



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Grupo Interdisciplinario para el desarrollo de la dosificación de precisión

**Programa Semillero de iniciativas
interdisciplinarias**

Espacio Interdisciplinario - Udelar



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Dosificación de Precisión en el Hospital de Clínicas

Cecilia Maldonado, PharmD, PhD
Prof. Titular Biofarmacia y Terapéutica
Departamento de Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Química

Unidad de Monitoreo de Medicamentos
Hospital de Clínicas

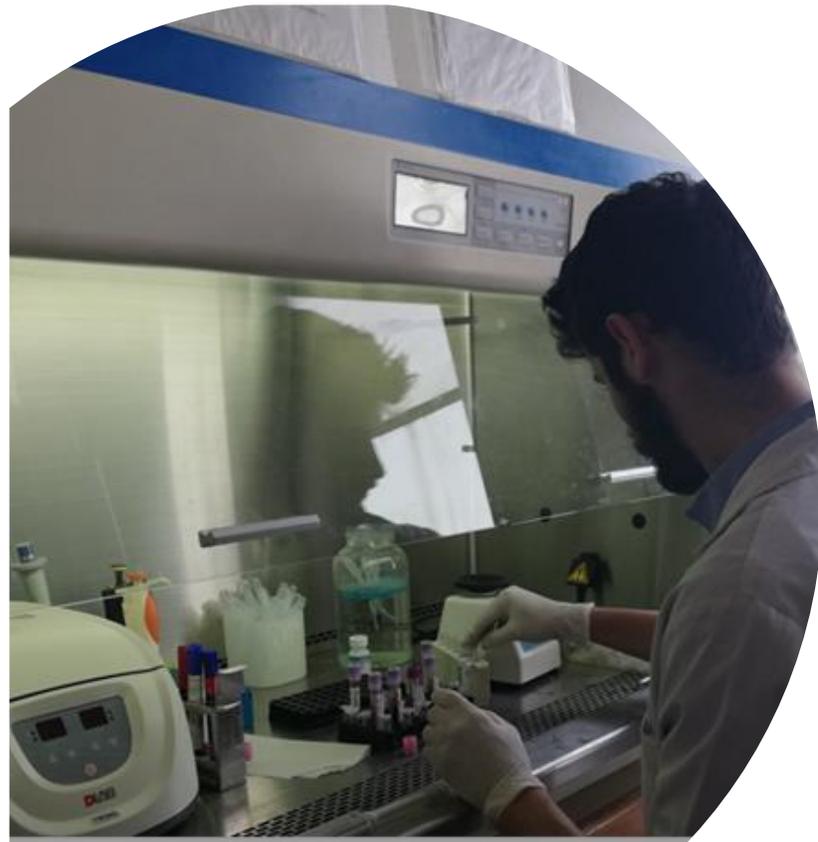
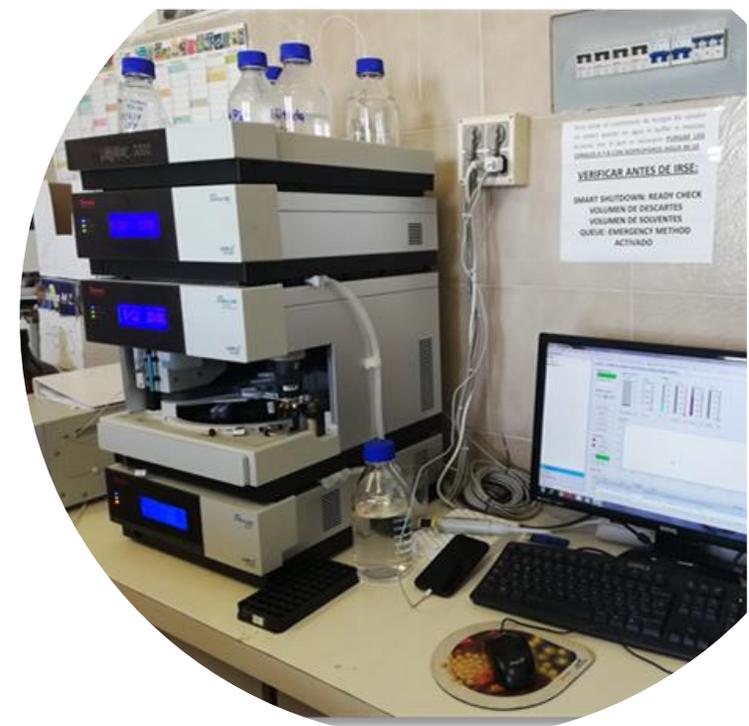


CONVENIO



**CREACIÓN DE LA UNIDAD DE
MONITOREO DE MEDICAMENTOS (UMM)
Diciembre de 1991**





**UNIDAD DE MONITOREO DE
MEDICAMENTOS
HOSPITAL DE CLÍNICAS
PISO 7 – ALA OESTE**



OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

EFICACIA

- Provocar la acción farmacológica deseada para la cual fue administrado.

SEGURIDAD

- Ausencia de efectos no deseados.





Fármacos de estrecho
margen terapéutico.

Necesidad de individualizar
el tratamiento
farmacológico en base a
parámetros con buena
correlación PK/PD.

Medición de
concentraciones y
propuestas
farmacoterapéuticas al
equipo médico.

DOSIFICACIÓN de PRECISIÓN

La **utilización de modelos computacionales** para apoyar la toma de decisiones vinculadas a la **farmacoterapia** compone una de las tecnologías de la **Medicina de Precisión**.

En el ámbito asistencial, la **dosificación de precisión informada por modelos** se está consolidando en el mundo como un componente clave en la medicina de precisión, permitiendo la integración de información de diversa naturaleza en plataformas de datos y servicios para informar la toma de decisiones en la clínica.

La Unidad de Monitoreo de Medicamentos está dando sus primeros pasos.

LIMITANTES

Modelos poblacionales nacionales

Número de pacientes

Poblaciones especiales

EN QUÉ ESTAMOS TRABAJANDO?

Uso off label

Adherencia

Ajustes posológicos

Reacciones adversas

LEVETIRACETAM SEGURIDAD Y EFICACIA

Use off label

Análisis PK:

Población particular – pacientes en cuidados paliativos

Monolix 2018R2 (Lixoft, France)

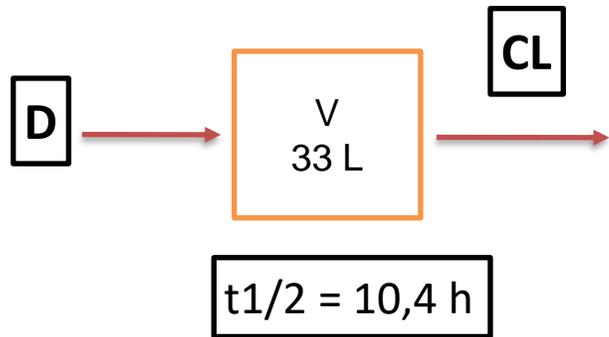
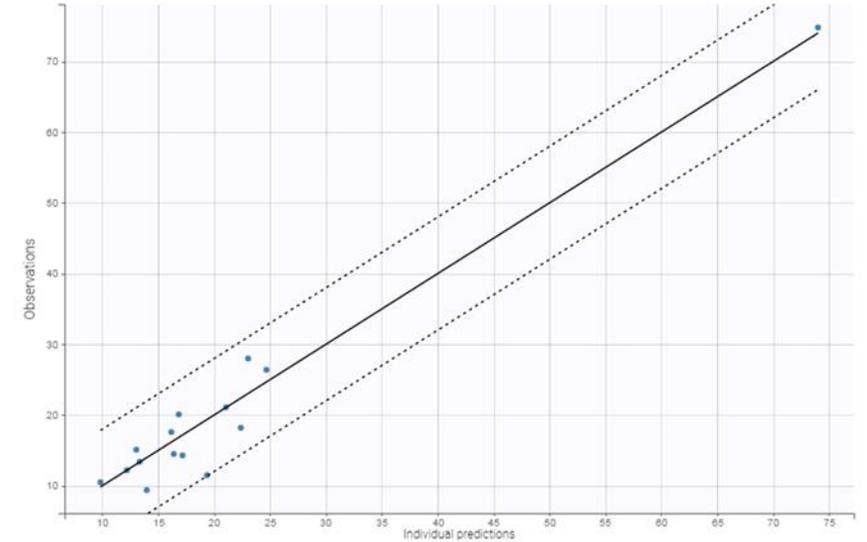


TABLE 3. ESTIMATES OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF LEVETIRACETAM PLASMA LEVELS IN SUBCUTANEOUS USE

Parameter	Final model estimate	95% CI
Population mean CL/F (L/h)	2.51	1.45–3.57
Between subject variability CV-CL/F (%)	42.0	8.6–82.5
Residual error Add. error (mg/L)	10.5	6.0–15.0

Add. error corresponds to the standard deviation of the residual error, implemented with an additive model to describe observations. 95% CI, confidence interval; CL/F, apparent elimination clearance; CV, coefficient of variation.



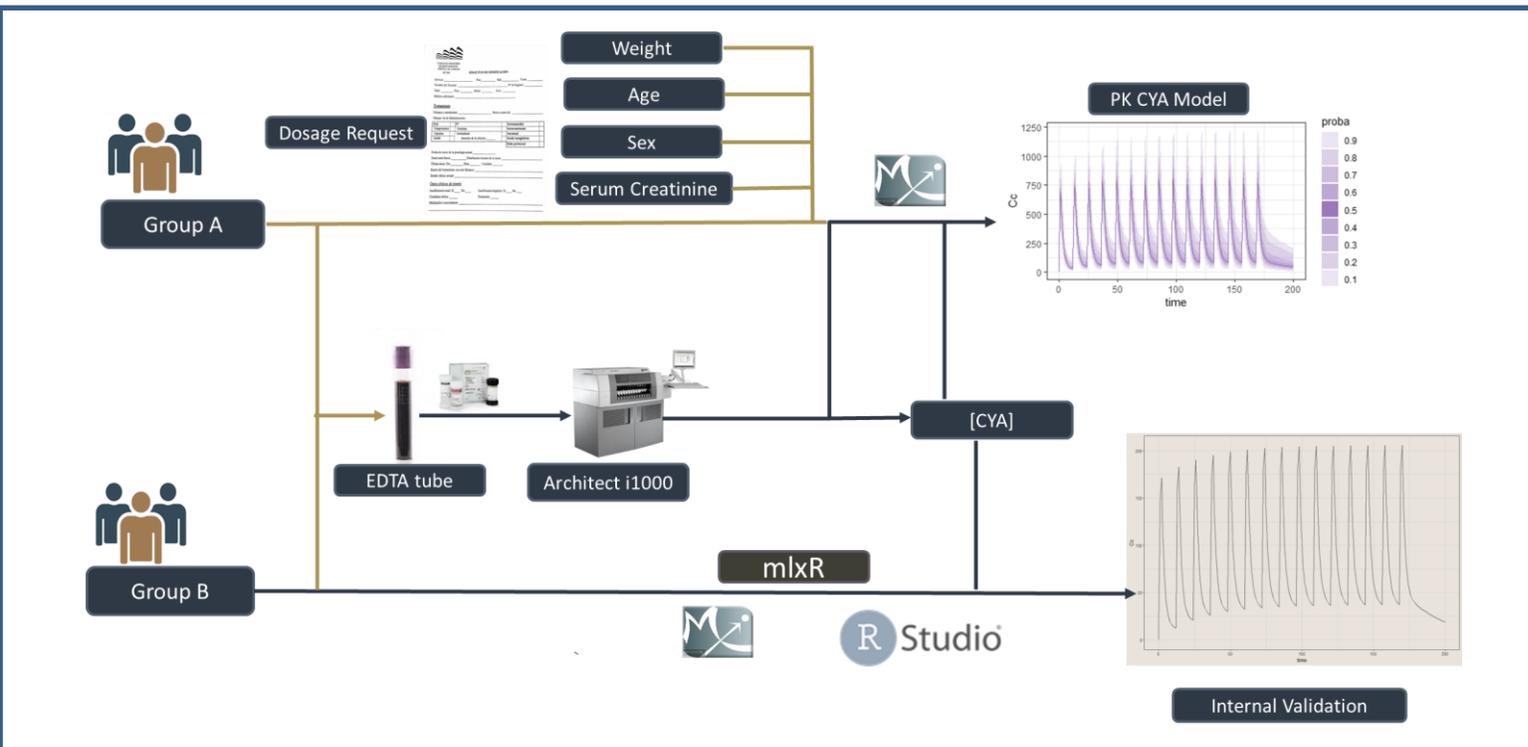
JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume XX, Number XX, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2019.0525

Brief Report

Pharmacokinetics of Subcutaneous Levetiracetam in Palliative Care Patients

Patricia Papa, MD¹ Florencia Oricchio, PharmD² Mariana Ginés, MD¹ Cecilia Maldonado, PhD²
Araceli Tashjian, MD¹ Manuel Ibarra, PhD² Mariana Percovich, MD¹ Pietro Fagiolino, PhD²
Berta Pedragosa, MD¹ and Marta Vázquez, PhD²

CICLOSPORINA – AJUSTE DE DOSIFICACIÓN



Ajustes posológicos

Research Article
Development of a Population Pharmacokinetic Model for Cyclosporine from Therapeutic Drug Monitoring Data

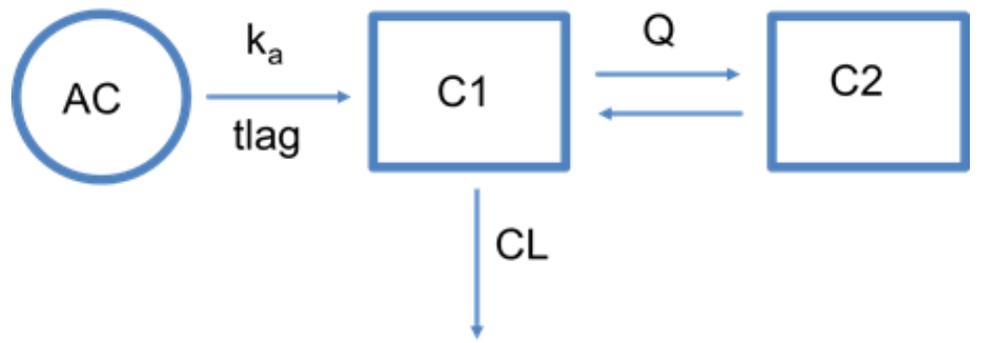
Martín Umpiérrez , Natalia Guevara , Manuel Ibarra , Pietro Fagiolino ,
 Marta Vázquez , and Cecilia Maldonado

TABLE 1

	Group A	Group B
Total number of patients	37	16
Number of observations	621	81
Sex (male/female)	16/21	6/10
Age (mean ± SD, years)	34.4 ± 15.85	39.6 ± 19.4
BW (mean ± SD, kg)	64.3 ± 11.0	63.7 ± 11.1
Serum Cr (mean, mg/dL)	1.11 (5.9-0.2)	1.71 (7.71-0.36)
Cl Cr (mean, mL/min)	98.62 (417.92-13.79)	98.56 (240.05-7.71)
Reason of treatment	Kidney transplant (14) Liver autoimmune diseases (1) Bone marrow transplant (1) Kidney autoimmune diseases (21)	Kidney autoimmune diseases (8) Bone marrow transplant (2) Kidney transplant (5) Erythroblastopenia (1)

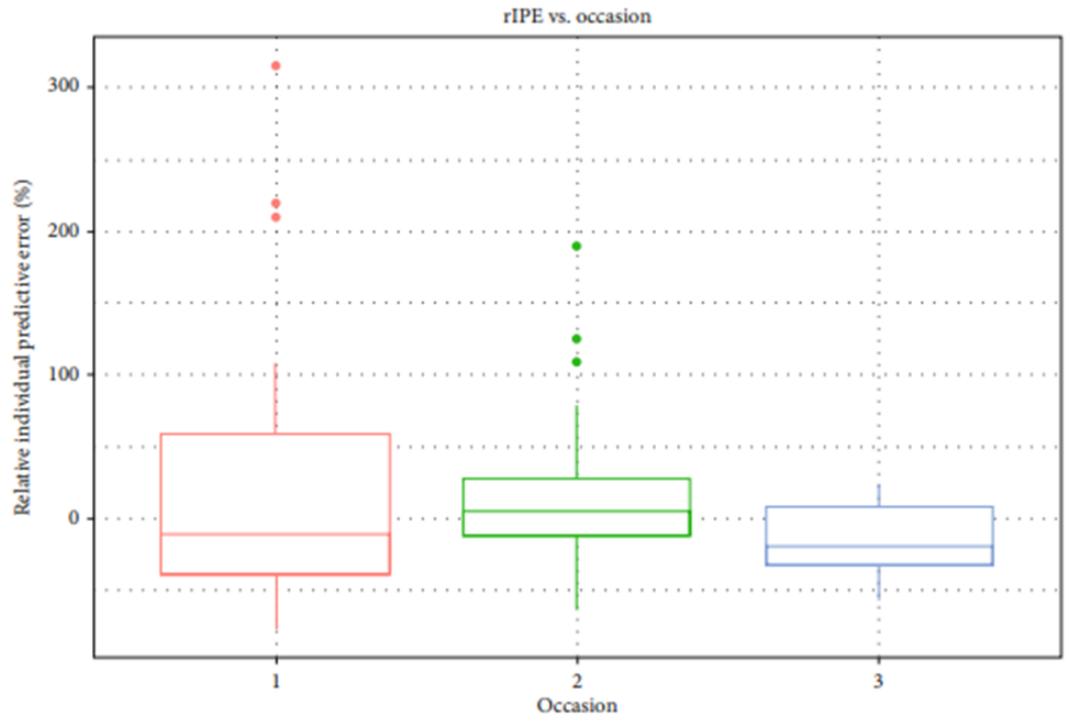
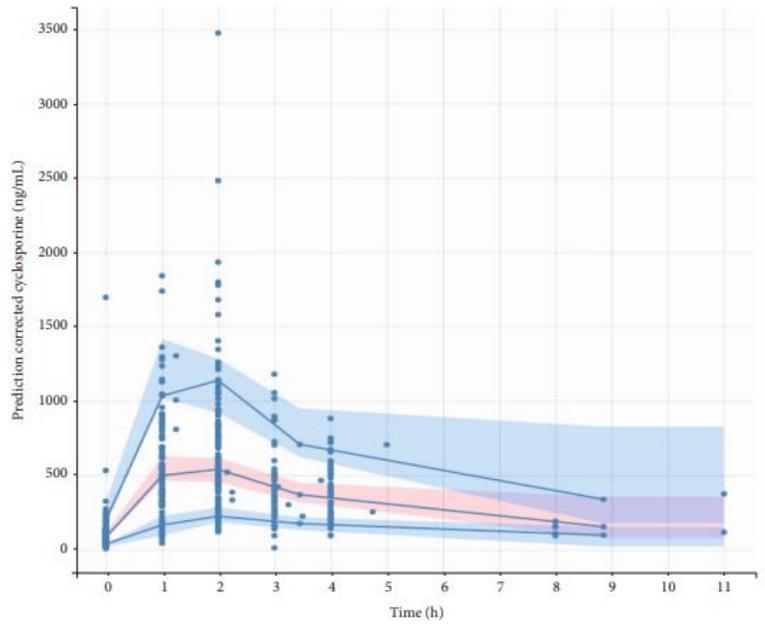
CICLOSPORINA – AJUSTE DE DOSIFICACIÓN

Ajustes posológicos



- Absorption Compartment (AC)
- Absorption constant (k_a)
- Central compartment (C1)
- Peripheral Compartment (C2)
- Apparent Clearance (CL)
- Apparent Clearance of distribution (Q)

VPC



FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON DOLUTEGRAVIR

Objetivo general

Evaluar desde el punto de vista farmacoterapéutico el TARV con EFV y DTG incluidos en esquema de primera línea en pacientes VIH asistidos dentro de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Objetivos específicos

- Caracterizar el tipo de reacciones adversas de los fármacos en estudio y comparar su incidencia.
- Valorar la interrelación entre las reacciones adversas y las características demográficas, clínicas y adherencia.
- Desarrollar y validar una técnica analítica que permita la dosificación de EFV y DTG en plasma para el análisis de efectos adversos, adherencia, fracaso terapéutico y/o variabilidades en el comportamiento cinético.
- Contribuir al desarrollo y fortalecimiento de la competencia de realizar farmacovigilancia.

DOLUTEGRAVIR ADHERENCIA

Por dificultades de logística no es posible tener muestras predosis



La variación horaria de la toma de muestra dificulta la interpretación del resultado y la comparación entre pacientes

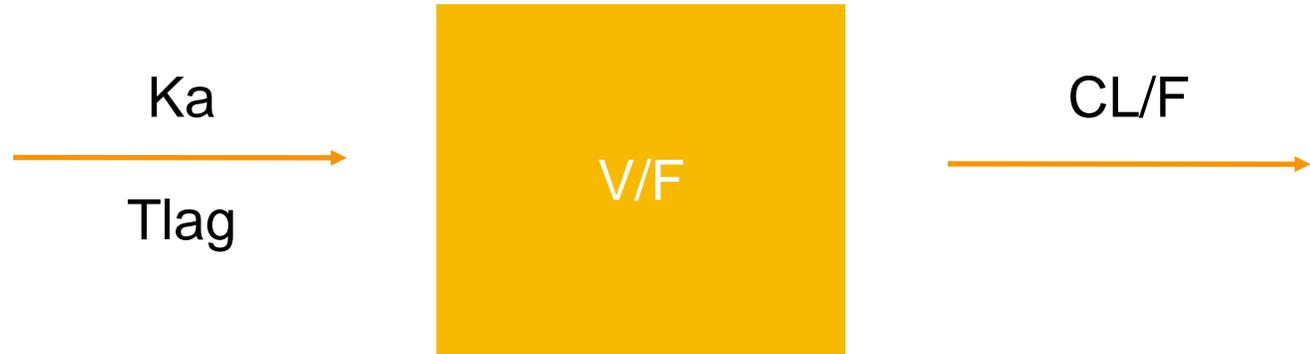


SIMULACIÓN PK



ID	Horas posdosis	Dosis diaria (mg)	C (ng/mL)	Carga viral
1	8.50	100	1124	I
2	20.50	50	497	D
3	14	50	1366	D
4	15	50	995	I
5	21	50	268	I
6	13	50	3191	I
7	13	50	2006	D
8	13	50	1179	I
9	6	100	<200	D
10	7	50	953	D
11	14	50	953	I
12	Sin dato	50	< 200	D
13	Sin dato	50	< 200	I

DOLUTEGRAVIR ADHERENCIA



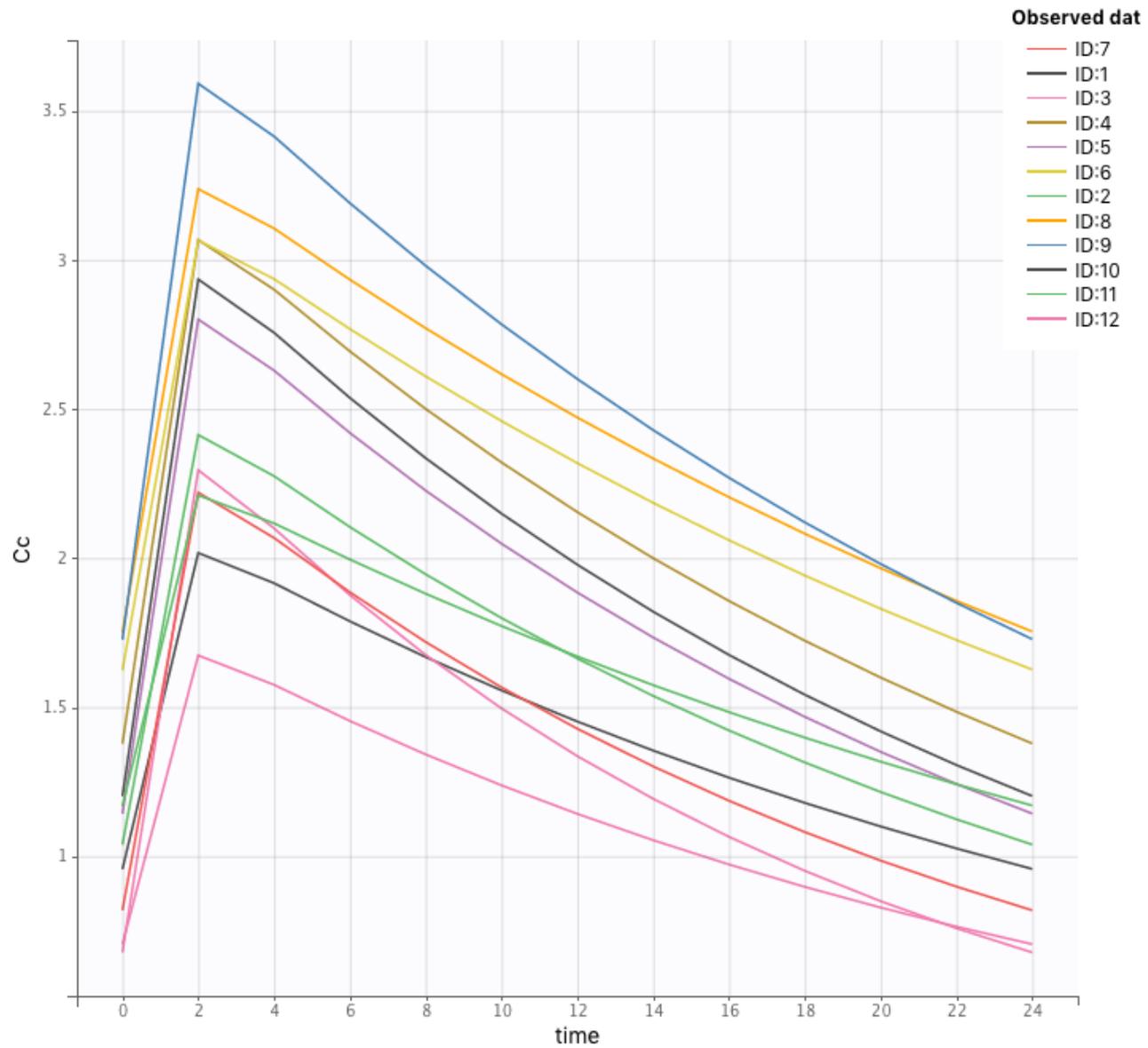
COVARIABLES V/F:

Edad
Albúmina

COVARIABLES CL/F:

Edad
Peso
Albúmina
Rifampicina

DOLUTEGRAVIR ADHERENCIA



DOLUTEGRAVIR ADHERENCIA

ID	Cpred (mg/L)	Cobs (mg/L)	
2	(0,98 - 1,42)	0,50	Cobs < Cpred COADMINISTRACIÓN DE HIDÓXIDO DE ALUMINIO
10	(2,24 - 2,93)	0,95	
5	(1,19 - 1,82)	0,27	Cobs < Cpred NO ADHERENCIA: Por cuestionario
11	(1,97 - 2,70)	0,95	
1	(1,78 - 2,50)	1,10	Cobs < Cpred NO ADHERENCIA: Por cuestionario y retiro de medicación
6	(1,56 - 2,12)	3,19	Cobs > Cpred Crea: 4.51 mg/dL

DOLUTEGRAVIR ADHERENCIA

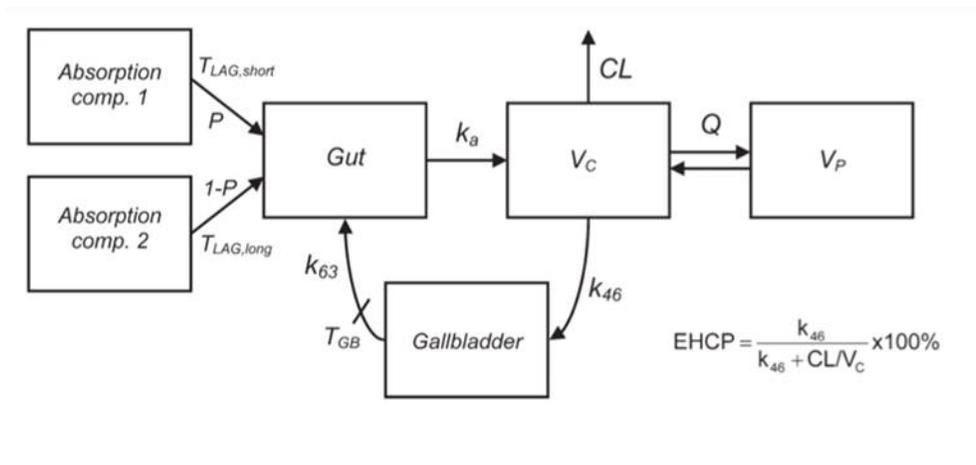
SIN RIFAMPICINA		
ID	V/F (L)	CI/F (L/h)
2	44.82	1.38
3	31.45	1.26
4	28.7	1.39
5	25.4	0.99
6	27.14	1.09
7	29.1	0.89
8	33.09	1.42
10	29.63	0.95
11	22.78	0.84
12	30.16	1.13
13	27.22	1.03
PROMEDIO	29.95	1.12

CON RIFAMPICINA		
ID	V/F (L)	CI/F (L/h)
1	25.07	1.71
9	30.87	1.95
PROMEDIO	27.97	1.83

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO MICOFENÓLICO EN GLOMERULOPATÍAS

El objetivo general de este estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento con AMF en pacientes con glomerulopatías en condiciones de estabilidad clínica, a través de la aplicación de cuestionarios de adherencia conjuntamente con la determinación plasmática del fármaco.

Como objetivo secundario se buscó evaluar la utilidad de las simulaciones farmacocinéticas en el entendimiento de la misma y su posible contribución en el monitoreo terapéutico.



HPLC – UV

Simulix



Adherencia
Comparación
Cexp vs Csim

Análisis univariado de pacientes no adherentes y adherentes de acuerdo al cuestionario

	Total N= 30	Adherentes n=5	No adherentes n= 25	p
Mujeres	27 (90)	4 (80)	23 (92)	0,369
Edad, años	44 ± 15	30 ± 11	43 ± 14	0,071
Residencia, Montevideo	11 (37)	2 (40)	9 (36)	0,374
Nivel educativo completado				0,026
Primaria	15 (50)	0 (0)	15 (60)	
Ciclo básico	10 (33)	3 (60)	7 (28)	
Bachillerato	3 (10)	1 (20)	2 (8)	
Universitario	1 (3)	0 (0)	1 (4)	
Otros terciarios	1 (3)	1 (20)	0 (0)	
Situación laboral				0,098
Empleado	11 (37)	2 (40)	9 (36)	
Desempleado	8 (27)	3 (60)	5 (20)	
Jubilación o pensión	11 (37)	0 (0)	11 (44)	
Fumadores	8 (27)	2 (40)	6 (20)	0,589
Tratamiento con MPA, meses	59 ± 70	12 ± 11	68 ± 74	0,0012
Diagnóstico, meses	119 +/- 119	18 +/- 16	143 +/- 120	0,0012
Fármacos/día	7 ± 3	8 ± 1	7 ± 3	0,124
Frecuencia de prescripción	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	0,602
C3 bajo	9 (30)	2 (40)	7 (28)	0,336
C4 bajo	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0,833
Anticuerpos anti-DNA alto	11 (37)	2 (40)	9 (36)	0,374
Hemoglobina, g/dL	13,0 ± 1,5	13,6 ± 1,5	12,9 ± 1,3	0,239
Creatinina en sangre, mg/dL	0,95 ± 0,49	0,82 ± 0,25	0,97 ± 0,52	0,538
eGFR, mL/min	100 ± 45	133 ± 57	93 ± 41	0,070
Proteínas en orina, g/24 hs	1,0 ± 1,36	0,79 ± 0,66	1,0 ± 1,47	0,319
Microhematuria	4 (13)	1 (20)	3 (12)	0,538
Leucocituria	5 (17)	1 (20)	4 (16)	1

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO MICOFENÓLICO EN GLOMERULOPATÍAS

Análisis univariado de pacientes con C₀ < 3,0 mg/L (n=12) vs pacientes con C₀ > 3,0 mg/L (n=12).

	C ₀ < 3,0 mg/L	C ₀ > 3,0 mg/L	p
No adherente (*)	10 (83)	10 (83)	1
Meses de tratamiento con MPA	80 ± 84	59 ± 66	0.516
Creatinina en sangre, mg/dL	0.87 ± 0.27	1,08 ± 0.69	0.327
Hemoglobina, g/dL	13.1 ± 1.3	13.0 ± 1.4	0.846
eGFR, mL/min	107 ± 50	87 ± 31	0.249
Proteínas en orina, g/24 hs	1.00 ± 1.59	0.84 ± 0.79	0.738
C3 bajo	1 (8)	5 (42)	0.155
C4 bajo	0 (0)	1 (8)	1
Anticuerpos anti-DNA positivo	4 (33)	5 (42)	1
Microhematuria	2 (17)	0 (0)	0.478
Leucocituria	3 (25)	2 (17)	1

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO MICOFENÓLICO EN GLOMERULOPATÍAS

ID	Hora	C _{sim} (mg/L) ^a	C _{exp} (mg/L)	Adherencia por simulación ^b	Adherencia por cuestionario	Adherencia total ^c
1	8.5	2.65 (1.18 - 8.37)	ND	No	No	No
2	10.5	1.16 (0.51 - 3.06)	4.9	No	No	No
3	9.5	2.20 (0.94 - 6.89)	2.7	Si	No	Si
4	10.5	3.02 (1.34 - 8.04)	2.0	Si	No	Si
5	1	10.62 (5.19 - 19.96)	0.5	No	No	No
5	2	7.65 (4.65 - 15.98)	5	Si		
5	4	4.22 (2.16 - 10.79)	1.6	No		
6	10.5	1.11 (0.48 - 3.04)	2.0	Si	Si	Si
7	1	10.76 (5.26 - 20.34)	20.4	No	Si	Si
9	10.5	1.55 (0.70 - 3.98)	3.1	Si	No	Si
10	24	0.58 (0.25 - 1.24)	ND	No	No	No
11	9	2.54 (1.10 - 7.33)	5.0	Si	No	Si
14	10.5	1.77 (0.76 - 5.66)	2.1	Si	Si	Si
16	8	1.7 (0.77 - 4.97)	0.6	No	No	No
17	10.5	2.75 (1.21 - 7.27)	0.9	No	No	No
18	12.5	3.73 (0.68 - 9.14)	ND	No	No	No
23	10	2.99 (1.34 - 8.28)	3.2	Si	No	Si
24	24	2.17 (0.98 - 4.52)	3.6	Si	No	Si
25	11	1.79 (0.74 - 4.71)	3.4	Si	No	Si
26	10	3.42 (1.5 - 9.06)	7.4	Si	No	Si
27	1	9.89 (4.84 - 18.25)	5.2	Si	No	Si
28	10	2.42 (1.07 - 7.34)	3.1	Si	No	Si
29	11	2.41 (1.04 - 6.41)	4.0	Si	Si	Si
30	9	6.83 (3.41 - 12.99)	3.1	No	No	No

C_{exp}: Concentración experimental; C_{sim}: Concentración simulada; a: Valores expresados como mediana (P05 – P95); b: Los pacientes fueron considerados adherentes si su C_{exp} se encontraba entre el percentil 5 (P5) y el percentil 95 (P95) de la C_{sim}; c: Clasificación combinando resultados del cuestionario y la simulación; ND: No detectable

ÁCIDO VALPROICO – HIPERAMONEMIA

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2014, Article ID 217269, 7 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/217269>

Research Article

Hyperammonemia Associated with Valproic Acid Concentrations

**Marta Vázquez,^{1,2} Pietro Fagiolino,^{1,2} Cecilia Maldonado,^{1,2}
Ismael Olmos,^{1,2} Manuel Ibarra,^{1,2} Silvana Alvariza,^{1,2} Natalia Guevara,^{1,2}
Laura Magallanes,^{1,2} and Ivette Olano³**

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2016, Article ID 2920108, 8 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2920108>

Research Article

Carnitine and/or Acetylcarnitine Deficiency as a Cause of Higher Levels of Ammonia

**Cecilia Maldonado,¹ Natalia Guevara,¹ Cecilia Queijo,² Raquel González,³
Pietro Fagiolino,¹ and Marta Vázquez¹**

Case Report

L-Carnitine supplementation to reverse hyperammonemia in a patient undergoing chronic valproic acid treatment: A case report

**Cecilia Maldonado¹, Natalia Guevara¹,
Alicia Silveira², Pietro Fagiolino¹ and
Marta Vázquez¹**



Journal of
INTERNATIONAL
MEDICAL RESEARCH

Journal of International Medical Research

0(0) 1–5

© The Author(s) 2017

Reprints and permissions:

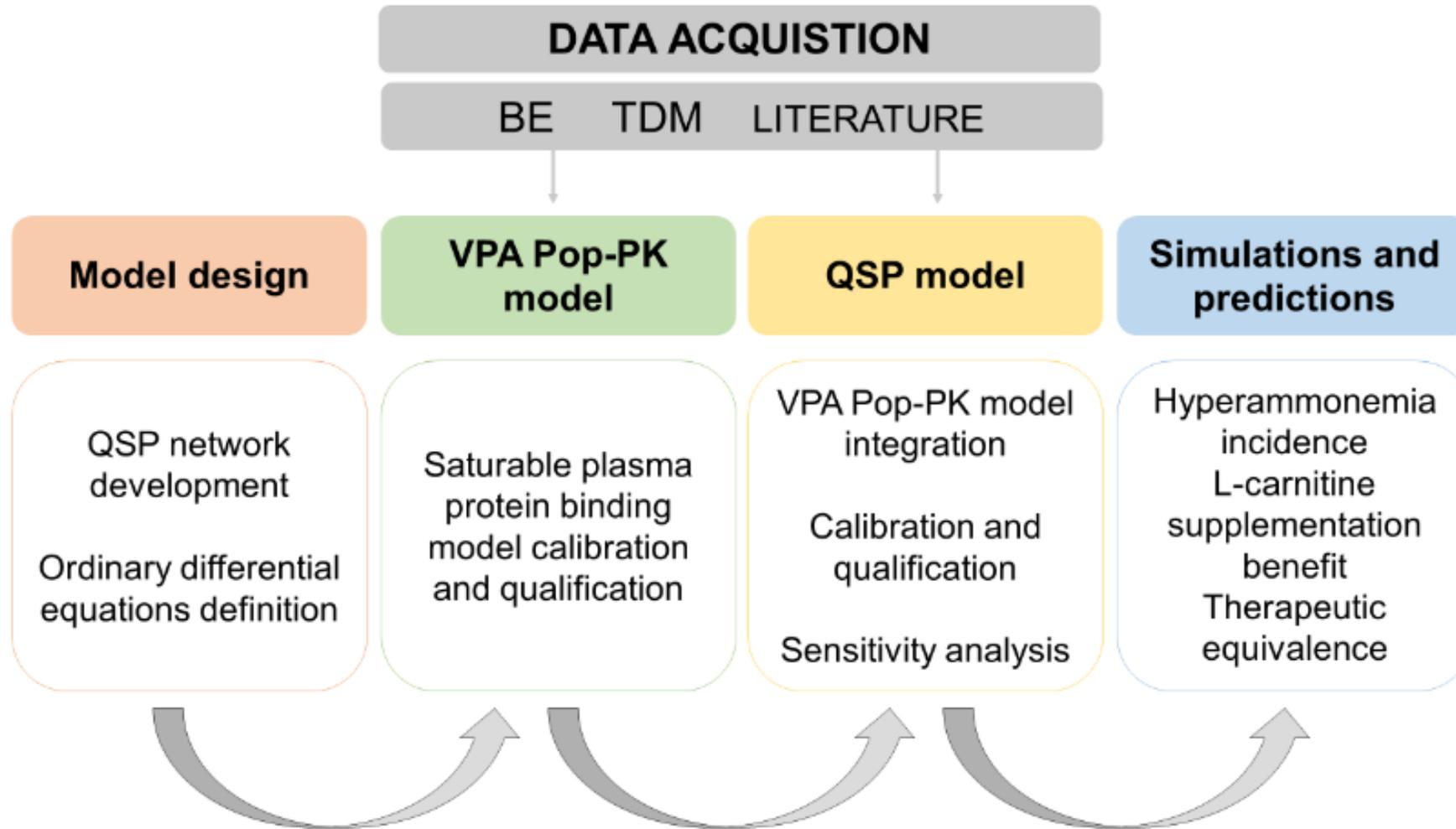
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0300060517703278

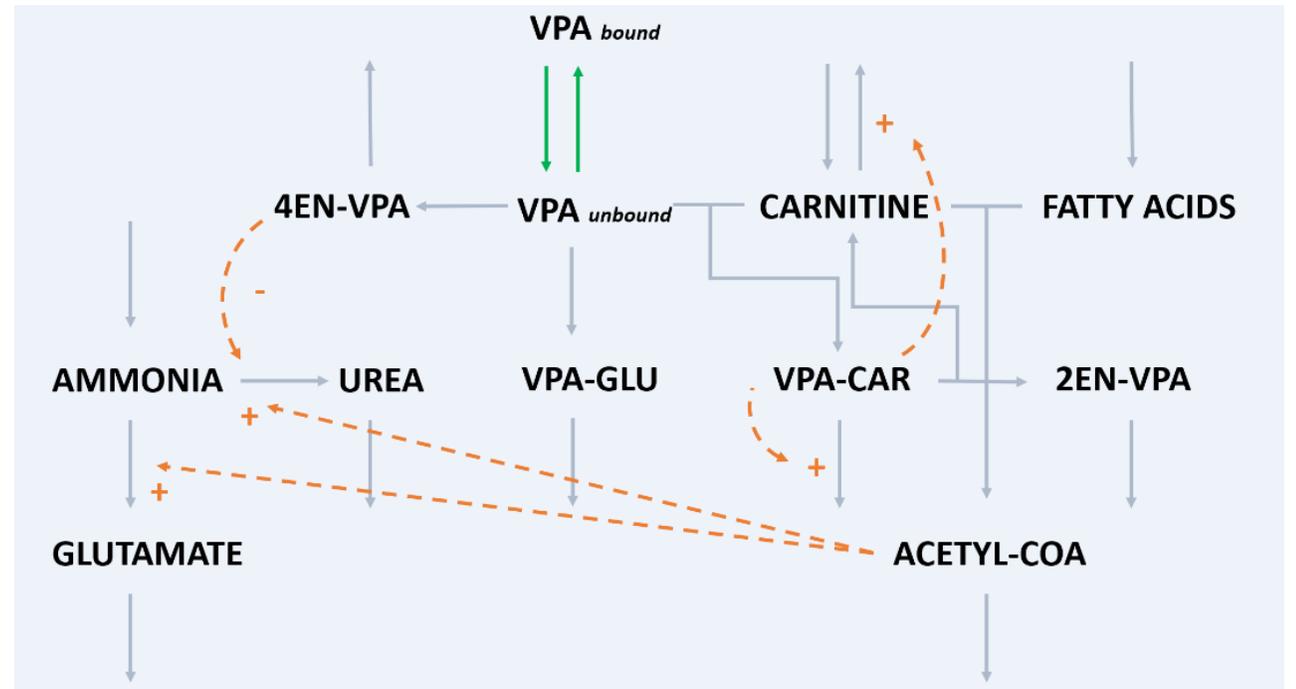
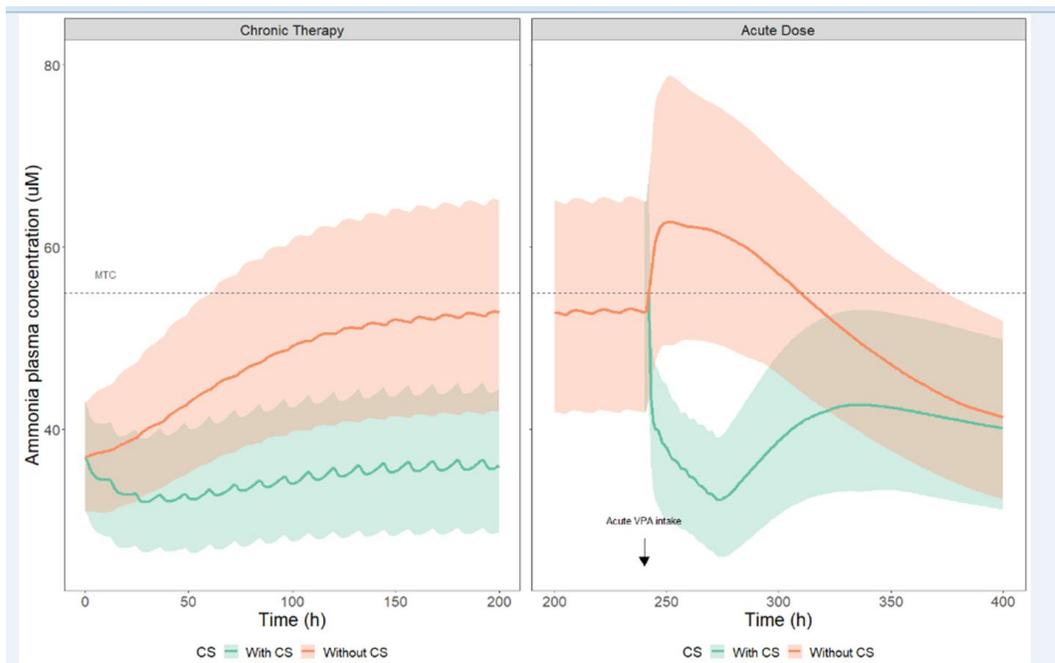
journals.sagepub.com/home/imr



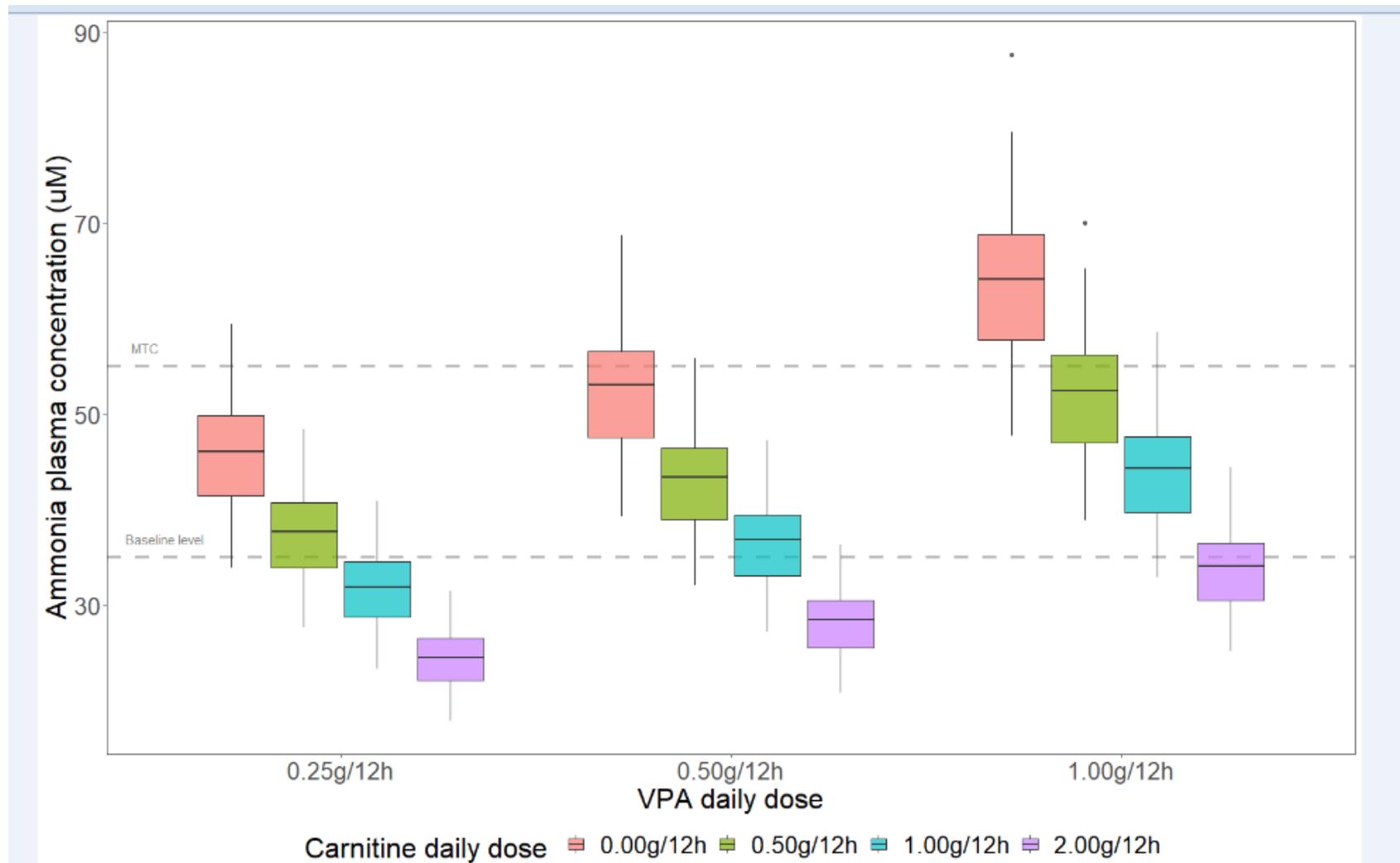
ÁCIDO VALPROICO – HIPERAMONEMIA



ÁCIDO VALPROICO – HIPERAMONEMIA



ÁCIDO VALPROICO – HIPERAMONEMIA

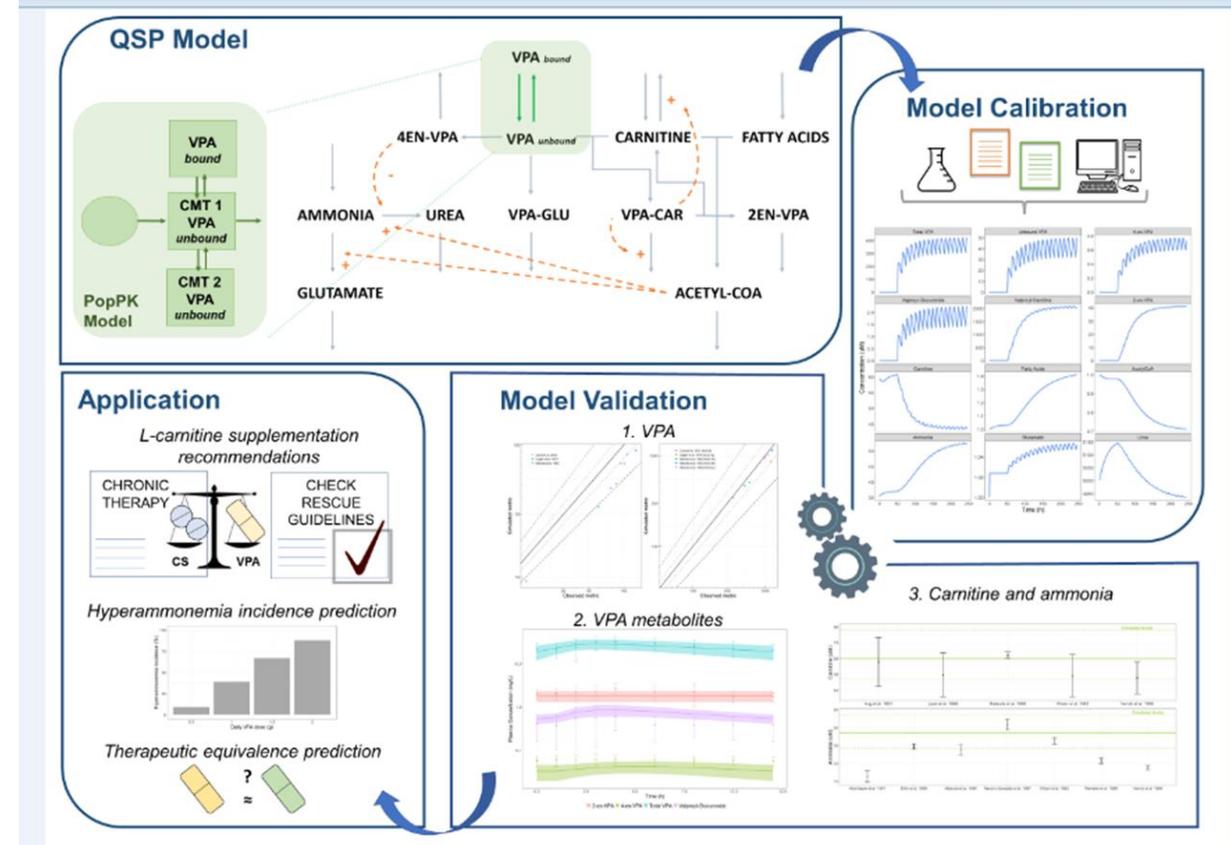


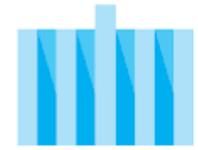


Quantitative systems pharmacology Model to characterize valproic acid-induced hyperammonemia and the effect of L-carnitine supplementation

Alejandra Schiavo^{a,b}, Cecilia Maldonado^a, Marta Vázquez^a, Pietro Fagiolino^a, Iñaki F. Trocóniz^{c,d}, Manuel Ibarra^{a,*}

^a Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Chemistry, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay





- **Estatus Nutricional de Tiamina y Farmaconutrición Parenteral con Tiamina en Pacientes Críticos con Sepsis**
- La resucitación metabólica mediante la farmaconutrición parenteral con ciertos micronutrientes ha sido una línea de investigación desarrollada a lo largo de las últimas tres décadas

AREA BIOFARMACIA y TERAPÉUTICA

- Capacidad instrumental
- Recursos humanos
- Capacidad en modelado y simulación

MUCHAS GRACIAS



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Grupo Interdisciplinario para el desarrollo de la dosificación de precisión

**Programa Semillero de iniciativas
interdisciplinarias**

Espacio Interdisciplinario - Udelar