



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE MEDICAMENTOS
DE INTERÉS TERAPÉUTICO EVALUADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MACHUCA SANCHEZ CRISTEL PAULETTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE
MEDICAMENTOS DE INTERÉS TERAPÉUTICO EVALUADOS EN
LA PRÁCTICA CLÍNICA

MACHUCA SANCHEZ CRISTEL PAULETTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE MEDICAMENTOS DE
INTERÉS TERAPÉUTICO EVALUADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

MACHUCA SANCHEZ CRISTEL PAULETTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA
21 de septiembre de 2021

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE MEDICAMENTOS DE INTERÉS TERAPÉUTICO EVALUADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

por Cristel Paulette Machuca Sanchez

Fecha de entrega: 04-ago-2021 12:25p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1627734293

Nombre del archivo: HEZ_CRISTEL_PAULETTE_PT-170521_EC_DOCUMENTO_FINAL_corregido.docx (40.25K)

Total de palabras: 3286

Total de caracteres: 19096

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MACHUCA SANCHEZ CRISTEL PAULETTE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Estudio farmacocinético poblacional de medicamentos de interés terapéutico evaluados en la práctica clínica, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 21 de septiembre de 2021

Paulette Machuca S.

MACHUCA SANCHEZ CRISTEL PAULETTE
0706646296

RESUMEN

La farmacocinética poblacional protagoniza el estudio de la cinética del fármaco, gracias a la determinación de parámetros farmacocinéticos en una población y al análisis de la variación inter o intrapersonal de la respuesta farmacológica de cada individuo. La respuesta del fármaco puede variar según diversos factores relacionados con la condición fisiopatológica de cada individuo, por ejemplo: género, edad, raza, patologías, etc.

La presente investigación recopiló estudios farmacocinéticos de medicamentos de interés terapéutico para la evaluación de su comportamiento en pacientes en la práctica clínica. De los medicamentos analizados se encontró que, en fenitoína el nivel de las concentraciones plasmáticas es de 4 - 8 mg/L, lo que indica que está en un valor inferior a anteriores estudios, a causa de, inestabilidad de la semivida. Asimismo, en pacientes que presentan shock séptico, la cinética de meropenem es alterada, por la fisiopatología de los pacientes. También, los datos de constante de absorción y volumen de distribución son alterados al administrar hidroxiclороquina en pacientes con COVID, esto se le puede atribuir a la forma de administración. Además, en un estudio de monitorización de lamotrigina se evidenció que el aclaramiento es una variable farmacocinética que tiene entre sus predictores a interacciones farmacocinéticas. No obstante, los parámetros farmacocinéticos de vancomicina resultaron similares a estudios pasados.

Por tal motivo las terapias farmacológicas en dosis, como intervalos deben ser individualizadas en los pacientes de acuerdo a sus requerimientos clínicos y estudios farmacocinéticos.

Palabras clave: farmacocinética poblacional, variables farmacocinéticas, eficacia terapéutica, medicamentos y pacientes.

ABSTRACT

Population pharmacokinetics lead the study of drug kinetics, thanks to the determination of pharmacokinetic parameters in a population and the analysis of the inter- or intrapersonal variation of the pharmacological response of each individual. The response of the drug can vary according to various factors related to the pathophysiological condition of each individual, for example: gender, age, race, pathologies, etc.

The present investigation compiled pharmacokinetic studies of drugs of therapeutic interest for the evaluation of their behavior in patients in clinical practice. Of the drugs analyzed, it was found that, in phenytoin, the level of plasma concentrations is 4 - 8 mg / L, which indicates that it is at a lower value than previous studies, due to instability of the half-life. Likewise, in patients with septic shock, the kinetics of meropenem are altered due to the pathophysiology of the patients. Also, the absorption constant and volume of distribution data are altered when hydroxychloroquine is administered in patients with COVID, this can be attributed to the form of administration. Furthermore, in a lamotrigine monitoring study it was shown that clearance is a pharmacokinetic variable that has pharmacokinetic interactions among its predictors. However, vancomycin pharmacokinetic parameters were similar to past studies.

For this reason, pharmacological therapies in doses, such as intervals, must be individualized in patients according to their clinical requirements and pharmacokinetic studies.

Key words: population pharmacokinetics, pharmacokinetic variables, therapeutic efficacy, drugs and patients.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Caso práctico	7
1.2 Objetivo general	7
2. DESARROLLO	7
2.1 Farmacocinética poblacional	7
2.2 Parámetros farmacocinéticos	8
2.2.1 Constante de absorción (K_a)	8
2.2.2 Volumen de distribución	8
2.2.3 Constante de eliminación (K_e)	9
2.2.4 Vida media ($t_{1/2e}$)	9
2.2.5 Aclaramiento	9
2.2.6 Biodisponibilidad	9
2.3 Características farmacocinéticas de medicamentos	9
2.3.1 Vancomicina	9
2.3.2 Ciclosporina	10
2.3.3 Hidroxicloroquina	10
2.3.4 Fenitoína	10
2.3.5 Meropenem	10
2.3.6 Clozapina	11
2.3.7 Lamotrigina	11
2.4 Análisis de los artículos científicos	11
2.5 Tabla de resultados	13
3. CONCLUSIÓN	15
4. BIBLIOGRAFÍA	16

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sexo y edad de los individuos en estudio	13
Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de los medicamentos	14
Tabla 3. Predictores de Variables farmacocinéticas	15

1. INTRODUCCIÓN

La farmacocinética en grupos poblacionales analiza la variación de niveles plasmáticos entre diferentes individuos, a los cuales se les administra un régimen de dosificación estandarizado. El propósito de los estudios farmacocinéticos en grupos poblacionales, es identificar tendencias centrales en el comportamiento cinético de los fármacos, donde, se les determina la variación inter e intrapersonal en base a parámetros farmacocinéticos, para lograr la personalización posológica.¹

Las propiedades farmacocinéticas pueden exteriorizarse cuantitativamente por medio de sus parámetros, como la semivida, el volumen aparente de distribución, aclaramiento total y constante de eliminación. A su vez, concentración máxima (C_{max}), concentración mínima (C_{min}), tiempo máximo (t_{max}) y área bajo la curva (ABC) se lo consideran indicadores de interés en los medicamentos.²

Se pueden realizar estudios farmacocinéticos a individuos sanos, enfermos o con condiciones especiales, considerando características internas (años, género, etnia y fisiopatologías), externas (medicina y alimentación), información del fármaco absorbido, distribuido, metabolizado, excretado y relaciones farmacológicas con sustancias clínicamente relevantes.³

Un medicamento genérico es aquel que tiene el mismo principio activo, forma farmacéutica y vía de administración que el de patente, pero con diferentes excipientes que no van a influir en el efecto terapéutico deseado. En Ecuador los medicamentos genéricos pueden jugar un papel importante en la evolución del mercado farmacéutico, ya que podrían disminuir el gasto público en la salud. Esta principal característica se atribuye a que la industria no debe gastar repitiendo estudios de investigación y aplicación en humanos, antes de ser comercializados.⁴

Los medicamentos a los cuáles se les ha encontrado estudios de farmacocinética poblacional, en virtud de optimizar los regímenes de dosificación, brindar un eficaz tratamiento y disminuir la incidencia de efectos adversos, fueron: vancomicina, ciclosporina, hidroxiclороquina, fenitoína, meropenem, clozapina y lamotrigina. El actual estudio proporciona un modelo preliminar, a fin del desarrollo de pautas posológicas destinadas a lograr y perdurar las concentraciones plasmáticas del fármaco en individuos.

El problema surge a partir de las limitadas referencias en lo concerniente a farmacocinética poblacional de medicamentos genéricos en el Ecuador.

1.1 Caso práctico

El estado de la cuestión se encuentra en la dificultad en establecer un régimen posológico adecuado en el tratamiento de diferentes patologías durante la primera intervención médica. Además, el proceso suele ser largo y costoso, tanto a nivel económico como a nivel psicológico para el paciente y sus familiares; por ello, se ha prestado una gran atención a los métodos que facilitan y simplifican el procedimiento, particularmente los basados en la aplicación de la información de la Farmacocinética Clínica.⁵

¿Los medicamentos genéricos de mayor expendio en el mercado farmacéutico ecuatoriano tienen estudios farmacocinéticos poblacionales?

1.2 Objetivo general

Evaluar la farmacocinética poblacional de vancomicina, ciclosporina, hidroxiquina, fenitoína, meropenem, clozapina y lamotrigina, mediante una revisión de literatura científica para la contribución al uso de regímenes posológicos individualizados.

2. DESARROLLO

2.1 Farmacocinética poblacional

La Farmacocinética poblacional (PopPk) es la disciplina encargada de sistematizar la referencia acerca del comportamiento cinético de los fármacos, es decir es una herramienta necesaria para la individualidad de la dosificación, la cual, incide en la obtención de un efecto beneficioso luego de la administración del medicamento.³

Una adecuada aplicación de fundamentos farmacocinéticos direccionará el uso de fármacos, ya que optimizará la dosis y el rango posológico. La cantidad de medicamento dirigida a cada paciente está vinculada directamente con el efecto farmacológico, por medio de procesos farmacocinéticos.⁶

Entre los factores que influyen en estudios farmacocinéticos poblacionales tenemos:

- Factores fisiológicos: sexo, peso y raza
- Factores patológicos: insuficiencia renal, cardíaca y cardiovascular
- Factores ambientales: alimentación y tabaco
- Factores clínicos: interacciones farmacológicas, vías de administración y formas farmacéuticas.⁷

2.2 Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos nos indican la velocidad, con la cual, el fármaco ingresa a un compartimento, es distribuido y eliminado. Es decir, describen y cuantifican los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción del fármaco en el organismo.³

Cinética de absorción

Determina el arribo del medicamento a la circulación mayor, abarca el transcurso de la fase de liberación, disolución, absorción y eliminación presistémica.⁸

2.2.1. Constante de absorción (Ka)

Determina la posibilidad de la partícula para ser absorbida en una unidad de tiempo. La semivida de absorción hace referencia al tiempo necesario para reducir a la mitad de cantidad de moléculas que aún deben absorberse.⁸

$$T_{1/2a} = \frac{0,693}{Ka}$$

Cinética de distribución

2.2.2 Volumen de distribución

Es la cantidad en la cual se debería haberse distribuido el principio activo administrado y así lograr el valor plasmático requerido. El volumen de distribución aparente depende del valor auténtico en pueda distribuir el medicamento.⁸

Cinética de eliminación

Se encarga de manifestar la rapidez con la que el fármaco se expulsa de un individuo, por medio de constantes farmacocinéticas como aclaramiento y constante de eliminación

(Ke).

2.2.3 Constante de eliminación (Ke)

“Manifiesta la posibilidad de que el fármaco se elimine de manera generalizada del individuo, adjuntando diferentes procesos de biotransformación por ejemplo metabolismo, excreción biliar y/o renal”.³

2.2.4 Vida media

Expone el tiempo necesario a fin de que el nivel plasmático del medicamento se reduzca al punto medio, a su vez es inversa de la constante de eliminación. Por tal motivo, la rapidez de la eliminación del fármaco promoverá la variable de excreción y disminuirá la semivida de eliminación”.³

2.2.5 Aclaramiento

“Expresa numéricamente la cantidad de plasma que el órgano aclara o elimina de un fármaco en unidad de tiempo”.⁸

2.2.6 Biodisponibilidad

Es la relación entre la velocidad y la cantidad de fármaco que alcanza y se encuentra de forma libre e inalterada a la circulación sistémica, es decir, la cantidad que queda disponible para actuar sobre los órganos o tejidos.⁸

2.3 Características farmacocinéticas de medicamentos

2.3.1 Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico escasamente absorbido por vía oral, entre sus principales parámetros predictivos de eficacia, se encuentra, exposición absoluta al principio activo (AUC) y concentración inhibitoria mínima (CMI). Elevadas concentraciones máximas de vancomicina ($> 80 \mu\text{g/ml}$) se relacionan con una mayor incidencia de reacciones adversas. “Volumen de distribución (Vd) fluctúa entre 0,4 - 1 L/kg, debido a que se puede distribuir fácilmente a nivel de tejidos y fluidos del organismo de la población”.⁹

2.3.2 Ciclosporina

Es un medicamento inmunosupresor, altamente lipofílico, con una biodisponibilidad del 20 al 50%, la cual depende, principalmente, de los alimentos. La ciclosporina es distribuida primordialmente a nivel de los tejidos, como el periférico. Su volumen de distribución (Vd) varía de 3 a 5 L/kg. En el plasma, la ciclosporina se une principalmente a las lipoproteínas y, en segundo lugar, a la albúmina. Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado a través de la vía CYP3A, los metabolitos se excretan de gran manera por la bilis.¹⁰

2.3.3 Hidroxicloroquina

Es un antirreumático con gran variabilidad interindividual en la cinética de absorción, es por ello que las concentraciones en sangre pueden variar en diferentes enfermedades. Es metabolizado en el hígado y es eliminado por la vía renal. Su efecto terapéutico inicia a la cuarta o sexta semana, sin embargo, para llegar a concentraciones estables se conllevarían cuatro meses aproximadamente. Se sugiere que se administre una dosis de 6,5 mg/kg diariamente, basándose en el peso idóneo del individuo.¹¹

2.3.4 Fenitoína

Es un antiepiléptico con una biodisponibilidad del 80%, a su vez presenta una concentración mínima (Cmin) y concentración máxima (Cmax) de 10-20 mg/L, respectivamente. La administración de valores inferiores al rango terapéutico podría incrementar el peligro de sufrir convulsiones, mientras que niveles superiores causarían toxicidad. La categoría de equilibrio en estado estacionario (Css) se consigue en un lapso de 3-50 días. “El volumen de distribución (Vd) varía de 0,65 – 0,8 L/kg”.¹²

2.3.5 Meropenem

Es un antibiótico de amplio espectro comúnmente utilizado en pacientes críticamente enfermos. Meropenem tiene una singularidad en lo que concierne a destrucción bacteriana, y es que el efecto farmacológico es dependiente del tiempo, lo que significa que una concentración plasmática por encima de la concentración inhibitoria mínima (CMI) durante al menos el 40% del tiempo del intervalo de dosificación (40% Ft (fracción de tiempo) > MIC) está asociado con una actividad óptima.¹³

2.3.6 Clozapina

Es un antipsicótico de distribución rápida, biodisponibilidad del 60%. En el periodo estacionario, cuando es administrado dos veces diariamente, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan a la mitad a las 2 horas y el volumen de distribución de 1,6 L/kg. Requiere monitorización para controlar concentraciones plasmáticas de 0,35 a 0,60 mg/L, para la prevención de efectos secundarios inusuales, pero de alto riesgo.¹⁴

2.3.7 Lamotrigina

Es un antiepiléptico, los niños exponen parámetros farmacocinéticos diferentes a los de adultos, ya que exponen valores inferiores de $t_{1/2e}$ y valores superiores de V_d y Cl que los adultos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se exhiben 2.5 horas posteriores a la administración vía oral del medicamento. Posee estrecho margen terapéutico, variación interpersonal y rigurosidad de reacciones adversas.¹⁵

2.4 Análisis de los artículos científicos

En una investigación realizada por Zalloum y colaboradores en el año 2018, en la ciudad de Benin, Nigeria, caracterizaron las propiedades farmacocinéticas de vancomicina en 110 pacientes tratados en el hospital de Jordan, incluidos recién nacidos, niños y mayores. Los factores que pueden influir directamente en el aclaramiento (Cl) de vancomicina son: peso, creatinina, insuficiencia renal y sexo, mientras que en el volumen de distribución se asocia únicamente el peso y la administración de acetilcisteína. La mayoría de los factores que influyen en aclaramiento y volumen de distribución del presente análisis son acorde con investigaciones de años anteriores.¹⁶

En otra investigación realizada por Wang y colaboradores en el año 2019, en la ciudad de Jiangsu, China, propusieron un modelo poblacional de un compartimento, con absorción y eliminación de primer orden de ciclosporina, en pacientes con síndrome nefrótico refractario pediátrico (PRNS). Los parámetros farmacocinéticos que estudiaron fueron el aclaramiento aparente, el volumen de distribución y la constante de absorción. El peso corporal y la ingesta de espironolactona puede influenciar, significativamente, en el volumen de distribución y aclaramiento del fármaco.¹⁷

En una investigación realizada por Thémans y colaboradores en el año 2020, en la ciudad de Bruselas, Bélgica, describieron la farmacocinética de la hidroxicloroquina en pacientes

con COVID-19. Determinaron variables como, constante de absorción, volumen de distribución y aclaramiento, las cuales, presentaron valores ligeramente altos en relación a otros estudios. La isoenzima CYP2D6 puede influenciar directamente en la distribución del fármaco.¹⁸

En otra investigación realizada por Alvarado y colaboradores en el año 2020, en la ciudad de Mérida, Venezuela, calcularon la relación entre el nivel y la dosis de fenitoína en pacientes con epilepsia de sexo masculino y femenino. Los parámetros farmacocinéticos que determinaron fueron, nivel de concentración constante en el plasma, dosificación máxima y aclaramiento. Entre las determinaciones que obtuvieron, la mediana de las concentraciones plasmáticas en los pacientes, se encuentran debajo de 10-20 mg/L y eso es debido a su semivida variable.¹²

En una investigación realizada por Kothekar y colaboradores, en el año 2020, en la ciudad de Mumbai, India, analizaron si una infusión prolongada de meropenem durante 3 h, mantiene una concentración plasmática (C_p) arriba de la concentración mínima efectiva (C_{min}) con respecto al patógeno, durante al menos el 40% del intervalo de dosificación, en el primer y tercer día de tratamiento en pacientes con sepsis avanzada. Los valores que reportaron fueron alterados, debido a que los pacientes con patologías como shock epiléptico, tienen una farmacocinética variable.¹⁹

En otra investigación realizada por Lee y colaboradores en el año 2021, en Corea del Sur, desarrollaron un modelo farmacocinético poblacional de primer orden para clozapina en pacientes coreanos con esquizofrenia. Observaron variabilidades farmacocinéticas intraindividuales e interindividuales significativas para la clozapina en la TDM de rutina. La edad y el sexo pueden tener un impacto en el aclaramiento de clozapina.²⁰

En una investigación realizada por Díaz y Santos en el año 2021, en la ciudad de Salamanca, España, evaluaron las variabilidades farmacocinéticas de la lamotrigina en pacientes epilépticos entre 1 y 18 años, para desarrollar un modelo farmacocinético con el fin de aumentar la eficacia terapéutica y disminuir el riesgo de efectos adversos. La variable que podría influenciar significativamente sobre aclaramiento (Cl) sería el peso.¹⁵

2.5 Tabla de resultados

La siguiente tabla recopila características fisiológicas esenciales de los individuos que participaron en el estudio de farmacocinética poblacional de los fármacos analizados.

Tabla 1. Sexo y edad de los individuos en estudio

Autor	Fármaco	Población	Sexo	Edad
(Zalloum, et al., 2018)	Vancomicina	Pacientes de Jordania	-	-
(Wang et al., 2019)	Ciclosporina	Niños con síndrome nefrótico	M (13) - F (5)	2.7 años
(Thémans et al., 2020)	Hidroxicloroquina	Pacientes con COVID 19	M (26) - F (22)	58.5 años
(Alvarado et al., 2020)	Fenitoína	Pacientes epilépticos	M (17) - F (13)	28(M) - 45(F) años
(Kothekar et al., 2020)	Meropenem	Pacientes con shock séptico	M (12) - F (13)	54 años
(Lee et al., 2021)	Clozapina	Pacientes esquizofrénicos	M (13) - F (10)	42 años
(Díaz & Dolores, 2021)	Lamotrigina	Niños	M (23) – F (21)	11 años

Fuente: 12,15, 16, 17, 18, 19, 20

La tabla a continuación resume las variables farmacocinéticas determinadas, como volumen de distribución, aclaramiento, constante de absorción, entre otras, y los parámetros limitantes para cada tipo de fármaco estudiado.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de los medicamentos

Autor	Fármaco	Variable	Resultado	Parámetro
(Zalloum, et al., 2018)	Vancomicina	Vd	0.867 L	0.4 - 1 L
		Cl	0.046 L/h	0.048 L/h
(Wang et al., 2019)	Ciclosporina	Vd	2030 L*	3 - 5 L/Kg

		Cl	80.7 L/h*	0.3 - 0.4 L/h.Kg
		Ka	0.68 h ⁻¹	-
(Thémans et al., 2020)	Hidroxicloroquina	Vd	869.3 L*	5522 L
		Cl	15.4 L/h	15.5 L/h
		Ka	7.31/h*	0.74/h
(Alvarado et al., 2020)	Fenitoína	Cp (F)	4.8 mg/L*	10 - 20 mg/L
		Cl (F)	5.2 L/h	-
		Cp (M)	8 mg/L*	10 - 20 mg/L
		Cl (M)	4.8 L/h	-
(Kothekar et al., 2020)	Meropenem	Cmax	15.35 µg/mL*	23 µg/mL
		AUC	57.92 µg.h/mL*	66,9 – 77,5 µg.h/mL
		Ke	0.531/h	-
		Vd	32.6 L*	11 - 27 L
		Cl	17.26 L/h*	10 - 14 L/h
(Lee et al., 2021)	Clozapina	Cmax	541.3 ng/mL*	1000 ng/mL
		Cl	24.72 L/h	-
		AUC	4.64 ng/mL*	5.33 ng/mL

Fuente: 10, 14, 21, 22, 23

La siguiente tabla expone los predictores de variables farmacocinéticas de mayor interés en los fármacos analizados.

Tabla 3. Predictores de variables farmacocinéticas

Autor	Fármaco	Variable	Predictor
(Zalloum, et al.,	Vancomicina	Cl	Sexo, peso, creatinina e

2018)			insuficiencia renal
		Vd	Peso y acetilcisteína
(Wang et al., 2019)	Ciclosporina	Cl - Vd	Peso, espironolactona y edad
(Thémans et al., 2020)	Hidroxiclороquina	Cl	Peso y sexo
		Vd	Moduladores de CYP2D6
(Alvarado et al., 2020)	Fenitoína	Cp	Semivida y nutrientes
(Kothekar et al., 2021)	Meropenem	Vd	Alteración de permeabilidad vascular
		Cl	Volumen de fármaco administrado
(Lee et al., 2021)	Clozapina	Cmax	Sexo y tabaquismo
(Díaz & Dolores, 2021)	Lamotrigina	Cl	Tamaño corporal, peso e interacciones farmacocinéticas

Fuente: 12,15, 16, 17, 18, 19, 20

* Parámetro farmacocinético afectado o presenta variabilidad

3. CONCLUSIÓN

Por medio de la investigación bibliográfica expuesta, se concluyó que los parámetros farmacocinéticos que presentaron variedad fueron, K_a y V_d luego de tratar con hidroxiclороquina en pacientes COVID, Cl , AUC , C_{max} y V_d en pacientes con shock séptico tratados con meropenem, AUC y C_{max} en pacientes esquizofrénicos que se les administró clozapina, V_d y Cl en niños con síndrome nefrótico tratados con ciclosporina y C_p en pacientes epilépticos administrados con fenitoína. Esto sucede debido a los predictores de variables farmacocinéticas, como, fisiopatologías, sexo, edad y peso. Finalmente, la dosificación de los medicamentos estudiados se debe individualizar ya que pueden generar cambios significativos en uno o en varios de los cuatro procesos farmacocinéticos (ADME) y, por ende, en su farmacodinamia por lo que, influirá directamente en la respuesta terapéutica.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Fernández, P. L.; Moreno, A.; Lizasoain, I.; Leza, J. C. *Farmacología básica y clínica*; Editorial Médica Panamericana, 2010.
- (2) Yu, R. H.; Cao, Y. X. A Method to Determine Pharmacokinetic Parameters Based on Andante Constant Rate Intravenous Infusion. *Scientific Reports* **2017**, 7 (1), 13279. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13437-6>.
- (3) Zaruma, M. Farmacocinética Poblacional Del ácido Acetil Salicílico (AAS) Oral En Individuos Sanos, Universidad de Cuenca, 2015.
- (4) Segura, L. A. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. *Revista Pensamiento Actual* **2017**, 17 (28), 109–120.
- (5) Artilles, C. T.; Samuel Pérez-Blanco, J.; Buelga, D. S.; Sánchez, M. J. G. Farmacocinética poblacional de fenitoína en pacientes adultos. *FarmaJournal* **2020**, 5 (2), 15–26. <https://doi.org/10.14201/fj2020521526>.
- (6) Carral, N. Impacto de La Adherencia Terapéutica Sobre La Eficacia Antimicrobiana de Amoxicilina, Levofloxacino Y Moxifloxacino, Como Probabilidad de Alcanzar Un índice Farmacocinético Y Farmacodinámico, En Pacientes Ambulatorios Con Neumonía Adquirida En La Comunidad, Teniendo En Cuenta Su Variabilidad Interindividual. Doctorado, Universidad del País Vasco, 2017.
- (7) Barranco, G. L.; Neri, S. J.; León, M. H.; Carrasco, P. M.; Flores, M. J.; Patiño, C. S. La Farmacocinética Poblacional Y Su Importancia En La Terapéutica. *Medicina Interna de México* **2011**, 27 (4) , 30–37.
- (8) Flores, J.; Armijos, J. A.; Mediavilla, Á. Absorción, Distribución Y Eliminación de Los Fármacos. In *Farmacología Humana*; Elsevier, 2013; pp 47–72.
- (9) Fernández, P. Z.; Mendoza, J. P. Monitorización de Las Concentraciones Séricas de Vancomicina En Pacientes Del Servicio de Cuidados Intensivos I, Del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Universidad Nacional San Marcos, 2017.
- (10) Han, K.; Pillai, V. C.; Venkataramanan, R. Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Transplant Recipients. *AAPS J.* **2013**, 15 (4), 901–912. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9500-8>.
- (11) Danza, Á.; Graña, D.; Goñi, M.; Vargas, A.; Ruiz, G. Hidroxicloroquina En El Tratamiento de Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Revista Médica de Chile* **2016**. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012> .

- (12) Alvarado, Á. T.; Pineda, M.; Cervantes, L.; Villanueva, L.; Morales, A.; Bernardo, M. L.; Di Mora, M.; Bendejú, M.; García, J.; Li, C.; Alvarado, E.; Roldán, A. Estudio Del índice Nivel/dosis de La Fenitoína En Pacientes Epilépticos Voluntarios de Mérida. *Revista Médica Clínica Las Condes* **2020**, *31* (2), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.008>.
- (13) Braune, S.; König, C.; Roberts, J. A.; Nierhaus, A.; Steinmetz, O.; Baehr, M.; Kluge, S.; Langebrake, C. Pharmacokinetics of Meropenem in Septic Patients on Sustained Low Efficiency Dialysis: A Population Pharmacokinetic Study. *Crit. Care* **2018**, *22* (1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1940-1>.
- (14) García, A.; Santos, M. D. Caracterización in silico de la farmacocinética de clozapina en distintas poblaciones de pacientes. *FarmaJournal* **2019**, *4* (2), 7–18. <https://doi.org/10.14201/fj201942718>.
- (15) Díaz, E.; Santos, M. D. Monitorización de Lamotrigina En Niños. *FarmaJournal*. 2021, pp 17–25. <https://doi.org/10.14201/fj2021611725>.
- (16) Zalloum, N.; Saleh, M. I.; Al Haj, M.; Balbisi, M.; Al-Ghazawi, M. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Jordanian Patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2018**, *17* (2), 351–358. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i2.22>.
- (17) Wang, D.; Chen, X.; Li, Z. Cyclosporin Population Pharmacokinetics in Pediatric Refractory Nephrotic Syndrome Based on Real-World Studies: Effects of Body Weight and Spirolactone Administration. *Exp. Ther. Med.* **2019**, *17* (4), 3015–3020. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7325>.
- (18) Thémans, P.; Belkhir, L.; Dauby, N.; Yombi, J.-C.; De Greef, J.; Delongie, K.-A.; Vandeputte, M.; Nasreddine, R.; Wittebole, X.; Wullaume, F.; Lescrainier, C.; Verlinden, V.; Kiridis, S.; Dogné, J.-M.; Hamdani, J.; Wallemacq, P.; Musuamba, F. T. Population Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: Implications for Dose Optimization. *European Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics*. **2020**, *45* (6), 703–713. <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00648-y>.
- (19) Kothekar, A. T.; Divatia, J. V.; Myatra, S. N.; Patil, A.; Nookala Krishnamurthy, M.; Maheshwarappa, H. M.; Siddiqui, S. S.; Gurjar, M.; Biswas, S.; Gota, V. Clinical Pharmacokinetics of 3 H Extended Infusion of Meropenem in Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: Implications for Empirical Therapy against Gram Negative Bacteria. *Annals of Intensive Care* **2020**, *10* (1), 4.

- <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0622-8>.
- (20) Lee, J.; Kim, M.-G.; Jeong, H.-C.; Shin, K.-H. Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Clozapine in Korean Patients with Schizophrenia. *Translational and Clinical Pharmacology* **2021**, *29* (1), 33–44. <https://doi.org/10.12793/tcp.2021.29.e3>.
- (21) Rybak, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* **2006**, *42 Suppl 1*, S35–S39. <https://doi.org/10.1086/491712>.
- (22) Fernández, G. Sistema de Liberación Prolongada de Meropenem, Universidad Complutense de Madrid, 2015.
- (23) Morrisette, T.; Lodise, T. P.; Scheetz, M. H.; Goswami, S.; Pogue, J. M.; Rybak, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Hydroxychloroquine and Dose Selection for COVID-19: Putting the Cart Before the Horse. *Infectious diseases and therapy* **2020**, *9* (3), 561–572. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00325-2>.