

# FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

# Índice de contenidos

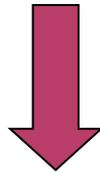
2

- 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

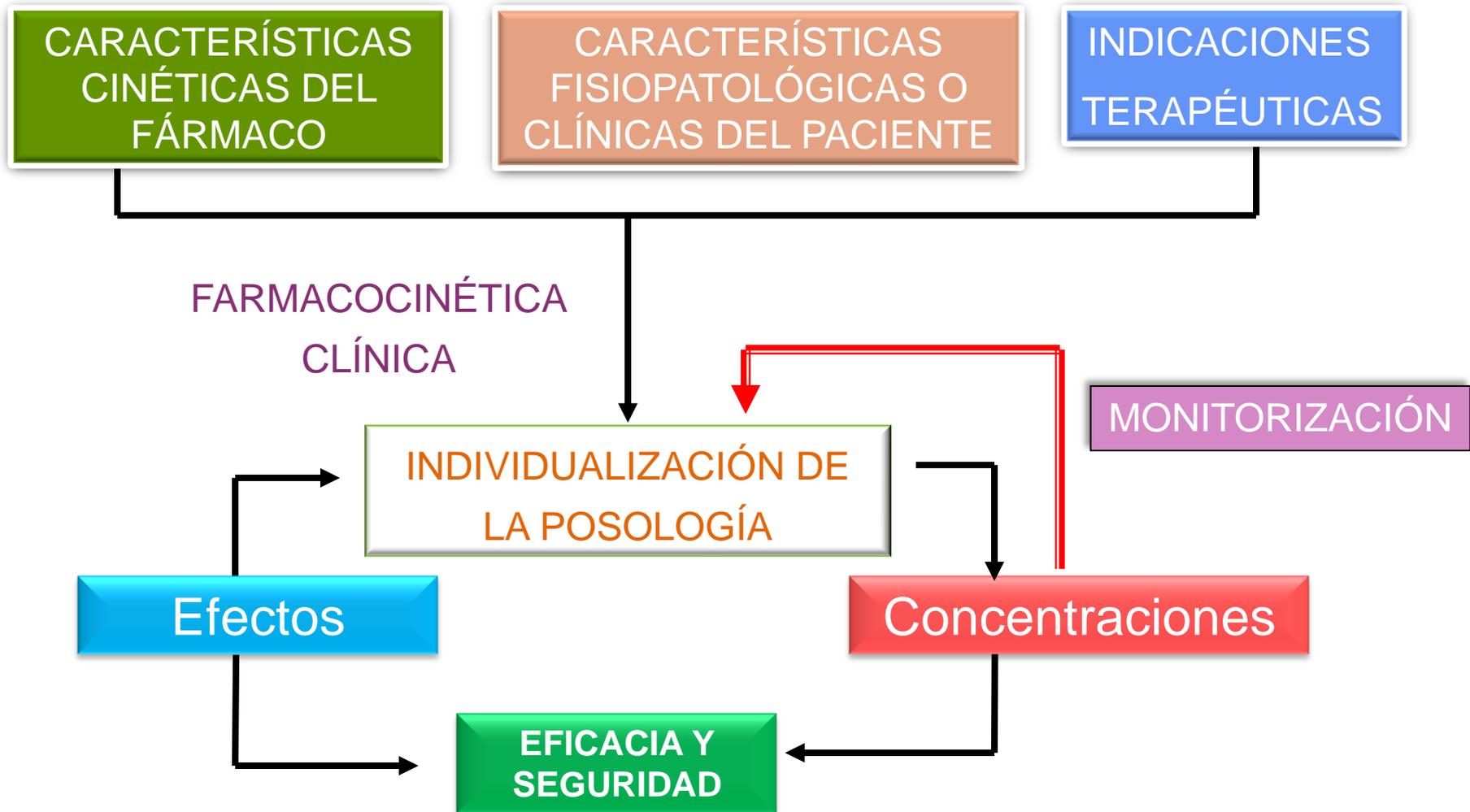
### 1. Diseño inicial de la posología:

- 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

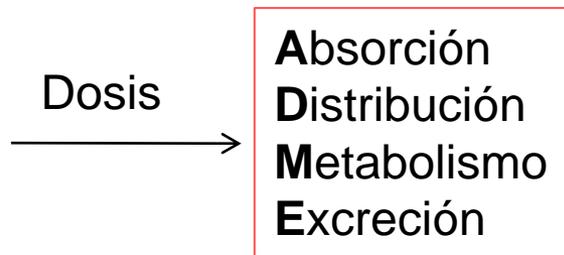
## □ Dependientes del medicamento:

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

# Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

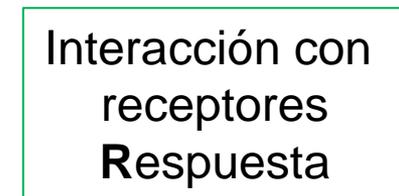
8

Variabilidad  
farmacocinética



→  
Concentración  
de fármaco en sangre

Variabilidad  
farmacodinámica



↓  
Efecto clínico

# Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

9

## Variabilidad farmacocinética

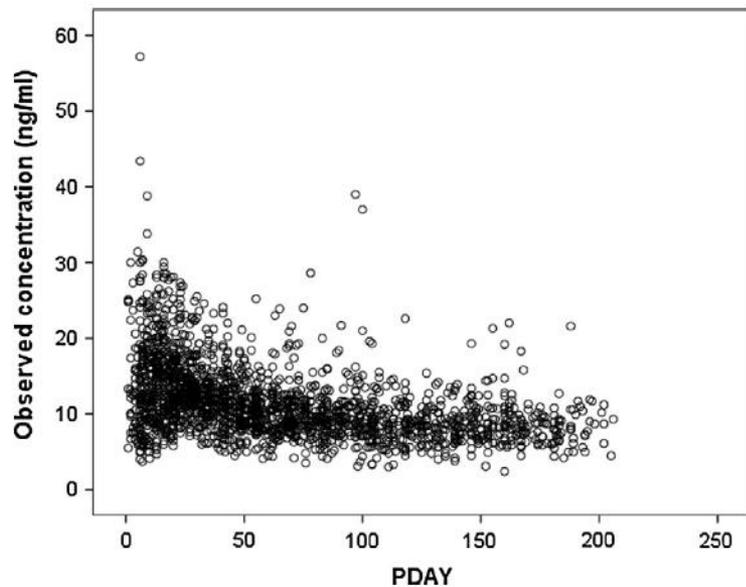


Fig. 1. Observed tacrolimus concentrations (ng/ml) versus post transplantation day (PDAY).

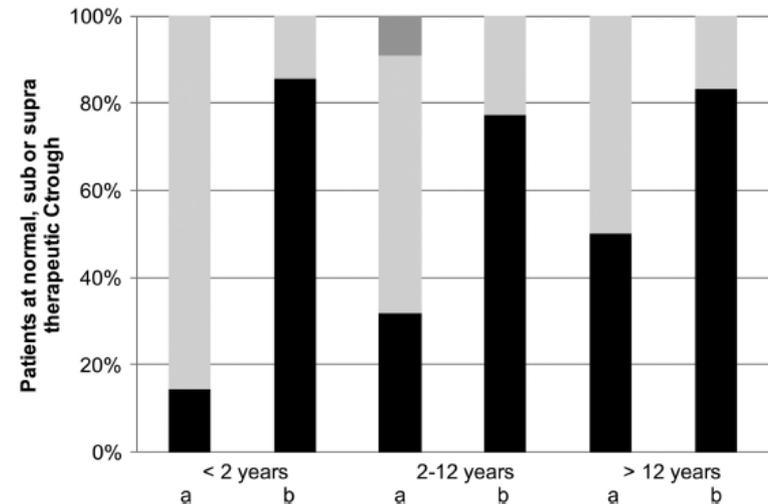


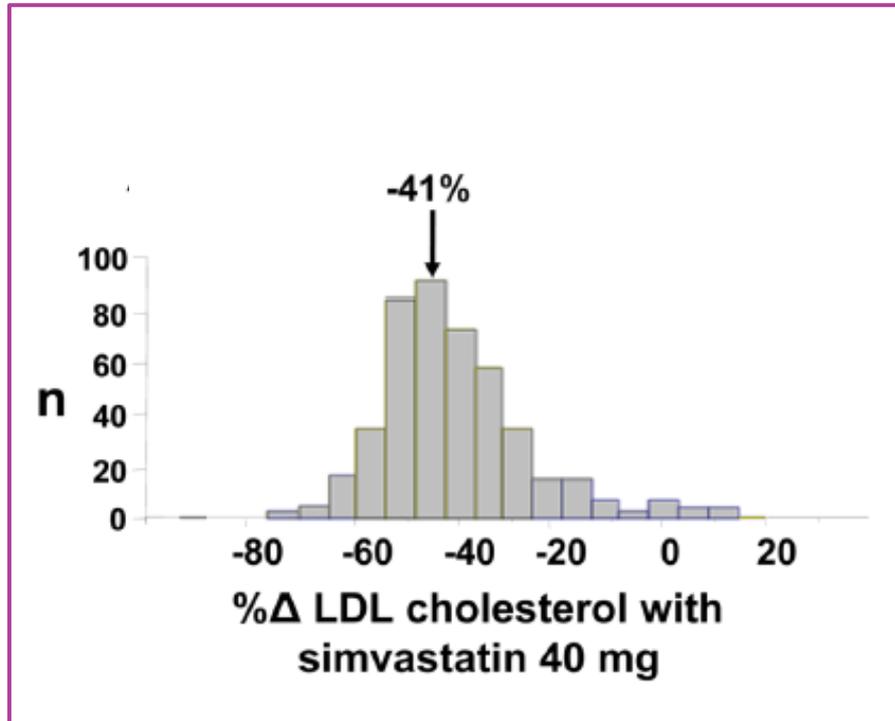
FIG 1 Results of therapeutic drug monitoring of voriconazole. Shown is the percentage of children reaching normal, subnormal, or supranormal therapeutic  $C_{trough}$ s (black, light gray, and dark gray boxes, respectively) after the initial recommended or extrapolated dose (a) and after TDM-based (recurrent) 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*

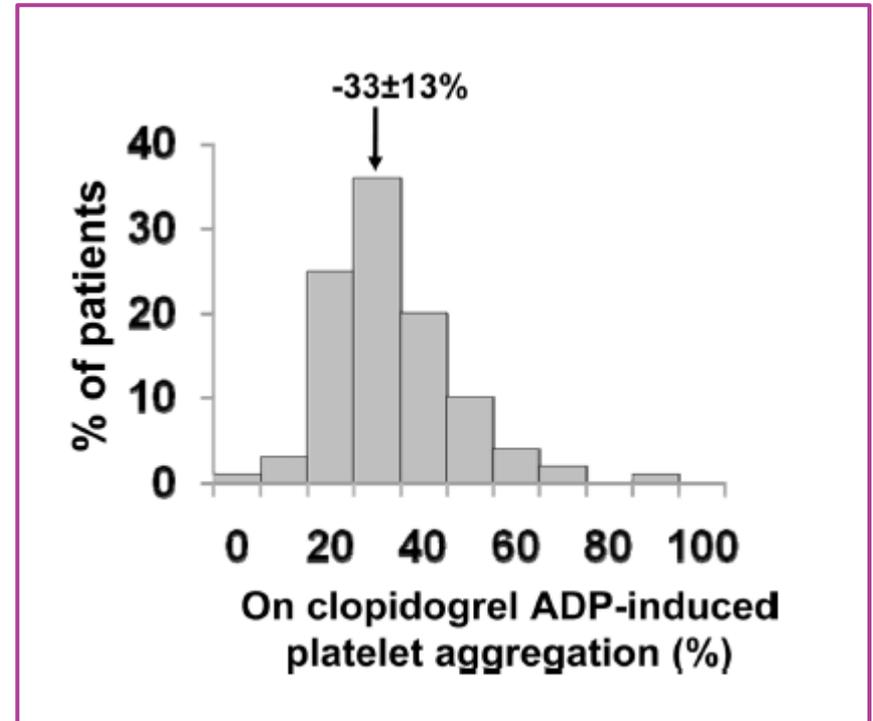
*Bartelink IH et al. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:235-240*

# Fuentes de variabilidad en la respuesta a los medicamentos

10



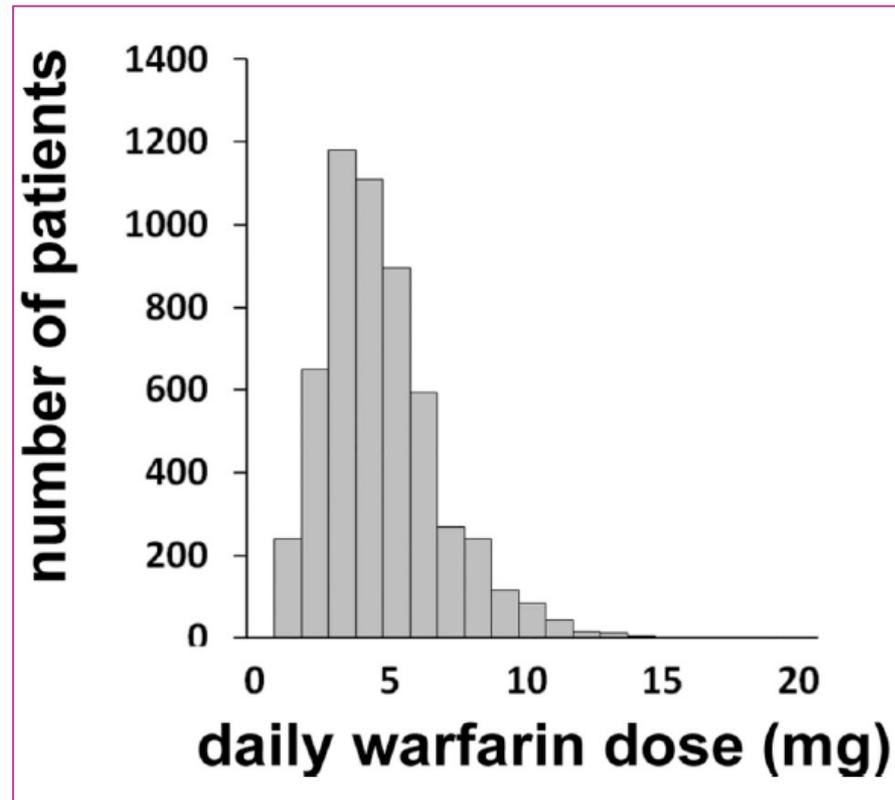
Variabilidad en la respuesta a simvastatina (reducción de los niveles de colesterol)



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:

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

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

$V_d$ : 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

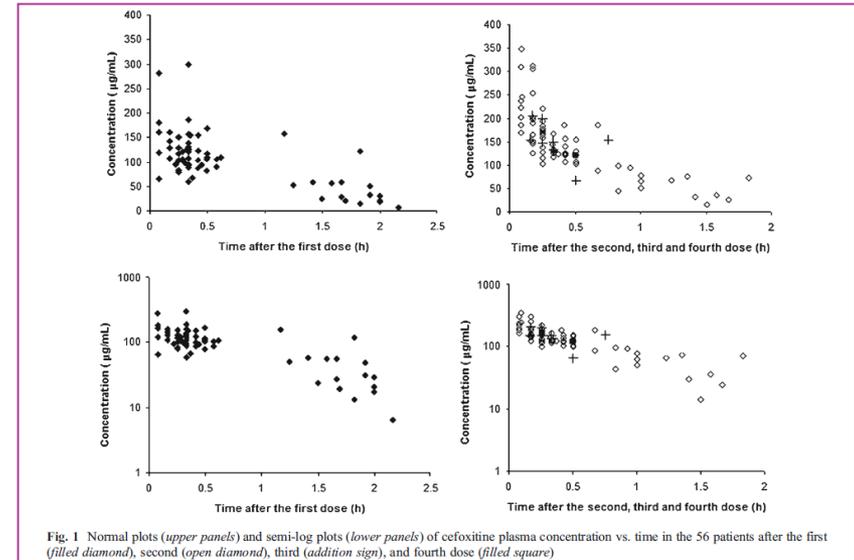


Fig. 1 Normal plots (upper panels) and semi-log plots (lower panels) of cefoxitine plasma concentration vs. time in the 56 patients after the first (filled diamond), second (open diamond), third (addition sign), and fourth dose (filled square)

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

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

CL, Total cefoxitin plasma clearance; V, apparent volume of distribution; CL<sub>CR</sub>, 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

<sup>a</sup> 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

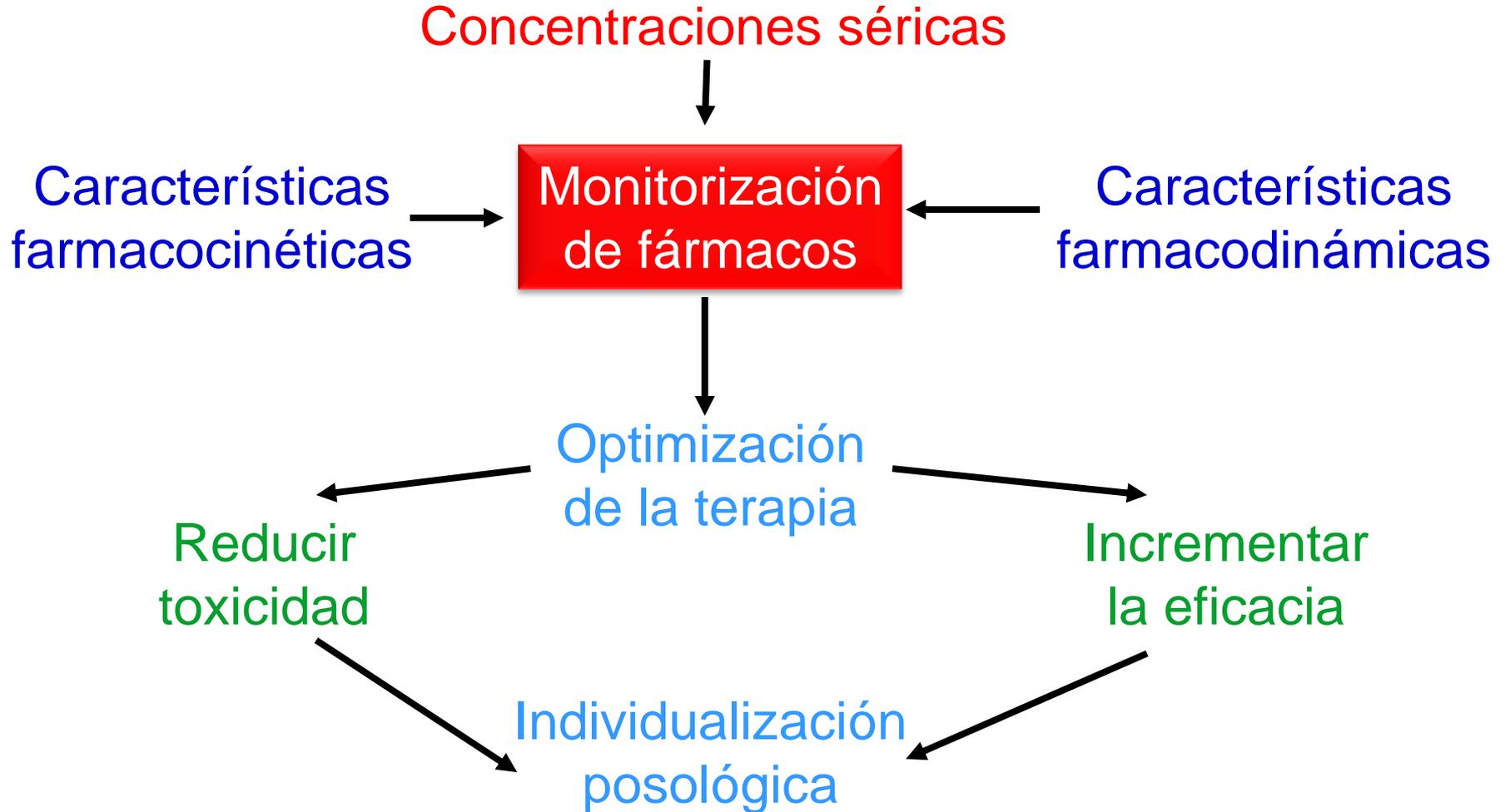
# Monitorización de niveles de fármaco

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

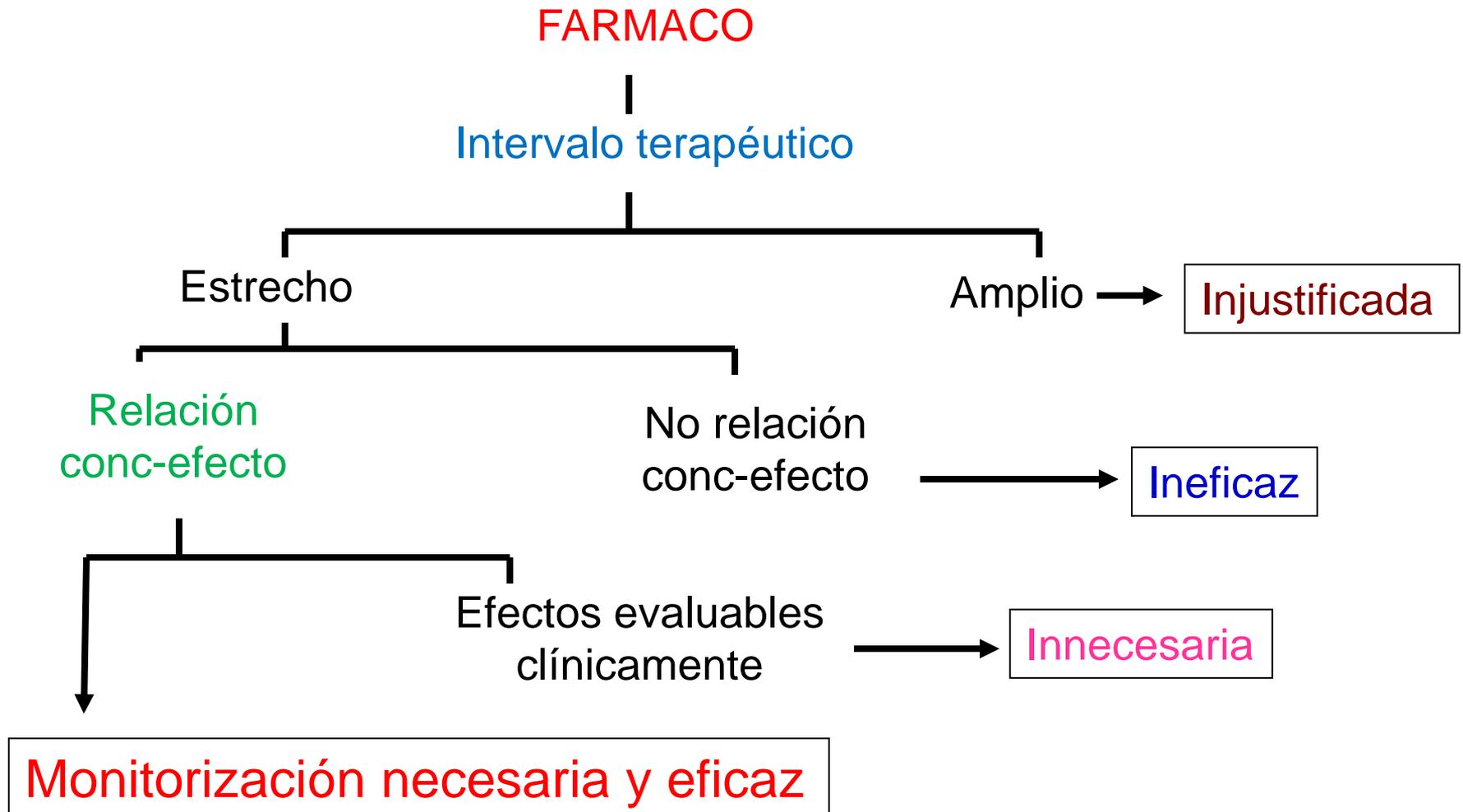
# Monitorización de niveles de fármaco

20



# Monitorización de niveles de fármaco

21



# Monitorización de niveles de fármaco

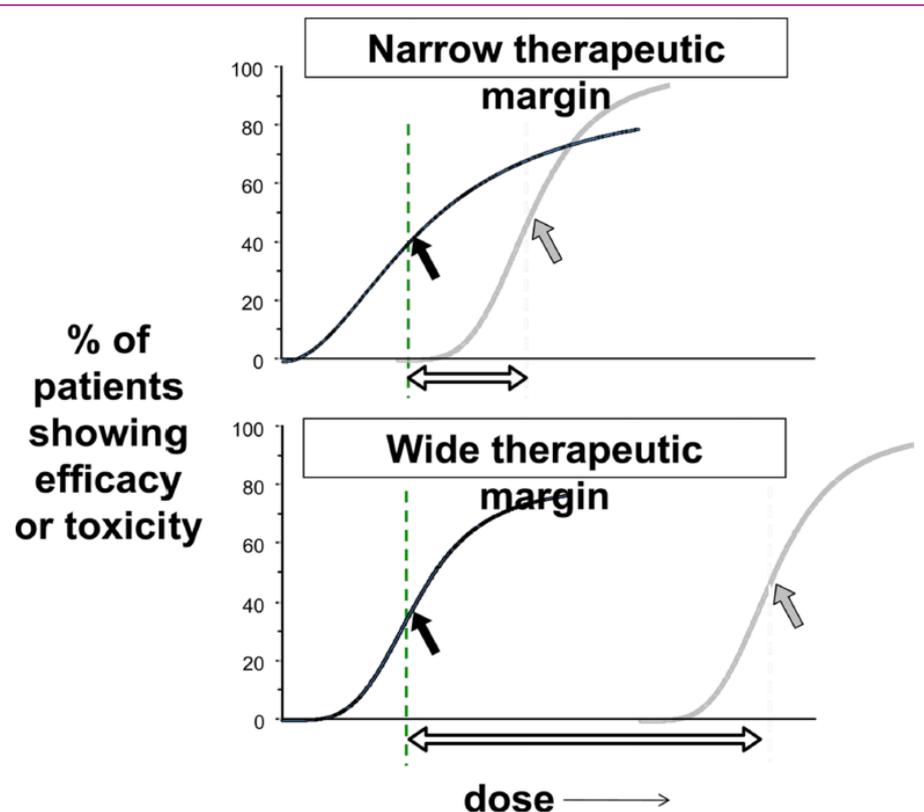
22

## 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

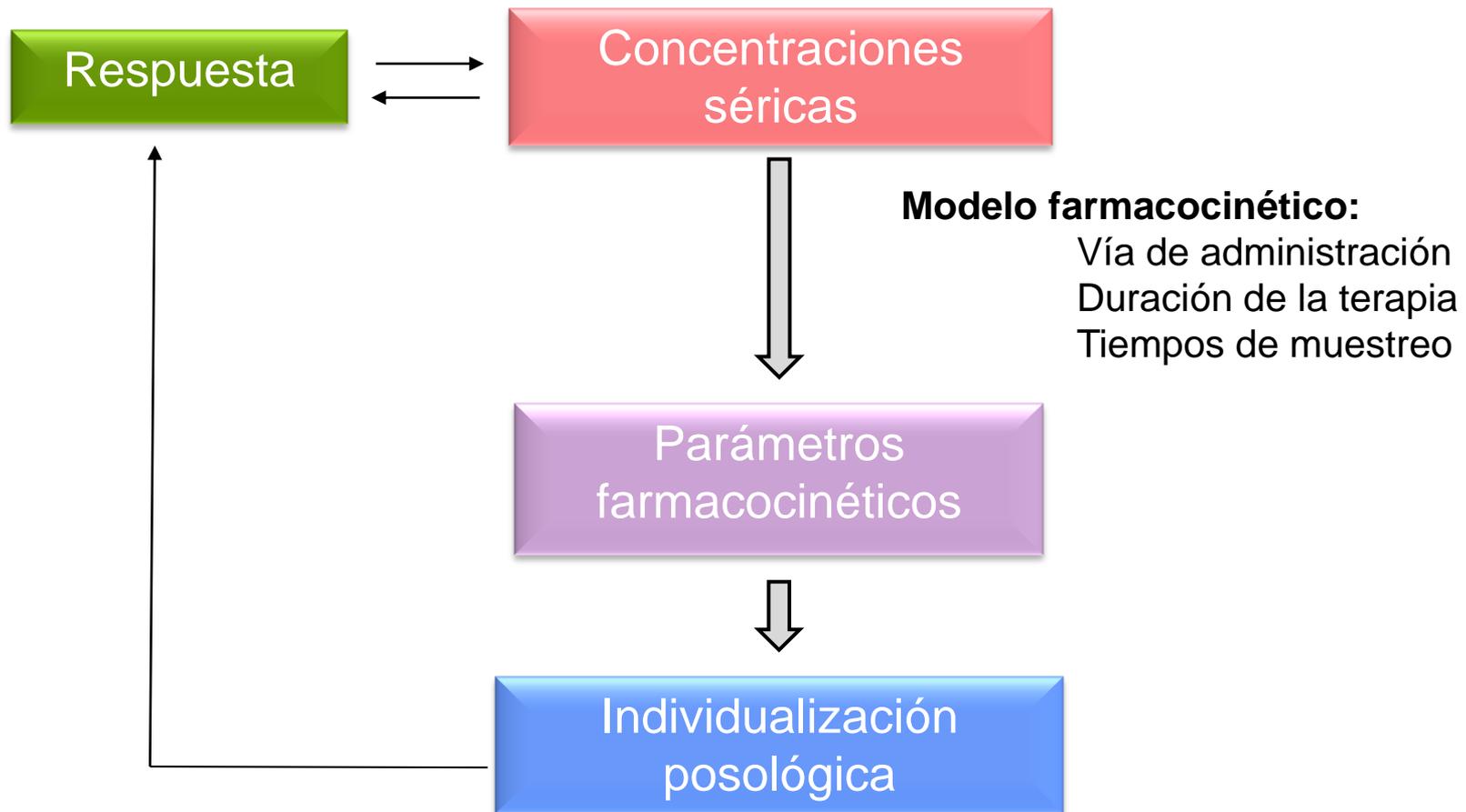
## Situaciones en las que se recomienda la monitorización

- 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	JPKD®	TDM for R	Antibiotic Kinetics©	APK©	Kinetics©	Kinetidex®	T.D.M.S. 2000™	DataKinetics™	RADKinetics
<b>User interface</b>												
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
<b>Storage</b>												
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 <sup>a</sup>	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
<b>Computational aspect</b>												
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

<sup>a</sup> 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	JPKD®	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	Cockroft & Gault	Cockroft & Gault	None	None	Cockroft & Gault/Schwartz/Jelliffe	Cockroft & Gault/MDRD/Schwartz/Jelliffe/Salazar & Corcoran	Cockroft & Gault/MDRD/Jelliffe/Salazar & Corcoran	Cockroft & Gault/Schwartz	Cockroft & Gault/Schwartz	Cockroft & Gault/Schwartz/Jelliffe	Cockroft & 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