



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS



TÍTULO DEL TRABAJO
**EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y
FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LEVETIRACETAM
EN PACIENTES EPILÉPTICOS**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

M.Cs. María Patricia Hernández Mitre

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

ASESORES:

Dra. Silvia Romano Moreno

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán

Dra. Helgi Helene Jung Cook

ASESOR CLÍNICO:

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

Proyecto realizado en

Clínica de Epilepsia – Neurología
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

San Luis Potosí, S.L.P., México



El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).
Registro 003383. Nivel PNPC: en desarrollo.
Número de registro de la beca otorgada por CONACyT:438079

***Esta tesis está dedicada a mis padres Héctor Manuel y Ma Patricia,
por su apoyo incondicional, trabajo y sacrificio durante tantos años.
Es un orgullo y privilegio ser su hija.***

Agradecimientos

Gracias al *Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas* por permitirme formar parte, a los profesores de la *Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí* por toda la formación académica que me brindó, y al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* por la beca otorgada.

En mi primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a la directora de esta tesis doctoral, la *Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia*, por abrirme las puertas de su laboratorio, por su confianza, paciencia, dedicación, y por siempre impulsarme a seguir adelante.

A mis asesores, *Dra. Silvia Romano Moreno*, *Dr. Sergio Zarazúa Guzmán*, *Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva*, y *Dra. Helgi Helene Jung Cook*, por su orientación y siempre amable atención a mis consultas, por compartir conmigo su tiempo, conocimientos y consejos. Mi más sincero agradecimiento también a la *Dra. Susanna Edith Medellín Garibay*, por sus enseñanzas, sugerencias, regaños y correcciones.

Gracias a la *L.E. Herlinda Castillo Ibarra*, por su esfuerzo, colaboración y apoyo durante el reclutamiento de pacientes y la toma de muestras sanguíneas, por su confianza y amistad. Así mismo, agradezco a todos los pacientes que amablemente participaron en este proyecto. También a la *QFB. Frida Sofía Boer Pérez*, por su asistencia durante la evaluación biofarmacéutica, y por ser mi esclava y mi amiga.

En especial a mis papás, *Héctor Manuel Hernández Cázares* y *Ma Patricia Mitre Acosta*, que toda mi vida han sido el apoyo fundamental para lograr los objetivos propuestos. Gracias por sus palabras de aliento, por su compañía, comprensión y apoyo económico.

A mis compañeros de laboratorio por todos los momentos de diversión, y a mis amigos, por ser cómplices y confidentes de todas mis locuras.

Gracias infinitas al *Sr. Nermin Karamujic*, al *Profesor Jason A. Roberts* y a la *Dra. Suzanne Parker*, por todas sus atenciones, pero principalmente por darme la oportunidad de cumplir mis sueños.

A todos, muchas gracias por ser parte de mi formación como profesionista.

Contenido:

TESIS

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- Population pharmacokinetics and dosing recommendations of levetiracetam in adult and elderly patients with epilepsy
Hernández-Mitre, M. P., Medellín-Garibay, S. E., Rodríguez-Leyva, I., Rodríguez-Pinal, C. J., Zarazúa, S., Jung-Cook, H. H., Roberts, J. A., Romano-Moreno, S., Milán-Segovia, R.C. (2020). Population pharmacokinetics and dosing recommendations of levetiracetam in adult and elderly patients with epilepsy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

APÉNDICES

- I. Carta de consentimiento informado
- II. Presentaciones en congresos
- III. Reporte de Estancia Internacional en el Centre for Clinical Research de la Universidad de Queensland en Brisbane, Queensland, Australia.

TESIS

RESUMEN

Levetiracetam es un fármaco antiepiléptico que se emplea para tratar todo tipo de crisis epilépticas en pacientes de todas las edades. El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad biofarmacéutica del medicamento innovador y de 4 productos genéricos de ese fármaco antiepiléptico, así como determinar sus concentraciones plasmáticas en pacientes adultos con epilepsia para desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional que permita establecer regímenes de dosificación individualizados. Para la evaluación biofarmacéutica se realizaron los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM-2015) para los ensayos de identidad, valoración, uniformidad de dosis y disolución. El estudio clínico fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (No. 86-16). Se incluyeron 107 pacientes bajo tratamiento con levetiracetam en monoterapia o terapia combinada con otros antiepilépticos. Se documentó información de covariables antropométricas, fisiopatológicas, de comedicación y el producto innovador o genérico de levetiracetam administrado. Las muestras fueron analizadas por un método validado de HPLC-UV. El modelo farmacocinético se desarrolló y validó con el software NONMEM v.7.4.1. El producto innovador y los genéricos evaluados cumplieron con lo especificado en la FEUM-2015 para asegurar la calidad y la identidad de los medicamentos. Se obtuvo un total de 367 muestras de plasma entre 15 min y 12 h postdosis. La farmacocinética de levetiracetam se ajustó a un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. El modelo de covariables se seleccionó mediante inclusión progresiva ($\Delta F_{Obj} > 3.84$) y eliminación regresiva ($\Delta F_{Obj} < 6.63$). El área de superficie corporal mostró influencia estadísticamente significativa sobre el volumen de distribución aparente (V/F), y el aclaramiento de creatinina sobre el aclaramiento del fármaco (CL/F) ($p < 0.01$). La variabilidad interindividual asociada a V/F y CL/F disminuyó de 45.8 % y 52.3 % en el modelo básico a 30.4 % y 43.6 %, respectivamente, en el modelo final. Los resultados concuerdan con otros modelos publicados. Sin embargo, el modelo final presenta pronunciada variabilidad interindividual. La validación interna se realizó mediante la técnica de Bootstrap y un control visual predictivo. La estimación *a priori* permitió proponer recomendaciones de dosificación para alcanzar concentraciones mínimas objetivo entre 12 y 46 $\mu\text{g/mL}$, aunque la estimación *a posteriori* basada en el enfoque Bayesiano mostró un mejor desempeño predictivo. El modelo desarrollado permitirá optimizar los regímenes de dosificación basados en la monitorización terapéutica a través de la estimación Bayesiana para lograr un mejor control de la epilepsia, lo que minimizaría los riesgos de infra o sobre dosificación.

Palabras clave

Farmacocinética poblacional, levetiracetam, epilepsia, función renal, dosificación, monitorización terapéutica

ABSTRACT

Levetiracetam is an antiepileptic drug used to treat all types of seizures in patients from all ages. The aim of this study was to assess the pharmaceutical quality of the innovator and 4 generic products of levetiracetam and to determine its plasma concentrations in adult patients with epilepsy to develop and validate a population pharmacokinetics model for the establishment of individualized dosing regimens. For the biopharmaceutical evaluation, the procedures described in the Pharmacopeia (FEUM-2015) were performed for the identification, assay, weight variation and dissolution tests. The study was approved by the Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" Research Ethics Committee (No. 86-16). A total of 107 adult patients under treatment with levetiracetam in monotherapy or combination therapy with other antiepileptic drugs were enrolled. Anthropometric, pathophysiological and comedication covariates were collected, as well as the administered innovator or generic levetiracetam product. Samples were analyzed by a validated HPLC-UV method. Population pharmacokinetic modelling and validation was performed using NONMEM v.7.4.1. The innovator product and the generics evaluated meet the specifications of the FEUM-2015 to ensure the quality and identify of drugs. A total of 367 plasma samples between 15 min and 12 h post-dose was obtained. Pharmacokinetics of levetiracetam was best described by a one-compartment open model with first order absorption and elimination. Covariates model was selected through stepwise forward inclusion ($\Delta\text{OFV}>3.84$) and backward deletion ($\Delta\text{OFV}<6.63$). Body surface area had a significant effect on the apparent volume of distribution (V/F) as did creatinine clearance over the drug clearance (CL/F) ($p<0.01$). Inter-individual variability associated to V/F and CL/F decreased from 45.8 % and 52.3 % in the base model to 30.4 % and 43.6 %, respectively, in the final model. Results agree with other published models. However, wide inter-individual variability remained at the final model. Internal validation was executed by Bootstrap and Visual Predictive Check. *A priori* estimation allowed proposing dosing recommendations to reach target trough concentrations of 12 to 46 $\mu\text{g/mL}$, although *a posteriori* estimation based on Bayesian approach showed enhanced predictive performance. The developed model will allow improving dosage regimens based on therapeutic drug monitoring through Bayesian estimation to achieve better control of epilepsy, minimizing risks of under or over dosage.

Key words

Population pharmacokinetics, levetiracetam, epilepsy, renal function, dosing, therapeutic drug monitoring

EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES EPILÉPTICOS

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo general	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. METODOLOGÍA	12
3.1 Evaluación biofarmacéutica de productos innovador y genéricos de levetiracetam	12
3.2 Optimización y validación de un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar levetiracetam en plasma.	12
3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia	13
3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.....	13
3.4.1 Validación interna	14
3.4.2 Validación externa	14
3.5 Diseño de regímenes de dosificación	15
4. RESULTADOS	15
4.1 Evaluación biofarmacéutica de productos innovador y genéricos de levetiracetam	15
4.1.1 Ensayos de identidad.....	15
4.1.2 Valoración de principio activo.....	15
4.1.3 Uniformidad de dosis mediante variación de masa	15
4.1.4 Disolución	16
4.2 Optimización y validación de un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar levetiracetam en plasma.	16
4.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia	19
4.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.....	22
4.4.1 Validación interna	23
4.4.2 Validación externa	26
4.5 Diseño de regímenes de dosificación	27
5. DISCUSIÓN.....	28
6. CONCLUSIONES	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. INTRODUCCIÓN

Levetiracetam ((S- α -etilo-2-oxo-1-pirrolodina acetamida) es un fármaco antiepiléptico diferente a los antiepilépticos clásicos en términos de su estructura química y mecanismo de acción^{1,2}. Este fármaco se emplea para el tratamiento de todos los tipos de crisis epilépticas en pacientes de todas las edades, en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antiepilépticos.

Su mecanismo de acción aún no es totalmente claro, sin embargo, se sabe que afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante la inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas, y se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A) involucradas en la fusión de vesículas y exocitosis de neurotransmisores. Lo anterior induciría una alteración funcional, reduciendo la fusión de vesículas sinápticas a la membrana, disminuyendo la cantidad de neurotransmisores en la unión sináptica, y provocando el consecuente efecto antiepiléptico². Este último es el mecanismo de acción de mayor importancia y que marca la diferencia respecto a otros fármacos antiepilépticos³.

Debido sus características fisicoquímicas, es altamente probable que levetiracetam atraviese la barrera hematoencefálica mediante difusión paracelular⁴, ya que cumple todos los criterios de la regla del cinco modificada de Lipinski⁵. También es posible que se valga de los órganos circunventriculares para llegar al sitio de acción.

Los datos de solubilidad y permeabilidad indican que levetiracetam pertenece a la clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)⁶. La absorción ocurre rápida y casi completamente tras la administración oral de manera dependiente de la dosis, alcanzando concentraciones máximas en plasma en aproximadamente 1 a 2 h, con una biodisponibilidad mayor o igual al 95 %^{3,6-12}. Su volumen de distribución es de 0.5 a 0.7 L/kg y su unión a proteínas plasmáticas es menor al 10 %. La ruta metabólica principal implica la hidrólisis enzimática del grupo acetamida a través de una esterasa tipo B (Figura 1) ubicada en el torrente sanguíneo, que produce el metabolito inactivo ucb L057^{1,3,6-12}.

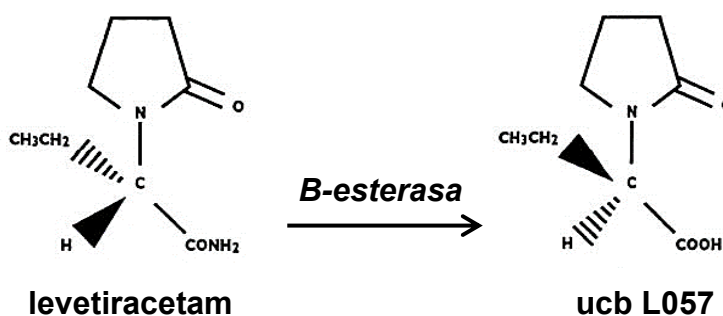


Figura 1. Estructuras químicas de levetiracetam y de su metabolito inactivo ucb L057.

Debido a que esta ruta metabólica no es dependiente del sistema enzimático CYP450 hepático, es poco probable que este fármaco esté involucrado en interacciones farmacológicas clínicamente importantes por inducción o inhibición de las reacciones del CYP^{3,13}.

La vida media de levetiracetam en niños es de aproximadamente 5 a 7 h, en adultos de 6 a 8 h y en adultos mayores de 10 a 11 h. Se elimina a través de la orina, alrededor del 66 % de la dosis como fármaco inalterado y 24 % como metabolito inactivo. La eliminación de levetiracetam se correlaciona con la depuración de creatinina, por lo que se reduce en pacientes con función renal deficiente^{1,3,6-10,12-14}.

Se ha propuesto un intervalo terapéutico de 12 a 46 µg/mL^{12,15-22}. La monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos es esencial para minimizar los riesgos de salud para los pacientes con epilepsia, ya que permite optimizar dosis, prevenir crisis potenciales y reducir los efectos adversos^{6,23}.

Durante los últimos años se han publicado estudios y reportes de casos que indican que el cambio de levetiracetam innovador a genérico ha dado lugar a problemas terapéuticos²⁴⁻²⁷, los cuales se reportan como recaída por pérdida del control de las crisis y aumento en la frecuencia de eventos adversos^{28,29}. Esta situación incrementa la preocupación entre médicos y pacientes acerca de la utilización de medicamentos genéricos³⁰. Por lo anterior, se debe prestar especial atención al establecimiento de regímenes de dosificación adecuados para pacientes con epilepsia considerando características clínicas y antropométricas que comprometan la disposición de este fármaco.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos de levetiracetam en adultos con epilepsia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” que considere características antropométricas, fisiopatológicas y de comedificación, así como la administración del producto innovador o genéricos como covariables que pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de levetiracetam, para establecer regímenes de dosificación individualizados *a priori* que sean de utilidad para lograr un mejor control de la epilepsia, minimizando riesgos de infra o sobredosificación.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la calidad biofarmacéutica del producto innovador y genéricos de levetiracetam disponibles en el mercado y adquiridos por los pacientes del hospital.
- Optimizar y validar un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar levetiracetam en plasma.

- Determinar las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” bajo tratamiento con levetiracetam innovador o genérico, en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antiepilépticos.
- Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional y validarlo mediante la predicción *a priori* de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia.
- Diseñar regímenes de dosificación *a priori* de levetiracetam adaptados a las características de cada paciente según el modelo poblacional desarrollado.

3. METODOLOGÍA

3.1 Evaluación biofarmacéutica de productos innovador y genéricos de levetiracetam

Se analizaron los 5 principales productos de levetiracetam de uso frecuente entre los pacientes, entre los cuales figuraron el medicamento innovador (Keppra[®], 500 mg) y 4 productos genéricos (LPSYRID, 500 mg; AMSA, 500 mg; Urcadiol, 500mg; Exitelev, 1000 mg). Se aplicaron los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2015³¹ para ensayos de identidad, valoración de principio activo, uniformidad de dosis – variación de masa y disolución.

3.2 Optimización y validación de un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar levetiracetam en plasma.

El pretratamiento de la muestra se realizó con 99 μ L de plasma a los cuales se añadió 1 μ L de estándar interno 4-acetamidofenol a una concentración de 1 mg/mL, para alcanzar una concentración final de 10 μ g/mL. Posteriormente se añadieron 100 μ L de acetonitrilo para desproteinizar. Las muestras se mezclaron en vórtex durante 1 min y se centrifugaron a 14,000 rpm durante 20 min a 4°C. El sobrenadante recuperado se evaporó en un concentrador Vacufuge[®] plus en modo vacío – alta presión de vapor. El residuo fue reconstituido en 100 μ L de fase móvil, de los cuales 20 μ L fueron inyectados al sistema cromatográfico.

El análisis se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución Waters[®] equipado con un desgasificador en línea AF, una bomba binaria 1525, un automuestreador 717 plus y un detector dual de absorbancia 2487. Los datos se procesaron en el software Breeze[™] v 3.2.

Para la separación cromatográfica se empleó una columna en fase reversa Symmetry C18 (3.5 μ m, 3.0 mm x 150 mm) protegida con una precolumna Security Guard Symmetry C18 (5 μ m, 3.9 mm x 20 mm). La fase móvil consistió en una mezcla de buffer de fosfato de potasio (10 mM pH 4.6) y acetonitrilo (93:7 v/v). La velocidad de flujo isocrático se estableció en 0.5 mL/min y la detección UV se realizó a una longitud de onda de 192 nm.

La validación del método analítico se realizó de acuerdo a los criterios de la FDA³² y la EMA³³, así como por lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013³⁴ para demostrar

selectividad, linealidad, precisión y exactitud en términos de repetibilidad y reproducibilidad, y estabilidad.

3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia

El protocolo del estudio clínico fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el número de registro 86-16. El protocolo aprobado fue registrado ante el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas con la clave CEID2017099-S.

Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de epilepsia, bajo tratamiento de duración mayor a 1 semana con el mismo producto y dosis de levetiracetam de liberación inmediata por vía oral, en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antiepilépticos, y que otorgaran su consentimiento informado por escrito. No se incluyeron mujeres embarazadas o en lactancia ni pacientes en tratamiento con diálisis o en terapia intensiva.

Los pacientes tomaron en ayuno la dosis de levetiracetam indicada por el médico y la medicación concomitante de rutina en cada caso. De cada paciente se obtuvieron de 1 a 4 muestras de 3 mL de sangre venosa en tubos heparinizados previo a la administración del fármaco y a diferentes tiempos en el intervalo desde 15 min hasta 12 h postdosis a través de un catéter venoso periférico acoplado a un conector CLC2000[®], lo que permitió la obtención de más de una muestra de sangre con una sola punción.

Se recopilaron datos demográficos, fisiopatológicos y de comedicación de los pacientes, así como de los productos innovador o genéricos de levetiracetam administrados.

El análisis de las muestras para la determinación de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam se realizó mediante el método validado de cromatografía de líquidos de alta resolución previamente descrito.

3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

Los datos farmacocinéticos se analizaron en el programa farmacoestadístico NONMEM[®] versión 7.4.1, empleando el método de estimación de primer orden con interacción (FOCE+I). Para la selección del modelo básico se evaluó el ajuste de datos a los modelos monocompartimental y bicompartimental. También se evaluaron modelos de error aditivo, proporcional y combinado para describir el error residual, así como los modelos de error proporcional y exponencial para describir la variabilidad interindividual asociada a los parámetros fijos (volumen de distribución (Vd) y aclaramiento (CL)).

Las covariables continuas analizadas fueron edad, peso total, peso ideal, estatura, índice de masa corporal, superficie corporal (BSA), creatinina sérica, aclaramiento de creatinina calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault³⁵ (CrCL), aclaramiento de creatinina

según la ecuación de MDRD^{35,36} y la tasa de filtración glomerular estimada según la fórmula CKD-EPI³⁷. Las covariables categóricas evaluadas fueron sexo, medicación concomitante con antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, fenitoína y fenobarbital) o antiepilépticos inhibidores enzimáticos (ácido valproico), medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, levotiroxina, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, propranolol o estatinas, así como enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión, enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

La selección preliminar de covariables se realizó mediante un modelo de covariables paso a paso (Stepwise Covariate Model – SCM). Durante la construcción del modelo se retuvieron las covariables si su inclusión producía una disminución ≥ 3.84 unidades ($p < 0.05$ para distribución χ^2 con un grado de libertad) en la función objetivo (FObj) en comparación con el modelo inmediato anterior, y si su relación era biológicamente plausible. Cuando se agregaron todas las covariables continuas y categóricas estadísticamente significativas al modelo completo, cada una de ellas fue eliminada individualmente. Si la eliminación de una covariable producía un aumento ≥ 6.63 unidades ($p < 0.01$) en la FObj, entonces la covariable fue retenida en el modelo final. El efecto de cada covariable se evaluó de acuerdo a una función lineal, exponencial y potencial. También se evaluó el efecto de la administración del producto innovador o genérico de levetiracetam sobre la biodisponibilidad relativa (F1).

Las validaciones interna y externa, y la estimación Bayesiana se realizaron utilizando el programa NONMEM[®] v 7.4.1

3.4.1 Validación interna

El modelo desarrollado se validó internamente mediante el método de Bootstrap con 1000 réplicas de la misma base de datos empleada para el desarrollo del modelo. La mediana de los valores de los parámetros y los intervalos de confianza no paramétricos al 95 % de los remuestreos se compararon con las estimaciones medias de la base de datos original para demostrar la precisión y estabilidad del modelo. Adicionalmente, se realizó una evaluación gráfica del modelo de efectos fijos mediante la distribución de las concentraciones predichas (PRED) vs las concentraciones observadas (DV) de levetiracetam de los modelos básico y final, así como de los residuales ponderados (CWRES) y la predicción individual (IPRED). Finalmente, se evaluó la capacidad predictiva del modelo farmacostatístico completo considerando la variabilidad interindividual asociada a los parámetros farmacocinéticos y al error residual, a través de la inspección predictiva visual corregida (pcVPC) de 1000 simulaciones de la base de datos original.

3.4.2 Validación externa

La validación externa se realizó utilizando una base de datos alterna con la información de un grupo independiente de pacientes con características similares al grupo de pacientes incluidos para la construcción del modelo. Para estimar la precisión y exactitud del modelo desarrollado se calcularon el error medio de predicción (MPE), el error medio de predicción

absoluto (MAPE), la raíz del error de predicción cuadrático medio (RMSPE) y sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. Estas estimaciones se realizaron mediante la comparación de las concentraciones observadas y predicciones *a priori* con los modelos básico y final, utilizando las fórmulas descritas por Sheiner y Beal³⁸ (1981).

También se utilizó la estimación máxima Bayesiana *a posteriori* para predecir las concentraciones plasmáticas de levetiracetam, introduciendo como información de retroalimentación únicamente una concentración plasmática aproximadamente a las 2 horas postdosis. La capacidad predictiva de la estimación Bayesiana se evaluó calculando MPE, MAPE, RMSPE y sus respectivos intervalos de confianza al 95 %.

3.5 Diseño de regímenes de dosificación

Se realizaron simulaciones con datos de pacientes típicos usando el programa NONMEM[®] v 7.4.1 para predecir las concentraciones plasmáticas de levetiracetam bajo diferentes regímenes de dosificación: dosis entre 250 a 2000 mg, con aumentos de dosis de 250 mg y una frecuencia de dosificación variada de 8 o 12 horas. El intervalo de concentraciones valle objetivo fue de 12 a 46 µg/mL en equilibrio dinámico, alcanzado después de 2 días de recibir dosis múltiples cada 12 horas^{13,15,19,39,40}. Las simulaciones se realizaron con datos de 1000 sujetos aplicando el modelo final, para valores de CrCL en el rango de 14 a 144 mL/min, utilizando los valores de los parámetros estimados fijos (Ka, CL/F y V/F), así como la variabilidad interindividual y el error residual (efectos aleatorios). Los puntos de corte de CrCL se seleccionaron en función de la probabilidad de alcanzar las concentraciones valle objetivo.

4. RESULTADOS

4.1 Evaluación biofarmacéutica de productos innovador y genéricos de levetiracetam

4.1.1 Ensayos de identidad

a) Espectrofotometría infrarrojo (IR)

Los espectros IR de las muestras de los productos farmacéuticos permitieron identificar el principio activo de levetiracetam al compararlos con la sustancia de referencia (SRef).

b) Cromatografía de líquidos de alta resolución

El tiempo de retención obtenido en los cromatogramas de las muestras correspondió con el obtenido en el cromatograma de la SRef de 6.2 min.

4.1.2 Valoración de principio activo

El porcentaje de principio activo contenido en las tabletas de los productos probados de levetiracetam varió de 98 a 102 %, siendo el criterio de aceptación de 90 a 100 % (Tabla 1).

4.1.3 Uniformidad de dosis mediante variación de masa

El porcentaje de variación de masa osciló entre 1.2 a 3.6 %, los cuales son valores menores al valor máximo de aceptación permitido de 15 % (Tabla 1).

4.1.4 Disolución

El porcentaje de fármaco disuelto para tabletas de 500 mg fue de 92 a 98 % en 15 min (> 70 %) y 95 % en 30 min para tabletas de 1000 mg (> 80 %). Todos los productos fueron de muy rápida disolución (> 85 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de los ensayos de valoración de principio activo, uniformidad de dosis mediante variación de masa y disolución.

Producto	Dosis (mg)	Cantidad de principio activo (mg)	Porcentaje de principio activo (%)	Variación de masa (%)	Porcentaje disuelto (%)
KEPPRA®	500	509.0	101.6	2.6	93.2
LPSYRID	500	496.3	99.3	3.6	92.0
Urcadiol	500	504.3	100.8	1.2	98.0
Levetiracetam AMSA	500	493.6	98.7	2.8	95.7
Exitelev	1000	999.4	99.9	1.6	95.0

4.2 Optimización y validación de un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar levetiracetam en plasma.

El tiempo de retención de 4-acetamidofenol y levetiracetam fue de 6.7 y 8.1 minutos, respectivamente (Figura 2); el tiempo total del análisis fue de 9 minutos. No hubo interferencia de compuestos endógenos de matriz biológica normal, lipémica y hemolizada. Ninguno de los anticoagulantes evaluados (heparina, EDTA y citrato de sodio) se interpuso con los analitos, ni otros fármacos antiepilépticos en terapia combinada con levetiracetam.

Las curvas de calibración (n=3) fueron lineales en el rango de 5 a 60 µg/mL (Figura 3). La ecuación de la recta de regresión fue $y = 0.2348x + 0.1587$, en donde y corresponde a la relación de la respuesta del analito con la del estándar interno (coeficiente de correlación $r \geq 0.99$). Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración están dentro del $\pm 15\%$ de la concentración nominal en cada nivel de concentración (5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 µg/mL) (Tabla 2).

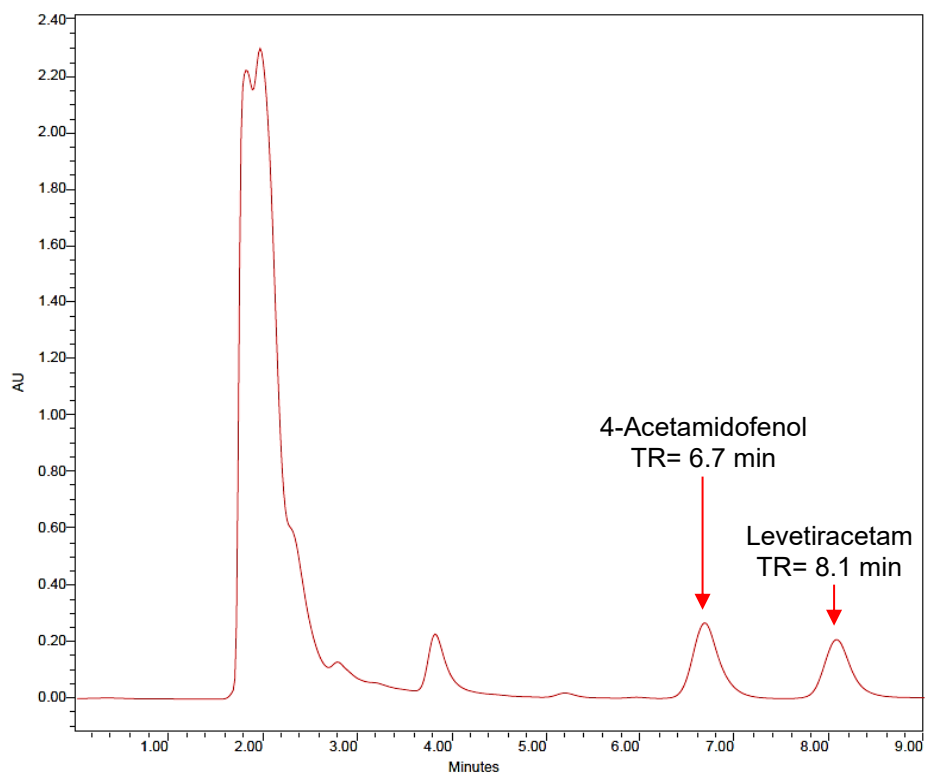


Figura 2. Cromatograma de 4-acetamidofenol [10 µg/mL] y levetiracetam [30 µg/mL] en plasma

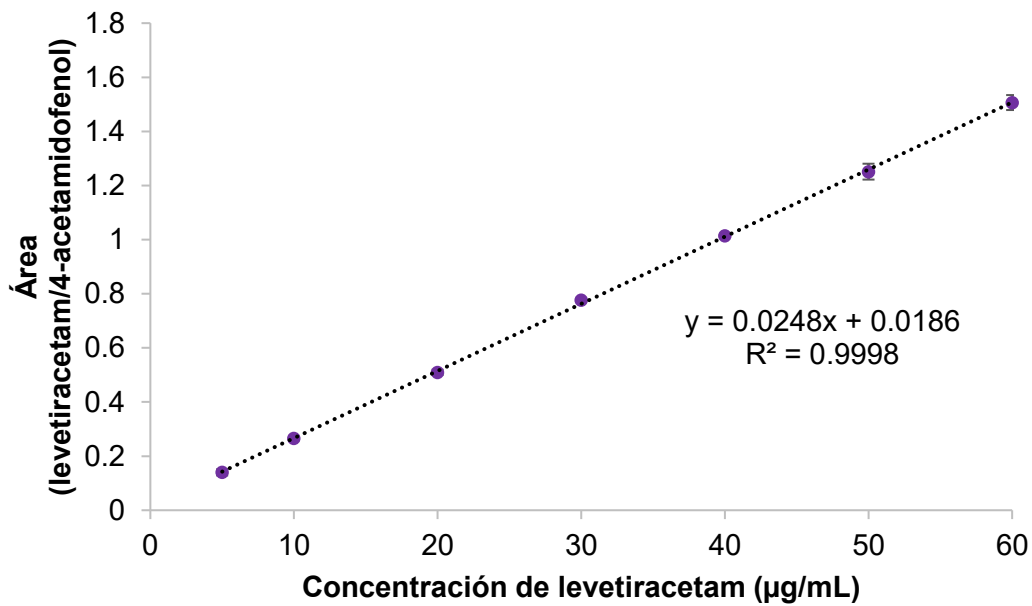


Figura 3. Linealidad del método analítico para determinar concentraciones plasmáticas de levetiracetam en el intervalo de 5 a 60 µg/mL.

Tabla 2. Concentración recuperada promedio de los estándares utilizados en la curva de calibración (n= 3).

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración observada \pm DE ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración recuperada (%)
5	4.6 \pm 0.5	-8.4
10	9.8 \pm 0.5	-2.3
20	20.4 \pm 0.6	2.1
30	30.6 \pm 0.4	1.8
40	40.5 \pm 0.4	1.4
50	49.0 \pm 1.3	-2.0
60	60.1 \pm 0.3	0.2

DE, desviación estándar

Concentración recuperada (%) = [(concentración observada promedio – concentración nominal)/concentración nominal] x 100

Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo del límite inferior de cuantificación (5 $\mu\text{g/mL}$) y de las muestras control bajo (15 $\mu\text{g/mL}$), medio (35 $\mu\text{g/mL}$), alto (55 $\mu\text{g/mL}$) y dilución 1:4 (200 $\mu\text{g/mL}$) se encontraron en el rango de 1.9 a 10.8 % (<15 %) y el porcentaje de desviación fue menor al \pm 15 %, lo que indica que el método es preciso y exacto en términos de repetibilidad y reproducibilidad (Tabla 3).

Tabla 3. Precisión y exactitud del método analítico desarrollado para cuantificar levetiracetam en plasma (promedio \pm DE).

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Repetibilidad (n= 5)			Reproducibilidad (n= 10)		
	Concentración observada \pm DE ($\mu\text{g/mL}$)	CV (%)	Desviación (%)	Concentración observada \pm DE ($\mu\text{g/mL}$)	CV (%)	Desviación (%)
5	4.4 \pm 0.3	6.3	11.2	4.3 \pm 0.5	10.8	14.5
15	14.8 \pm 0.3	1.9	1.1	14.9 \pm 0.7	4.4	1.0
35	35.2 \pm 0.8	2.3	- 0.5	32.9 \pm 2.4	7.2	5.9
55	54.7 \pm 1.2	2.1	0.5	52.6 \pm 2.4	4.6	4.3
200	196.9 \pm 3.6	1.8	1.5	210.6 \pm 14.9	7.1	-5.3

DE, desviación estándar.

Precisión (%CV) = (DE/concentración observada promedio) x 100

Desviación (%) = [(concentración nominal – concentración observada promedio)/ concentración nominal] x 100

En cuanto a la determinación de la estabilidad se encontró que levetiracetam en plasma es estable (CV <15 %) durante 3 ciclos de congelación-descongelación (CV= 7.0 %) y tras 7 (CV= 3.4 %), 14 (CV= 3.0 %), 30 (CV= 7.0 %) y 120 días (CV= 4.2 %) en congelación a -80 °C.

4.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en pacientes con epilepsia

Las características de la población se muestran en la Tabla 4. Los regímenes de dosificación oscilaron desde 250 hasta 2000 mg cada 8 o 12 h. Se identificaron 18 productos genéricos de levetiracetam (Tabla 5).

Del total de pacientes, el 55.1 % (n=59) recibía monoterapia con levetiracetam y el 44.9 % (n=48) restante presentaba en terapia combinada con otros antiepilépticos: 72.9 % (n=35) con un antiepiléptico, 18.8 % (n=9) con dos y 8.3 % (n=4) con tres antiepilépticos. Entre éstos se encontraron fármacos como topiramato (n=15), valproato (n=14), lamotrigina (n=13), carbamazepina (n=11), oxcarbazepina (n=4), primidona (n=4), lacosamida (n=2) y fenitoína (n=2).

Tabla 4. Características de la población en estudio.

	Total
Pacientes	107
Muestras	367
Sexo (hombre/mujer)	43/64
	Mediana (min – max)
Edad (años)	42 (18 – 94)
Peso corporal (kg)	63 (42 – 140)
Estatura (m)	^a 1.62 ± 0.11
Área de superficie corporal (m ²)	1.67 (1.28 – 2.65)
Creatinina sérica (mg/dL)	0.76 (0.34 – 2)
Aclaramiento de creatinina ^b (mL/min)	99.3 (17.5 – 253.6)

^aMedia ± desviación estándar; ^bCalculado con la ecuación de Cockcroft-Gault

Tabla 5. Frecuencia de uso de los productos de levetiracetam identificados.

	Nombre	Laboratorio	Número de pacientes
	<i>Innovador</i>		
1	KEPPRA®	UCB Pharma	10
	<i>Genéricos</i>		
2	LPSYRID	Accord Farma	24
3	Levetiracetam	Laboratorios AMSA	13
4	Urcadiol	Evolution Proces	11
5	Korcetav	Landsteiner Scientific	7
6	Pisaperk	PiSA	7
7	Exitelev	SANDOZ	6
8	Movuren	IFA CELTICS	5
9	Levetiracetam	Laboratorios Ultra	5
10	Levetiracetam	Pharmalife	5
11	Levetiracetam	Investigación Farmacéutica	4
12	Leprezil	NAFAR, S.A.	3
13	Ellekta	ABBOTT LABORATORIES	1
14	Levetiracetam	Goldpharma	1
15	EVICOVAC	Novag Infancia S.A. de C.V.	1
16	Levetiracetam	Psicofarma®	1
17	Levipil	Sun Pharma	1
18	Endoestat	Nucitec S.A. de C.V.	1
19	Levetiracetam	Walgreens	1

Se determinaron 367 concentraciones plasmáticas de levetiracetam de 107 pacientes (Figura 4), de los cuales 41 (38.3 %) eran adultos mayores de 60 años.

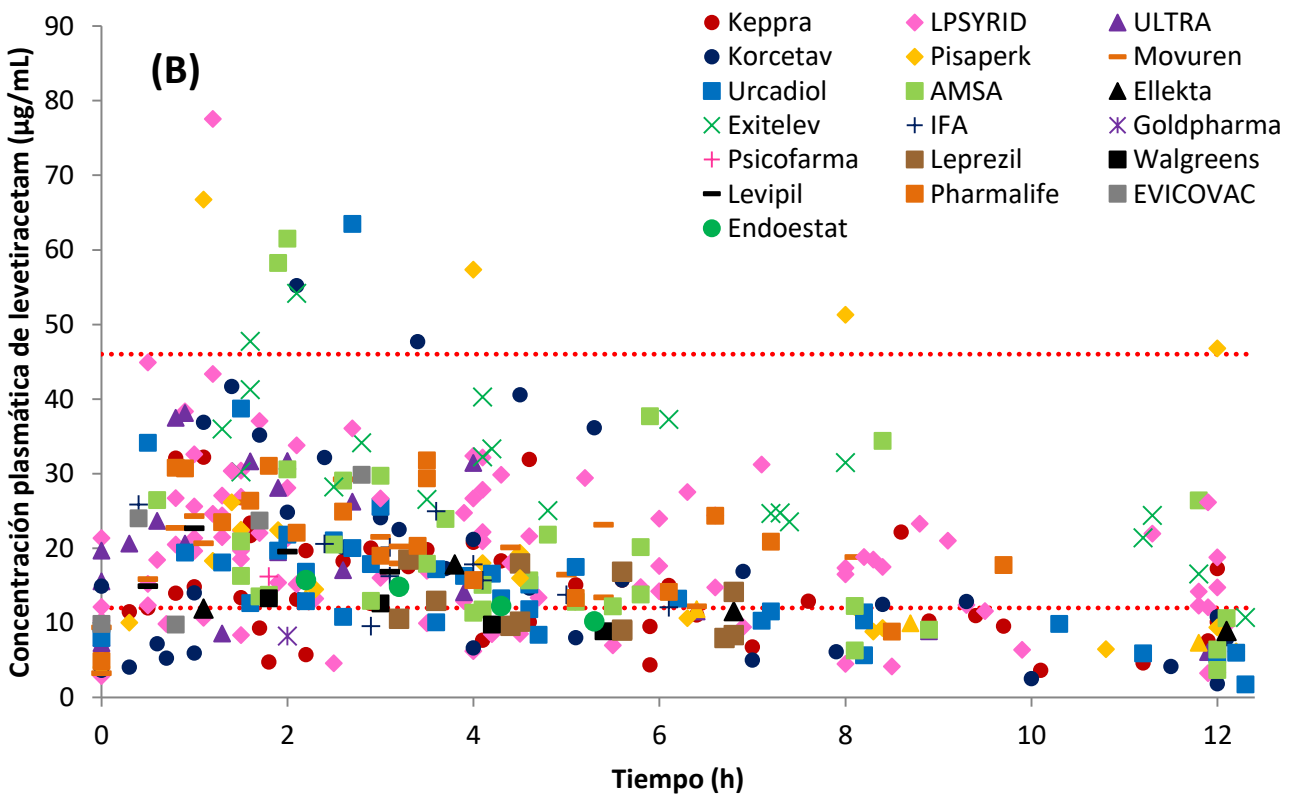
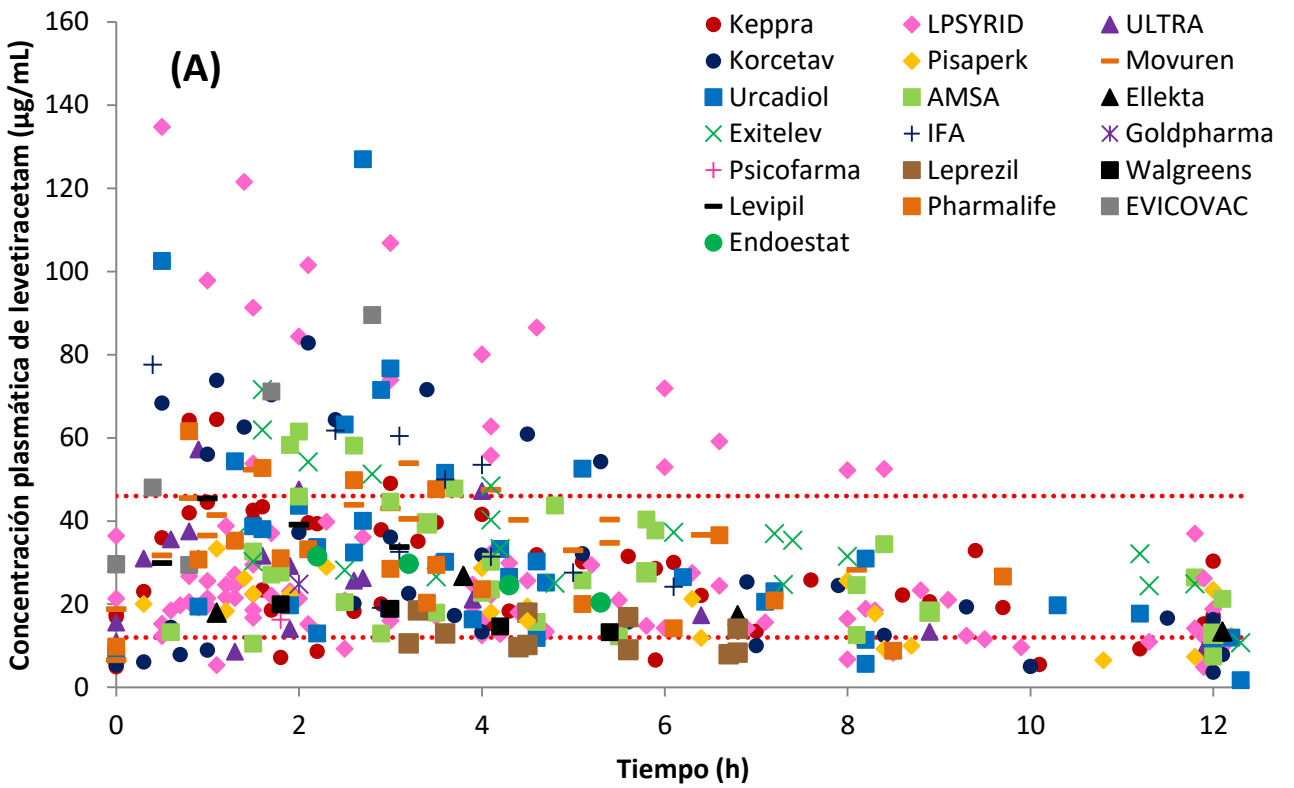


Figura 4. Gráfica de concentración plasmática de levetiracetam vs tiempo por producto administrado: (A) concentraciones observadas y (B) concentraciones normalizadas a 500 mg.

4.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

La base de datos para el desarrollo del modelo se construyó con la información de 74 pacientes y un total de 269 concentraciones plasmáticas, en un intervalo de 1 a 10 muestras por paciente: 20 pacientes (27 %) proporcionaron de 1 a 3 muestras, 42 pacientes (56.8 %) con 4 muestras y del resto de los pacientes se obtuvieron más de 5 muestras. Un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden, variabilidad interindividual exponencial y error residual proporcional mostró el mejor ajuste y fue seleccionado como modelo básico. Los parámetros farmacocinéticos calculados fueron la constante de absorción (K_a), el volumen de distribución aparente (V/F) y el aclaramiento aparente (CL/F).

La inclusión del $CrCL$ sobre CL/F causó una disminución de -19.57 unidades en la F_{Obj} , mientras que la BSA sobre V/F provocó una disminución de -24.52 unidades. Se incluyeron la medicación concomitante con antiepilépticos inductores enzimáticos y la presencia de diabetes como covariables categóricas sobre CL/F (disminución de F_{Obj} de -5.63 y -4.93, respectivamente); sin embargo, no se retuvieron en el modelo final ya que su eliminación individual no produjo el aumento de unidades en la F_{Obj} requerido para demostrar significancia estadística (Tabla 6).

Se obtuvieron las estimaciones de F_1 para cada producto genérico basados en $F_1=1$ para el producto innovador. Posteriormente, los productos fueron agrupados según su valor de F_1 : $PRODX$ para valores en el rango de 0.52 a 1.03, $PRODY$ para valores en el rango de 1.17 a 1.47 y $PRODZ$ para valores en el rango de 1.62 a 1.86. La inclusión de la influencia de la formulación sobre F_1 resultó en una reducción de -29.88 unidades en la F_{Obj} . Sin embargo, al realizar la validación externa, los errores de predicción del modelo final fueron mayores con respecto a los obtenidos con el modelo básico (básico $10.83 < final 11.14$), por lo que esta influencia fue excluida del modelo final. Las ecuaciones del modelo final obtenido fueron:

$$K_a (h^{-1}) = 3.63$$

$$V/F(L) = 29.7 * \left(\frac{BSA}{1.68}\right)^{2.85}$$

$$CL/F (L/h) = 2.74 * \left(\frac{CrCL}{96.2}\right)^{0.588}$$

cuando:

$$BSA (m^2) = \frac{0.7184 * estatura^{0.725}(cm) * peso^{0.425}(kg)}{100}$$

$$CrCL \left(\frac{mL}{min}\right) = \frac{[140 - edad (años)] * peso (kg) * 0.85 \text{ si es mujer}}{72 * creatinina sérica \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

Tabla 6. Parámetros estimados durante el desarrollo del modelo farmacocinético.

	Valor estimado (%EER) [%Shr]			
	Modelo básico	Modelo intermedio	Modelo completo	Modelo final
<i>Theta</i>				
Ka (h ⁻¹)	3.69 (12%)	3.63 (1%)	3.18 (20%)	3.63 (5%)
V/F (L)	30.9 (8%)	29.7 (6%)	26.8 (45%)	29.7 (6%)
CL/F (L/h)	2.63 (6%)	2.74 (5%)	2.46 (47%)	2.74 (5%)
CrCL (mL/min) en CL/F		0.586 (9%)	0.453 (33%)	0.588 (12%)
BSA (m ²) en V/F		2.85 (26%)	2.53 (17%)	2.85 (21%)
IND en CL/F			0.12 (134%)	Excluido
DIABET en CL/F			-0.246 (54%)	Excluido
PRODX en F1			0.592 (49%)	Excluido
PRODY en F1			0.925 (46%)	Excluido
PRODZ en F1			1.15 (44%)	Excluido
<i>Omega</i>				
VII_Ka	140 (21%) [55%]	139.6 (13%) [56%]	125.7 (23%) [53%]	139.6 (16%) [56%]
VII_V/F	45.8 (14%) [23%]	30.4 (16%) [33%]	26.2 (19%) [37%]	30.4 (17%) [33%]
VII_CL/F	52.3 (9%) [2%]	43.6 (11%) [2%]	39.6 (10%) [3%]	43.6 (11%) [3%]
<i>Sigma</i>				
Error proporcional	10.81 (25%) [27%]	11.49 (21%) [24%]	11.05 (24%) [24%]	11.49 (22%) [24%]
FObj	1233.809	1191.278	1157.021	1191.27
ΔFObj		-42.531	-34.257	+34.257

EER, error estándar relativo; Shr, shrinkage; Ka, constante de absorción; V/F, volumen de distribución aparente; CL/F, aclaramiento aparente; CrCL, aclaramiento de creatinina (calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault); BSA, superficie corporal; IND, concomitancia con antiepilépticos inductores enzimáticos; DIABET, comorbilidad con diabetes; F1, biodisponibilidad relativa; VII, variabilidad interindividual; FObj, función objetivo

4.4.1 Validación interna

Los valores medios estimados fueron similares a los valores medianos obtenidos mediante el remuestreo de la base de datos original y se encontraron dentro del rango de los percentiles 5 y 95, lo que demuestra la precisión y estabilidad del modelo para estimar los parámetros farmacocinéticos de levetiracetam y la inclusión del CrCL y BSA en el modelo final (Tabla 7).

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos, variabilidad interindividual y error residual estimados en el análisis de Bootstrap correspondiente a la validación interna.

Parámetro	Media ± EE	Bootstrap (n=1000)	
		Mediana	Percentiles 5 y 95
θ_1 Ka (h ⁻¹)	3.63 ± 0.184	3.56	2.22 – 4.71
θ_2 V/F (L)	29.7 ± 1.66	29.42	26.31 – 32.92
θ_3 CL/F (L/h)	2.74 ± 0.134	2.74	2.53 – 3.05
θ_4 CrCL (mL/min) en CL	0.588 ± 0.068	0.59	0.43 – 0.76
θ_5 BSA (m ²) en V	2.85 ± 0.587	2.76	1.73 – 4.07
<i>Variabilidad interindividual (%CV)</i>			
ω^2_{Ka} VII_Ka	139.6 ± 79.6	137.1	93.3 – 171.5
ω^2_V VII_V/F	30.4 ± 17.78	30.0	20.0 – 40.0
ω^2_{CL} VII_CL/F	43.6 ± 20.69	43.6	34.6 – 51.0
<i>Variabilidad residual (%CV)</i>			
σ Error proporcional	11.49 ± 5.41	11.14	10.0 – 14.1

EE, error estándar; Ka, constante de absorción; V/F, volumen de distribución aparente; CL/F, aclaramiento aparente; CrCL, aclaramiento de creatinina (calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault); BSA, superficie corporal; VII, variabilidad interindividual

La evaluación gráfica del modelo mostró una correcta bondad de ajuste para describir los datos de concentración de levetiracetam y una distribución homogénea de residuales (Figura 5). El pcVPC demostró que el modelo final predice adecuadamente la tendencia central y la variabilidad de las concentraciones observadas (Figura 6).

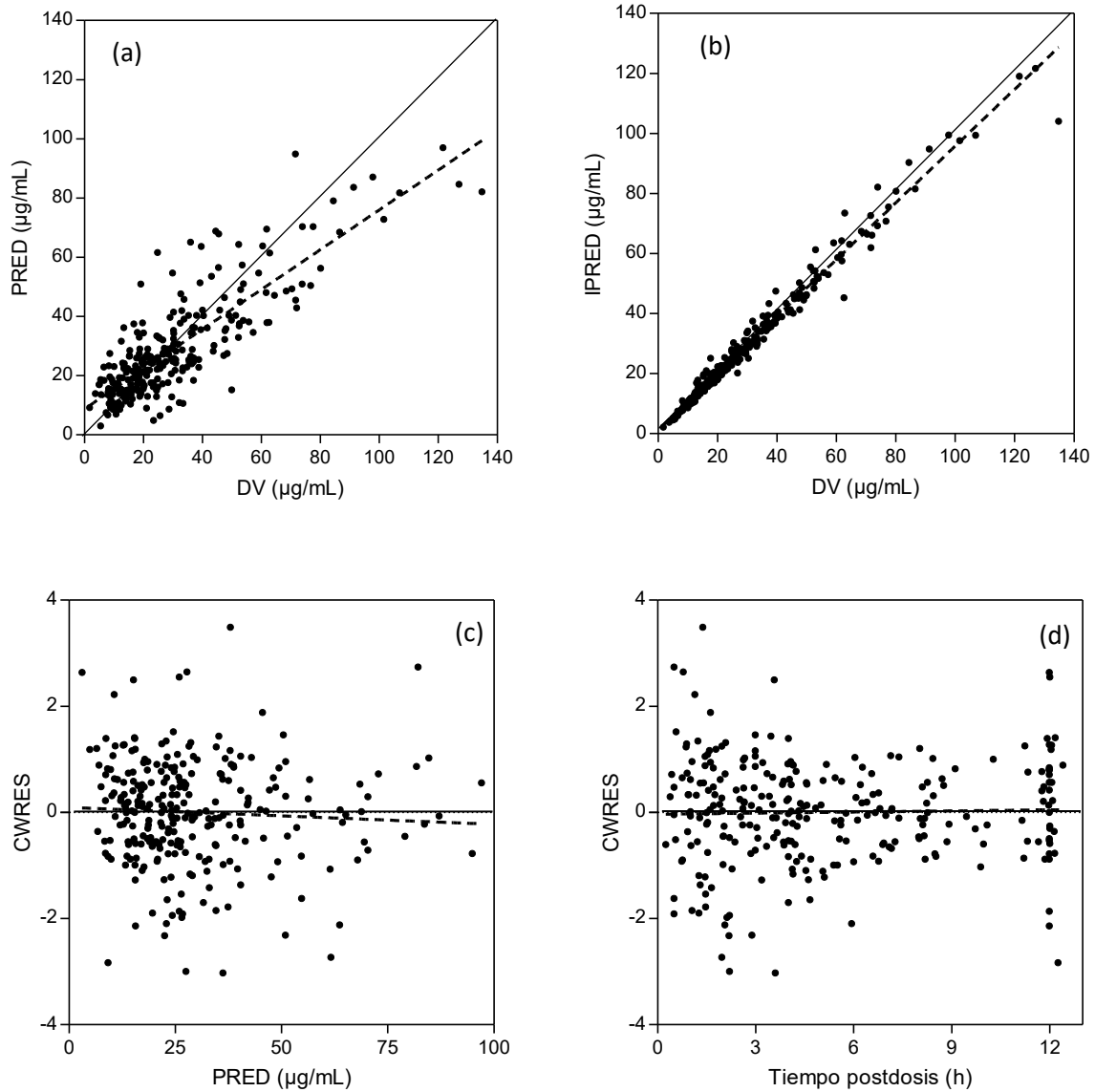


Figura 5. Gráficos de bondad de ajuste del modelo final: (a) concentraciones de levetiracetam poblacionales predichas (PRED) vs observadas DV, (b) concentraciones de levetiracetam individuales predichas (IPRED) vs D, (c) residuales condicionales ponderados (CWRES) vs PRED y (d) CWRES vs tiempo postdosis.

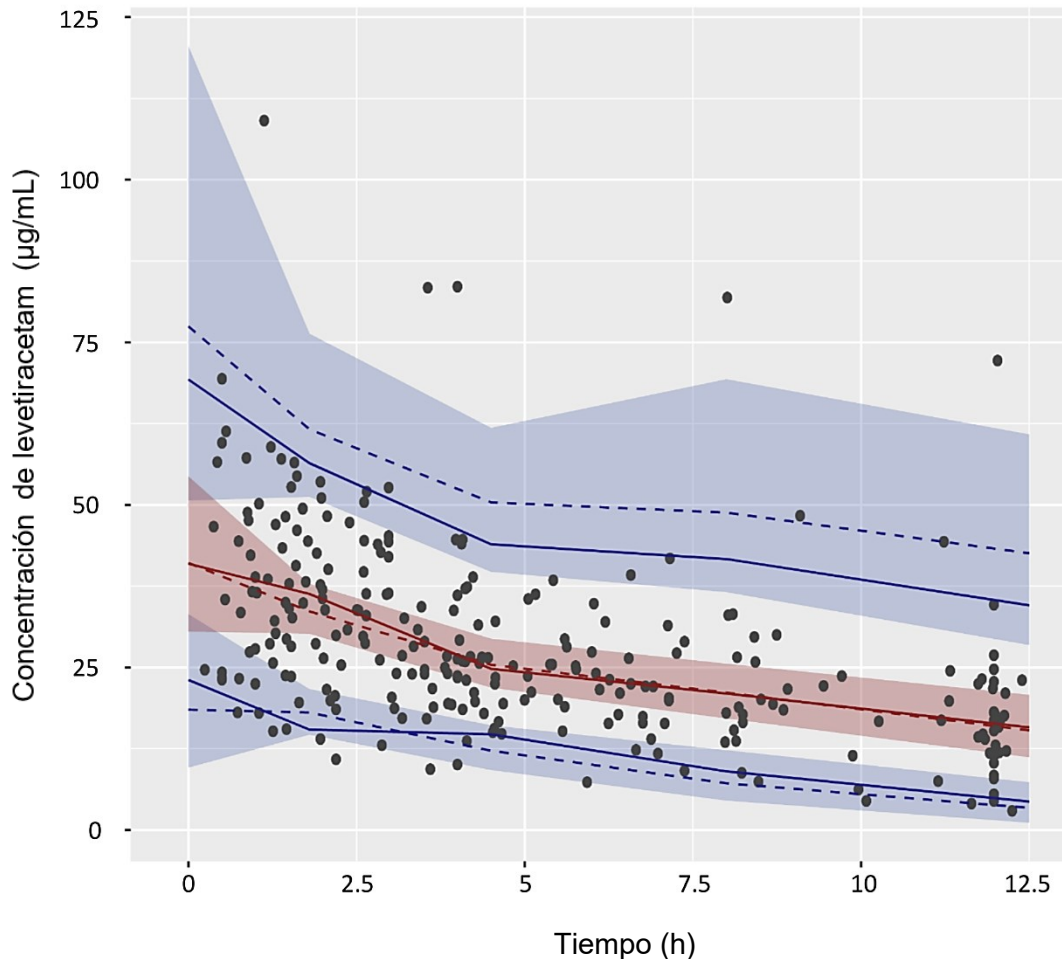


Figura 6. Control visual predictivo corregido (pcVPC) del modelo final. Los puntos representan a las observaciones. La línea roja indica la mediana de las observaciones, y las líneas azules los percentiles 5 y 95 de las observaciones. Las áreas sombreadas corresponden a sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. La línea roja punteada representa la mediana predicha y las líneas azules punteadas indican los percentiles 5 y 95 de las predicciones.

4.4.2 Validación externa

La base de datos para la validación externa se construyó con la información de 33 pacientes y un total de 98 muestras plasmáticas. Los valores de MPE, MAPE y RMSPE del modelo final fueron menores que los del modelo básico. La disminución de dichos valores en el método de predicción *a priori* indica que el modelo final realiza predicciones más precisas. Sin embargo, los valores de MPE, MAPE y RMSPE son aún más bajos en la estimación Bayesiana, lo que demuestra la utilidad del modelo final para optimizar regímenes de dosificación utilizando este enfoque empleando datos de la monitorización terapéutica

(Tabla 8). La mediana del porcentaje del error de predicción absoluto con el modelo final fue del 26 %, lo que implica que se debe realizar la monitorización terapéutica para la optimización de la dosificación del medicamento.

Tabla 8. Resultados de la validación externa y de la estimación Bayesiana.

MPE (IC al 95 %) (µg/mL)	MAPE (IC al 95 %) (µg/mL)	RMSPE (µg/mL)
<i>A priori</i>		
Modelo básico		
1.87 (-0.94, 4.88)	10.83 (9.92, 11.93)	14.74
Modelo final		
0.30 (-2.33, 2.91)	9.88 (8.14, 11.62)	13.18
<i>A posteriori</i>		
Estimación Bayesiana		
2.65 (0.86, 4.42)	7.05 (5.83, 8.27)	9.35

MPE, error medio de predicción; MAPE, error medio de predicción absoluto; RMSPE, error de predicción cuadrático medio; IC, Intervalo de confianza.

4.5 Diseño de regímenes de dosificación

Debido a que las recomendaciones de dosificación se centran en la obtención de concentraciones plasmáticas valle, las cuales dependen del aclaramiento total del fármaco, por lo que la única covariable que se consideró fue el CrCL. En este caso, la inclusión de la BSA en las recomendaciones de dosificación no es de utilidad para la práctica clínica. Sin embargo, esta covariable contribuye a estimar la variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam y es de importancia para la optimización de regímenes de dosificación basado en la estimación Bayesiana.

Los resultados de las simulaciones (n=1000) considerando distintos valores de CrCL y diversos regímenes de dosificación sugieren que la dosis adecuada para alcanzar concentraciones mínimas terapéuticas de levetiracetam en equilibrio dinámico fluctúan entre 250 y 2000 mg cada 12 h o entre 250 y 1000 mg cada 8 h (Tabla 9).

Tabla 9. Recomendaciones de dosis en diferentes intervalos basadas en simulaciones (n=1000) del modelo farmacocinético final desarrollado para alcanzar concentraciones valle de levetiracetam entre 12 a 46 µg/mL

CrCL ^a (mL/min)	Dosis (mg)	Dosis diaria (mg)	Proporción de pacientes (%)		
			< 12 µg/mL	12 a 46 µg/mL	> 46 µg/mL
Dos veces al día (T= 12 h)					
< 16	250	500	18	81	1
16 – 49	500	1000	12	78	10
50 – 59	750	1500	17	75	8
60 – 75	1000	2000	15	71	14
76 – 92	1250	2500	14	67	19
93 – 111	1500	3000	14	64	22
112 – 144	1750	3500	16	63	21
≥ 145	2000	4000	23	60	17
Tres veces al día (T= 8 h)					
< 32	250	750	7	86	8
32 – 79	500	1500	9	78	13
80 – 119	750	2250	14	75	11
≥ 120	1000	3000	12	71	17

^acalculado con la ecuación de Cockcroft-Gault

5. DISCUSIÓN

A pesar de que los resultados de la evaluación biofarmacéutica indican que el producto innovador de levetiracetam y los 4 genéricos evaluados son equivalentes farmacéuticos, no garantizan la bioequivalencia entre estos productos.

Las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata pertenecientes a la clase I del SCB pueden ser exentas de realizar estudios de biodisponibilidad *in vivo*, ya que, por sus características, podrían demostrar bioequivalencia *in vitro* a través de un ensayo de disolución, para lo cual los productos deben disolverse en tres medios de diferente pH: ácido clorhídrico 0.01 M pH 2.1 (buffer simulador de ácido gástrico), buffer de acetato pH 4.5 y buffer de fosfato pH 6.8. Por lo tanto, para determinar la bioequivalencia entre los productos de levetiracetam es necesario realizar un estudio de disolución en los 3 medios antes mencionados⁴¹.

Se desarrolló y validó un método de cromatografía de líquidos de alta resolución con detección UV para cuantificar levetiracetam en plasma en el intervalo de 5 a 60 µg/mL. Dicho método ofrece la posibilidad de cuantificar las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en un pequeño volumen de plasma, con un procedimiento de desproteinización en un solo paso y un bajo gasto de reactivos y solventes. Es importante señalar que una metodología que optimice los recursos y produzca resultados precisos es esencial para implementar la

monitorización terapéutica de fármacos de manera rutinaria y ajustar los regímenes de dosificación.

Se han publicado modelos farmacocinéticos poblacionales de levetiracetam en pacientes de diferentes edades y etnias⁴²⁻⁴⁸, sin embargo, no hay reportes de adultos mayores ni de población mexicana. El modelo desarrollado incluyó datos de 31 (41.9 %) pacientes mexicanos mayores de 60 años. Debido a que levetiracetam se excreta principalmente por vía renal, se identificó la influencia del CrCL sobre el CL/F, la cual ya ha sido previamente reportada. Otros autores reportan influencia del peso corporal sobre el CrCL⁴³⁻⁴⁵, sin embargo, el CrCL calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault considera la edad, el peso corporal y el sexo de los pacientes, el cual demostró tener mejor correlación con el CL de levetiracetam.

La única covariable con influencia sobre V/F fue la superficie corporal, ya que levetiracetam no se distribuye en el tejido adiposo debido a su alta solubilidad y alta permeabilidad⁶. Idealmente, la BSA debe ser considerada para fármacos que se limitan principalmente al compartimento sanguíneo, debido a su correlación con la volemia⁴⁹. Aunque otros autores incorporan el peso corporal^{42-44,46,47}, la utilidad de los regímenes de dosificación de antiepilépticos basados en la BSA se ha demostrado, al correlacionarse con una serie de parámetros fisiológicos que influyen en la cinética del fármaco⁵⁰, tales como la tasa metabólica, el gasto cardíaco, el consumo de oxígeno, el flujo plasmático renal, y el tamaño de los órganos, entre otros⁵¹.

A pesar de que la influencia de la formulación sobre F1 no se retuvo en el modelo final, destaca la problemática reportada sobre la intercambiabilidad de productos innovador y genéricos. Cabe mencionar que estos resultados no pueden ser atribuidos únicamente a la formulación, considerando la cantidad de productos genéricos evaluados y la baja frecuencia de uso de algunos de ellos. Ningún otro modelo de levetiracetam publicado evalúa la influencia de la formulación sobre F1.

Los resultados de este estudio confirman lo reportado por otros modelos farmacocinéticos de levetiracetam en adultos (Tabla 10) y proporcionan evidencia de la amplia variabilidad en las concentraciones plasmáticas de levetiracetam observadas entre los productos innovador y genéricos, a pesar de cumplir con los requisitos establecidos por la FEUM-2015.

Una de las principales limitaciones del estudio fue la inclusión de un número insuficiente de pacientes con covariables que podrían explicar parte de la variabilidad remanente, tales como las comorbilidades y la concomitancia con antiepilépticos inductores/inhibidores enzimáticos.

El modelo desarrollado permitió la emisión de recomendaciones de dosificación con mayor probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas, sin embargo, la alta variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas de levetiracetam evidencia la necesidad de

implementar la monitorización terapéutica y optimizar regímenes de dosificación más efectivos mediante un enfoque de estimación Bayesiana.

Tabla 10. Poblaciones de estudio, modelos farmacocinéticos, parámetros estimados y variabilidad del presente estudio y de los artículos publicados de farmacocinética poblacional de levetiracetam en adultos.

Referencia	Población	Modelo farmacocinético y parámetros estimados	Variabilidad (%CV)
Presente estudio	Adultos y ancianos Mexicanos con epilepsia	$Ka (h^{-1}) = 3.63$ $\frac{V}{F} (L) = 29.7 \cdot \left(\frac{BSA}{1.68}\right)^{2.85}$ $\frac{CL}{F} \left(\frac{L}{h}\right) = 2.74 \cdot \left(\frac{CrCL}{96.2}\right)^{0.588}$	VII_Ka= 139.6% VII_V/F= 30.4% VII_CL/F= 43.6% Error residual 11.5%
^a Pigeolet et al (2007) ⁴²	Japoneses, Europeos y Estadounidenses sanos	$Ka (h^{-1}) = 2.44$ (admón con alimentos) $Ka (h^{-1}) = 4.80$ (admón en ayuno) $\frac{V}{F} (L) = 52.7 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.952} \cdot P \cdot VA$ $\frac{CL}{F} \left(\frac{L}{h}\right) = 4.02 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.268} \cdot \left(\frac{CrCL}{110}\right)^{0.122} \cdot S \cdot M$	VII_Ka= 108% VII_V/F= 11.8% VII_CL/F= 19.5% Error residual 27.5%
^b Toublanc et al (2014) ⁴⁶	Adultos y niños Japoneses Voluntarios sanos y pacientes con epilepsia	$Ka (h^{-1}) = 2.56$ $\frac{V}{F} (L) = 20.4 \cdot \left(\frac{BW}{32}\right)$ $\frac{CL}{F} \left(\frac{L}{h}\right) = 2.10 \cdot \left(\frac{BW}{32}\right)^{0.75} \cdot IND$	VII_Ka= 85.8% VII_V/F= 12.2% VII_CL/F= 19.9% Error residual 18.9%
Rhee et al (2017) ⁴⁷	Adultos Koreanos con epilepsia	$Ka (h^{-1}) = 2.44$ FIX $\frac{V}{F} (L) = 65.3 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)$ $\frac{CL}{F} \left(\frac{L}{h}\right) = 3.9 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.70} \cdot \left(\frac{eGFR}{90}\right)^{0.44}$	VII_V/F= 60.8% VII_CL/F= 19.9% Error residual 0.395 ng/mL

admón, administración; Ka: constante de absorción; V/F: volumen de distribución aparente; CL/F: aclaramiento aparente; CrCL: aclaramiento de creatinina (calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault; BSA: superficie corporal; VII: variabilidad interindividual; admón, administración; BW, peso corporal; ^aP: 1 para pacientes con epilepsia y 0.861 para sujetos sanos; ^aVA: 0.766 para ácido valproico y 1 para otros antiepilépticos; ^aS: 1 para hombres y 0.896 para mujeres; ^aM: 1.09 para antiepilépticos inductores enzimáticos, 0.812 para ácido valproico y 1 para otros antiepilépticos; ^bIND: 1.22 para pacientes en terapia combinada con al menos un antiepiléptico inductor enzimático y 1 para otros antiepilépticos; eGFR, aclaramiento de creatinina según la ecuación de MDRD.

6. CONCLUSIONES

El producto innovador y los genéricos de levetiracetam evaluados cumplieron con lo especificado en la FEUM-2015 para asegurar la identidad y la calidad de los medicamentos. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional de levetiracetam en pacientes adultos con epilepsia, en el cual el CL/F de levetiracetam se relacionó con el aclaramiento de creatinina y el V/F con la superficie corporal. El modelo demostró realizar predicciones precisas de concentraciones de levetiracetam y permitió proponer regímenes de dosificación orientados a alcanzar niveles terapéuticos basados en el CrCL de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Patsalos, P. N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol. Ther.* **85**, 77–85 (2000).
2. Lyseng-Williamson, K. A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs* **25**, 901–905 (2011).
3. Ríos-Pohl, L. Levetiracetam. Fármaco de amplio espectro y alta seguridad. in *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias* (eds. Targas Yacubian, E. M., Guilca, C. & Rios-Pohl, L.) 193–203 (Leitura Médica Ltda., 2014).
4. Laksitorini, M., Prasasty, V. D., Kiptoo, P. K. & Siahaan, T. J. Pathways and progress in improving drug delivery through the intestinal mucosa and blood-brain barriers. *Ther. Deliv.* **5**, 1143–1163 (2014).
5. Reichel, A. The Role of Blood-Brain Barrier Studies in the Pharmaceutical Industry. *Curr. Drug Metab.* **7**, 183–203 (2006).
6. Petruševska, M. *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levetiracetam. *J. Pharm. Sci.* **104**, 2676–2687 (2015).
7. Patsalos, P. N. The Pharmacokinetic Characteristics of Levetiracetam. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **25**, 123–129 (2003).
8. Patsalos, P. N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin. Pharmacokinet.* **43**, 707–724 (2004).
9. Radtke, R. A. Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Epilepsia* **42**, 24–27 (2008).
10. Nash, E. M. & Shanga, K. S. Levetiracetam. *Am. J. Heal. Pharm.* **58**, 1195–1199 (2001).
11. Fay, M. A., Sheth, R. D. & Gidal, B. E. Oral absorption kinetics of levetiracetam: The effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin. Ther.* **27**, 594–598 (2005).
12. Patsalos, P. N. Levetiracetam. in *Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide* (ed. Patsalos, P. N.) 75–80 (Springer International Publishing, 2013).

13. Johannessen, S. I. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs. *Ther. Drug Monit.* **25**, 347–363 (2003).
14. Zhao, Q., Jiang, J., Li, X., Lu, Z. S. & Hu, P. Single-dose pharmacokinetics of levetiracetam in healthy Chinese male subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 614–617 (2006).
15. Leppik, I. E. *et al.* Effective levetiracetam doses and serum concentrations: age effects. in *AES proceedings. Epilepsia* vol. 43(7) 240 (2002).
16. Folland, C. & Moriarty, G. L. Clinical experience of levetiracetam in refractory adult epilepsy patients. in *AES proceedings. Epilepsia* vol. 43 2002 (2002).
17. May TW, Rambeck B, Jurgens U. & May T.W., Rambeck B., J. U. Serum concentrations of Levetiracetam. *Ther. Drug Monit.* **25**, 690–699 (2003).
18. Patsalos, P. N. *et al.* Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**, 1239–1276 (2008).
19. Krasowski, M. D. Therapeutic drug monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals* **3**, 1909–1935 (2010).
20. Stepanova, D. & Beran, R. G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure* **23**, 371–376 (2014).
21. Gupta, V., Gupta, K., Singh, G. & Kaushal, S. An Analytical Study to Correlate Serum Levels of Levetiracetam with Clinical Course in Patients with Epilepsy. *J. Neurosci. Rural Pract.* 31–36 (2016) doi:10.4103/0976-3147.196445.
22. McMillin, G. A. & Krasowski, M. D. *Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs. Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring: Special Populations, Physiological Conditions, and Pharmacogenomics* (Elsevier Inc., 2016). doi:10.1016/B978-0-12-802025-8.00005-2.
23. Iwasaki, T., Toki, T., Nonoda, Y. & Ishii, M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev.* **37**, 773–779 (2015).
24. Chaluvadi, S., Chiang, S., Tran, L., Goldsmith, C. E. & Friedman, D. E. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* **52**, 810–815 (2011).
25. Armstrong, T. S., Choi, S., Walker, J. & Gilbert, M. R. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J. Neurooncol.* **98**, 137–141 (2010).
26. Fitzgerald, C. L. & Jacobson, M. P. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann. Pharmacother.* **45**, (2011).
27. Granados, A. Fallo terapéutico asociados al uso de Levetiracetam genérico: un reporte de 4 casos. *Acta Neurológica Colomb.* **27**, 129–133 (2011).

28. Karalis, V., MacHeras, P. & Bialer, M. Generic products of antiepileptic drugs: A perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using monte carlo simulations. *CNS Drugs* **28**, 69–77 (2014).
29. Bialer, M. & Midha, K. K. Generic products of antiepileptic drugs: A perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* **51**, 941–950 (2010).
30. Contin, M., Alberghini, L., Candela, C., Benini, G. & Riva, R. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res.* **122**, 79–83 (2016).
31. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 2015-4. *Levetiracetam. Tabletas.*
32. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. (2018).
33. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. (2012).
34. NOM-177-SSA1-2013. Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia. (2013).
35. Nyman, H. A. *et al.* Comparative evaluation of the cockcroft-gault equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: An opinion of the nephrology practice and research network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* **31**, 1130–1144 (2011).
36. Levey, A. S. *et al.* Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **145**, 247–254 (2006).
37. Levey, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–612 (2009).
38. Sheiner, L. B. & Beal, S. L. Some suggestions for measuring predictive performance. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **9**, 503–512 (1981).
39. Patsalos, P. N. & Berry, D. J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther. Drug Monit.* **35**, 4–29 (2013).
40. Jarvie, D. & Mahmoud, S. H. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 149–176 (2018).
41. Poongothai, S. *et al.* A sensitive dissolution test method for the development and validation of levetiracetam tablets by reverse phase-HPLC technique. *Int. J. PharmTech Res.* **3**, 1023–1032 (2011).
42. Pigeolet, E., Jacqmin, P., Sargentini-Maier, M.-L. & Stockis, A. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults. *Clin. Pharmacokinet.* **46**, 503–512 (2007).

43. Toublanc, N., Sargentini-Maier, M. L., Lacroix, B., Jacqmin, P. & Stockis, A. Retrospective population pharmacokinetic analysis of levetiracetam in children and adolescents with epilepsy. Dosing recommendations. *Clin. Pharmacokinet.* **47**, 333–341 (2008).
44. Chhun, S. *et al.* Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia* **50**, 1150–1157 (2009).
45. Wang, Y. H. *et al.* Population pharmacokinetics modeling of levetiracetam in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacol. Sin.* **33**, 845–851 (2012).
46. Toublanc, N., Lacroix, B. D. & Yamamoto, J. Development of an integrated population pharmacokinetic model for oral levetiracetam in populations of various ages and ethnicities. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61–68 (2014).
47. Rhee, S. jin *et al.* Population pharmacokinetics and dose-response relationship of levetiracetam in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* **132**, 8–14 (2017).
48. Lima-Rogel, V. *et al.* Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J. Clin. Pharm. Ther.* **43**, 422–429 (2018).
49. Body surface area for adjustment of drug dose. *Drug Ther. Bull.* **48**, 33–36 (2010).
50. Kihira, K. *et al.* Advantage of Body Surface Area on Dose Adjustment of Antiepileptic Drugs. *Japanese J. Hosp. Pharm.* **21**, 276–281 (1995).
51. Krovetz, L. J. The physiologic significance of body surface area. *J. Pediatr.* **67**, 841–862 (1965).

APÉNDICES

I. Carta de consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación:

EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y FARMACOCINÉTICA POBACIONAL DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES EPILÉPTICOS

Investigador principal: Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Nombre del paciente: _____

A Usted se le está invitando a participar en este estudio. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender la siguiente información. Este documento se conoce como "Consentimiento Informado". Siéntase con absoluta libertad para preguntar cualquier cosa que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta hoja, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se caracteriza por ataques repentinos. Todas las personas pueden tener epilepsia, sin importar su raza, edad, origen o clase social. Hay más casos entre los niños y las personas mayores de 60 años, pero la epilepsia puede empezar en cualquier etapa de la vida. Levetiracetam es una nueva medicina que sirve para controlar los ataques de epilepsia. Hay factores que pueden cambiar la cantidad necesaria de levetiracetam en la sangre, como la edad de la persona, el funcionamiento de sus riñones, el uso de otras medicinas, o el uso de levetiracetam de marca o genérico, pero se necesita saber más acerca de todas estas causas para mejorar las dosis que controlan la epilepsia y tratar de que no hayan efectos indeseables.

Objetivo del estudio

A Usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo:

- Medir cuánto levetiracetam hay en la sangre de pacientes epilépticos adultos del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", para mejorar las dosis de acuerdo a las características de cada paciente.



Beneficios para el paciente

Al participar en esta investigación se podrá saber la concentración de levetiracetam que hay en su sangre. Esto servirá para mejorar el tratamiento antiepiléptico que Usted está recibiendo y mejorar su salud.

Procedimiento al que se someterá el paciente

En caso de aceptar participar en el estudio, la información necesaria será obtenida de su expediente clínico. Durante su tratamiento con esta medicina hay que medir la concentración de levetiracetam. Para eso se le tomarán 4 muestras de sangre. La cantidad de cada muestra será más o menos lo que es una cucharada sopera. Únicamente se pinchará su brazo una vez, para colocar un dispositivo en una vena de su brazo, a los tiempos 0, 2, 6 y 10 horas después de que usted tomó su medicina. Si hay cambios de marca o de dosis de su medicina, podrá ser necesario tomar 2 muestras más a los tiempos 2 y 4 horas después de que usted tomó su medicina.

Durante el estudio se le proporcionarán de manera gratuita dos lonches. Además, toda su participación en este estudio no tiene costo.

La toma de muestras se realizará en el sitio de investigación de la Clínica de Epilepsia del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y después se analizarán en el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

Riesgos asociados con el estudio

El riesgo que se puede presentar durante la toma de muestra puede ser incomodidad y dolor en el sitio donde se introduce la aguja, sensación de ardor leve, posible aparición de moretón, mareo leve, náusea o desmayo. Podrá ser necesario picar otra vez en caso de que no se obtenga muestra.

Confidencialidad

La información de usted se juntará con la de otros participantes y se usará para saber cuáles son los factores que afectan la cantidad de levetiracetam en sangre de pacientes epilépticos adultos. Sus datos personales serán confidenciales y solo se utilizarán para realizar este proyecto de investigación.

Libertad de retirar su consentimiento

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si decide retirarse del estudio está en completa libertad de hacerlo en cualquier momento y sin afectar su atención presente o futura y sin perder los beneficios a los que tiene derecho.

Aclaración de dudas sobre el estudio

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este estudio, de su consentimiento o sobre algún efecto adverso relacionado con la medicina empleada en esta


investigación, Usted puede comunicarse con:

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva
Cel.
eMail: ilrole@yahoo.com.mx

M.Cs. María Patricia Hernández Mitre
Cel. (444) 8- 28- 26- 15
eMail: patomitre@live.com

Si Usted desea aceptar su participación en esta investigación, por favor firme y ponga la fecha en los espacios de la parte de abajo y sus iniciales en cada hoja. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio, sus beneficios y riesgos.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en el estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad para aclarar cualquier punto que no entienda claramente acerca de mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
5. Mi participación en este estudio no causa ningún costo adicional.
6. No recibiré ningún pago por mi participación en este estudio.
7. Recibí una copia firmada de este consentimiento.

 **Hospital Central**
Dr. Ignacio Morones Prieto
**COMITE
DE
INVESTIGACION**

(NOTA: Favor de escribir sus iniciales en cada una de las hojas de este consentimiento informado)

-Nombre del participante: _____

-Firma del participante: _____

-Lugar y Fecha (día/mes/año): _____

-Nombre de quien obtiene el consentimiento: _____

-Firma del investigador: _____

-Lugar y Fecha (día/mes/año): _____

-Nombre de Testigo 1: _____

-Firma del Testigo 1: _____

-Relación con el paciente: _____

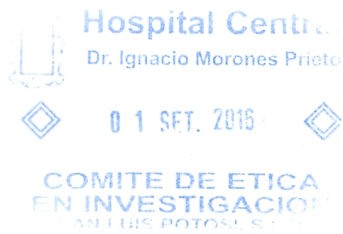
-Lugar y Fecha (día/mes/año): _____

-Nombre de Testigo 2: _____

-Firma del Testigo 2: _____

-Relación con el paciente: _____

-Lugar y Fecha (día/mes/año): _____



II. Presentaciones en congresos

11° Foro Estatal INTERINSTITUCIONAL DE BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD



SECRETARÍA
DE SALUD



La Secretaría de Salud de San Luis Potosí y
El Comité Interinstitucional de Investigación en Salud

Otorgan la presente:

CONSTANCIA

A: Hernández-Mitre MP, Rodríguez-Leyva I, Castillo-Ibarra H, Romano-
Moreno S, Medellín-Garibay SE, Rodríguez-Pinal CJ, Hernández-González
O, Alvarado-Morales AI, Jung-Cook HH, Milán-Segovia RC

Por la presentación de Cartel en el Área de Ciencias Clínicas con el tema:

"IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO DE CROMATOGRFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN PARA MONITORIZAR LEVETIRACETAM EN PLASMA DE PACIENTES EPILÉPTICOS", en el marco del 11º Foro Estatal Interinstitucional de Bioética e Investigación en Salud Estatal a realizarse los días 30 y 31 de Marzo del 2017.


Dra. Mónica Liliana Rangel Martínez
Secretaría de Salud de San Luis Potosí



La Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C.
otorga la presente

CONSTANCIA a

María Patricia Hernández Mitre, Ildefonso Rodríguez Leyva, Herlinda Castillo Ibarra, Silvia Romano Moreno, Susanna Edith Medellín Garibay, Rosa Del Carmen Milán Segovia

Por la presentación del trabajo

Implementación de un método de HPLC-UV para monitorizar levetiracetam en plasma de pacientes epilépticos



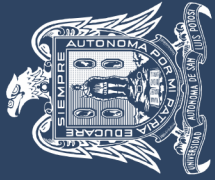
*Congreso Nacional de
Ciencias Farmacéuticas
Tequila, Jalisco*

3 al 7 de Septiembre de 2017

“Una vuelta al medicamento de 50 años”

Q.F.B. Victoria Patricia Ruiseco Nocetti
Presidencia de la Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C.

Dra. Elizabeth Sánchez González
Dirección de Ciencia y Tecnología



UASLP



PREMIO UNIVERSITARIO a la Investigación
Socio-Humanística, Científica y Tecnológica **2017**

La **Universidad Autónoma de San Luis Potosí** a través de la
Secretaría de Investigación y Posgrado, otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a **María Patricia Hernández Mitre y Rosa del Carmen Milán Segovia**

por la presentación de su trabajo "Monitorización terapéutica de levetiracetam en plasma de pacientes con epilepsia", en el **CONCURSO DE EXHIBICIÓN** de Carteles de Proyectos de Investigación de Estudiantes de Posgrado de la UASLP.

San Luis Potosí, S.L.P., a 10 de octubre de 2017.

"Siempre Autónoma. Por mi Patria Educaré"



Dr. Jorge Fernando Toro Vazquez
Secretario de Investigación y Posgrado

12° Foro Estatal

INTERINSTITUCIONAL DE BIOÉTICA
INVESTIGACIÓN EN SALUD



El Comité Interinstitucional de Investigación en Salud

Otorga el presente:

RECONOCIMIENTO

A: Hernández-Mitre M.P, Rodríguez-Leyva I, Castillo-Ibarra H, Rodríguez-Pinal C.J, Romano-Moreno S, Medellín-Garibay S.E, Jung-Cook H.H, Milán-Segovia R.C.

Por participar en la Modalidad de Cartel en el
Área Clínica con el tema:

Monitorización y Farmacocinética de Levetiracetam en Pacientes con Epilepsia.

Dr. Rosendo Silva Ruiz
Director de la Escuela de Medicina
Universidad Cuahtémoc S.L.P.

Dra. Mónica Liliana Rangel Martínez
Secretaría de Salud de San Luis Potosí



San Luis Potosí

20 de abril del 2018



"INNOVACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO
CON IMPACTO EN LA SALUD Y BIENESTAR DE LA POBLACIÓN"

LI Congreso Nacional de CIENCIAS FARMACÉUTICAS



La Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C.

otorga el presente

RECONOCIMIENTO a:

María Patricia Hernández Mitre, Ildelfonso Rodríguez Leyva, Herlinda
Castillo Ibarra, Silvia Romano Moreno, Helgi Helene Jung Cook, Rosa Del
Carmen Milán Segovia

**Por la presentación del trabajo:
Monitorización terapéutica de levetiracetam en pacientes con epilepsia**


Dr. Efrén Hernández Baltazar
Presidencia de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.

Dra. Verónica Rodríguez López
Dirección de Ciencia y Tecnología de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.

IBEROAMERICAN PHARMACOMETRICS NETWORK CONGRESS 2018

FROM NOVEMBER 07th TO 09th

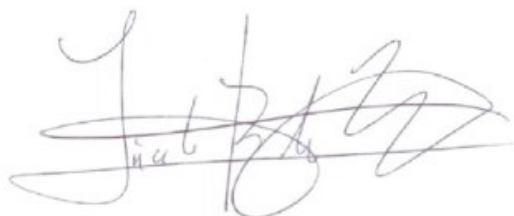
University of Guadalajara and  Red Iberoamericana
de Farmacometría

THIS CERTIFY THAT:

A: MARÍA PATRICIA HERNÁNDEZ MITRE

Frida Sofía Boer Pérez, Ildfonso Rodríguez Leyva, Herlinda Castillo Ibarra, Susanna Edith Medellín Garibay, Silvia Romano Moreno, Sergio Zarazúa Guzmán, Helgi Helene Jung Cook, Rosa del Carmen Milán Segovia

has presented the poster entitled: Therapeutic Drug Monitoring Of Levetiracetam in Patients with Epilepsy at the IBEROAMERICAN PHARMACOMETRICS NETWORK CONGRESS from 7 - 9 November 2018. CUCEI Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.



PhD Ignacio Fernández de Trocóniz Fernández
General Coordinator of the Iberoamerican Pharmacometrics
Network



PhD Elba M. Romero Tejada
Coordinator Iberoamerican Pharmacometrics
Network Congress



CTIIS



El Comité Interinstitucional de Investigación en Salud
otorgan la presente:

CONSTANCIA

a. Hernández-Mitre MP, Boer-Pérez FS, Rodríguez-Leyva I, Castillo-Ibarra H, Rodríguez-Pinal CJ, Romano-Moreno S, Medellín-Garibay SE, Jung-Cook HH, Milán-Segovia RC.

Por participar en la Modalidad de Cartel en el Área Clínica con el tema:
Evaluación Biofarmacéutica de Comprimidos de Levetiracetam. En el 13 avo. Foro Estatal Interinstitucional de Bioética e Investigación en Salud realizado los días 4 y 5 de Abril 2019.

Dra Monica Liliana Rangel Martínez

Presidenta de la Comisión de Bioética
de San Luis Potosí





This certificate is given to:

María Patricia Hernández Mitre

For the following abstract:

***“Pharmaceutical Evaluation And Therapeutic Drug Monitoring Of
Levetiracetam In Patients With Epilepsy”***

which was presented at the
71st AAN Annual Meeting in Philadelphia, PA in the session:
Poster Session 3, Number: 5.008



Red Iberoamericana
de Farmacometría



PHARMACOLOGY HAVANA 2019 CERTIFICATE

To:

Hernández Mitre MP, Medellín Garibay SE,
Rodríguez Leyva I, Castillo Ibarra H, Rodríguez
Pinal CJ, Zarazúa Guzmán S, Jung Cook HH,
Romano Moreno S, Milán Segovia RC

“Population pharmacokinetics of levetiracetam in mexican
adult patients with epilepsy.”

- ATTENDANCE
- PLENARY/ KEY LECTURE
- ORAL PRESENTATION
- POSTER
- SESSION CHAIR
- SPONSOR
- SCIENTIFIC COMMITTEE
- ORGANIZING COMMITTEE



In the 500 Anniversary of Havana Foundation

Dr. René Delgado Hernández
Past President, Cuban Society of Pharmacology

Dra. Maria Acelia Marreño Miragaya.
President, Cuban Society of Pharmacology

Dr. Mario Landys Chovel Cuervo
President, Organizing Committee.

Academic Scores: Resolution N° 094/19

scores conferred 14

Certified Signature

6th International Congress on Pharmacology and Therapeutics

7th International Workshop on the Design and Management of Clinical Trials

3th Iberoamerican Congress of Pharmacometric

III. Reporte de Estancia Internacional
en el Centre for Clinical Research de la
Universidad de Queensland
en Brisbane, Queensland, Australia.

FARMACIA CLÍNICA EN AUSTRALIA

Royal Brisbane and Women's Hospital

El Royal Brisbane and Women's Hospital (RBWH) está ubicado en el suburbio de Herston, en la ciudad de Brisbane, Queensland, Australia. Es el hospital público más grande del estado, y brinda atención médica terciaria y cuaternaria a pacientes de Queensland, del norte de Nueva Gales del Sur, del Territorio del Norte y de los países vecinos del Pacífico Sudoccidental. El hospital alberga cerca de 1000 camas y cumple una importante función de enseñanza e investigación con enlaces a las principales instituciones terciarias de Queensland.

Es uno de los mejores 5 hospitales en todo Australia y se coloca dentro de los mejores 100 hospitales a nivel mundial.

Farmacia Clínica

En los hospitales de Australia, los farmacéuticos realizan actividades de farmacia clínica para minimizar el riesgo inherente asociado con el uso de medicamentos en pacientes individuales, tal como se encuentra estipulado en los Estándares de Práctica de Farmacia Clínica (Standards of Practice for Clinical Pharmacy – SPCCP). Dichas actividades apoyan un enfoque colaborativo entre pacientes, cuidadores, prescriptores y otros profesionales de la salud para el manejo de medicamentos.

El departamento de Farmacia del RBWH es una parte importante del equipo de atención médica dedicado al cuidado y tratamiento de los pacientes. Todo el personal de farmacia brinda servicios que promueven el uso seguro y efectivo de medicamentos.

La presencia del farmacéutico en el RBWH se encuentra en diferentes áreas:

- ❖ Medicina interna
- ❖ Trauma y Urgencias
- ❖ Unidad de Cáncer
- ❖ Enfermedades infecciosas
- ❖ Cirugía
- ❖ Unidad de Cuidados Intensivos

Las actividades que realizan son:

- Conciliación de medicamentos
Es el proceso de comparar las órdenes de medicamentos de un paciente con todos los medicamentos que el paciente ha estado tomando. Tiene como objetivo garantizar que los pacientes reciban todos los medicamentos previstos y evitar errores de medicación, como errores de transcripción, omisiones, duplicaciones, errores de dosificación, o interacciones farmacológicas. Debe realizarse en todos los puntos de transición dentro del hospital.

Es un proceso de cinco pasos:

1. Desarrollar una lista de medicamentos actuales
2. Desarrollar una lista de medicamentos a recetar
3. Comparar los medicamentos de las dos listas
4. Tomar decisiones clínicas basadas en la comparación
5. Comunicar la nueva lista a los cuidadores apropiados y al paciente

La conciliación de medicamentos es fundamental para garantizar una atención segura y eficiente al paciente. La implementación de políticas para apoyar la conciliación de medicamentos como parte de la práctica clínica diaria brinda a los pacientes la oportunidad de optimizar los medicamentos en cada transferencia de atención.

- **Evaluación del manejo actual de la medicación**
Consiste en un sistema de evaluación continua y sistemática que ayuda a garantizar que los medicamentos se usen adecuadamente. Tiene por objetivo optimizar el uso de calidad de los medicamentos y, por lo tanto, los resultados clínicos del paciente, minimizando los problemas relacionados con los medicamentos.
- **Revisión clínica, monitoreo terapéutico de fármacos y manejo de reacciones adversas**
 - La revisión clínica es la revisión de la información clínica específica del paciente que incluye los parámetros para evaluar su respuesta a la terapia con medicamentos, y para detectar y manejar problemas potenciales o reales relacionados con medicamentos. Incluye la interpretación de pruebas bioquímicas y de otro tipo, la evaluación de los signos y síntomas del paciente identificados a partir de entrevistas con el paciente y la revisión del registro de salud.
 - El monitoreo terapéutico de fármacos es la interpretación y el monitoreo de las concentraciones de fármacos medidas en fluidos biológicos para optimizar la eficacia de los medicamentos y minimizar la toxicidad.
 - El manejo de reacciones adversas involucra la prevención, detección, evaluación, gestión, documentación y presentación de informes de reacciones adversas.
- **Proporcionar información sobre medicamentos**
El suministro de información sobre medicamentos se encuentra entre las responsabilidades profesionales fundamentales de los farmacéuticos. Para ser un proveedor eficaz de información sobre medicamentos, el farmacéutico debe ejercer excelentes habilidades de comunicación oral y escrita y ser capaz de anticipar y evaluar las necesidades de información de pacientes y profesionales de salud, obtener información de antecedentes adecuada y completa, utilizar un enfoque sistemático para abordar las necesidades de información buscando, recuperando y evaluando críticamente la literatura, y sintetizar, comunicar y documentar adecuadamente la información pertinente al cuidado del paciente.

- **Facilitar la continuidad del manejo de la medicación al alta o transferencia**
Para ayudar a prevenir cambios involuntarios en los medicamentos de los pacientes y el daño que dichos cambios pueden provocar en los pacientes, al mejorar el manejo de los medicamentos cuando los pacientes se transfieren entre y dentro de los entornos de atención médica.
- **Participar en rondas interdisciplinarias y reuniones**
Las rondas interdisciplinarias son rondas estructuradas donde los médicos clave involucrados en la atención del paciente se reúnen para discutir la atención del paciente y la coordinación de esa atención. La ronda es un lugar donde se produce el diálogo y la retroalimentación en relación con las necesidades del paciente y brinda al equipo multidisciplinario la oportunidad de planificar y evaluar el tratamiento y la transferencia de la atención al paciente.
- **Entrenamiento y educación**
Los farmacéuticos deben desempeñar un papel en la educación y capacitación de estudiantes y pasantes de farmacia, farmacéuticos de posgrado, personal de apoyo de farmacia, otros profesionales de salud y el público. Un elemento clave del desarrollo profesional continuo de los farmacéuticos incluye la presentación en sesiones de educación continua, la presentación de casos clínicos, presentaciones en conferencias profesionales, publicaciones en revistas científicas y la coordinación de otras actividades educativas.
- **Participación en la investigación**
Los farmacéuticos pueden ser miembros esenciales de un equipo de investigación en un rol que involucra mucho más que las funciones tradicionales de dispensación, ya que pueden usar su experiencia y colaborar directamente en aspectos farmacéuticos como la composición de medicamentos, la supervisión de las indicaciones, dosis, administración, contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de medicamentos en investigación, lo que puede ser un activo valioso para los investigadores principales del estudio.
- **Realizar actividades de revisión y mejora de calidad**
El proceso de revisión es parte de un proceso de mejora continua de la calidad basado en resultados que implica el establecimiento y la reevaluación periódica de los estándares de calidad mediante los cuales se evaluará la operación de farmacia, la recopilación de datos necesarios para identificar cuando no se cumplen los estándares y los datos necesarios para evaluar los motivos por los que se produjo la deficiencia, una revisión objetiva de los datos por un comité de revisión apropiado para hacer recomendaciones para mejorar la calidad, y un mecanismo de retroalimentación apropiado para garantizar que el proceso funcione de manera que mejore continuamente la calidad de la atención brindada a los pacientes.

Unidad de Medicina Interna y Cuidado de Ancianos

La sala de esta unidad tiene instaladas pantallas grandes que muestran en una tabla la información relevante de los pacientes que se encuentran hospitalizados, tales como el nombre del paciente, la unidad y cama donde se encuentra, el diagnóstico médico, si es independiente o se encuentra bajo cuidado en una vivienda asistida, si presenta problemas para moverse libremente o presenta riesgo de caídas, y si requiere aislamiento, lo que facilita el trabajo de médicos, farmacéuticos y enfermeras, y ayuda a reducir errores y confusiones.

Urgencias y Trauma

Cuando un paciente es ingresado a la unidad de Urgencias y Trauma, el farmacéutico de la unidad se encarga de recolectar información importante acerca del estado de salud de los pacientes mediante el registro de ingresos previos o el sistema digital de registros de salud del gobierno Australiano.

My Health Record es un resumen en línea de la información de salud de un individuo que permite a los médicos, hospitales y otros proveedores de atención médica ver su información de salud, incluyendo historial clínico, resultados de imagenología y prescripciones de medicamentos, el cual está protegido por un marco legislativo que limita cuándo y cómo se puede recopilar, usar y divulgar la información de salud incluida.

Cuando no es posible recolectar la información por estos medios, el farmacéutico debe obtener la mayor información posible y precisa de los familiares o a través de las farmacias locales.

Una vez que recopila la información, el farmacéutico realiza las observaciones clínicas pertinentes.

Unidad de Cáncer

La unidad de Cáncer incluye los servicios de Oncología, Hematología, Trasplante de Médula Ósea, Hemofilia y Radioterapia. Además, tiene un programa de investigación activo que incluye ensayos clínicos locales, nacionales e internacionales, participación en colaboraciones con el Instituto de Investigación Médica de Queensland (Queensland Institute of Medical Research – QIMR), la Universidad de Queensland y el Centro de Investigación de Imágenes Herston (Herston Imaging Research Facility – HIRF).

Los farmacéuticos de la unidad de cáncer apoyan al manejo multidisciplinario de los pacientes. Garantizan la seguridad en la composición, preparación y dispensación de la quimioterapia, son responsables de minimizar el desperdicio de medicamentos y disminuir la exposición a medicamentos peligrosos. También proporcionan a los pacientes información sobre su régimen de quimioterapia, brindan atención directa al paciente y participan en las decisiones clínicas.

Unidad de Cuidados Intensivos

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del RBWH brinda atención crítica a pacientes que están gravemente enfermos o con lesiones que amenazan la vida. Es una de las UCI más grandes de Australia. Trata a más de 2000 pacientes cada año, de una amplia gama de especialidades médicas que incluyen cirugía, ortopedia, oncología, quemaduras, trauma, enfermedades infecciosas y servicios de hematología y de trasplante de médula ósea, con una tasa de supervivencia del 92%, lo que la convierte en una de las tres principales UCI con resultados positivos en Australia.

La UCI es muy diferente a cualquier otra unidad que brinda atención médica en el hospital. Es un entorno en gran parte sin papel para los registros de pacientes. En el RBWH, los resultados de laboratorio de todos los pacientes ingresados en el hospital se emiten en formato electrónico, pero únicamente los registros clínicos de los pacientes ingresados en la UCI son electrónicos; éstos se realizan en un sistema de información computarizado que alberga los registros de pacientes, las órdenes de medicamentos y líquidos, y los resultados de los estudios realizados.

Hay 4 unidades clínicas: ICU1, ICU2, ICU3 e IC4; cada unidad tiene un equipo conformado por un consultor, un aprendiz avanzado y un residente. Los consultores coordinan las unidades y son los responsables de organizar los ingresos y altas del departamento, así como de dar seguimiento a los pacientes. Un aprendiz avanzado está específicamente asignado a atender llamadas de emergencia médica/paro cardíaco en un horario establecido. Los residentes son responsables de la asistencia general con los procedimientos, el trabajo de escolta para las investigaciones radiológicas y supervisan la UCI después de cierto horario. La UCI se gestiona como un área clínica única.

El departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas realiza en la UCI rondas interdisciplinarias los lunes y jueves a las 12:00 pm para revisar el manejo de las enfermedades infecciosas de todos los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con antibióticos, a las que asisten los consultores de cada unidad, los aprendices, los residentes, personal de la farmacia y especialistas de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.

Los casos se analizan a detalle de manera concisa: los consultores describen las características generales del paciente, la razón de su ingreso a la UCI, el diagnóstico y el manejo farmacológico. Consultan la opinión del especialista y del farmacéutico, quien brinda asesoramiento experto sobre para la selección y el uso del medicamento más adecuado para el paciente, para asegurar el uso seguro y de calidad de antimicrobianos que permita obtener los mejores resultados clínicos y evitar el desarrollo de resistencia bacteriana.

Recursos de acceso a la información

Dentro de los recursos de acceso a la información que se encuentran disponibles para los farmacéuticos clínicos se encuentran los siguientes:

- La Red de Conocimiento Clínico (Clinical Knowledge Network – CKN) del sector de salud pública (Queensland public health sector) es un sitio web de información clínica y de investigación que proporciona al personal del equipo de salud acceso universal a miles de recursos de información reciente basada en evidencia para la toma de decisiones y la investigación médica.

- MIMS (Monthly Index of Medical Specialities) es el proveedor líder de información médica confiable, de calidad e independiente para profesionales de la salud australianos, conocido por su alto nivel de integridad editorial e independencia. MIMS Online es una herramienta que proporciona una amplia gama de información abreviada y completa sobre medicamentos, imágenes de productos para identificación de píldoras e interacciones farmacológicas, que proporciona información para los profesionales de salud y para los pacientes.

- El Manual Australiano de Medicamentos (Australian Medicines Handbook – AMH) es un proyecto para desarrollar un formulario nacional para Australia. Es una colaboración sin fines de lucro entre el Real Colegio Australiano de Médicos Generales (Royal Australian College of General Practitioners), la sociedad Australasiana de Farmacólogos y Toxicólogos Clínicos y Experimentales (Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists) y la Sociedad Farmacéutica de Australia (Pharmaceutical Society of Australia).

Tiene como objetivos mejorar el uso de medicamentos, ser una fuente económica, actualizada y de fácil acceso a información farmacológica comparativa producida independientemente para profesionales de la salud, ser un texto de información básica sobre medicamentos para enseñar terapéutica a estudiantes de medicina y farmacia, y complementar el material de referencia farmacológico y terapéutico existente.

- eviQ es un recurso en línea gratuito del gobierno Australiano de protocolos de tratamiento de cáncer desarrollado por equipos multidisciplinarios de especialistas en cáncer. Proporciona información basada en evidencia para apoyar a los profesionales de la salud en la distribución de tratamientos contra el cáncer disponibles en el momento en que se toman las decisiones de tratamiento, con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes y reducir la variación del tratamiento.

TÉCNICAS DE MICROMUESTREO

Las técnicas de muestreo convencionales generalmente implican el muestreo de volúmenes de sangre relativamente grandes por muestra (entre 1 y 5 mL), tomadas con una cánula o aguja arterial o venosa. En el contexto de la medición de las concentraciones de fármacos, el muestreo puede realizarse en diferentes puntos de tiempo, cuyo propósito es describir las concentraciones a lo largo de un intervalo de dosificación. Sin embargo, este enfoque tradicional de muestreo puede causar problemas en pacientes hospitalizados si la frecuencia y los volúmenes de extracción de sangre impactan en su fisiopatología o bienestar. Este puede ser el caso de la pediatría y los pacientes críticos.

El micromuestreo se define como la recolección de pequeños volúmenes de muestra (menores a 50 μ L) de fluidos biológicos. Estos pueden obtenerse mediante procedimientos mínimamente invasivos, como un pinchazo en el dedo. La recolección se puede realizar utilizando microcapilares y recipientes pequeños para micromuestras líquidas o depositando el fluido sobre un sustrato adecuado que se puede secar para crear una micromuestra en formato seco.

Hay un interés continuo y creciente en el micromuestreo. Una de las dificultades para las micromuestras líquidas sigue siendo la necesidad de refrigeración para almacenar y enviar muestras para bioanálisis. Las micromuestras secas pueden ofrecer una alternativa simple y rentable para usar una muestra líquida al hacer que la refrigeración sea innecesaria. Sin embargo, esto dependerá de la estabilidad del medicamento. Se ha reportado la degradación de algunos fármacos preparados como micromuestras secas y almacenados a temperatura ambiente. Otro desafío para las micromuestras de sangre total es el impacto de las concentraciones variables de hematocrito en la cuantificación de fármacos.

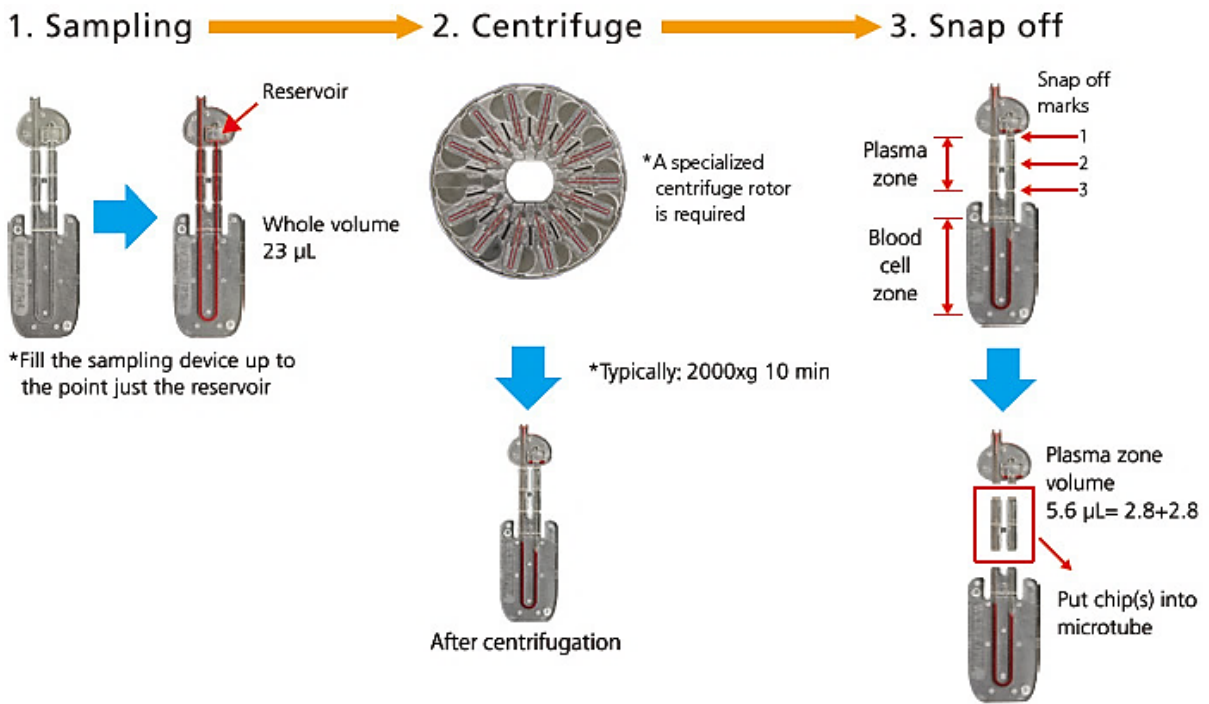
Los antibióticos son una clase importante de medicamentos para los cuales el logro de concentraciones efectivas es un determinante clave para el resultado clínico. Los regímenes actuales de dosificación de antibióticos en poblaciones vulnerables (es decir, pacientes pediátricos y pacientes críticos) se basan en gran medida en la dosificación autorizada de adultos, voluntarios sanos o pacientes no críticamente enfermos, lo que puede conducir a una dosificación subóptima. Las concentraciones de antibióticos que son demasiado bajas pueden conducir al fracaso del tratamiento y/o resistencia a los antibióticos. Por otro lado, las concentraciones de antibióticos que son demasiado altas pueden provocar toxicidad. Los estudios farmacocinéticos bien estructurados pueden arrojar datos esenciales para la mejora de las dosis de fármacos utilizados para tratar infecciones con bacterias patógenas. Esto puede mejorar los resultados, limitar la toxicidad y reducir la aparición de resistencia bacteriana. Una pregunta de investigación penetrante es si el micromuestreo tiene el potencial de mejorar la viabilidad de realizar estudios farmacocinéticos, especialmente en poblaciones vulnerables donde las técnicas de muestreo convencionales pueden ser una carga para los pacientes.

Micromuestras líquidas

El Foro Europeo de Bioanálisis ha definido una micromuestra de sangre líquida (no capilar) como un pequeño volumen de sangre (no más de 50 μL) recogido en un pequeño recipiente que puede contener un anticoagulante o tampón estabilizador. Por lo general, los tubos microcapilares de precisión con recubrimiento anticoagulante se usan para recoger sangre en un tubo capilar de vidrio o plástico de 10-50 μL de volumen (micromuestreo capilar). Posteriormente, se pueden aplicar a un sustrato para la preparación de micromuestras de formato seco o se pueden transferir a un tampón estabilizador para su posterior procesamiento. Alternativamente, el plasma puede generarse a partir de las micromuestras de sangre mediante centrifugación. Estas micromuestras de plasma líquido pueden almacenarse y procesarse de la misma manera que las muestras de plasma convencionales, ya que, en principio, son equivalentes, excepto que se utiliza un volumen menor en las micromuestras líquidas para bioanálisis.

Microsampling Wing™

El Microsampling Wing™ es una herramienta para fraccionar un volumen predeterminado de plasma a partir de pequeños volúmenes de sangre completa. La sangre completa se recoge mediante acción capilar en un microcanal en forma de U que contiene anticoagulante. El Microsampling Wing™ se puede centrifugar y se pueden obtener muestras de plasma mediante el “corte” de los segmentos del microcanal, y cada segmento proporciona una muestra de volumen conocido.



Muestra de matriz seca (Dried Matrix Spot – DMS)

Se refiere a un fluido biológico que se ha aplicado a una tarjeta de papel filtro, con una variedad de tratamientos especiales y tarjetas disponibles. Luego, las muestras se secan, se almacenan y, en algunos casos, se pueden enviar más tarde a un laboratorio para su análisis. El DMS más empleado es la muestra de sangre seca (Dried Blood Spot – DBS). El muestreo y análisis de DBS se desarrolló a principios de la década de 1960 para mejorar la detección de trastornos metabólicos en los recién nacidos. Se puede obtener DBS aplicando una gota de sangre de un pinchazo en la piel a un papel filtro. La mayoría de las veces se saca un disco de tamaño fijo (generalmente entre 3 y 6 mm) del centro de la mancha, utilizando un perforador. Luego se extrae el antibiótico de esta muestra.

Alternativamente, se puede usar todo el DBS, aunque esto idealmente requiere un depósito volumétrico de sangre sobre el papel filtro. Un ejemplo de un dispositivo que permite la deposición volumétrica de DBS es el HemaPEN®, cuya tecnología conceptual recolecta sangre completa y, mediante difusión capilar, transfiere la sangre al papel DBS pre-perforado. El HemaPEN® está en desarrollo y solo para uso en investigación.

Otro formato de tecnología DMS es la mancha de plasma seco (Dried Plasma Spot (DPS)). La preparación de micromuestras de DPS generalmente requiere centrifugación de sangre para obtener plasma, antes de su aplicación en la tarjeta de papel filtro. Después del secado, la mancha de plasma está disponible para su almacenamiento, transporte y bioanálisis. La generación de DPS es en parte a expensas de la simplicidad del muestreo per se. Para evitar esta complicación adicional en la preparación de la muestra, se han desarrollado nuevas tecnologías para obtener micromuestras de DPS directamente de sangre completa. Estas tecnologías de preparación de plasma permiten la aplicación de una gota de sangre a una tarjeta, donde una capa de membranas filtra los glóbulos rojos, lo que finalmente produce la deposición volumétrica de una muestra de plasma en un depósito de recolección, que al secarse produce una micromuestra DBS. Otras técnicas de muestreo de DMS incluyen manchas de orina seca (Dried Urine Spots – DUS), manchas de leche materna seca y manchas de líquido oral seco, que se obtienen de manera similar a las DBS.

Muestreo de absorción volumétrica (Volumetric Absorptive MicroSampling VAMS)

Es una técnica en la cual un pequeño volumen (10 o 20 μL) de sangre u otro fluido biológico (plasma, orina y fluido oral), se absorbe sobre un sustrato. Un dispositivo VAMS disponible en el mercado consiste en una manija de plástico con una punta porosa hidrofílica. La tecnología funciona manteniendo la punta en la superficie del fluido biológico hasta que se haya producido la máxima absorción. Se puede recoger convenientemente una micromuestra absorbente volumétrica de sangre completa sin cánulas, jeringas o centrifugas tocando la punta con una gota de sangre de un pinchazo de dedo. La micromuestra se seca, almacena y envía para bioanálisis. Las micromuestras de VAMS se han comercializado para superar las limitaciones que afectan a las micromuestras de sangre total, como el efecto del hematocrito, el tamaño de la mancha y la homogeneidad de la muestra en la mancha.

ACTIVIDADES ADICIONALES

- ✓ Clases para aprender a manejar el software Pmetrics que se emplea para desarrollar modelos de farmacocinética poblacional, bajo la tutoría de la Dra. Suzanne Parker, los miércoles de 9:00 a 11:00 am, las cuales sigo tomando en línea desde México.
- ✓ Asistencia a los seminarios internos del University of Queensland Center for Clinical Research (UQCCR) todos los miércoles de 12:00 a 1:00 pm.
- ✓ Asistencia al Metro North Hospital and Health Service (MNHHS) Interactive Research Workshop 2019 que se realizó en el Centro Educativo del Royal Brisbane and Women's Hospital el 16 de julio de 2019
- ✓ Asistencia al Herston State of the Art Healthcare Symposium que se realizó en el Centro Educativo del Royal Brisbane and Women's Hospital del 9 al 12 de septiembre de 2019

PROYECTOS ACTIVOS

- Modelado farmacocinético de lincomicina en plasma y tejido de pacientes con quemaduras infectadas.
- Modelado farmacodinámico de cefepime, meropenem y piperacilina/tazobactam en pacientes de la unidad de cuidados intensivos.