

Farmacocinética y farmacogenética en la práctica clínica

Sonia García García

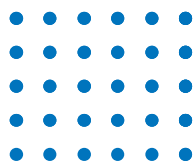
Unidad de farmacocinética y farmacogenética,
Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Vall d'Hebron.



Hospital Universitario Vall d'Hebron







- ■ ■



Gestión y dispensación de medicamentos

Validación y dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados y ambulatorios. Supervisión del uso seguro y eficiente de fármacos.



Control de medicamentos en situaciones especiales

Medicamentos extranjeros, medicamentos en investigación, indicación no autorizada.



Seguridad y uso racional del medicamento

Desarrollo de protocolos y guías para optimizar tratamientos



Preparación de fórmulas magistrales, **medicación estéril**, citostáticos y terapias avanzadas



 **Atención farmacéutica** y seguimiento de pacientes

 **Farmacovigilancia**

 **Ensayos clínicos**

 **Investigación**

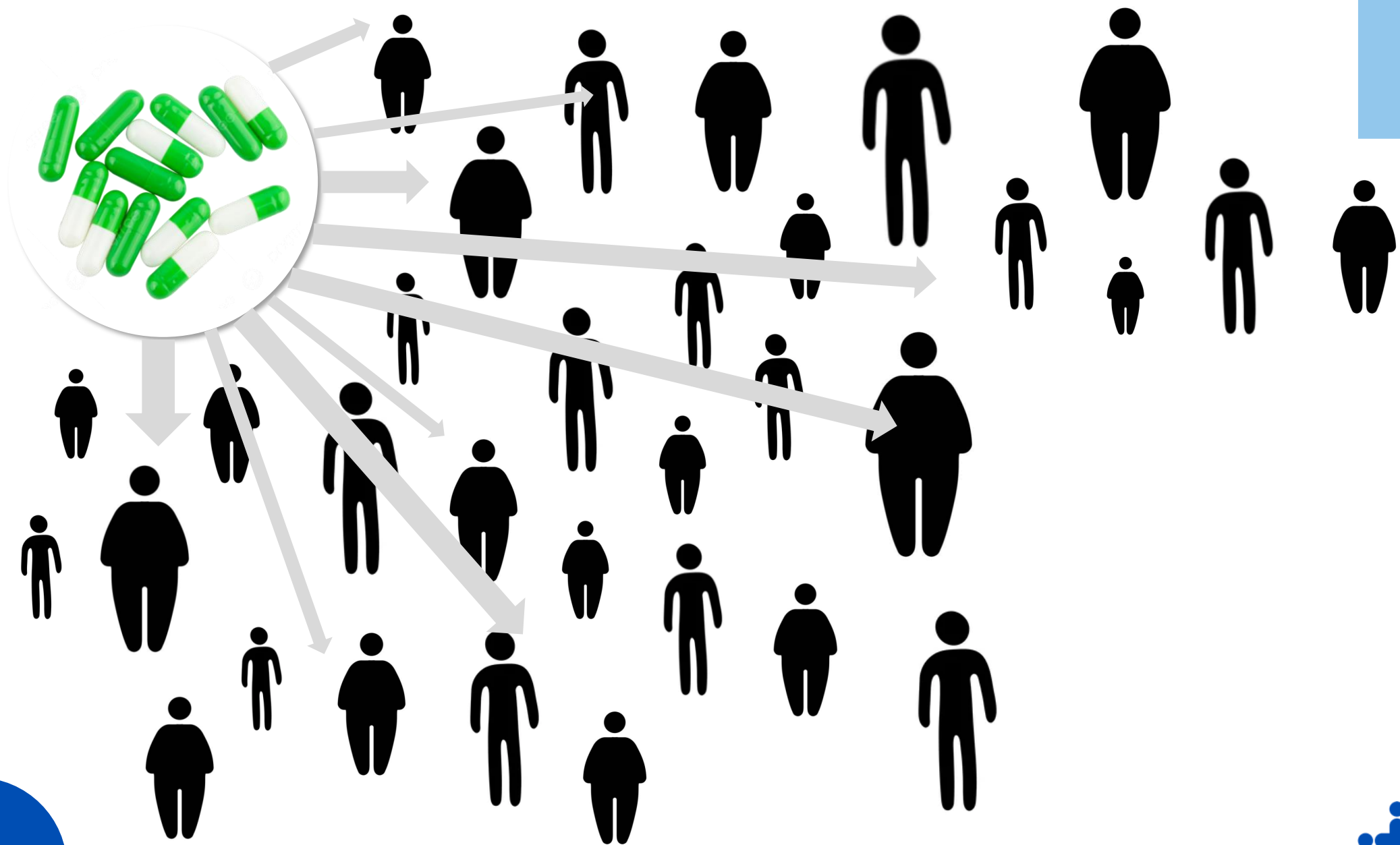
 **Docencia**

¿Qué hace un@ **Farmacéutic@** en el **hospital**?



-  Gestión y dispensación de medicamentos
-  Seguridad y uso racional del medicamento
-  **Farmacocinética y farmacogenética**
(dosificación personalizada)
-  Preparación de **medicación estéril**, citostáticos y terapias avanzadas
-  Control de **medicamentos especiales**
-  Atención farmacéutica y seguimiento de pacientes
-  Farmacovigilancia
-  Investigación
-  Docencia
-  Ensayos clínicos

...





No efecto

Efecto terapéutico

Efecto tóxico



**Fuentes de
variabilidad:**

Farmacodinamia

Farmacocinética

Farmacogenética



**Fuentes de
variabilidad:**

Farmacodinamia

Farmacocinética

Farmacogenética



Concentraciones de fármacos



Caracterización farmacogenética



Farmacocinética



Farmacocinética

¿Qué pasa con un fármaco en el cuerpo?



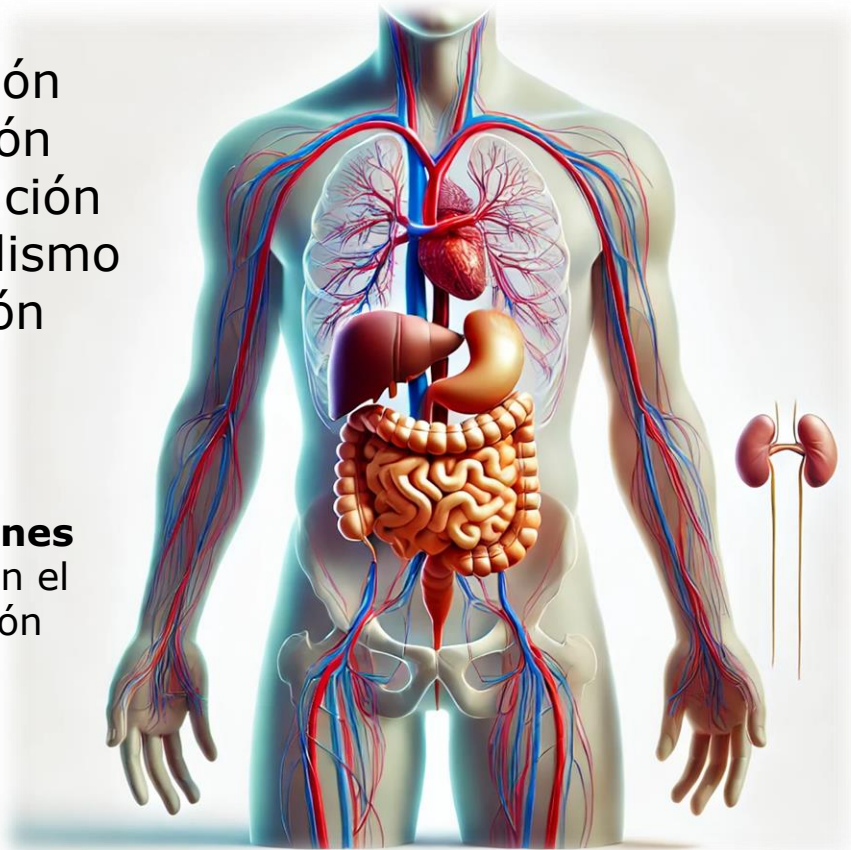
- **L**iberación
- **A**bsorción
- **D**istribución
- **M**etabolismo
- **E**xcreción



**Concentraciones
de fármaco** en el
lugar de acción



**Efecto
farmacológico**



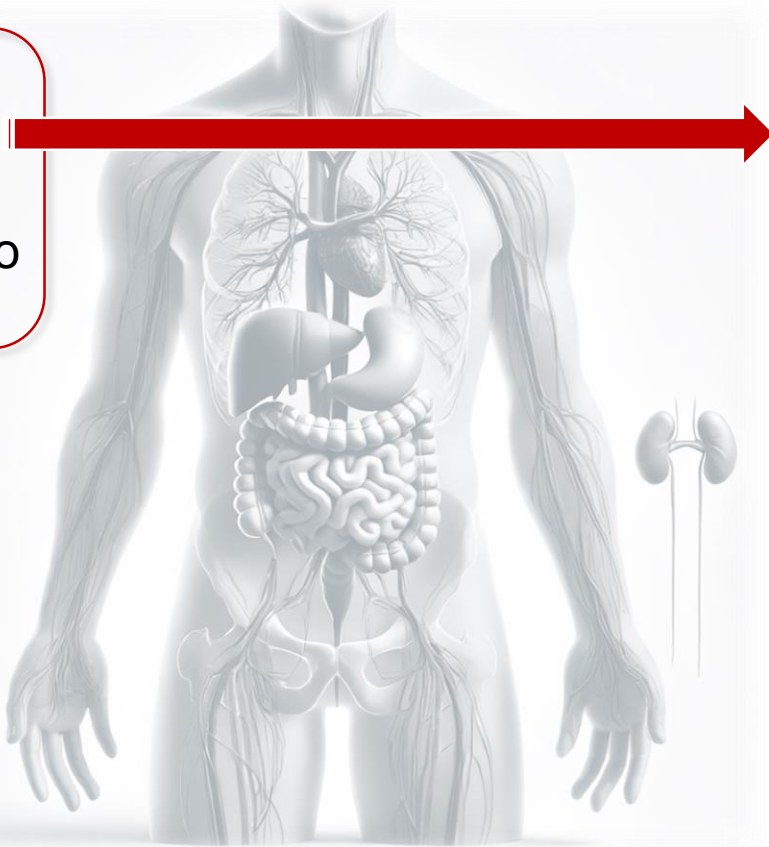
Farmacocinética

¿Qué pasa con un fármaco en el cuerpo?

- **L**iberación
- **A**bsorción
- **D**istribución
- **M**etabolismo
- **E**xcreción

Concentraciones de fármaco en el lugar de acción

Efecto farmacológico



Biodisponibilidad

$$F = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{\text{iv}}} \times 100$$

Dosis de mantenimiento

$$DM = \frac{CL \times C_{\text{objetivo}} \times \tau}{F}$$

Aclaramiento

$$CL = \frac{V_d \times k_e}{t}$$

Dosis de carga

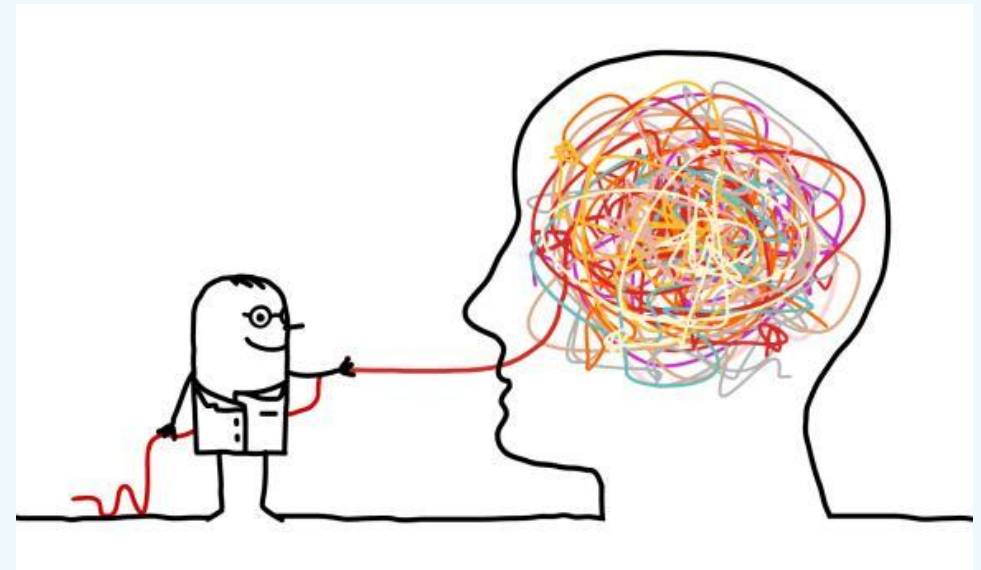
$$DL = \frac{C_{\text{objetivo}} \times V_d}{F}$$

Volumen de distribución

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

Vida media de eliminación

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$



Concentraciones de fármacos



Biodisponibilidad

$$F = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{\text{iv}}} \times 100$$

Dosis de mantenimiento

$$DM = \frac{CL \times C_{\text{objetivo}} \times \tau}{F}$$

Aclaramiento

$$CL = \frac{V_d \times k_e}{t}$$

Dosis de carga

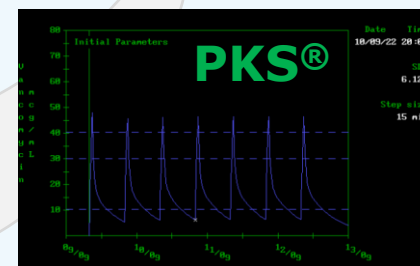
$$DL = \frac{C_{\text{objetivo}} \times V_d}{F}$$

Volumen de distribución

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

Vida media de eliminación

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$



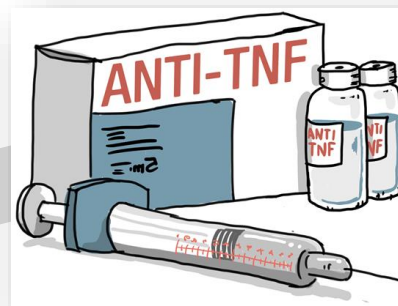
**Programas de
farmacocinética**
MEDIWARE®



NONMEM®

The program for Nonlinear
Mixed Effects Modeling





Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 7, 2011

Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials

Adedigbo A. Fasanmade, PhD; Omoniyi J. Adedokun, MS; Marion Blank, PhD; Honghui Zhou, PhD; and Hugh M. Davis, PhD

Centocor Research and Development, Inc, Malvern, Pennsylvania

$$CL \text{ (ml/kg/dia)} = 5,42 * (\text{WGT}/65 \text{ } \circ \text{ } 42)^{0,383} * (\text{ALB}/4,1 \text{ } \circ \text{ } 3,8)^{0,855} \times (1,292)^{\text{ATI}} \times (0,863)^{\text{IMM}}$$

$$V1 \text{ (/ml/kg)} = 52,4 \times (\text{WGT}/65 \text{ } \circ \text{ } 42)^{-0,233}$$

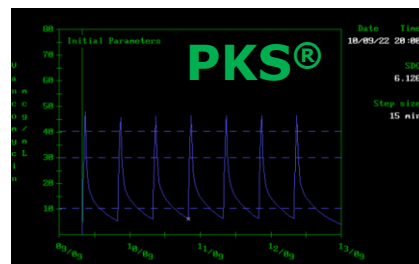
$$V2 \text{ (ml/kg)} = 19,6 \times (\text{WGT}/65 \text{ } \circ \text{ } 42)^{-0,588}$$

$$Q \text{ (ml/kg/dia)} = 2,66$$



Modelo farmacocinetico bicompartimental

Eliminación orden



Modelos farmacocinéticos poblacionales



Peso/talla

Sexo

Albúmina

PCR

Calprotectina

Hemoglobina

Posología

Concentraciones

Cl, Ke, Vd, Ka

Variabilidad residual



Dosis individualizada



Monitorización farmacocinética para su ajuste posológico...

Antibióticos

- Betalactámicos: meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, ertapenem,...)
- Aminoglicósidos (amikacina, tobramicina,...)
- Vancomicina, teicoplanina.
- Linezolid.

Antifúngicos

- Azoles: itraconazol, posaconazol, voriconazol, isavuconazol.
- Equinocandinas: anidulafungina, micafungina, caspofungina.

Inmunosupresores

- Tacrolimus
- Everolimus
- Sirolimus
- Micofenolato
- Ciclosporina

Antivíricos

- Ganciclovir
- Aciclovir
- Letermovir

Oncología

- Busulfan
- Asparraginasa
- Metotrexato

Antiepilépticos

- Valproico
- Carbamazepina
- Fenitoina
- Fenobarbital
- Levetiracetam
- Topiramato
- Brivaracetam
- Lacosamida
- Perampanel

Biológicos

- Infliximab
- Adalimumab
- Ustekinumab
- Vedolizumab

Otros:

- Digoxina
- Mitotano
- Clozapina

¿Cuándo monitorizar? ¿Muestra?



- Concentración predosis (valle)
- Concentración máxima (pico)
- Área bajo la curva (AUC)

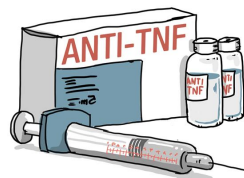
¿Parámetros farmacocinéticos de referencia?



- **Aminoglucósidos** (actividad concentración dependiente)
 - Concentración máxima (pico)/CMI
- **Betalactámicos** (actividad tiempo dependiente)
 - Concentración predosis (valle)/CMI
- **Vancomicina** (actividad concentración y tiempo dependiente)
 - Área bajo la curva (AUC)/CMI

**Estado
estacionario**

Monitorización de biológicos (anti-TNF)



Infliximab
Adalimumab



Enfermedad inflamatoria intestinal

**Enfermedad
de Crohn**

Se alternan
zonas sanas
con tramos
inflamados



**Colitis
ulcerosa**

La extensión y la
gravedad de la
inflamación del
colon varía en
cada persona

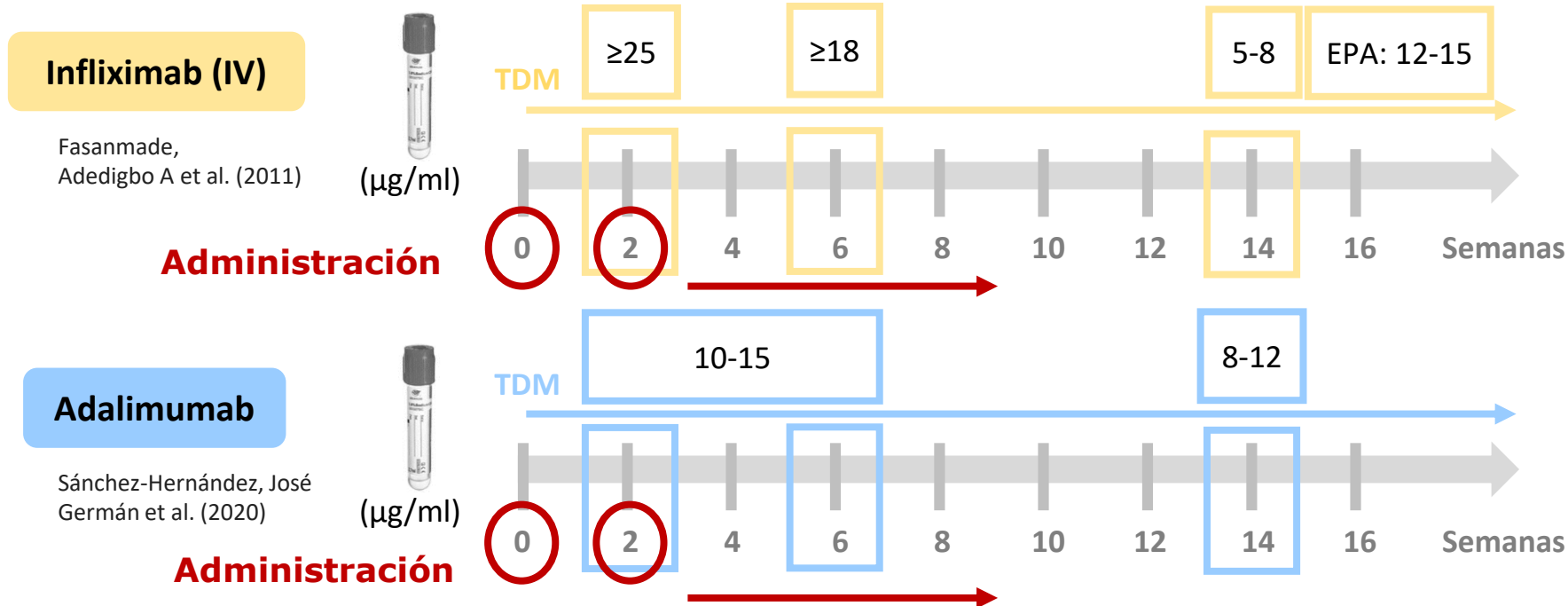


OJO:

Immunogenicidad

TDM y objetivos terapéuticos

Concentraciones
predosis (valle)

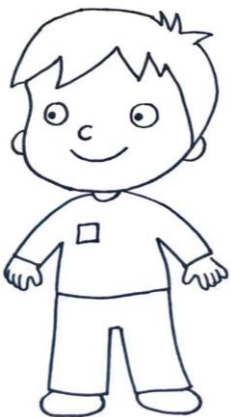


Mayor aclaramiento de fármaco...

Hombres
Presencia de anticuerpos
Obesidad (mayor IMC) Más actividad inflamatoria

Menor aclaramiento de fármaco...

Terapia combinada con inmunosupresores



**Enfermedad de Crohn con
fístula perianal (debut/2023)**

A1b L3L4aP B1 G0

14 años

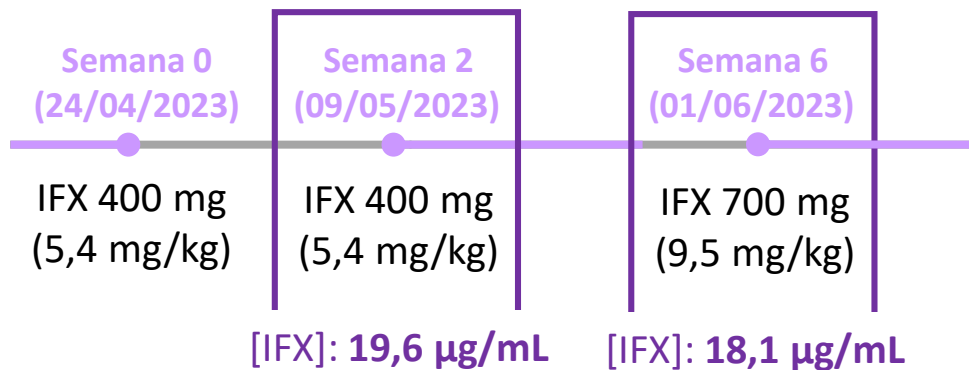
Peso: 74 kg

Talla: 176 cm



Azatioprina 75 mg/24h

Inducción



Objetivo: [IFX]: >18-25 µg/mL [IFX]: >15 µg/mL

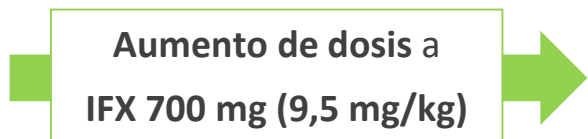


Tabla II. Clasificación de la enfermedad de Crohn pediátrica. (Clasificación de París 2009)

Edad al diagnóstico (A)

- Edad
- A1a: <10 años
- A1b: >10 años

Localización macroscópica

- L1: tercio distal íleon, ileocecal
- L2: colon
- L3: ileocolónico
- L4a: proximal a ángulo de Treitz
- L4b: distal a ángulo de Treitz
- P: perianal

Comportamiento

- B1: inflamatorio
- B2: estenosante
- B3: penetrante

Alteración de crecimiento

- G0: no
- G1: sí



The program for Nonlinear
Mixed Effects Modeling

C:\TDM\Infliximab_adults\ID178\cmd.exe

The system cannot find message text for message number 0x2350 in the message file for Application.

(c) 2018 Microsoft Corporation. All rights reserved.

C:\TDM\Infliximab_adults\ID178>nmfe74 Mod03.txt run1.lst
Starting NMTRAN

WARNINGS AND ERRORS (IF ANY) FOR PROBLEM 1

(WARNING 2) NM-TRAN INFERS THAT THE DATA ARE POPULATION.

(WARNING 31) \$OMEGA INCLUDES A NON-FIXED INITIAL ESTIMATE CORRESPONDING TO AN ETA THAT IS NOT USED IN ABBREVIATED CODE.

(WARNING 32) \$SIGMA INCLUDES A NON-FIXED INITIAL ESTIMATE CORRESPONDING TO AN EPS (OR ERR) THAT IS NOT USED IN ABBREVIATED CODE.

(WARNING 40) \$THETA INCLUDES A NON-FIXED INITIAL ESTIMATE CORRESPONDING TO A THETA THAT IS NOT USED IN ABBREVIATED CODE.

The system cannot find message text for message number 0x2336 in the message file for Application.
Pathlist information for compiler and MPI systems are located in nmpathlist.txt

Compiling FSUBS
Building NONMEM Executable
Starting nonmem execution ...
License Registered to: Hospital Vall d'Hebron Pharmacy
Expiration Date: 14 AUG 2024
Current Date: 2 MAY 2024
Days until program expires : 102

First Order Conditional Estimation (Evaluation)
OBJECTIVE FUNCTION VALUE: 9.7686922324192675
Elapsed evaluation time in seconds: 0.04
Elapsed postprocess time in seconds: 0.05
Elapsed finaloutput time in seconds: 0.09

Done with nonmem execution

C:\TDM\Infliximab_adults\ID178>

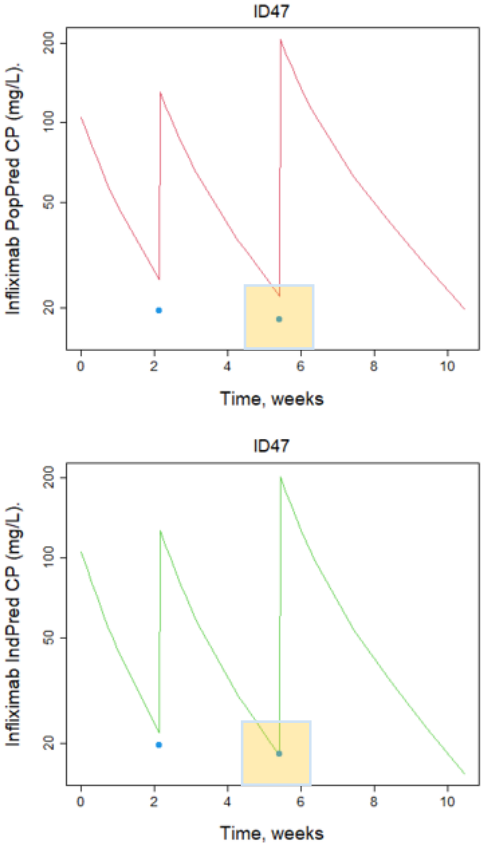
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	#ID	FLAG1	FLAG2	FLAG3	Fecha	Hora	EVID	DV	AMT	RATE	II	SS	WGT	ALB	SEX	ATI	ACT	INM	TADS	TDOSE	DX
2	178	0	1	475	22/01/2024	11:00	1.		475	950	0	0	94	4.8	0	0	0	0		45313	
3	178	0	0	475	22/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
4	178	0	0	475	23/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
5	178	0	0	475	24/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
6	178	0	0	475	25/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
7	178	0	0	475	26/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
8	178	0	0	475	27/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
9	178	0	0	475	28/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
10	178	0	0	475	29/01/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
11	178	0	0	475	05/02/2024	10:59	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
12	178	0	1	475	05/02/2024	11:00	1.		475	950	0	0	94	4.8	0	0	0	0	2	45327	
13	178	0	0	475	05/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
14	178	0	0	475	06/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
15	178	0	0	475	07/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
16	178	0	0	475	08/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
17	178	0	0	475	09/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
18	178	0	0	475	10/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
19	178	0	0	475	11/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
20	178	0	0	475	12/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
21	178	0	0	475	19/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
22	178	0	0	475	20/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
23	178	0	0	475	21/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
24	178	0	0	475	26/02/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
25	178	0	0	475	04/03/2024	10:59	0	15.9	0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
26	178	0	1	475	04/03/2024	11:00	1.		475	950	0	0	94	4.8	0	0	0	0	4	45355	
27	178	0	0	475	04/03/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
		0	0	475	05/03/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
		0	0	475	06/03/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	
30	178	0	0	475	07/03/2024	14:00	2.		0	0	0	0	94	4.8	0	0	0	0		0	

Concentracions d'IFX i paràmetres farmacocinètics:

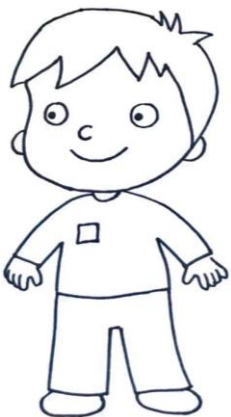
- Darrera mostra obtinguda el dia 01/06/2023. Cmin observada IFX: 18.1.
Estimació bayesiana Cmin: 17.842 mcg/mL.
- Estimació de paràmetres farmacocinètics:

Vcentral	Vperifèric	Cl	kel	t1/2
3.748 L	1.4191 L	0.015294 L/h	0.0040806 h-1	183.6054197 h

Figura 1. Concentracions d'IFX predites poblacionals (IFX Pop Pred Conc) i individuals enfront el temps (IFX Ind Pred Conc).



d) Cada 5 setmanes:		
Règim posològic	Cmin IFX (mg/L)	AUC (mg/h/L)
370 mg (5 mg/kg)	6.3888	2.3952871 ^{4}
407 mg (5.5 mg/kg)	7.0276	2.6348158 ^{4}
444 mg (6 mg/kg)	7.6665	2.8743445 ^{4}
481 mg (6.5 mg/kg)	8.3054	3.1138732 ^{4}
518 mg (7 mg/kg)	8.9443	3.353402 ^{4}
555 mg (7.5 mg/kg)	9.5831	3.5929307 ^{4}
592 mg (8 mg/kg)	10.222	3.8324594 ^{4}
629 mg (8.5 mg/kg)	10.861	4.0719881 ^{4}
666 mg (9 mg/kg)	11.5	4.3115168 ^{4}
703 mg (9.5 mg/kg)	12.139	4.5510455 ^{4}
740 mg (10 mg/kg)	12.778	4.7905742 ^{4}
e) Cada 4 setmanes:		
Règim posològic	Cmin IFX (mg/L)	AUC (mg/h/L)
370 mg (5 mg/kg)	10.445	2.3952871 ^{4}
407 mg (5.5 mg/kg)	11.489	2.6348158 ^{4}
444 mg (6 mg/kg)	12.534	2.8743445 ^{4}
481 mg (6.5 mg/kg)	13.578	3.1138732 ^{4}
518 mg (7 mg/kg)	14.622	3.353402 ^{4}
555 mg (7.5 mg/kg)	15.667	3.5929307 ^{4}
592 mg (8 mg/kg)	16.711	3.8324594 ^{4}
629 mg (8.5 mg/kg)	17.756	4.0719881 ^{4}
666 mg (9 mg/kg)	18.8	4.3115168 ^{4}
703 mg (9.5 mg/kg)	19.845	4.5510455 ^{4}
740 mg (10 mg/kg)	20.889	4.7905742 ^{4}



Enfermedad de Crohn con
fístula perianal (debut/2023)

A1b L3L4aP B1 G0

14 años

Peso: 74 kg

Talla: 176 cm



Azatioprina 75 mg/24h



Actualidad

78,5 kg talla
176,5 cm

Asintomático

STOP AZA

Fístula inactiva

Inducción

Mantenimiento

Semana 0
(24/04/2023)

IFX 400 mg
(5,4 mg/kg)

Semana 2
(09/05/2023)

IFX 400 mg
(5,4 mg/kg)

Semana 6
(01/06/2023)

IFX 700 mg
(9,5 mg/kg)

Semana 11
(05/07/2023)

IFX 700 mg
(9,5 mg/kg)

(01/02/2024)

IFX 700 mg
(9,5 mg/kg)

[IFX]: 19,6 µg/mL

[IFX]: 18,1 µg/mL

[IFX]: 15,2 µg/mL

[IFX]: 13,2 µg/mL

Objetivo: [IFX]: >25 µg/mL

[IFX]: >15 µg/mL

[IFX]: 12-15 µg/mL

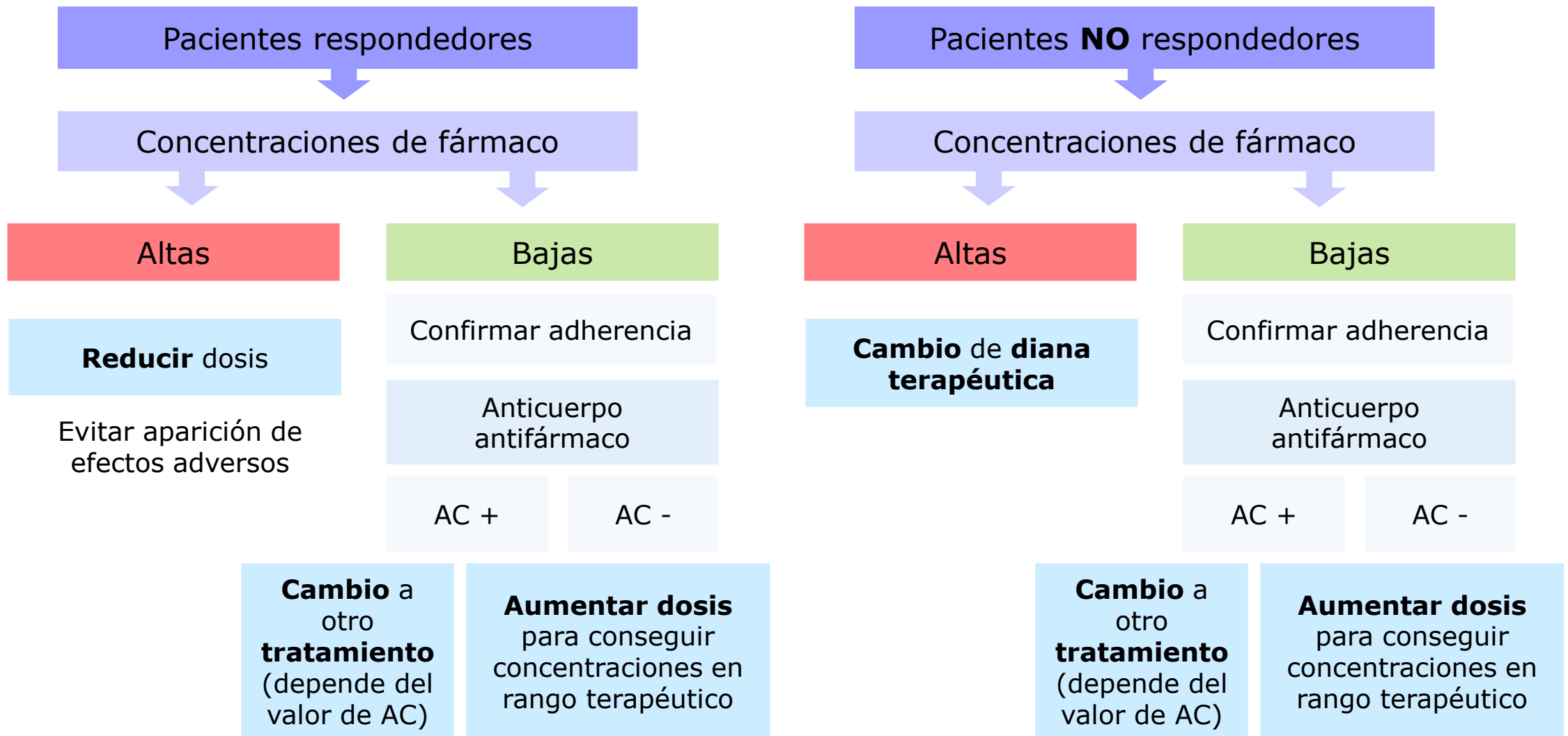
[IFX]: 12-15 µg/mL

Aumento de dosis a
IFX 700 mg (9,5 mg/kg)

Mantener
IFX 700 mg (9,5
mg/kg)/ 5 semanas

Mantener
IFX 700 mg (9,5
mg/kg)/ 6 semanas

Algoritmo terapéutico



Características: Antibióticos betalactámicos

- Fármacos **hidrofílicos**.
- Tiempo de semivida corto :
administración en dosis múltiples.



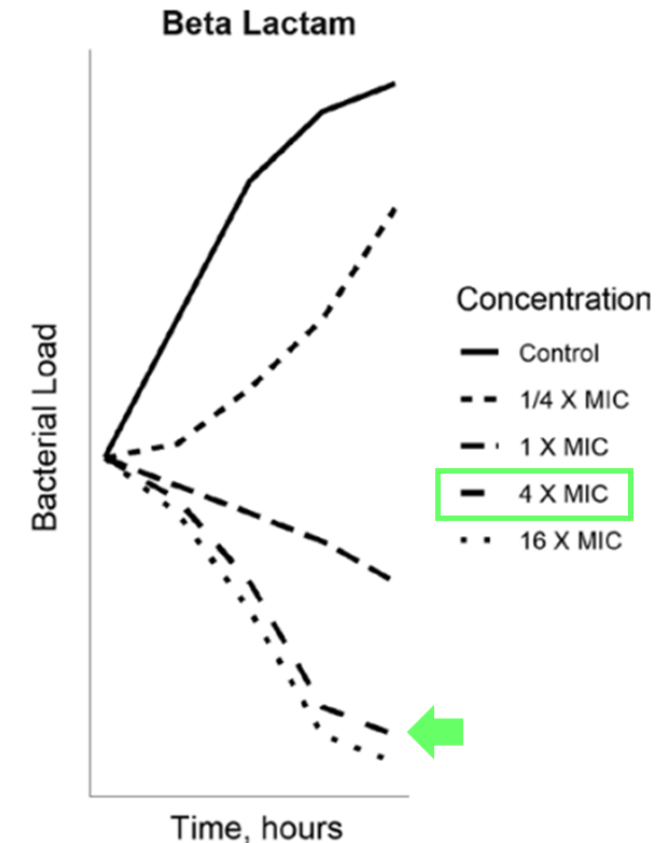
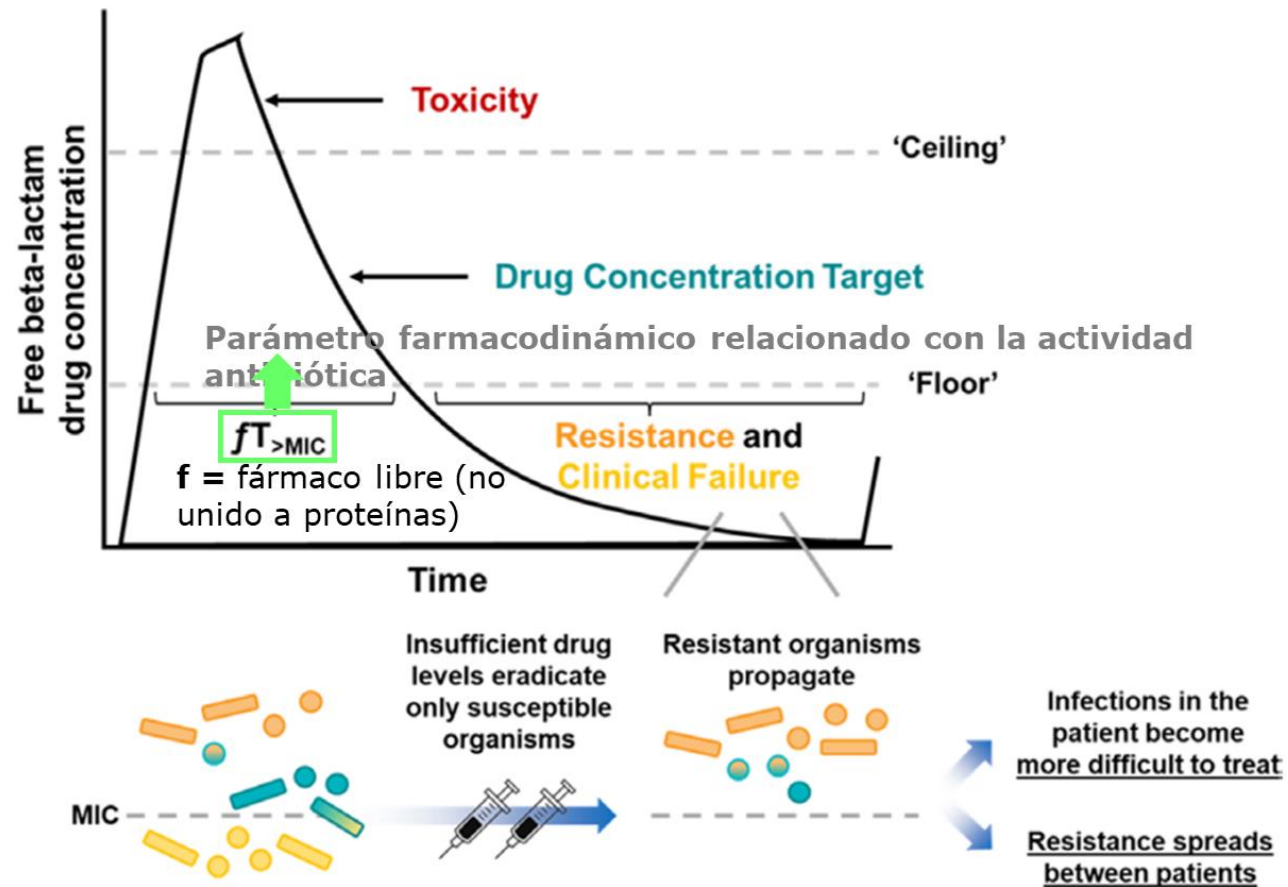
- Eliminación **renal**.
- Actividad bactericida **tiempo dependiente**.

Índice farmacocinético que mejor se correlaciona con su eficacia es:

fT > CMI

Table 1. Protein binding of antibacterials commonly used in critically ill patients and of antibacterials in development (all protein binding data have been adapted from Donnelly et al.^[26] and MIMS Australia^[27]). We have also included data on antifungal agents for the reader's reference

Highly bound (>70%)	Moderately bound (70–30%)	Minimally bound (<30%)
Amphotericin B (90%)	Azithromycin (7–51%)	Amikacin (0–11%)
Anidulafungin (>99%)	Aztreonam (60%)	Amoxicillin (17–20%)
Caspofungin (97%)	Cefotaxime (40%)	Ampicillin (15–25%)
Cefazolin (75–85%)	Cefuroxime (33–50%)	Cefepime (16–19%)
Cefonicid (98%)	Cephalothin (55–75%)	Ceftazidime (17%)
Cefoperazone (90%)	Ciprofloxacin (20–40%)	Ceftobiprole (22%)
Cefoxitin (80–50%)	Clarithromycin (42–50%)	Cefpirome (9%)
Ceftriaxone (85–95%)	Chloramphenicol (60%)	Colistin (<10%)
Clindamycin (90% bound to α_1 -acid glycoprotein)	Levofloxacin (50%)	Doripenem (8%)
Cloxacillin (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (20–30%)
Dalbavancin (93%)	Moxifloxacin (30–50%)	Fluconazole (11–12%)
Daptomycin (90–93%, 30% to α_1 -acid glycoprotein)	Nitrofurantoin (40%)	Fosfomycin (0%)
Dicloxacillin (97%)	Benzympenicillin [penicillin-G] (65%)	Gentamycin (<30%)
Doxycycline (93%)	Piperacillin (30%)	Imipenem (20%)
Ertapenem (85–95%)	Sulfamethoxazole (68%)	Isoniazide (0–10%)
Erythromycin (73–81%)	Ticarcillin (55%)	Meropenem (2%)

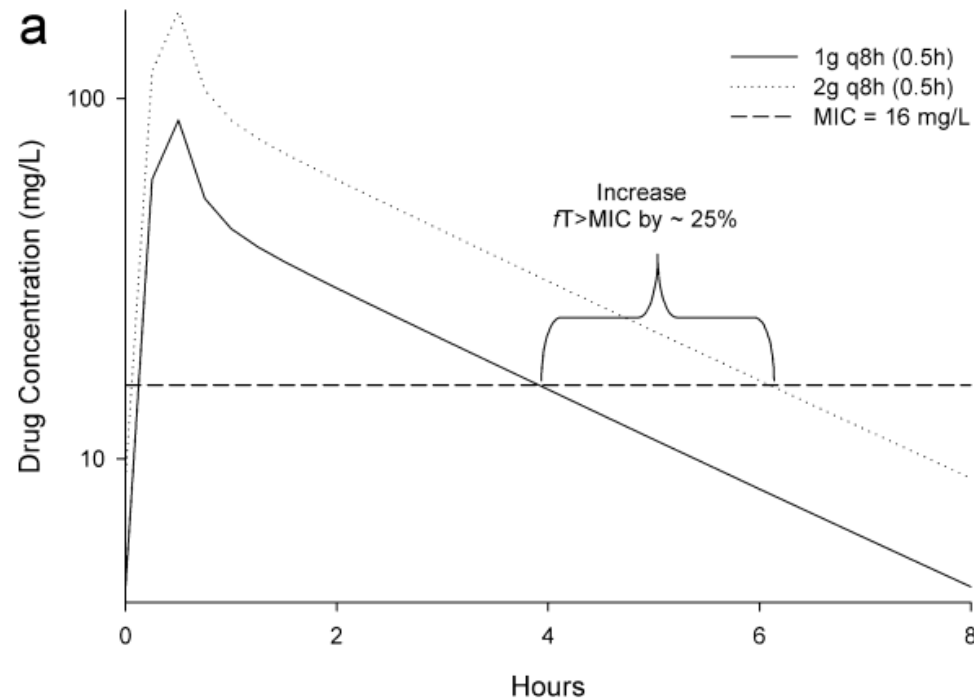


Actividad bactericida máxima se produce a Cp 4-5 × CMI. (especialmente en microorganismos menos susceptibles).

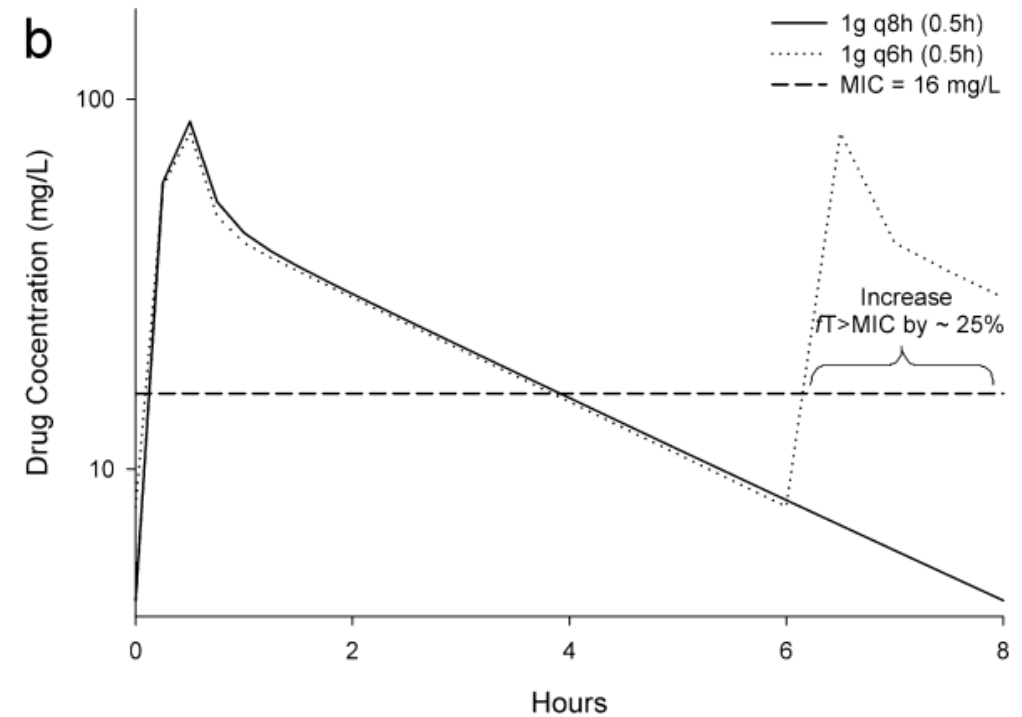
Estrategias optimización PK betalactámicos

Para **mejorar la probabilidad de obtener objetivos de $fT > CMI$** :

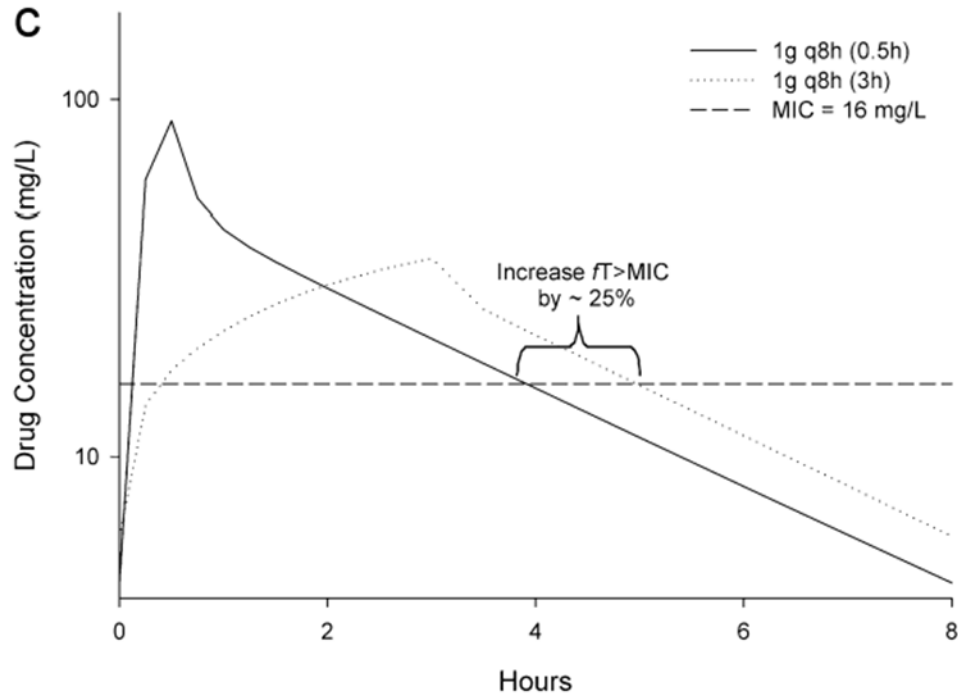
a. Aumento de la dosis.



b. Acortamiento del intervalo de dosificación.

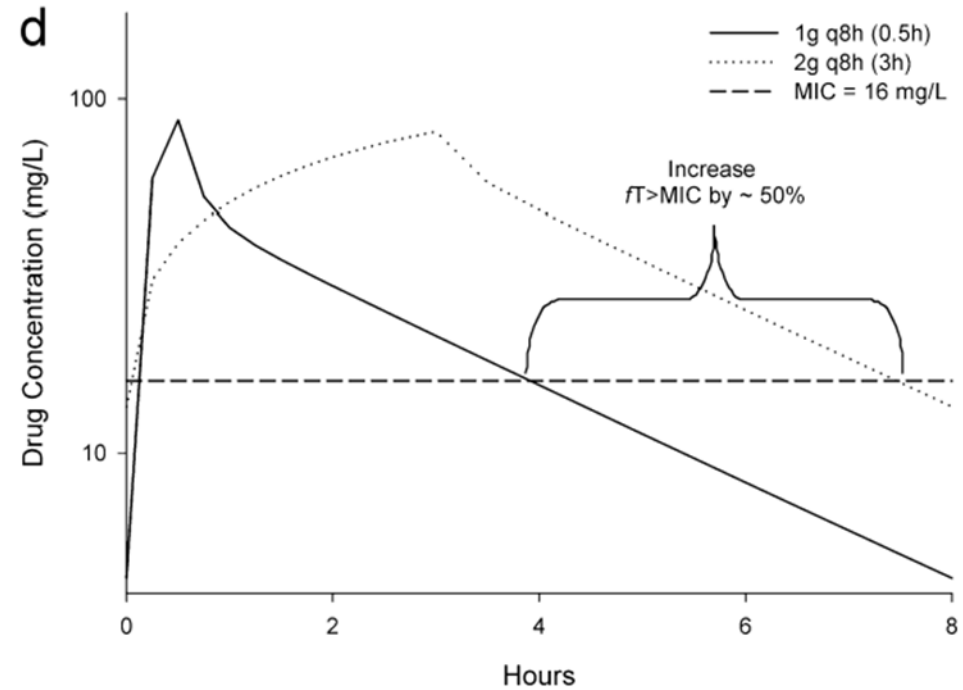


c. Prolongar el tiempo de infusión del fármaco:
administración **extendida**.



*Administración **perfusión continua** (no representada en la gráfica): acceso vascular constante y asegurar estabilidad del fármaco.

d. Prolongar el tiempo de infusión del fármaco +
aumento de dosis.



¿Pacientes infectados por **microorganismos** con **CMI elevadas**?



Unidad de cuidados intensivos (UCI)

Varón, 6 meses. Miocardiopatía dilatada, pendiente de Tx cardíaco.
Peso: 7,7 kg.

Dispositivo de asistencia ventricular

Empeoramiento clínico y aumento de RFA

Inicio: **Meropenem 30mg/kg/6h**, infusión intermitente.

Día 0

Día 10

Shock Séptico. Extracción de Hemocultivo: pendiente.

Solicitud de **concentraciones de Meropenem**

Resultado C_{predosis} total: **1,12 $\mu\text{g/ml}$** . C_{predosis} libre: **1,09 $\mu\text{g/ml}$** .



Características fisiopatológicas diferenciales que implican un comportamiento farmacocinético diferente.

- Neonatos (<1mes)
- Lactantes (1-24 meses)
- Preescolares (2-5 años)
- Escolares (6-12 años)
- Adolescentes (12-18 años)

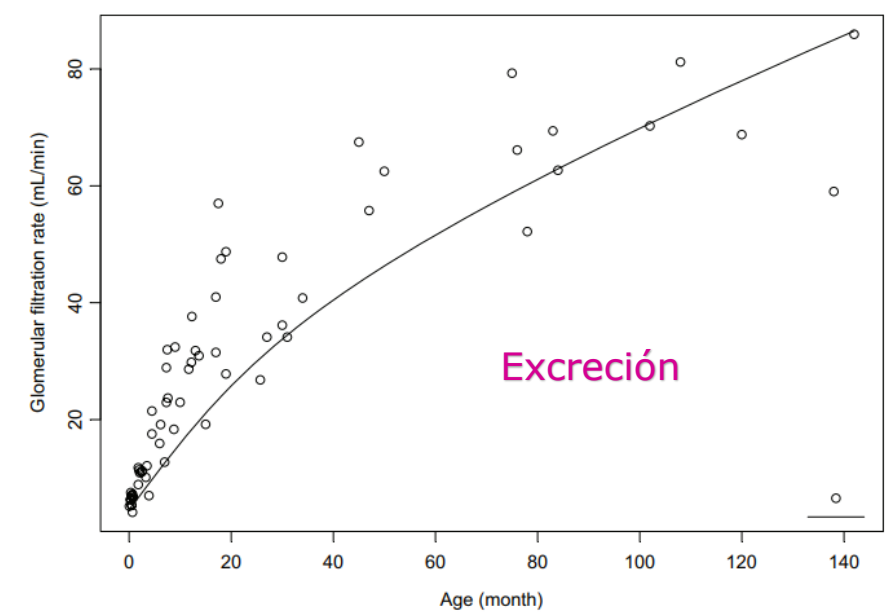
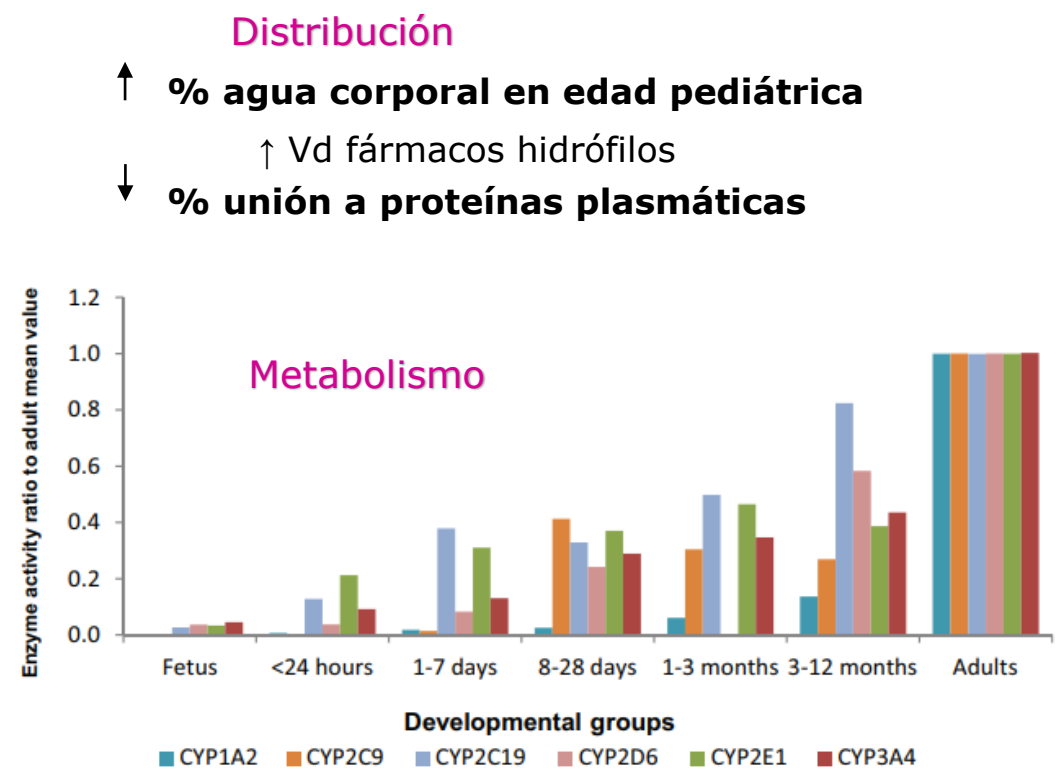
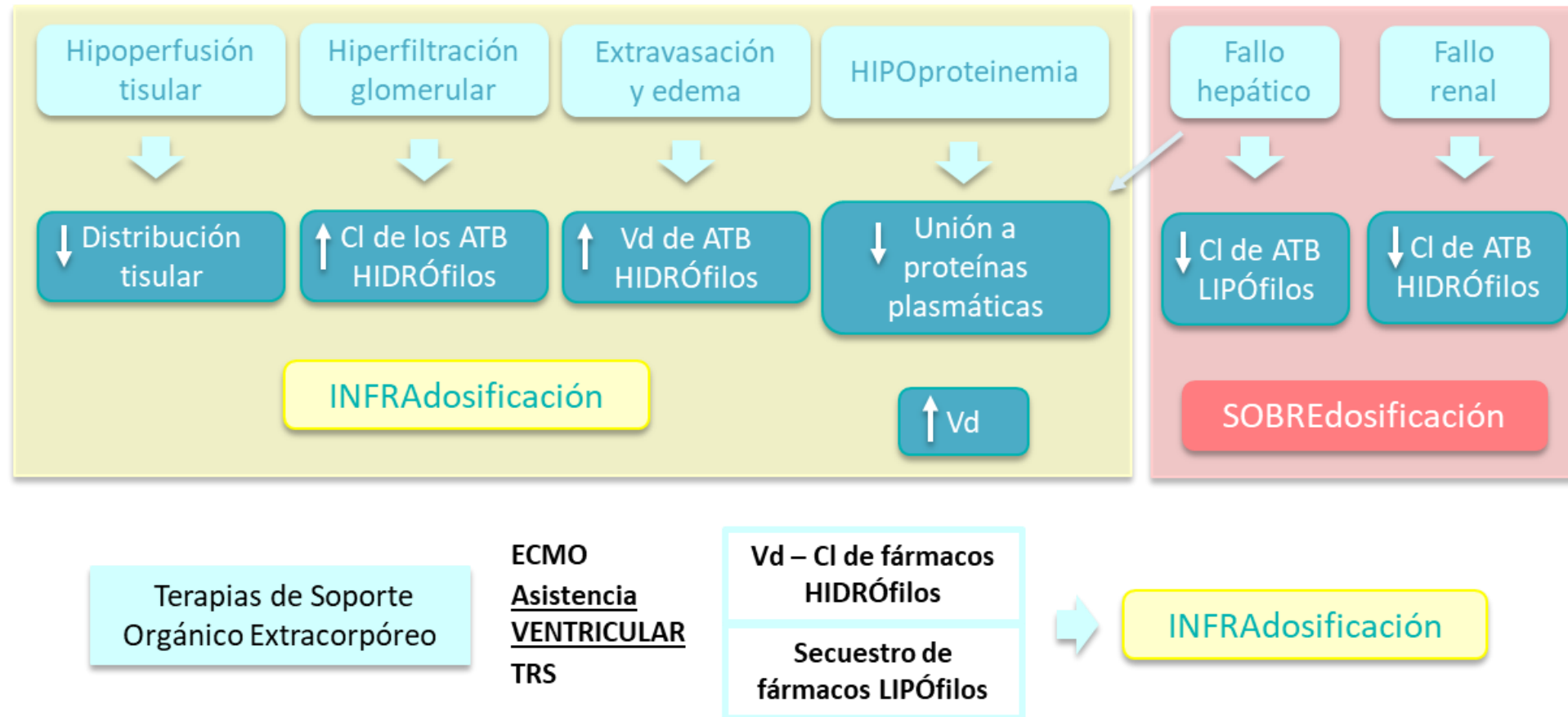


Figure 2. Developmental changes of renal glomerular filtration rate (GFR) measured by mannitol clearance. (Data adapted from Ref. ^{71,72}).

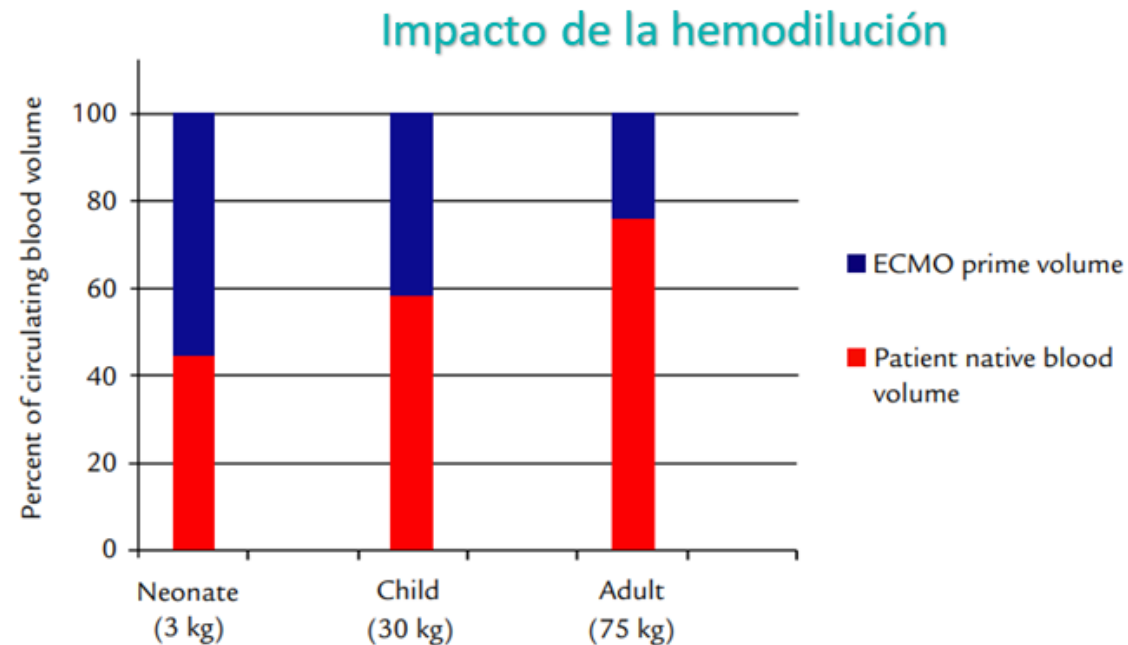
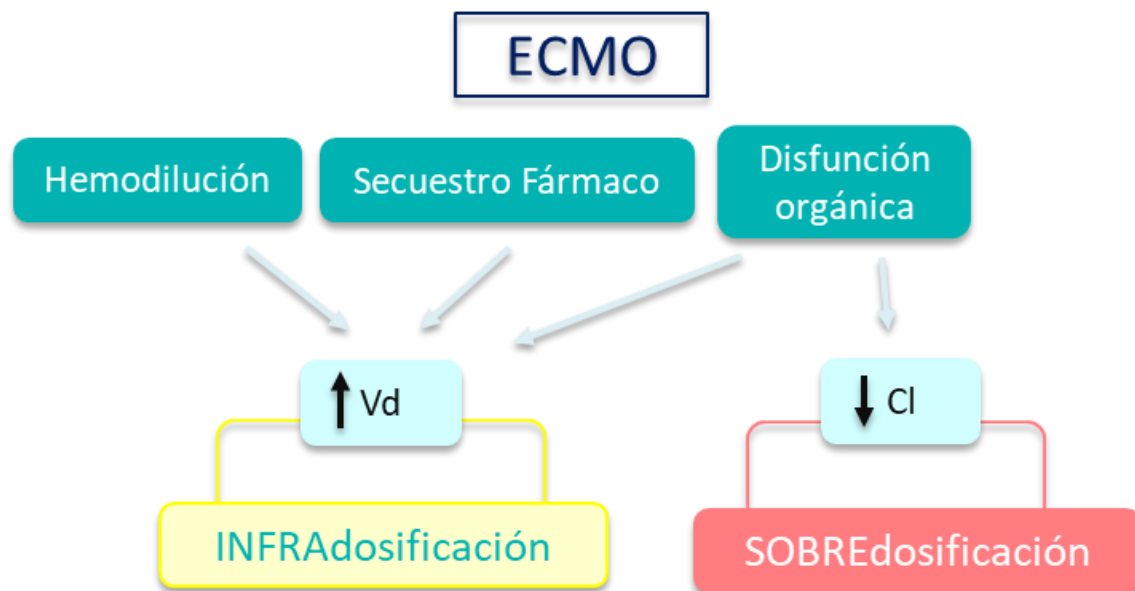
Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014;19(4):262-276.

Paciente crítico : **alteraciones en la farmacocinética de antibióticos**



Rodriguez A, y cols. Medicina Intensiva: bases fisiopatológicas del tratamiento. 2014, ediciones journal. Argentina. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 2):S132-S141. Sherwin J, Thompson E, Hill KD, et al. Clinical pharmacology considerations for children supported with ventricular assist devices. *Cardiol Young.* 2018;28(9):1082-1090.

Terapias de Soporte Orgánico Extracorpóreo: ECMO, asistencia VENTRICULAR.



TDM: **Optimización** de la **utilización** de antibióticos betalactámicos.

Dia 10

Resultado C_{predosis} total: **1,12 $\mu\text{g/ml}$** . C_{predosis} libre: **1,09 $\mu\text{g/ml}$** .

Microbiología:

Pseudomonas aeruginosa (meropenem CMI: 8 $\mu\text{g/ml}$)

Concentración libre objetivo Meropenem :

4 veces CMI = 32 $\mu\text{g/ml}$. 8 veces CMI = 64 $\mu\text{g/ml}$.

Tratamiento dirigido: **Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 8h** (CMI: 4 $\mu\text{g/ml}$)

Dia 11

$[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 14,81 \mu\text{g/ml} \rightarrow f[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 12,29 \mu\text{g/ml}$

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) **cada 6h** (CMI: 4 $\mu\text{g/ml}$)

Dia 12

$[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 24,5 \mu\text{g/ml} \rightarrow f[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 20,34 \mu\text{g/ml}$

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4 $\mu\text{g/ml}$).

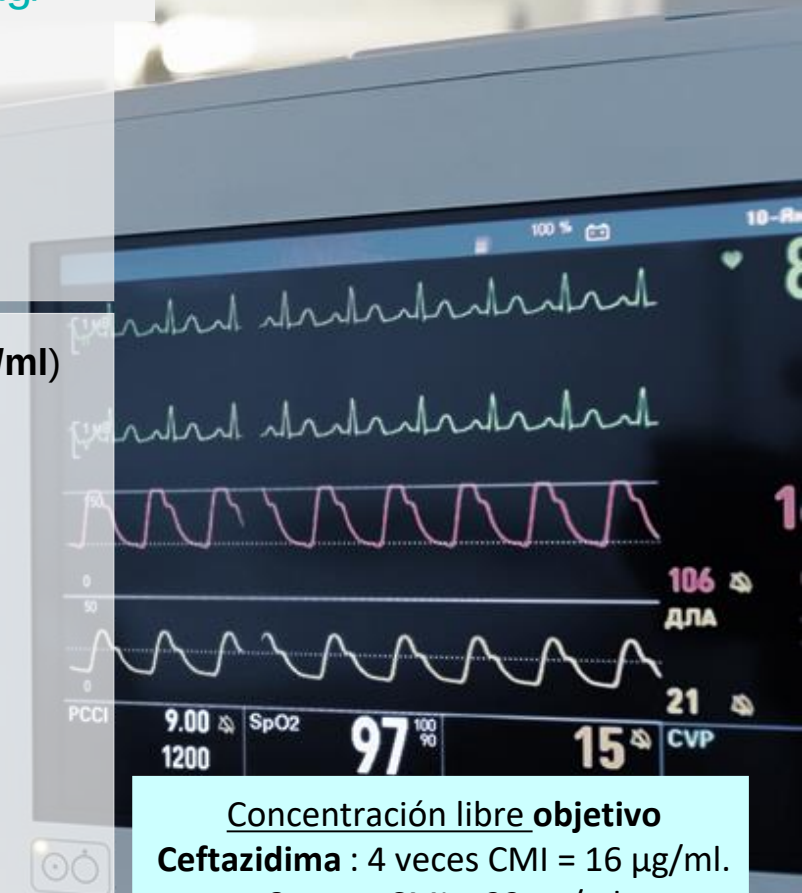
Administración en perfusión extendida.

Dia 13

$[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 42,71 \mu\text{g/ml} \rightarrow f[\text{ceftazidima}]_{\text{predosis}} = 35,45 \mu\text{g/ml}$

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4 $\mu\text{g/ml}$)

Administración en perfusión extendida.



Concentración libre objetivo
Ceftazidima : 4 veces CMI = 16 $\mu\text{g/ml}$.
8 veces CMI = 32 $\mu\text{g/ml}$

Concentraciones predosis
potencialmente tóxicas = 60-80 $\mu\text{g/ml}$

Monitorización de BUSULFAN

Vía de administración: - Comprimidos de 2 mg (Busulfán GSK®).

- Ampolla 60 mg 10 ml solución (Busilvex®).

Farmacocinética: absorción adecuada pero variable, **lipófilo**, ↓UPP, Vd 0,56 – 1,62 l/kg, **metabolización hepática** por conjugación con glutatión (GST).

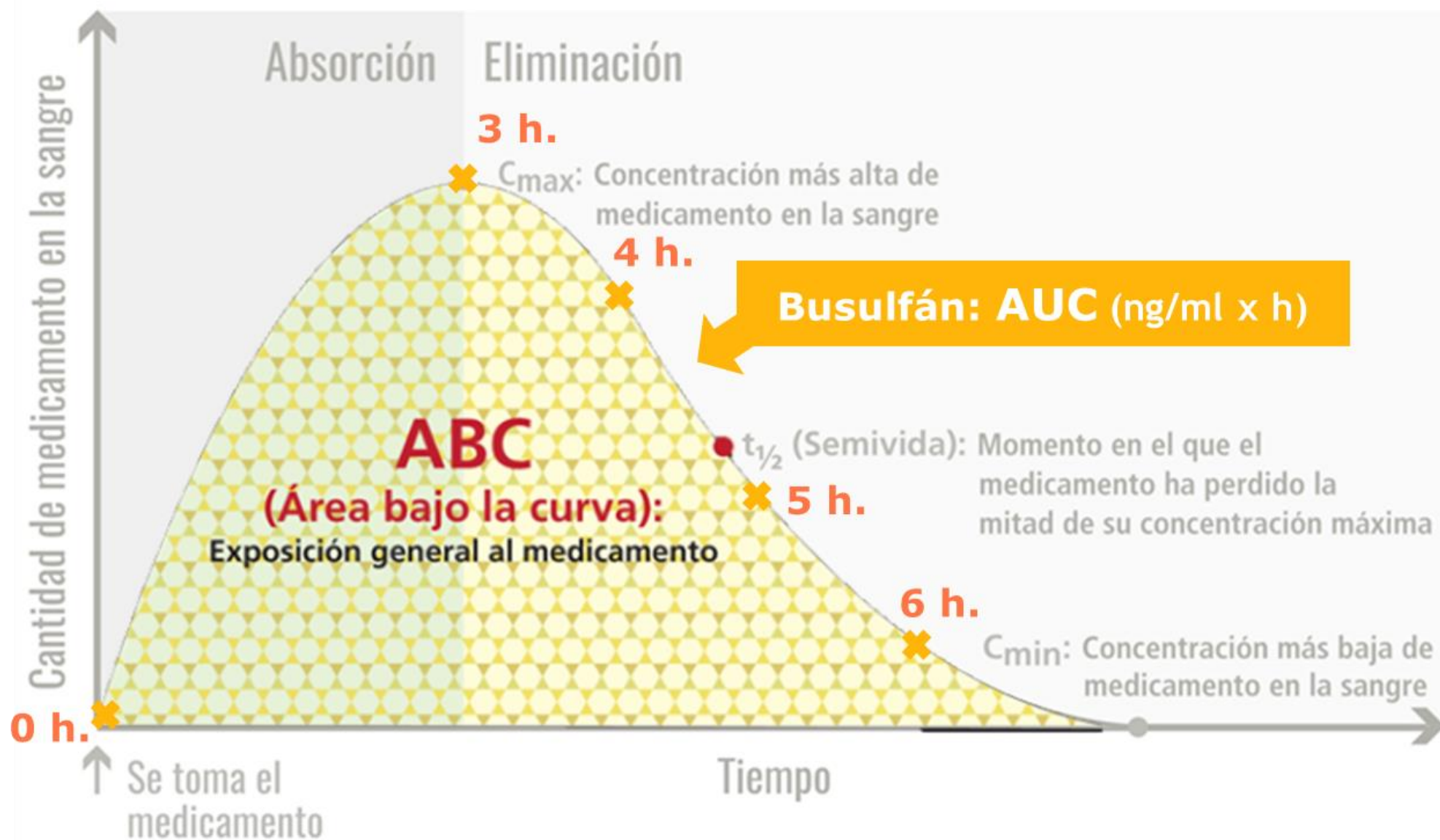
RAM: enfermedad venoclusiva hepática, neurotoxicidad, toxicidad hematológica, neumonitis intersticial y toxicidad gastrointestinal.



**GRAN VARIABILIDAD EN EL
COMPORTAMIENTO CINÉTICO**



INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA tras
determinación de concentraciones plasmáticas.



Monitorización de BUSULFAN



Enfermedad
granulomatosa
crónica

Día -6 Día -5 Día -4 Día -3

Día 0

BUSULFAN **BUSULFAN** **BUSULFAN** **BUSULFAN**
3.1 mg / kg IV TDM* mg / kg TDM* mg / kg TDM* mg / kg
en 3 h. IV en 3 h. IV en 3 h. IV en 3 h.

Trasplante de progenitores
hematopoyético alogénico de
donante no emparentado idéntico.

Día -6 Día -5 Día -4 Día -3

Día 0

Fludarabina Fludarabina Fludarabina Fludarabina

Trasplante de progenitores
hematopoyético alogénico de
donante no emparentado idéntico.

**Inicio
acondicionamiento**

Día -8 Día -7

Día 0

Alemtuzumab Alemtuzumab

Trasplante de progenitores
hematopoyético alogénico de
donante no emparentado idéntico.

Objetivos del acondicionamiento:

- Eliminar la mayor cantidad posible de enfermedad residual (neoplasias hematológicas).
- Generar una inmunosupresión suficiente para que las células del donante no sean eliminadas por el sistema inmune del paciente.

Importancia de la monitorización farmacocinética

➔ Dosis SUPRA-terapéuticas

TOXICIDAD

AUC > 6.150
ng.h/ml.



Incremento de riesgo de desarrollo de EVOH en acondicionamiento con busulfán.

Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I et als. (1996).

Css >900
ng/ml



Incremento de la incidencia de EVOH en acondicionamiento con busulfán.

Slattery J.T., Sanders J.E, Buckner C.D et als. (1995).

➔ Dosis INFRA-terapéuticas

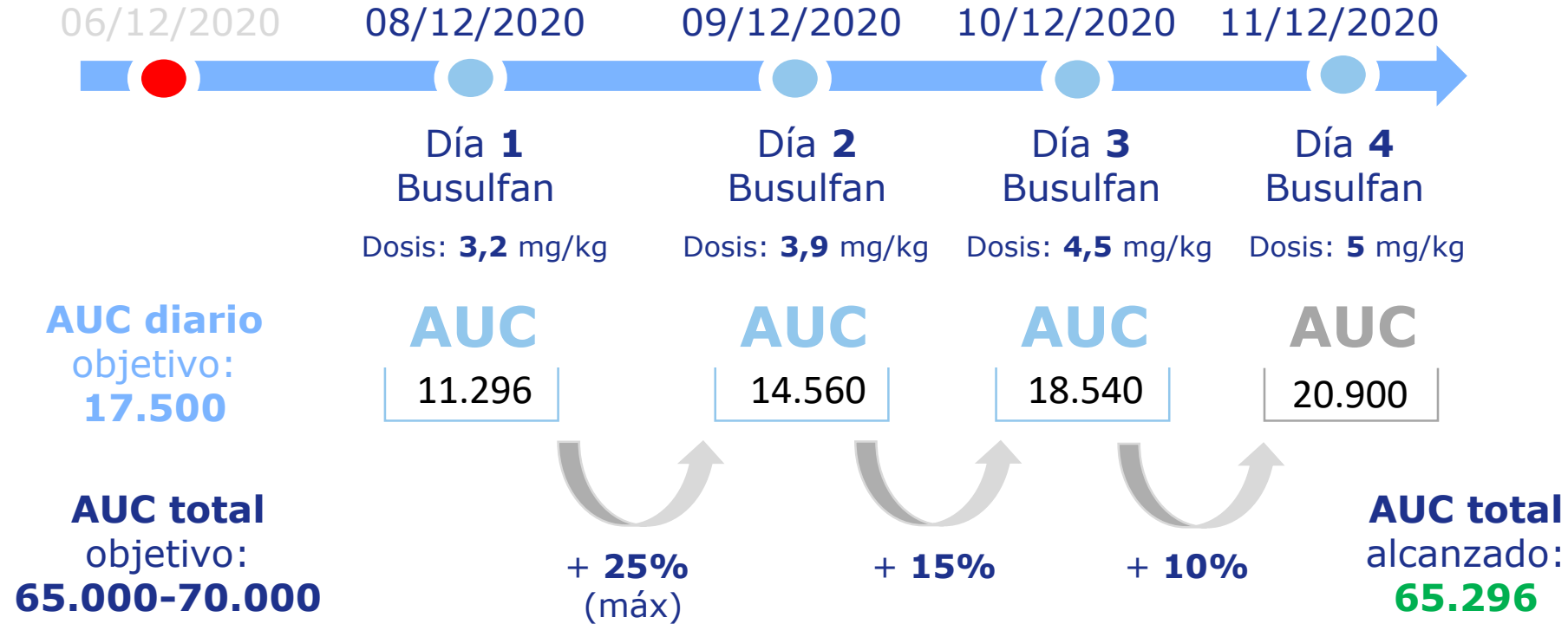
EFICACIA

Asociación entre:

- Exposiciones bajas a busulfán (efecto **inmunosupresor**) → **FALLO DEL IMPLANTE**
- Exposiciones bajas a busulfán (efecto **antitumoral**) → **RIESGO DE RECAÍDA.**

Mc Cune et als. (2002); Chandy y cols (2005); Baker KS et als (2000); Anderson BS et als (2002).

Resultado del paciente

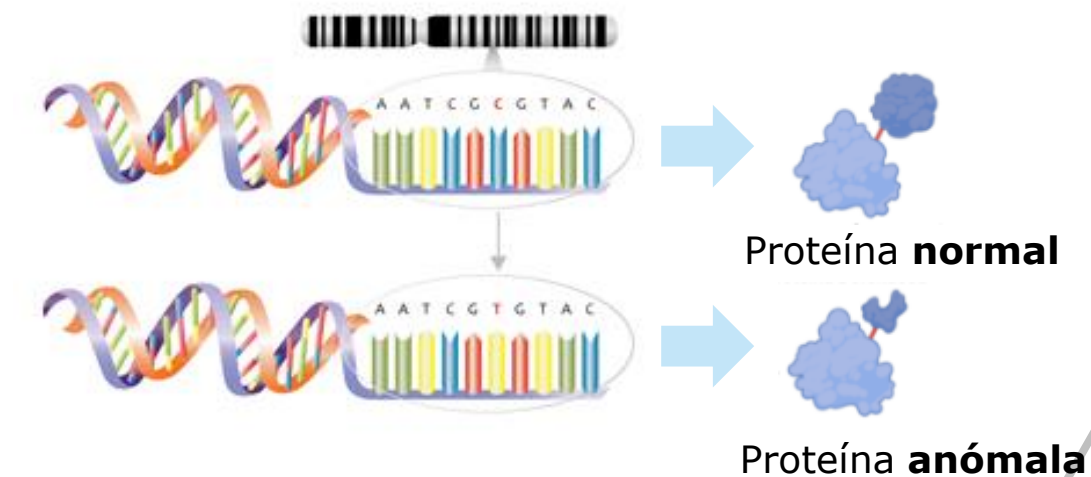




Farmacogenética

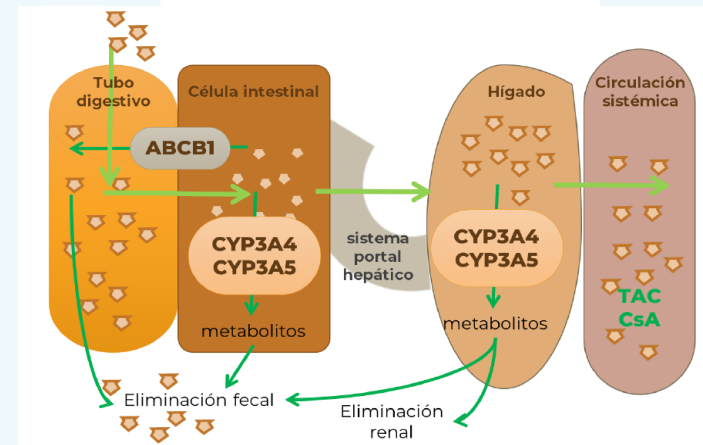
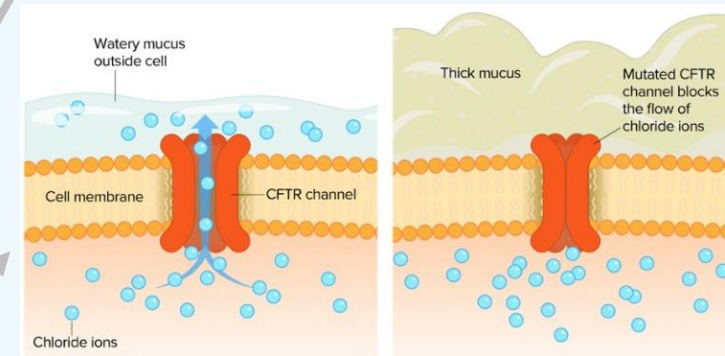
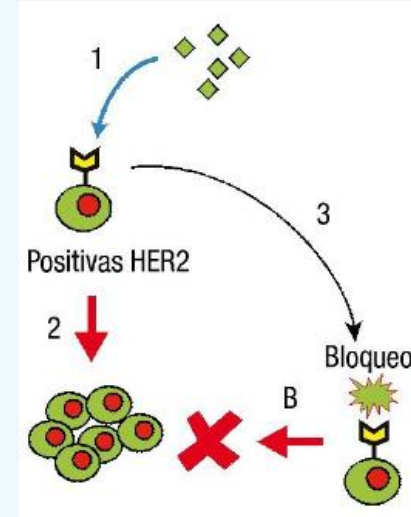
Farmacogenética

¿Cómo influyen los genes en la respuesta a un fármaco?



- Receptor** al que se une un fármaco
- Transportador** implicado en la **absorción** o **distribución** de un fármaco
- Enzima** implicado en el **metabolismo** de un fármaco

Efecto farmacológico



<https://cgen.sanidad.gob.es/#/>

Catálogo Común de Pruebas SNS

Las pruebas genéticas y genómicas constituyen un elemento esencial para el diagnóstico de enfermedades raras y oncológicas, y la selección y el seguimiento de tratamientos. El acceso a este catálogo como parte de la cartera común de servicios debe ser gratuito.

Buscar

Introduzca el término o grupo de palabras que desee buscar. Ejem. cáncer

En caso de búsquedas múltiples, solo se mostrarán los resultados que contengan todos los términos.

Tratamiento asociado	OBSERVACIONES
Abacavir	Indispensable HLA-B*57:01
Alopurinol	Indispensable HLA-B*58:01
Atazanavir	Indispensable CYP2C19 *2, *3, *4 y *17. Precaución en el caso de tratamiento concomitante con fármacos inhibidores/substratos de CYP2C19, ya que el fenotipo extrapolado del genotipo puede verse modificado por estos otros medicamentos, y pueden ser necesarios otros ajustes en el tratamiento. Se recomienda incluir este dato en el informe. Si no es posible, consultar con un especialista en farmacogenómica.. Algunos de los mas utilizados son: Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Doxepina, Escitalopram, Imipramina, Sertralina o Trimipramina. Uso secundario de la información obtenida: este genotipado (CYP2C19) puede ser útil para el ajuste de tratamientos de otros fármacos para los que existen recomendaciones individuales, como los indicados anteriormente.
Azatioprina	Indispensable NUDT15*2 y *3

Evolución de la farmacogenética

Comercialización
de fármacos

Evidencia eficacia/toxicidad

Caracterización
farmacogenética

HLA-DQA1*05: biológicos

HLA-B*5701: abacavir

CYP2C19: voriconazol

UGT1A1: irinotecan

CYP3A4 i CYP3A5: tacrolimus

CYP2D6: tamoxifeno

DPYD: fluoropirimidinas

Voriconazol: caracterización CYP2C19

Antifúngico

Biodisponibilidad oral : 95%.

Metabolismo hepático: saturable ->> cinética no lineal. Principalmente: **CYP2C19**

Excreción: renal (80%, metabolitos inactivos) + fecal (20% metabolitos inactivos)

CYP2C19: caracterización farmacogenética

Se recomienda la determinación de los alelos:

El alelo *1 es el más común en la población, (**wild type**) - función normal.

- **CYP2C19*2** - **pérdida** completa de función
- **CYP2C19*3** - **pérdida** completa de función
- **CYP2C19*4** - **pérdida** completa de función
- **CYP2C19*17** - **función aumentada**

Recomendaciones de dosis

Fenotipo	Genotipo	Protocolo Vall d'Hebron
Ultrarrápido	CYP2C19*17*17	Valorar alternativa terapéutica. Si voriconazol-> dosis inicial 50% mayor y TDM en 5 días
Rápido	CYP2C19*1*17	Valorar alternativa terapéutica. Si voriconazol, dosis habitual o 50% mayor. TDM en 5 días.
Normal	CYP2C19*1*1	Dosis estándar
Intermedio	CYP2C19*1*2, CYP2C19*1*3, CYP2C19*1*4	Dosis estándar
Lento	CYP2C19*2*2, CYP2C19*3*3, CYP2C19*1*4	Valorar alternativa terapéutica. Si voriconazol-> reducción inicial 25-50% y TDM tras 24-72h

Caso clínico



64 años, antecedentes patológicos:

- **Bronquiectasias**

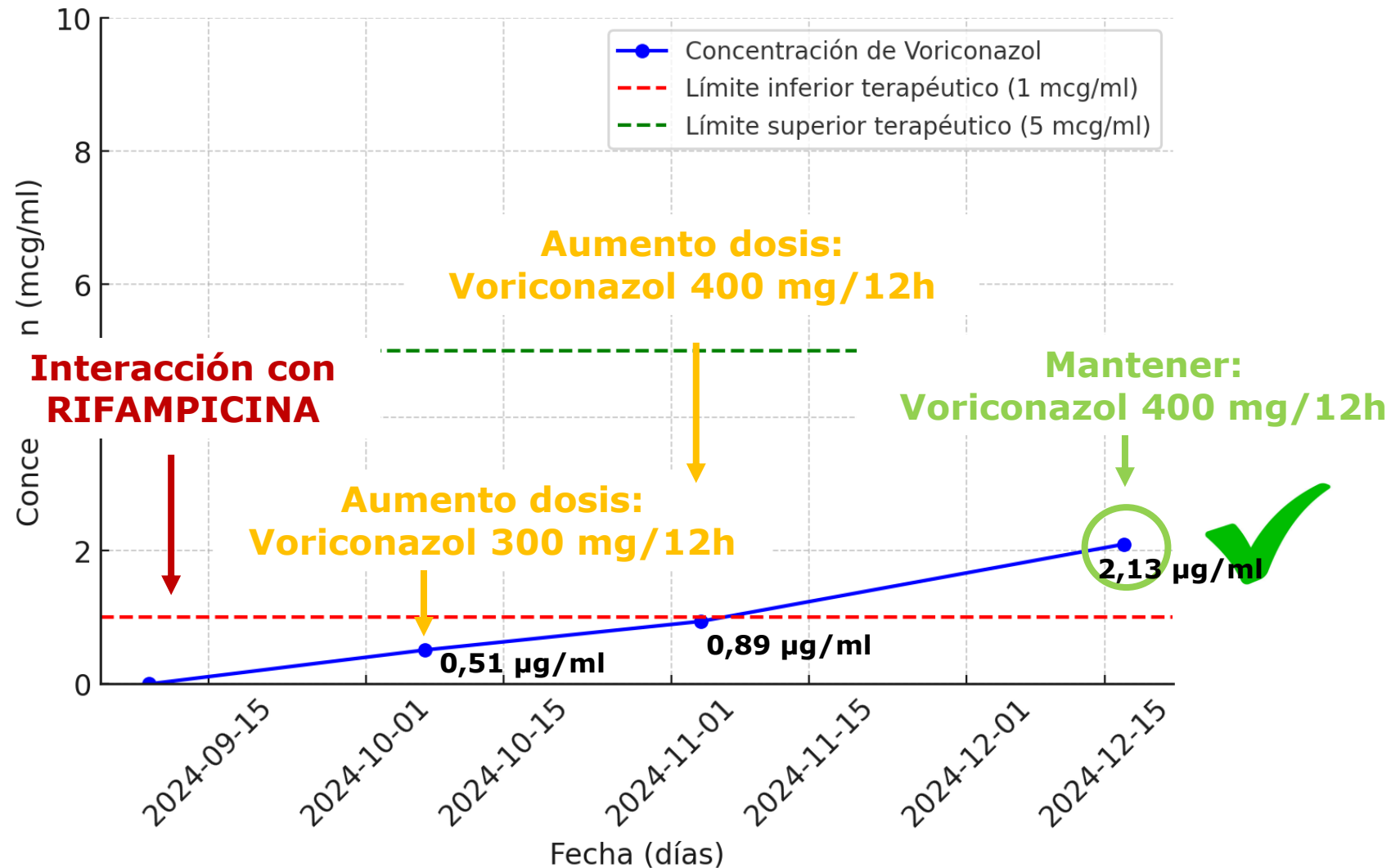
Episodio de hemoptisis →

Rifampicina+ etambutol+ azitromicina

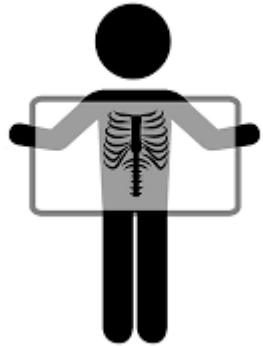
Infección por *M. avium complex* y
***Aspergillus* (probable
aspergiloma)**

Voriconazol 200 mg/12h

Monitorización farmacocinética



Caso clínico



64 años, antecedentes patológicos:

- **Bronquiectasias**

Episodio de hemoptisis →

Infección por *M. avium complex* y *Aspergillus* (probable aspergiloma)



Voriconazol 200 mg/12h

Paciente peso bajo: ¿sospecha de **problema de malabsorción**?



Informamos a su equipo médico de influencia de **polimorfismos en metabolismo de voriconazol** y disponibilidad de prueba de genotipado de CYP2C19

Resultat:

CYP2C19*2
(rs4244285)
(rs12769205)

No portador

CYP2C19*3
(rs4986893)

No portador

CYP2C19*17
(rs12248560)

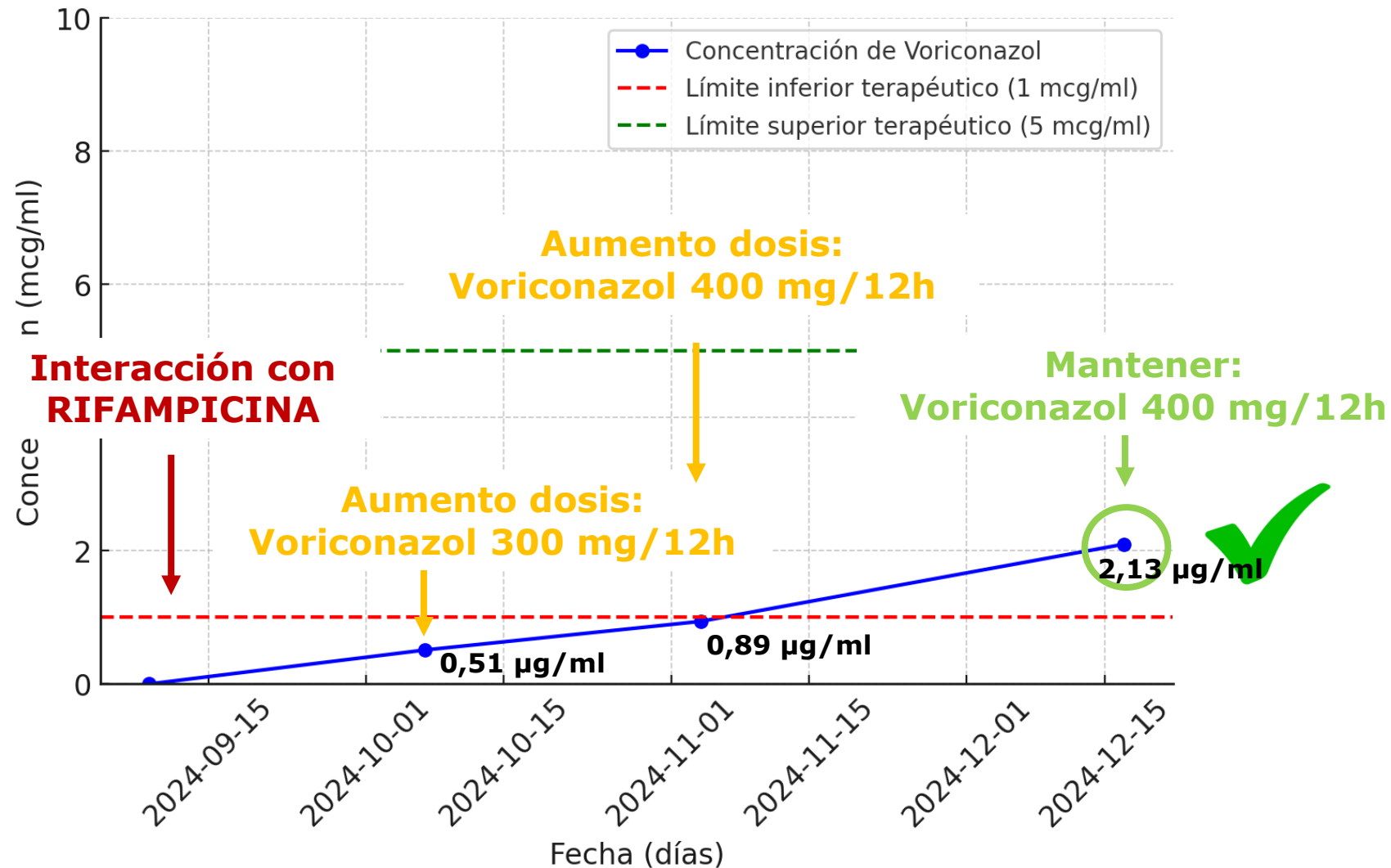
Heterozigot

GENOTIP

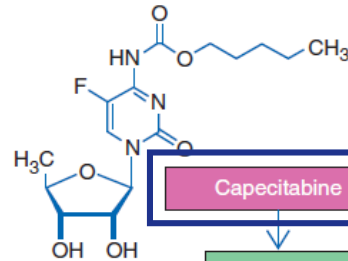
Metabolizadora rápida

CYP2C19*1/*17

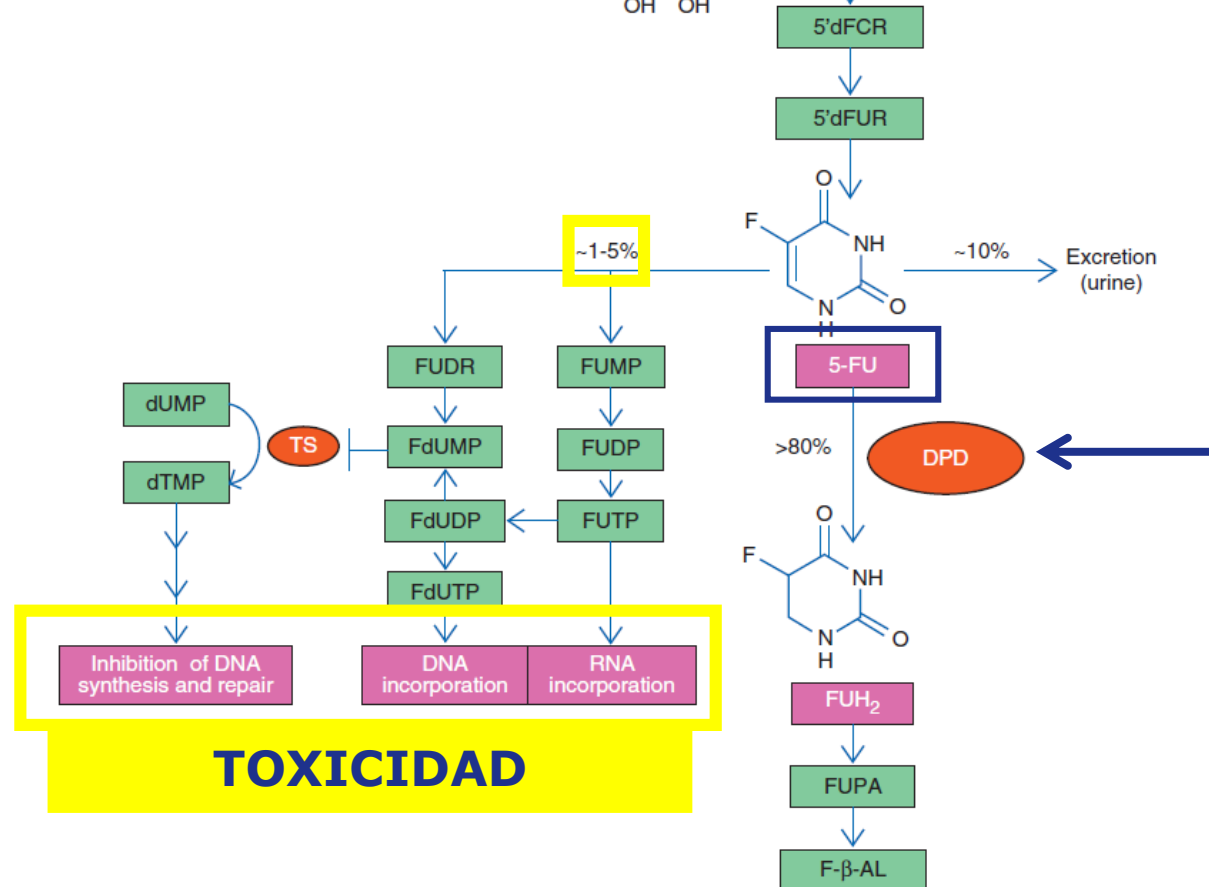
Monitorización farmacocinética



Fluoropirimidinas: caracterización DPYD



Antineoplásicos utilizados en una gran variedad de cáncer: mama, colorrectal, cabeza y cuello, anal, pancreas, gástrico,...



Fuerte impacto en la actividad de la DPD

DPYD*2A (c.1905+1G>A)
DPYD*13 (c.1679T>G)

Variantes genéticas

c.2846A>T
c.1129-5923C>G
c.1236G>A/HapB3*

Moderado impacto en la actividad de la DPD

Fluoropirimidinas: caracterización DPYD



65 años

OD: Neoplasia gástrica
(HER2 neg) cT3N2M0

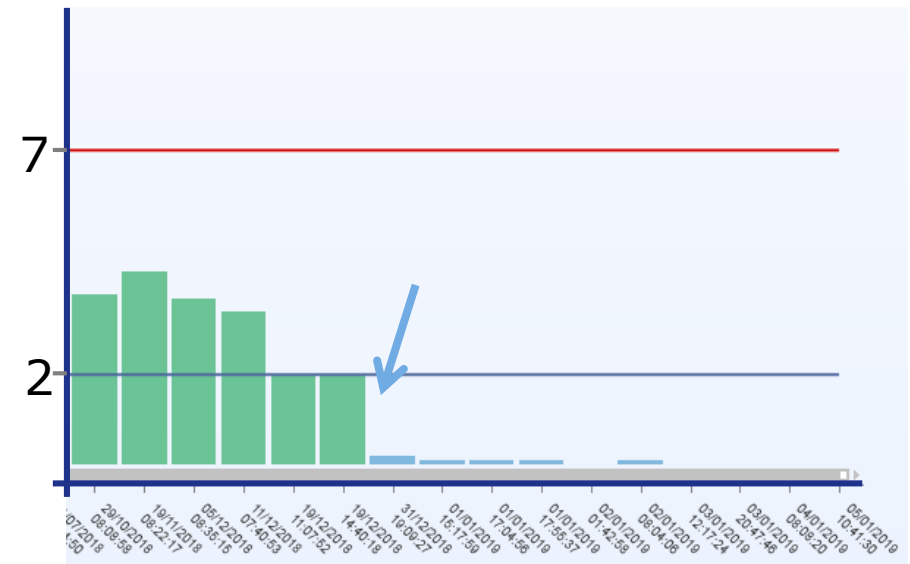
Recibe tratamiento con:

Capecitabina 3000 mg/día
(1500-0-1500)

(Capecitabina 2000 mg/m²/día)

→ OD: Shock séptico secundario a colitis neutropénica (E. Coli enteropatógena → **UCI**

**Neutrófilos x
10E9/L**



Fluoropirimidinas: caracterización DPYD



65 años

OD: Neoplasia gástrica
(HER2 neg) cT3N2M0

Recibe tratamiento con:

Capecitabina 3000 mg/día
(1500-0-1500)

(Capecitabina 2000 mg/m²/día)

→ OD: Shock séptico secundario a colitis neutropénica (E. Coli enteropatogénica → **UCI**)

Posible toxicidad relacionada con CAPECITABINA ??
→ Se solicita **genotipaje DPYD**.

→ EXITUS



Fuerte impacto en la actividad de la DPD

	HETEROCigoto	HOMOCigoto
DPYD*2A (c.1905+1G>A)	50%	Contraindicado
DPYD*13 (c.1679T>G)	50%	25%
c.2846A>T	75%	50%
c.1236G>A/HapB3*	100%	75%

Moderado impacto en la actividad de la DPD

Porcentaje a administrar de la dosis estándar de fluoropirimidina

La paciente estaba recibiendo el **100%** de la dosis



Porcentaje a administrar de la dosis estándar de fluoropirimidina

50%

MARCADORS MOLECULARS D'ONCOLOGIA

Genotipat [gen DPYD]

DPYD*2A (c.1905*+1G>A)

DPYD*13 (c.1679T>G)

c.2846A>T

c.1129-5923C>G

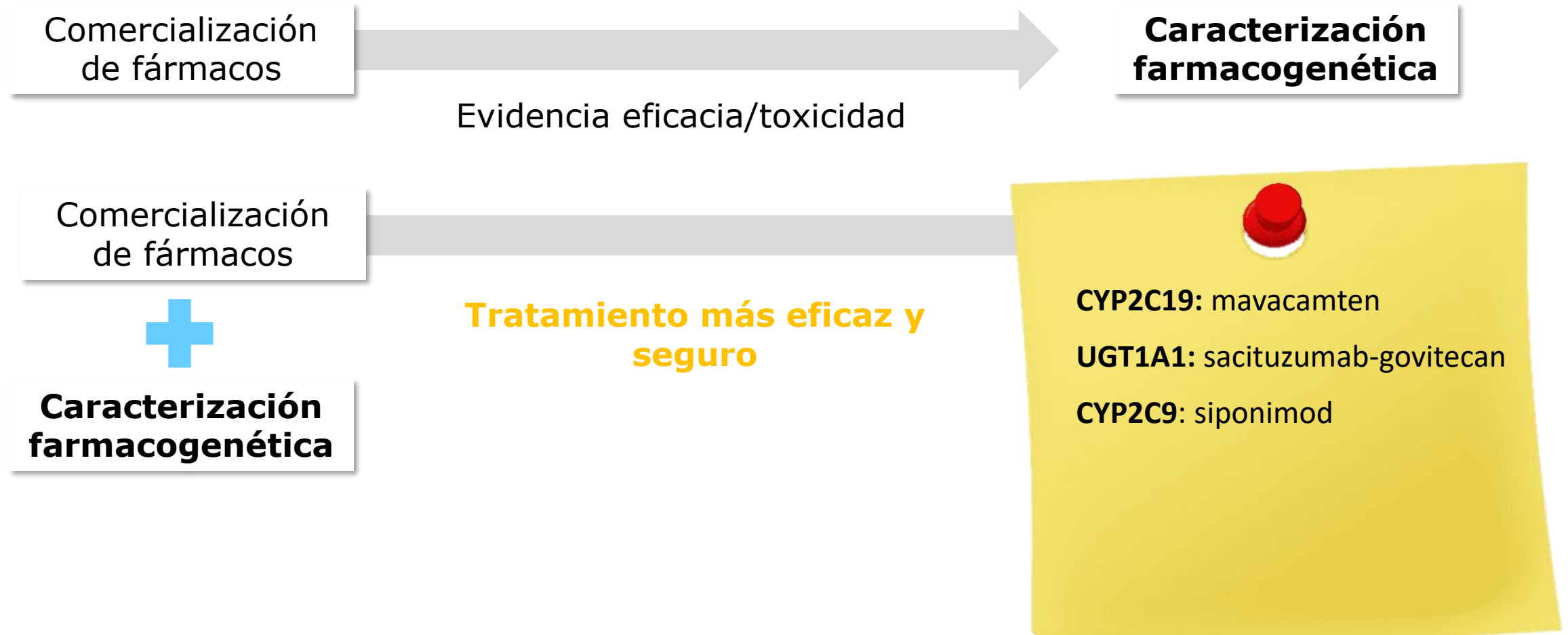
Heterocigot.

Homocigot no mutat.

Homocigot no mutat.

Homocigot no mutat.

Evolución de la farmacogenética



Mavacamten: caracterización CYP2C19

Indicación: tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Posología: 2,5 mg-15 mg/día.

Mavacamten se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450:

CYP2C19 (74%) y en menor medida por CYP3A4 (18%) y CYP2C9 (7,6%).

Su exposición puede aumentar **hasta 3 veces en metabolizadores lentos**, dando lugar a disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca



EMA, AEMPS: OBLIGATORIO realizar el genotipado de CYP2C19 antes de iniciar el tratamiento

Mavacamten: caracterización CYP2C19

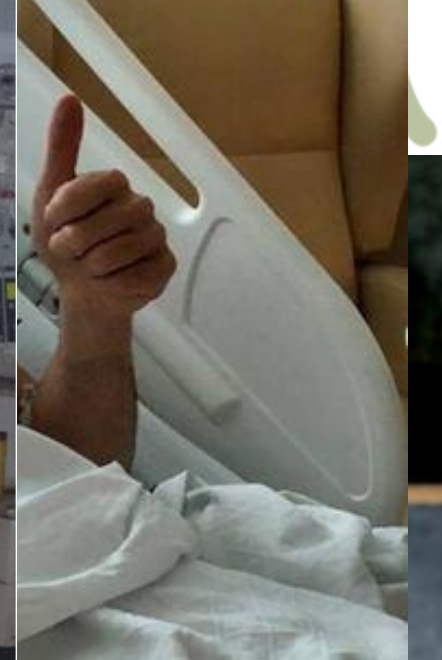
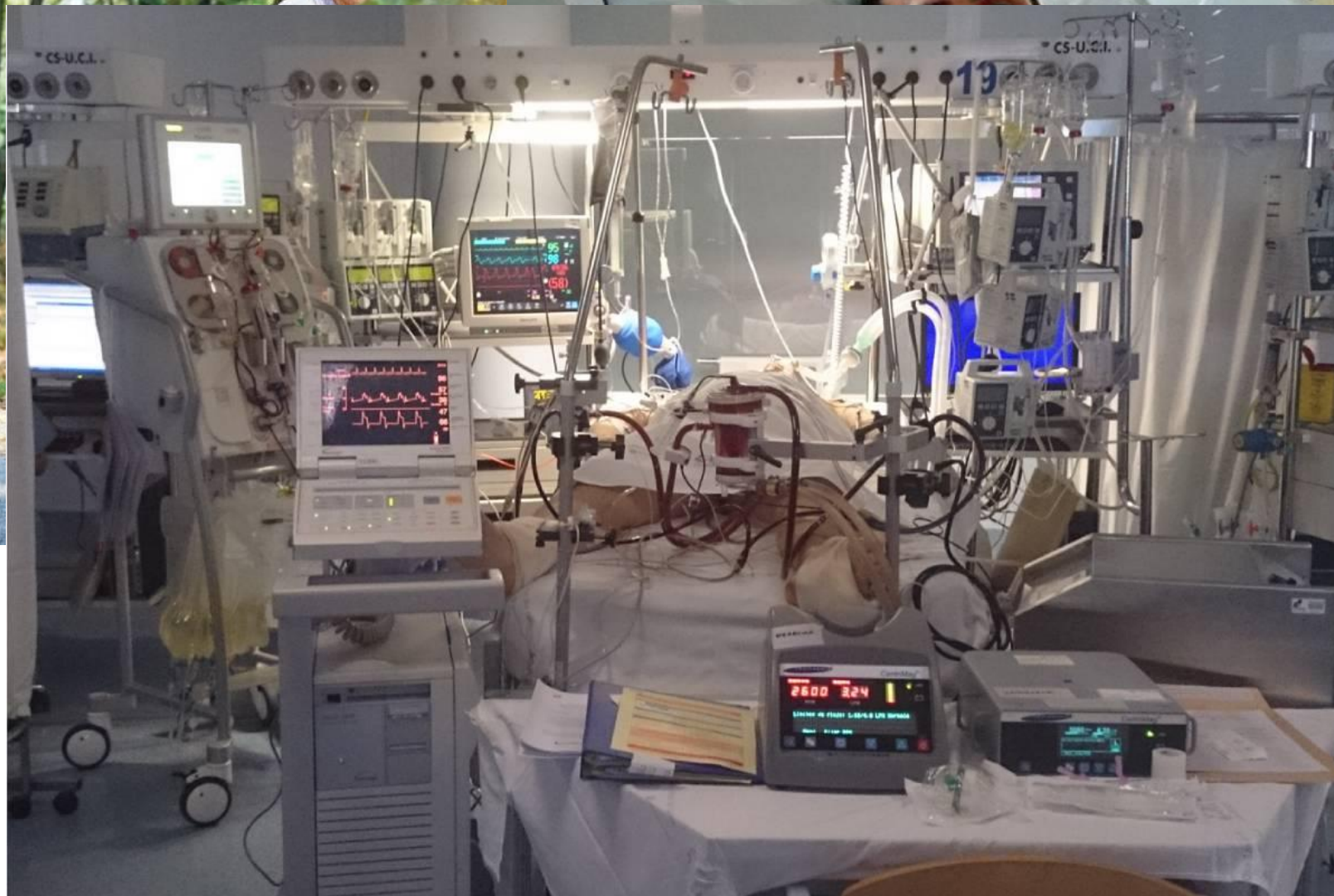
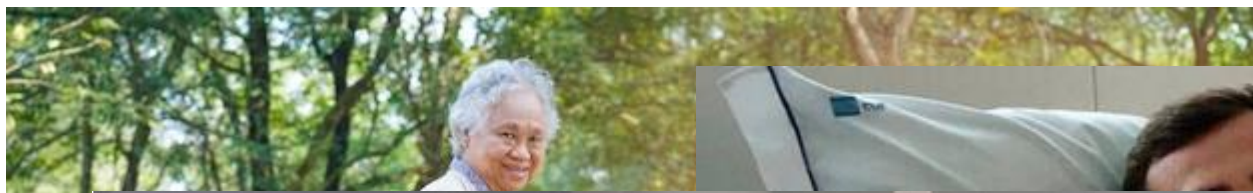
Indicación: tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Posología: 2,5 mg-15 mg/día.

Mavacamten se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450:

CYP2C19 (74%) y en menor medida por CYP3A4 (18%) y CYP2C9 (7,6%).

Fenotipo	% esperado en la población	Genotipo	Diplotipos	Recomendación
Metabolizador normal	35-50	Un individuo que porta dos alelos con función normal	*1/*1	Dosis estándar recomendada*
Metabolizador intermedio	18-45	Un individuo que porta un alelo con pérdida completa de función y un alelo con función normal	*1/*2 *1/*3	Dosis estándar recomendada*
Metabolizador lento	2-15	Un individuo que porta dos alelos con pérdida de función completa	*2/*2 *2/*3 *3/*3	<u>Dosis de inicio:</u> 2,5 mg/24h. <u>Dosis máxima:</u> 5 mg/24h.





SERVEI FARMÀCIA

2023



General



Josè Bruno Montoro



Maria Rosa Gómez



David Company



Enric Valtre



Guillem Vancells



Laura Domínguez



David Berlanga



Sònia Terradas



Maria Rodó



Salvador Clemente



Patricia Manero



Raquel López

Dispensació ambulatoria



Ignacio Cardona



Jana Vidal



Biana Riera

Farmacocinètica i farmacogenètica



Sònia García



Maria Lamosa

Cap de servei



Maria Queralt Gorgas

Traumatologia, rehabilitació i cremats



Pilar Laborda



Juan Carlos Juárez



Angel Guillermo Arévalo

Assaigs clínics

VHIO



Isabel Cloncha



Carla Esteban



Eugènia Semmonomany



Montserrat Camenés



Patricia Genda



Pilar Rovins



Javier Vela



Lorena García



Celia Fernández



Pablo González



Carlota Vellón

VHIR



Pilar Suñé



Lidia Saba

Oncohematologia



Maria Josep Camenés



Anna Farrida



Carol Valls



Maria Oliveras



Berta Renedo



Lucas Ribera



Maria Quarra



Carla Alonso



Pablo Sánchez

Maternoinfantil



Maria Josep Cabañes



Susana Clemente



Azara Fernández



Bety García



Carlos Javier Pemanón



Laura Gómez



Maria Eugènia Palaco

Residents

R1



Carme García



Jaime Ullate



Cristina Roversós

R2



Javier Gómez



Blanca Guembe



Adrián Puertas

R3



Danae Anguita



Héctor Carlos García



Javier Santander

R4



José Manuel del Río



Ariadna Grada



Alba Pau



Sonia Garcia Garcia

sonia.garciagarcia@vallhebron.cat

