que brindan parámetros para el manejo de las referencias bibliográficas:

Institución	Disciplina de aplicación
Modern Language Association (MLA)	Literatura, artes y humanidades
American Psychological Association (APA)	Ambito de la salud (psicología, medicina) y en general en todas las ciencias sociales
Universidad de Chicago/Turabian	Periodismo, historia y humanidades.
AMA (Asociación Médica de los Estados Unidos)	Ambito de la salud (psicología, medicina)
Vancouver	Todas las disciplinas
Council of Science Editors (CSE)	En la actualidad abarca diversas ciencias
National Library of Medicine (NLM) (Biblioteca Nacional de Medicina)	En el ámbito médico y, por extensión, en ciencias.
Harvard System of Referencing Guide	Todas las disciplinas
JabRef y KBibTeX	Todas las disciplinas

Para incluir las referencias dentro del texto y realizar lista de la bibliografía en la respectiva sección, puede utilizar las herramientas que Latex suministra o, revisar el instructivo desarrollado por el Sistema de Bibliotecas de la Universidad Nacional de Colombia¹, disponible en la sección "Servicios", opción "Trámites enlace .Entrega de tesis".

¹Ver: www.sinab.unal.edu.co

Bibliografía

- [1] G. Franke. *Nutzpflanzen der Tropen und Subtropen*. UTB, Stuttgart, 1994.
- [2] C.W.S. Hartley. *The Oil Palm*. Longman, London, 1977.
- [3] IEA International Energy Agency. Renewables in global energy supply, 2007.
- [4] M.J.J. Antal. Biomass pyrolysis: A review of the literature part 1 - carbohydrate pyrolysis. In *Advances in Solar Energy Vol. 1 American Solar Energy Society*, pages 61–111, 1982.
- [5] F. Thurner and U. Mann. Kinetic investigation of wood pyrolysis. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 20: 482–488, 1981.
- [6] S.L. Rincón. Herstellung von aktivkohle aus biogenen reststoffen zum einsatz in der rauchgasreinigung. Technical report, Institut für Thermische Energietechnik, Universität Kassel, 1999.
- [7] W. Wiest. *Zur Pyrolyse von Biomasse im Drehrohrreaktor*. Tesis de doctorado, Universität Gesamthochschule Kassel, Kassel, 1998.
- [8] S.J. Gregg and K.S.W. Sing. *Adsorption, Surface Area and Porosity*. Academic Press, London, 1982.
- [9] H. Marsh, Heintz E.A., and F. Rodriguez-Reinoso, editors. *Introduction to Carbon Technologies*. Universidad de Alicante, Alicante, 1997.
- [10] Adriana Gómez. Investigación del proceso de gasificación de biomasa en un gasificador en paralelo. Master's thesis, Universidad Nacional de Colombia, 2002.
- [11] IEA International Energy Agency. Needs for renewables 2001: Developing a new generation of sustainable energy technologies, 2001.