

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Índice de contenidos

2

- Concepto y funciones de la Farmacocinética Clínica
- Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos
- Diseño de los regímenes de dosificación
- Monitorización de niveles de fármaco

Concepto y funciones de la Farmacocinética Clínica

3

“Aplicación de la farmacocinética al cuidado terapéutico seguro y eficaz del paciente individual”



Gerard Levy

Su principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos

Concepto y funciones de la Farmacocinética Clínica

4

Funciones de la Farmacocinética clínica

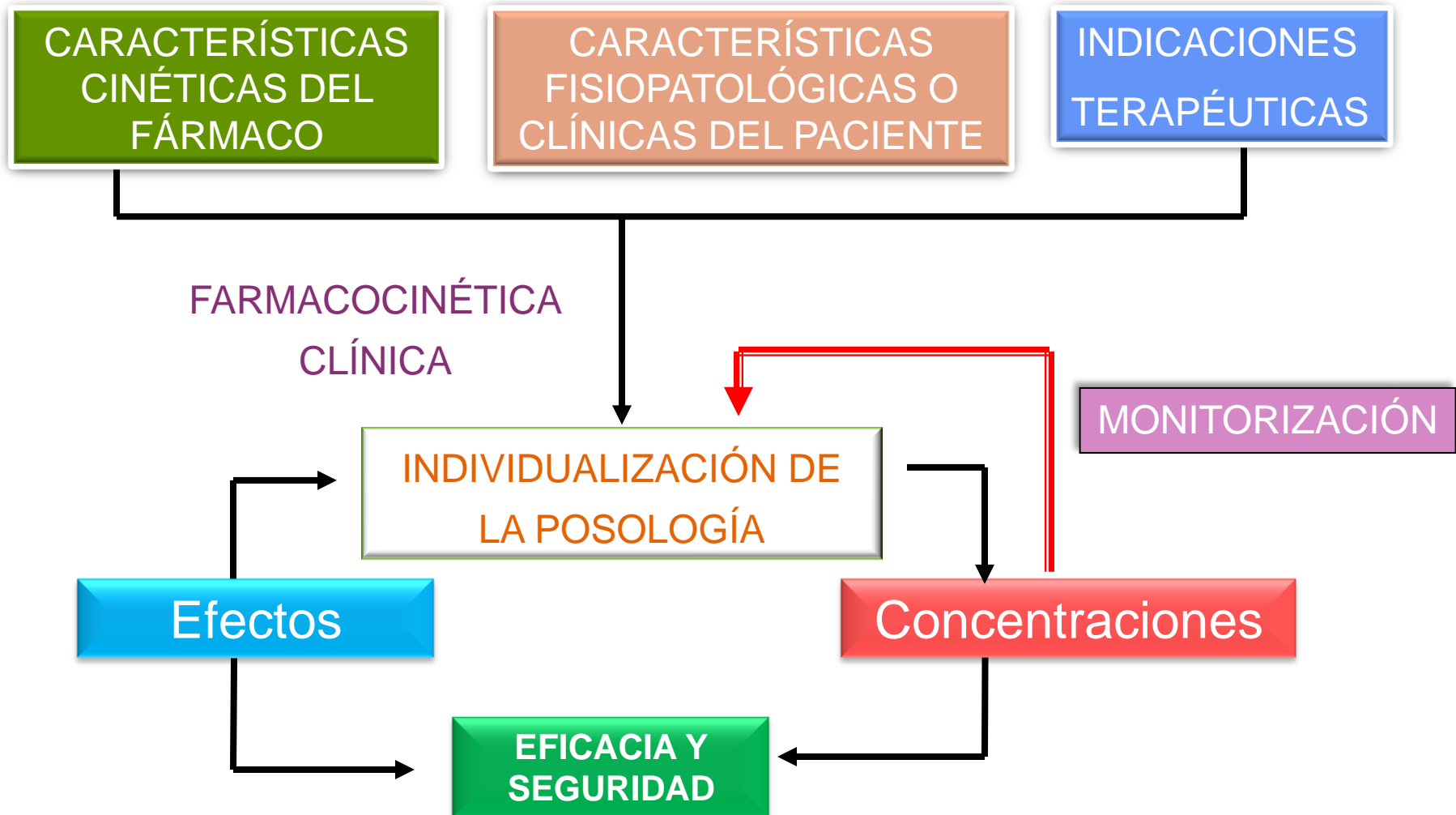
1. Diseño inicial de la posología:

- perfil cinético del fármaco
- objetivo terapéutico
- variables demográficas, fisiológicas y clínicas

2. Reajuste de la posología: monitorización

Concepto y funciones de la Farmacocinética Clínica

5



Concepto y funciones de la Farmacocinética Clínica

6

Otras funciones de la Farmacocinética Clínica

- ❑ Diagnóstico
- ❑ Control y asesoramiento en situaciones especiales
- ❑ Análisis retrospectivo de errores terapéuticos
- ❑ Investigación

Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

7

□ Dependientes del paciente:

- Edad
- Genética
- Fisiopatología: I. renal, hepática, cardiaca...
- Estado nutricional
- Otros: ritmos circadianos

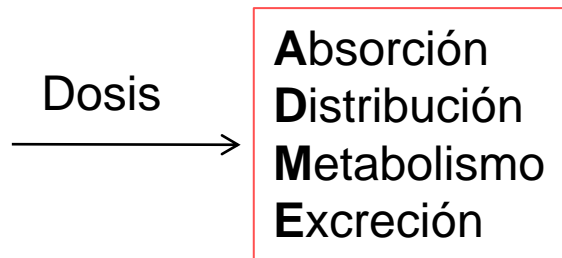
□ Dependientes del medicamento:

- Formulación
- Vía de administración
- Interacciones
- Variaciones farmacocinéticas: metabolismo
- Variaciones farmacodinámicas: tolerancia

Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

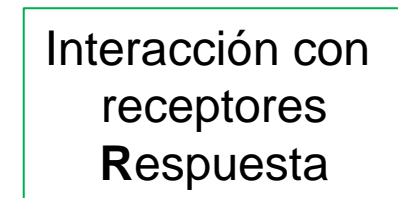
8

Variabilidad
farmacocinética



→
Concentración
de fármaco en sangre

Variabilidad
farmacodinámica



↓
Efecto clínico

Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

9

Variabilidad farmacocinética

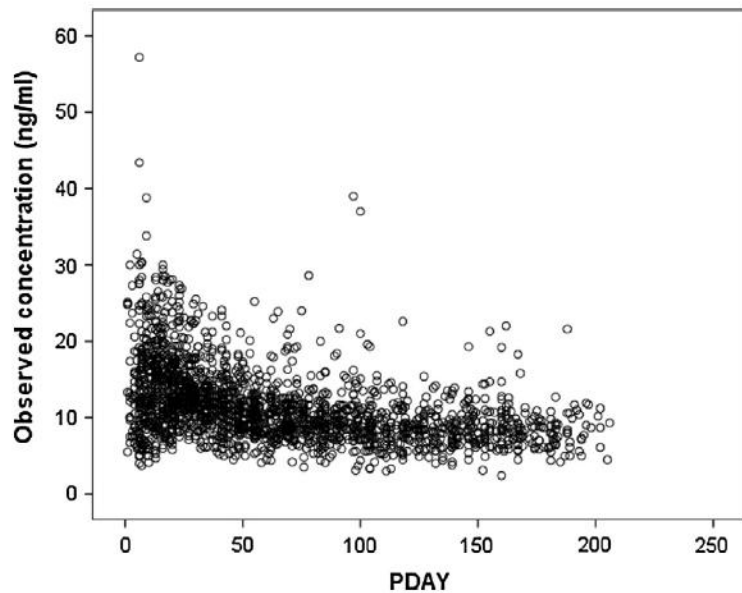


Fig. 1. Observed tacrolimus concentrations (ng/ml) versus post transplantation day (PDAY).

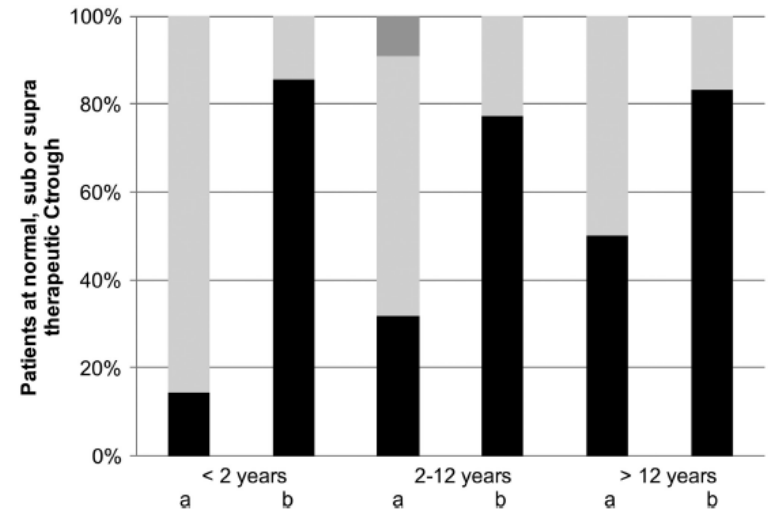


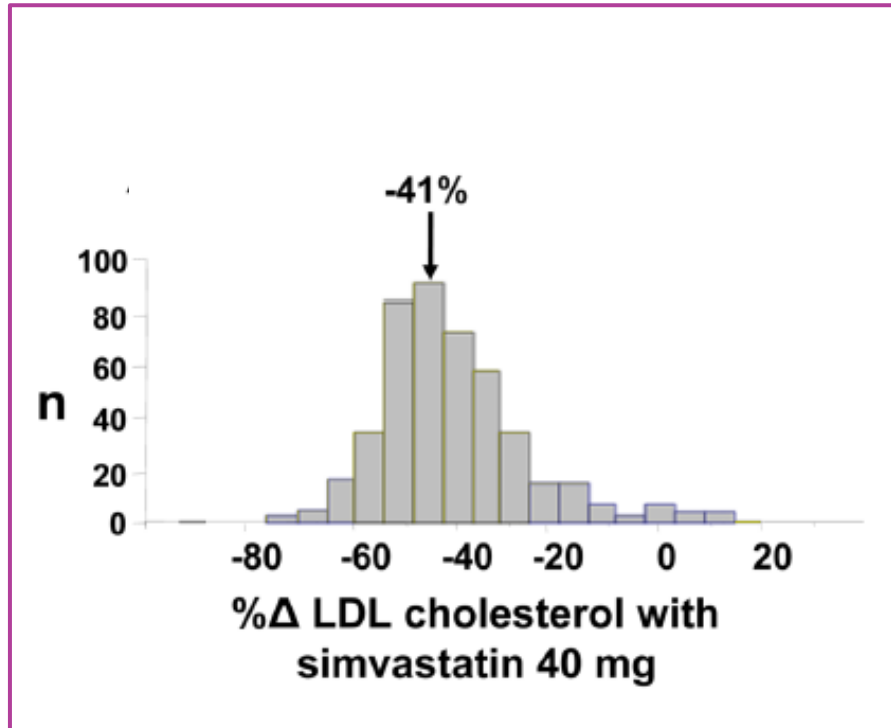
FIG 1 Results of therapeutic drug monitoring of voriconazole. Shown is the percentage of children reaching normal, subnormal, or supranormal therapeutic C_{trough} s (black, light gray, and dark gray boxes, respectively) after the initial recommended or extrapolated dose (a) and after TDM-based (recurrent) dose adjustments (b). The results are divided by age group (<2 years of age, 2 to 12 years of age, and >12 years of age).

Golubovic B et al. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52:34-40

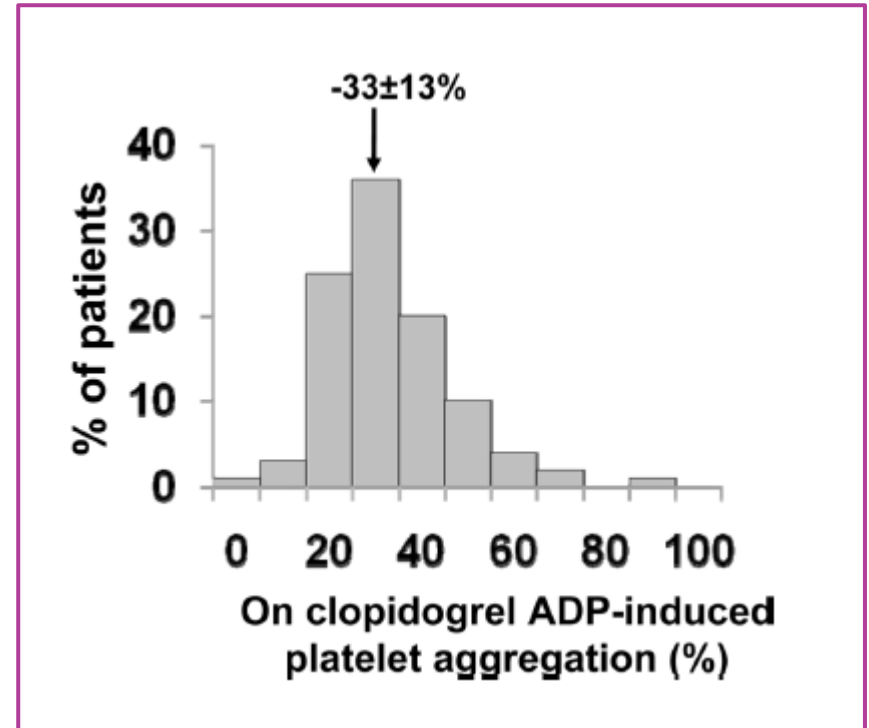
Bartelink IH et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:235-240

Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

10



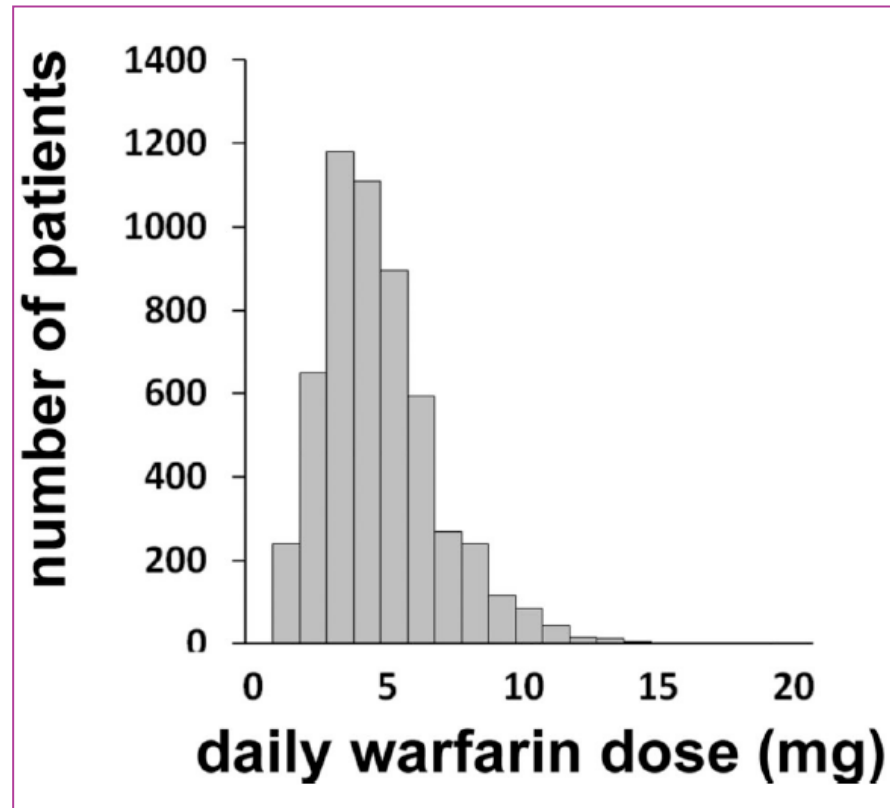
Variabilidad en la respuesta a simvastatina (reducción de los niveles de colesterol)



Variabilidad en la respuesta a clopidogrel (inducción de la agregación plaquetaria)

Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

11



Variabilidad en las necesidades de warfarina

Roden DEM et al. Circ Res 2011; 109: 807–820.

Selección de los regímenes de dosificación

12

□ Métodos empíricos

- Datos clínicos
- Experiencia profesional
- Criterio médico

□ Aplicación de criterios farmacocinéticos

- Métodos a priori
- Métodos poblacionales
- Métodos individualizados
- Métodos bayesianos

Selección de los regímenes de dosificación

13

Métodos a priori

Información requerida:

- parámetros cinéticos medios
- datos del paciente: peso, superficie corporal, creatinina

Procedimiento:

Cálculo de dosis/intervalo

Selección de los regímenes de dosificación

14

Ecuaciones específicas para algunos fármacos:

$$V_d = \left(226 + \frac{298 \cdot Cl_{cr}}{29,1 + Cl_{cr}} \right) \cdot (\text{peso}_{\text{corporal}} / 70) \quad \text{digoxina}$$

$$K_e = K_{nr} + (K_n - K_{nr} / 100) \cdot (Cl_{cr}) \quad \text{gentamicina}$$

V_d : volumen de distribución

Cl_{cr} : aclaramiento de creatinina

K_e : constante de eliminación

K_n : constante de excreción renal en un paciente con función renal normal

K_{nr} : constante de eliminación no renal

Selección de los regímenes de dosificación

15

Métodos poblacionales

Información requerida:

- Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población determinada

Procedimiento:

Ecuaciones poblacionales

Selección de los regímenes de dosificación

16

Modelo poblacional de cefoxitina

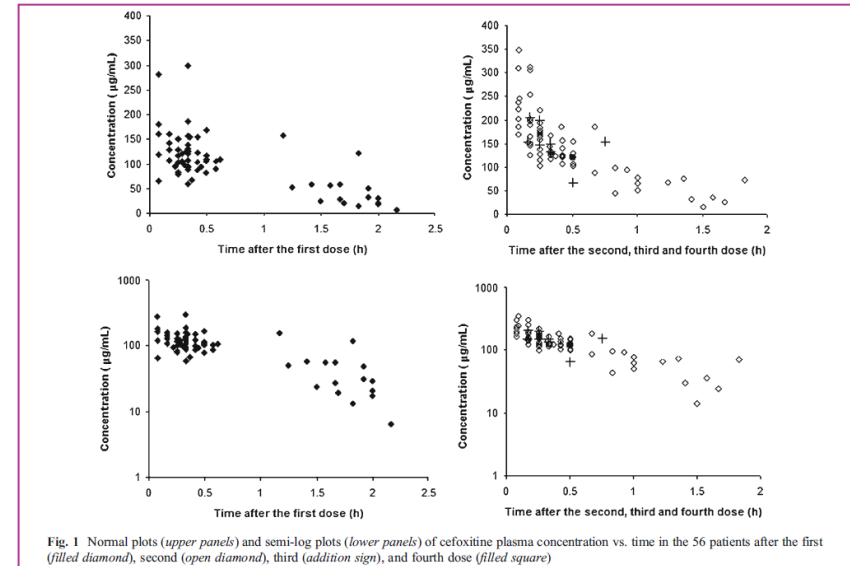


Fig. 1 Normal plots (upper panels) and semi-log plots (lower panels) of cefoxitine plasma concentration vs. time in the 56 patients after the first (filled diamond), second (open diamond), third (addition sign), and fourth dose (filled square)

Table 3 Population pharmacokinetic parameters of cefoxitin in patients after intravenous infusion administration

| Parameter | Estimate [RSE(%)] | Median (2.5th-97.5th percentile) ^a |
|---|------------------------------|---|
| $CL(Lxh^{-1}) = \theta_{CL} \times \left(\frac{CL_{CR}}{77}\right)^{\theta_{CLCR}}$ | $\theta_{CL} = 11.5(5.4)$ | $\theta_{CL} = 11.4(10.1 - 12.5)$ |
| | $\theta_{CLCR} = 0.52(27.9)$ | $\theta_{CLCR} = 0.54(0.22 - 0.99)$ |
| V (L) | 12 (4.7) | 11.9 (10.9-13.2) |
| IPV _{CL} (%) | 27.1 (39.4) | 26.4 (14- 37) |
| IPV _V (%) | 22 (63.2) | 22.4 (7.5-33.4) |
| Residual error _{additive} (µg/mL) | 4.92 (41.5) | 5.12 (1.29-16.3) |
| Residual error _{proportional} (%) | 24.1 (6.97) | 23.5 (1-27) |

CL, Total cefoxitin plasma clearance; V, apparent volume of distribution; CL_{CR}, creatinine clearance, expressed in mL/min; IPV, inter-patient variability; RSE, relative standard error, calculated as the ratio between the standard error provided by NONMEM and the estimate, and multiplied by 100

^a Median and 2.5-97.5th percentiles computed from 1,000 bootstrap runs

Selección de los regímenes de dosificación

17

Métodos individualizados

Información requerida:

- Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente a partir de concentraciones séricas

Procedimiento:

Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas

Selección de los regímenes de dosificación

18

Métodos bayesianos

Información requerida:

- Parámetros cinéticos poblacionales
- Concentraciones séricas individuales

Procedimiento:

Programas informáticos

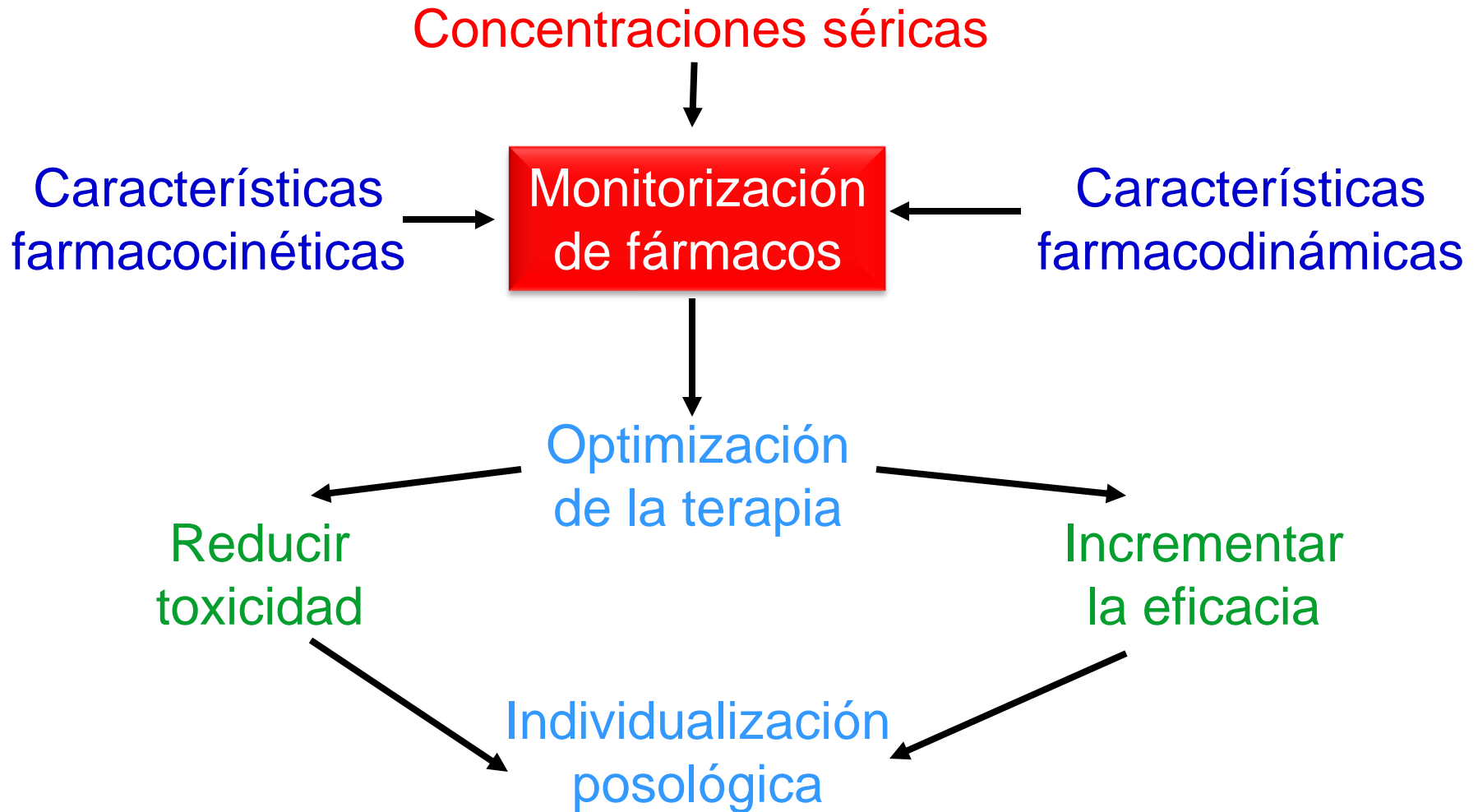
Monitorización de niveles de fármaco

19

Proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos

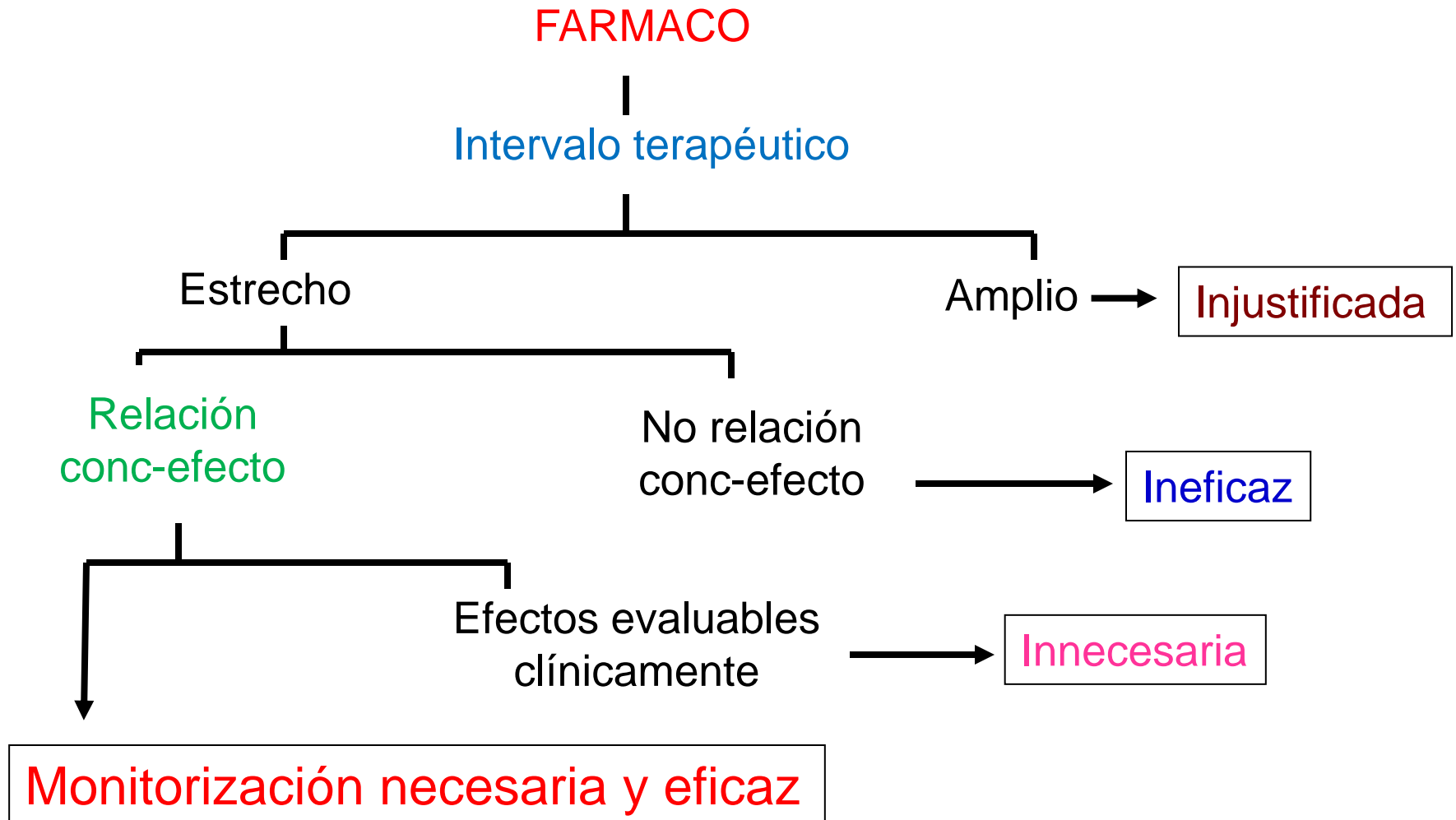
Monitorización de niveles de fármaco

20



Monitorización de niveles de fármaco

21



Monitorización de niveles de fármaco

22

Justificación de la monitorización

1. Fármacos con índice terapéutico pequeño
2. Dificultad para valorar clínicamente la eficacia y/o toxicidad
3. Fármacos con acusada variabilidad
4. Escasa relación dosis-respuesta

Monitorización de niveles de fármaco

23

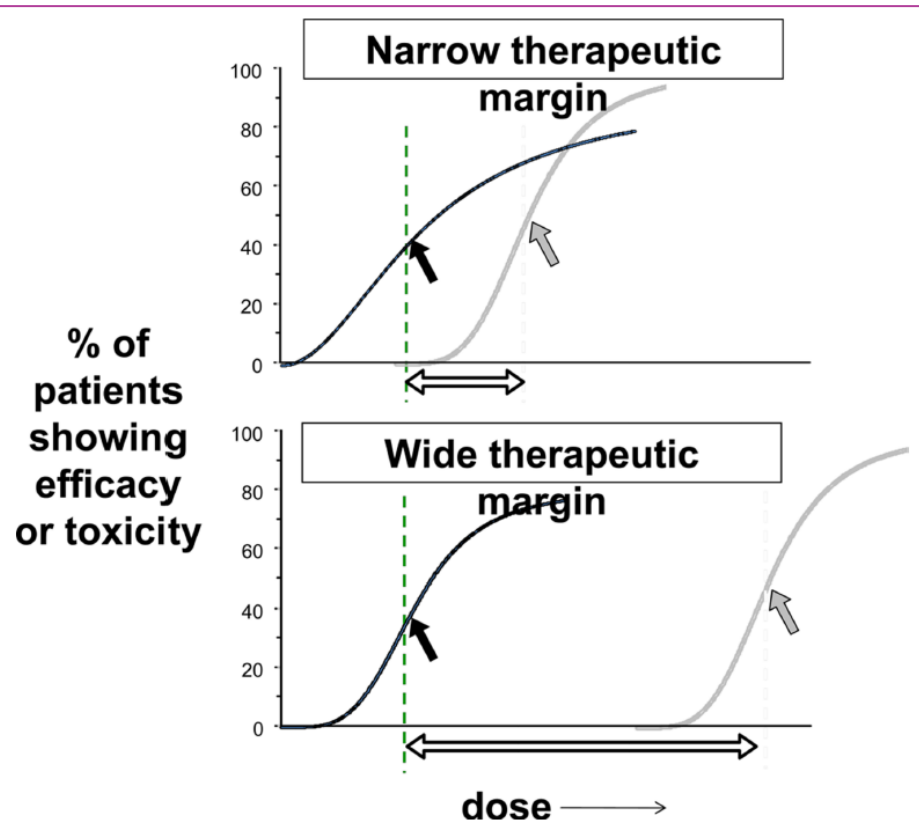


Figure 2. Therapeutic Index

For any drug, there is a relationship between dose and efficacy (black lines) and a second relationship between dose and toxicity (gray lines). These curves are derived from populations, and efficacy may be incomplete, as indicated in these examples. The arrows on each plot identify the dose at which 50% of the response is seen, and the therapeutic index is indicated by the open arrow at the bottom of each plot. Some drugs considered here, such as warfarin and clopidogrel, have narrow therapeutic indices, while others (beta-blockers, statins) have wider ones. DNA variants may modulate the relationship between efficacy and toxicity in populations and in individuals.

*Roden DEM et al.
Circ Res 2011; 109: 807–820.*

Monitorización de niveles de fármaco

24

Fármacos que se monitorizan en la práctica clínica

| Grupo terapéutico | Fármaco |
|--------------------------|-----------------|
| Antibióticos | amikacina |
| | gentamicina |
| | tobramicina |
| | vancomicina |
| Antidepresivos | imipramina |
| | litio |
| Antiepilépticos | carbamazepina |
| | ácido valproico |
| | fenitoína |
| | fenobarbital |
| Inmunosupresores | ciclosporina A |
| | tacrólimus |
| Agentes cardiovasculares | digoxina |
| | lidocaína |

Monitorización de niveles de fármaco

25

Grupos de pacientes en los que resulta útil la monitorización

1. Pacientes pediátricos y geriátricos
2. Pacientes sometidos a politerapia
3. Riesgo alto de incumplimiento con graves consecuencias:
 - Tuberculosis
 - VIH
 - Asma
 - Pacientes transplantados
4. Respuestas anómalas o inusuales
5. Paciente con funcionalidad renal, cardíaca o hepática alterada
6. Graves consecuencias si hay infradosificación (pacientes críticos oncológicos)

Monitorización de niveles de fármaco

26

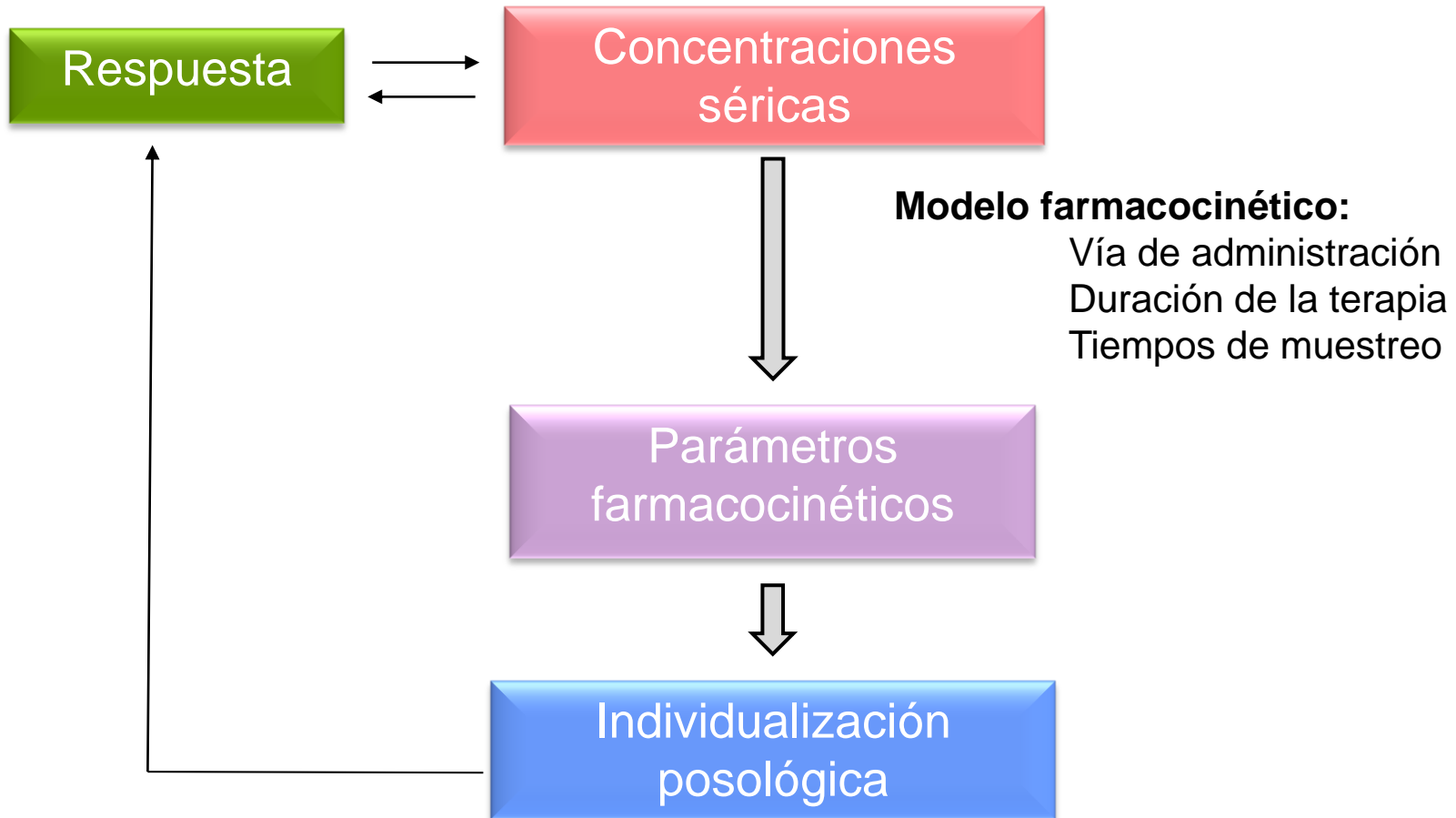
Situaciones en las que se recomienda la monitorización

- Individualización de la posología
- Sospecha de toxicidad/intoxicación
- Fracaso terapéutico y/o modificaciones en la respuesta:
 - Infradosificación
 - Incumplimiento de la prescripción
 - Resistencia al tratamiento
 - Alteraciones farmacocinéticas

Monitorización de niveles de fármaco

27

Metodología de la monitorización



Monitorización de niveles de fármaco

28

Metodología de la monitorización

1. Información previa: datos fisiopatológicos
2. Establecimiento de un régimen posológico inicial
3. Extracción de muestras de sangre a tiempos óptimos
4. Cuantificación del fármaco en las muestras de plasma
5. Interpretación analítica
6. Interpretación farmacocinética
7. Corrección, si procede del régimen posológico inicial

Monitorización de niveles de fármaco

29

Información previa necesaria

- ❑ Características del paciente:
 - ❑ Datos demográficos
 - ❑ Datos clínicos
- ❑ Características de su enfermedad
- ❑ Características del tratamiento:
 - ❑ Formulación
 - ❑ Régimen de dosificación
 - ❑ Vía de administración
- ❑ Factores que pueden alterar la interpretación:
 - ❑ Medicación concomitante
 - ❑ Insuficiencia renal, cardiaca, hepática...

Monitorización de niveles de fármaco

30

Selección de tiempos de muestreo

□ Criterios farmacocinéticos:

- Una vez alcanzado el equilibrio de distribución
- En el estado estacionario

□ Según criterios clínicos

- Sospecha de toxicidad: cuanto antes

Monitorización de niveles de fármaco

31

Interpretación farmacocinética

1. Selección del modelo farmacocinético
2. Programa informático

Monitorización de niveles de fármaco

32

Algunos programas informáticos utilizados en monitorización

Table 2 Features of the programs: general characteristics

| Characteristic | MM-USC*Pack© | MwPharm® | TCIWorks | JKPD® | TDM for R | Antibiotic Kinetics© | APK© | Kinetics© | Kinetidex® | T.D.M.S. 2000™ | DataKinetics™ | RADKinetics |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|---|---------------------|--|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------|
| User interface | | | | | | | | | | | | |
| Platform | Windows® | Windows® | Windows®/Mac®/Linux | Windows®/mobile device (no iOS®)/Mac®/Linux | Windows®/Mac®/Linux | Windows®/mobile device | Windows®/mobile device | Windows® | Windows® (no international version) | Windows® | Windows®/mobile device (no iOS®) | Windows® (old version) |
| User friendliness | Need practice | Need practice | Need practice | Very easy | Not user friendly | Very easy | Very easy | Very easy | Easy | Need practice | Easy | Easy |
| Clinical manual | No | No | Limited | No | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Limited | Limited | No |
| Interfacing | No | Yes, with Mirth™ Connect technology | No | No | No | Yes, only to collect some patient data | Yes, only to collect some patient data | Yes, only to collect patient data | No | No | No | No |
| Storage | | | | | | | | | | | | |
| Patient records/database | Yes, on local files (no real database) | Yes | Yes | No | No | No | Consultations only | Yes | Yes | Yes | Consultations only | Consultations only |
| Report generation | Yes | Yes, customizable | Yes, customizable | Yes | No | Yes | Yes, customizable | Yes, customizable | Yes, customizable | Yes, customizable | Yes, customizable | Yes |
| Cost ^a | Donation US\$595 | US\$1,530 | Free | Free | Free | US\$125 | US\$150 | US\$250 | US\$1,520 annually | US\$600 annually | US\$900 | US\$100 |
| Computational aspect | | | | | | | | | | | | |
| GUI | Yes | Yes | Yes | Yes | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Data import/export | Yes | Yes | No | Yes | No | No | Administrative data only export | Administrative data only export | No | No | No | No |
| Technical manual | Sparse | Yes | Getting started guide | Yes | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Getting started guide | Yes | No |

GUI graphical user interface

^a Cost indicated for a single seat license

Monitorización de niveles de fármaco

33

Table 3 Features of the programs: pharmacokinetics

| Feature | MM-USC*Pack© | MwPharm© | TCIWorks | JKPD® | TDM for R | Antibiotic Kinetics© | APK© | Kinetics© | Kinetidex® | T.D.M.S. 2000™ | Data Kinetics™ | RAD Kinetics |
|--|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------------------------|---|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Population and drugs | | | | | | | | | | | | |
| Add drug model interface | Yes | Yes | Yes | Yes | No | Yes | Yes | Yes | No | Yes | No | No |
| Models | | | | | | | | | | | | |
| A priori regimen proposal | Yes | Yes | Yes | No | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No |
| Bayesian analysis | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No | No |
| First dose handled | Yes | Yes | Yes | No | No | Yes | Yes | No | Yes | Yes | No | No |
| Non-steady-state situation handled | Yes | Yes | Yes | No | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No |
| Modularity | | | | | | | | | | | | |
| Possibility of user-defined parameters | No | Yes | Yes | Yes | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No | No |
| User-defined boundaries value target | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Plot | | | | | | | | | | | | |
| PK plot generation | Yes | Yes | Yes | Not for all drugs | No | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | No |
| Percentiles | Yes | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| Various | | | | | | | | | | | | |
| Creatinine clearance calculation | Jelliffe | Cockcroft & Gault | Cockcroft & Gault | None | None | Cockcroft & Gault/Schwartz/Jelliffe | Cockcroft & Gault/MDRD/Schwartz/Jelliffe/Salazar & Corcoran | Cockcroft & Gault/MDRD/Jelliffe/Salazar & Corcoran | Cockcroft & Gault/Schwartz | Cockcroft & Gault/Schwartz | Cockcroft & Gault/Schwartz/Jelliffe | Cockcroft & Gault |

MDRD Modification of Diet in Renal Disease, *PK* pharmacokinetic

Monitorización de niveles de fármaco

34

- Informe farmacoterapéutico:
 - Ajuste de las pautas de dosificación
 - Propuesta de pautas posológicas individualizadas
 - Propuesta de un programa de seguimiento
 - Explicación de posibles causas de un fracaso
 - Asesoramiento en caso de intoxicación

Monitorización de niveles de fármaco

35

Caso:

Mujer, 30 años, 62 Kg, 171 cm altura

Crisis parciales del lóbulo temporal: 3 crisis/mes

Tratamiento: fenitoína 70 mg VO c/8 h
carbamazepina 200 mg VO c/8h

Datos: Cp Fenitoína: 0.4 mg/L y Carb. 3.0 mg/L

Valoración: Concentraciones subterapéuticas



Interacción con disminución de la C_p de ambos

Intervalo terapéutico:

fenitoína: 10-20 mg/L

carbamazepina: 4-12 mg/L

Plan:

suspender el tratamiento con fenitoína
continuar con la misma dosis de carbamazepina

Monitorización de niveles de fármaco

36

2 meses después: Concentración carbamazepina: 9 mg/L

Resultado: ↓ en el número y frecuencia de las crisis

3 crisis/mes → 1 crisis/mes