

Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos

M^a José García, M^a Dolores Santos, M^a del Mar Fernández de Gatta, M^a José Otero y Alfonso Domínguez-Gil

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción

El desarrollo de los principios farmacocinéticos y su posterior aplicación en la evaluación del perfil de disposición de los agentes antimicrobianos ha permitido caracterizar adecuadamente sus procesos cinéticos de absorción, distribución y eliminación¹.

Los estudios farmacocinéticos de los agentes antimicrobianos inicialmente tenían como objetivo principal la determinación de parámetros asociados a un modelo determinístico capaz de describir la evolución de sus concentraciones en diferentes fluidos biológicos, habitualmente suero, tejidos u orina. Algunos de estos parámetros han tenido una importante repercusión en su utilización clínica como ha ocurrido con la biodisponibilidad oral de las quinolonas, la semivida de eliminación de algunas cefalosporinas o la penetración intracelular de los macrólidos. La experiencia acumulada con estos estudios ha permitido apreciar la gran variabilidad que presentan los parámetros farmacocinéticos dentro de una población de pacientes. Ello ha dado lugar a otro tipo de estudios, cuyo objetivo es cuantificar el efecto de diferentes factores, tales como la edad, el peso, el sexo, las patologías asociadas o las interacciones, sobre los procesos de disposición con el fin de minimizar la extensión de esa variabilidad, en principio inexplicable. Los resultados obtenidos son útiles en clínica por ejemplo para establecer las pautas de dosificación de antimicrobianos en determinados grupos de pacientes (niños, viejos, grandes quemados, insuficientes renales, etc.).

Esta evolución ha conducido a un nuevo enfoque de los estudios farmacocinéticos. Así, la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales ha dado paso a la determinación del comportamiento cinético en una población determinada. De esta manera, surge el concepto de *farmacocinética de poblaciones*, que trata de sistematizar la información sobre la cinética de disposición de fármacos en grupos de pacientes y que se puede definir como el estudio de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones séricas que alcanzan los fármacos, en este caso antimicrobianos, cuando se administran en regímenes de dosificación estándar a un grupo amplio de pacientes.

tes con características fisiopatológicas y clínicas definidas².

De acuerdo con esta definición, los objetivos fundamentales de la farmacocinética poblacional podrían resumirse en los siguientes³: a) determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en los distintos grupos de población; b) identificar y evaluar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores fisiopatológicos y clínicos y los parámetros cinéticos y, c) evaluar la variabilidad inter e intraindividual que existe en el comportamiento cinético con objeto de conseguir una utilización más eficaz y segura de los medicamentos.

El perfil cinético de un fármaco en una determinada población se caracteriza por tres tipos de parámetros poblacionales⁴:

1. Parámetros de efectos fijos. Cuantifican el comportamiento cinético del fármaco en la población mediante la caracterización de parámetros farmacocinéticos medios y de sus posibles relaciones con ciertos factores fisiopatológicos y clínicos. Por ejemplo, para un fármaco eliminado fundamentalmente por vía renal y que se ajusta a un modelo monocompartimental, estos parámetros corresponderían al aclaramiento, al volumen de distribución medio o a los coeficientes de las relaciones establecidas entre estos parámetros y otros factores tales como el aclaramiento de creatinina, utilizado como medida del grado de función renal, o la edad.

2. Parámetros de efectos aleatorios interindividuales. Cuantifican la magnitud de la variabilidad cinética interindividual, es decir, describen el tipo de dispersión de los parámetros farmacocinéticos en relación a sus valores medios y determinan, mediante las varianzas, la magnitud de la misma. Por ejemplo, la distribución del aclaramiento puede ser logaritmo normal con un coeficiente de variación del 50%.

3. Parámetros de efectos aleatorios intraindividuales. Cuantifican la magnitud de la variabilidad residual que incluye, entre otras, la variabilidad cinética intraindividual, el error analítico, los posibles errores en la especificación del modelo, etc. Por ejemplo, el error residual puede ser proporcional a la concentración y presentar un coeficiente de variación del 15%.

Estudios cinéticos poblacionales

Para conseguir una correcta caracterización de los parámetros cinéticos de población es preciso disponer de suficiente información, no sólo farmacológica, incluyendo las concentraciones del antimicrobiano en fluidos biológicos, sino también de las características demográficas y clínicas de los pacientes. Los datos demográficos y clíni-

Correspondencia: Dr. A. Domínguez-Gil.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario de Salamanca.
37007 Salamanca.

Manuscrito recibido el 5-09-2000; aceptado el 27-09-2000.

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 219-228

cos están constituidos por el conjunto de información, obtenida tanto en el inicio como durante el tratamiento, que refleja el estado fisiopatológico de cada paciente, incluyendo variables tales como la edad, sexo, peso, altura, hábito de fumar, naturaleza y severidad de las patologías, medicación asociada, parámetros bioquímicos, hematológicos, etc.; en general, aquellos factores que puedan modificar el perfil cinético del fármaco.

La información farmacológica representa el conjunto de datos que definen el régimen de dosificación del fármaco estudiado, tales como: vía de administración, dosis de choque, dosis de mantenimiento e intervalo de dosificación. Así mismo, deben incluirse en este grupo los datos de concentración obtenidos con objeto de caracterizar la cinética de disposición del fármaco, así como los tiempos de muestreo utilizados para obtener los mismos.

En función de la información que aportan se pueden distinguir cuatro tipos de datos⁵.

1. Concentraciones mínimas en el estado de equilibrio (C_{min}^{ss}). La información que proporcionan es muy limitada, ya que sólo permiten establecer la relación matemática entre ellas y la velocidad de administración (D/τ).

2. Concentraciones medias en el estado de equilibrio (\bar{C}_{ss}). Permiten establecer relaciones entre la velocidad de administración y el aclaramiento (CL).

3. Concentraciones determinadas a cualquier tiempo tras la administración de dosis orales. Permiten calcular parámetros poblacionales medios como la constante de velocidad de eliminación (K_e) y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), si se dispone de tres o cuatro pares de datos concentración-tiempo que definan el perfil cinético del fármaco en el paciente.

4. Concentraciones determinadas a cualquier tiempo tras la administración de dosis orales e intravenosas. Utilizando la estrategia anterior y si se dispone de datos intravenosos y orales, pueden estimarse valores medios poblacionales como el volumen de distribución (Vd), CL y biodisponibilidad (F). Sin embargo, la precisión con la que estos parámetros son estimados depende, en gran medida, de la cantidad de datos intravenosos y orales disponibles. Además, estos datos deben recogerse en cada

paciente, en el periodo en que la variabilidad intraindividual sea mínima o en el que los cambios fisiopatológicos estén cuidadosamente controlados.

Los distintos tipos de datos mencionados anteriormente pueden formar parte de un análisis farmacocinético poblacional, aunque la fiabilidad de los resultados dependerá de la proporción en que se encuentren los distintos tipos de datos incluidos y del número de parámetros estimados. Así, por ejemplo, un predominio de concentraciones en el estado de equilibrio proporcionará buena información sobre el CL pero escasa sobre el Vd⁵.

Hasta hace poco tiempo los objetivos planteados en los estudios farmacocinéticos de poblaciones no se correspondían con el desarrollo de la metodología necesaria para llevar a cabo adecuadamente los mismos⁶. Por ello, durante muchos años estos estudios se tuvieron que realizar en grupos pequeños de individuos de características fisiopatológicas bastante homogéneas y, generalmente, constituidos por voluntarios sanos ya que, para poder obtener resultados fiables, era preciso establecer protocolos bastante rígidos respecto al número de muestras y tiempos de muestreo. Ello hacía difícil, debido a problemas éticos y logísticos, la obtención de datos en pacientes a los que realmente iba destinado el fármaco, y en los que el perfil farmacocinético podía diferir significativamente del presentado en los voluntarios sanos, tales como ancianos, pacientes en estado crítico o niños.

La importancia que tiene el conocimiento de la farmacocinética en los grupos mencionados dio lugar al desarrollo de una metodología, propuesta inicialmente por Sheiner et al³, que permite la determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en los ensayos clínicos en fase III y IV ("observational data"). Estos parámetros pueden ser utilizados por los clínicos como soporte en la toma de decisiones en la prescripción de antimicrobianos, con ventajas evidentes sobre los parámetros farmacocinéticos establecidos en voluntarios sanos.

La figura 1 recoge un ejemplo característico de datos de tobramicina procedentes de la rutina clínica que

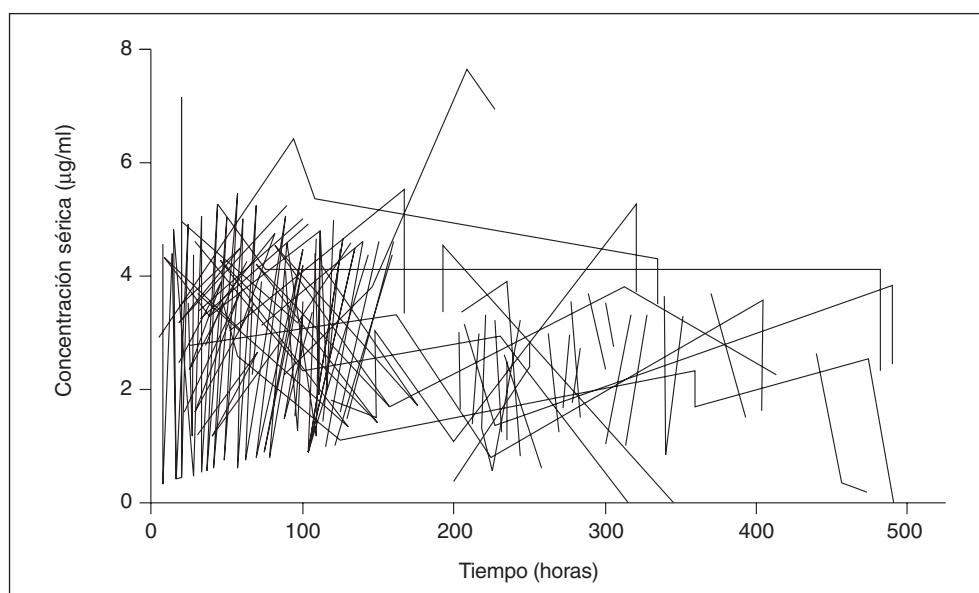


Figura 1. Datos de concentración-tiempo de tobramicina obtenidos en 97 pacientes tratados con el fármaco. Tomada de la referencia⁷.

pueden ser analizados de acuerdo a un modelo poblacional⁷. La apariencia caótica es consecuencia no sólo de la variabilidad farmacocinética interindividual sino también de la heterogeneidad en las dosis, número de muestras, tiempos de muestreo y duración de la terapia.

Las principales limitaciones de los datos observacionales son las siguientes: a) el número de determinaciones realizadas a los pacientes suele ser reducido, lo que impide el uso de métodos farmacocinéticos tradicionales; b) la obtención de muestras no suele seguir una estrategia óptima, adaptándose a las exigencias clínicas y c) el error asociado a las determinaciones suele ser más elevado al incluirse factores propios de la variabilidad clínica (dosificación, administración, cumplimiento, etc.). Sin embargo, los datos observacionales presentan las siguientes ventajas: a) la información obtenida procede de la población de pacientes tratados con el medicamento, por lo cual los resultados obtenidos son de mayor utilidad y relevancia clínica que los obtenidos en estudios experimentales; b) el número de pacientes utilizados puede llegar a ser muy elevado, lo cual compensa la escasez de observaciones por paciente, y c) la obtención de resultados supone un menor coste por formar parte de la atención clínica de los pacientes.

El desarrollo de métodos para analizar datos procedentes de la rutina clínica ha sido muy activo. En el momento actual el más utilizado, contrastado y evaluado es el método de primer orden implementado en el programa NONMEM (*NONlinear Mixed Effects Model*)⁸. Es un programa en el que se considera un modelo de efectos mixtos con aproximación paramétrica y un método de primer orden, así designado porque utiliza el primer término de la serie de Taylor como forma de linealizar la entrada de los parámetros de efectos aleatorios en el modelo farmacoestadístico considerado (es decir, el método es lineal con respecto a los efectos aleatorios).

Basándose en resultados obtenidos en estudios de simulación y datos reales, Grasela⁹ propuso algunas sugerencias relacionadas con el tipo de información que se precisa para que un análisis de datos realizado con el NONMEM pueda originar resultados fiables, sugerencias que se pueden resumir en las siguientes:

1. Los tiempos de muestreo deben ser totalmente aleatorios de manera que se encuentre representada adecuadamente la evolución de las concentraciones de fármaco a lo largo del intervalo de dosificación y de la terapia.

2. Dependiendo del número de parámetros que se deseen estimar es aconsejable la obtención de un mínimo de 2 a 4 datos de concentración por individuo. También son válidos, siempre que no constituyan la mayoría, aquellos pacientes con un número inferior de datos de concentración, ya que siempre pueden proporcionar alguna información adicional.

3. Incluir un mínimo de 50 pacientes, suficientemente representativos de la población que recibe el fármaco con fines terapéuticos.

4. Proceder a una recogida exhaustiva de datos demográficos y clínicos (edad, sexo, patologías asociadas, etc.) de todos los pacientes incluidos en la población objeto de estudio, para que sea posible analizar el efecto de cada uno de estos factores en el perfil cinético del fármaco en

cuestión. Las politerapias asociadas a los tratamientos farmacológicos analizados deben ser objeto de un profundo estudio que permita determinar si entre ellos se producen interacciones. Es necesario, además, que cada uno de estos factores esté suficientemente representado en la población con objeto de valorar su verdadera influencia.

Además del NONMEM se han desarrollado otros programas¹⁰ que incluyen modelos de efectos mixtos con aproximación paramétrica entre los que cabe destacar: POPCAN, que implementa técnicas bayesianas para el estudio del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico poblacional, y P-PHARM^{11,12}. La metodología estadística para el análisis poblacional incluye también estrategias no paramétricas como el método NPEM (*Non Parametric Expectation Maximization*)¹³.

Definición de las partes de un modelo de efectos mixtos

El análisis de datos procedentes de la atención clínica del paciente utilizando un modelo de efectos mixtos es más complejo que el requerido por las aproximaciones tradicionales. Los modelos de efectos mixtos consideran conjuntamente la influencia de los efectos fijos y aleatorios sobre las concentraciones observadas, permitiendo la estimación simultánea de todos los parámetros que cuantifican estas influencias.

Un modelo farmacoestadístico está constituido por un modelo estructural y un modelo estadístico. El modelo estructural incluye un modelo farmacocinético, que describe la evolución de las concentraciones predichas en función de los parámetros cinéticos individuales, y un modelo de regresión. Dada la naturaleza de los datos procedentes de la práctica clínica, en este tipo de estudios se selecciona el modelo farmacocinético más simple de entre aquéllos que muestran una buena capacidad de ajuste de los datos disponibles, sin la introducción de ninguna covariante.

El modelo de regresión relaciona dichos parámetros con las características del paciente o su tratamiento, a través de los parámetros de efectos fijos. Este análisis tradicionalmente se llevaba a cabo por regresión de las estimadas de parámetros individuales sobre variables independientes como la edad, el peso, el aclaramiento de creatinina, el sexo, etc. Un ejemplo clásico que ilustra este tipo de relaciones lo constituye la influencia de la función renal, estimada como aclaramiento de creatinina (CL_{CR}), sobre el aclaramiento de un fármaco eliminado fundamentalmente por vía renal, como por ejemplo gentamicina. La influencia de múltiples variables independientes de carácter continuo (edad, peso, etc.) sobre los parámetros farmacocinéticos puede determinarse incorporando términos adicionales en la ecuación de regresión. De forma análoga pueden introducirse variables categóricas (sexo, hábito de fumar, asociaciones con otros fármacos) para evaluar el efecto de la presencia o ausencia de un determinado factor.

Finalmente, el modelo estadístico se diseña con el objeto de evaluar la magnitud de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y de la variabilidad residual.

Modelos de efectos mixtos para agentes antimicrobianos

La construcción de un modelo de efectos mixtos para un fármaco antimicrobiano tiene como objetivo la identificación de los factores o variables con influencia sobre su comportamiento cinético.

Inicialmente se selecciona un modelo farmacocinético apropiado para el ajuste de los datos de concentración plasmática o sérica frente al tiempo. Este modelo suele ser el modelo monocompartimental abierto, por ser el modelo más simple y describir de forma adecuada el perfil cinético de la mayoría de los fármacos antimicrobianos. En algunas ocasiones, como en el caso de vancomicina, teicoplanina, netilmicina o meropenem¹⁴⁻¹⁷, entre otros, es preciso recurrir a un modelo bicompartimental.

Tras la selección del modelo farmacocinético se procede a la construcción de un modelo de regresión que cuantifica la relación de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con los parámetros farmacocinéticos y que, junto con el anterior, constituye el denominado modelo estructural. Aunque para construir el modelo de regresión existen diversas estrategias, este proceso consiste básicamente en la incorporación, habitualmente secuencial, de las variables o factores que se sospecha pueden tener influencia sobre los parámetros cinéticos del fármaco en cuestión. Dichas variables pueden ser de dos tipos:

1. Continuas, como son por ejemplo: a) el peso corporal que suele afectar a parámetros farmacocinéticos básicos (como el Vd o el CL) y, por tanto, directamente a las dosis necesarias para alcanzar una determinada concentración en el organismo; b) la edad, una de las variables con mayor influencia en el perfil cinético de fármacos antimicrobianos; c) la edad gestacional que ha podido ser identificada como la principal variable predictora del CL en neonatos y, en consecuencia, de las dosis de mantenimiento de numerosos fármacos antimicrobianos, como gentamicina, tobramicina, vancomicina, etc.; d) el aclaramiento de creatinina, de gran trascendencia en la eliminación de fármacos que, como los aminoglucósidos o vancomicina, se eliminan fundamentalmente por excreción renal.

2. Categóricas o discretas, entre las que se pueden incluir: a) el sexo, que raras veces muestra influencia sobre el perfil cinético de los antimicrobianos; b) la administración concomitante de otros fármacos, como es el caso de la administración de dopamina a pacientes neonatos tratados con vancomicina que se ha asociado con un CL más bajo de este fármaco y conlleva la necesidad de una reducción de las dosis¹⁸; c) determinados estados patológicos o clínicos, como sepsis o traumatismos que parecen incrementar en un 20%-25% el aclaramiento de ampicilina en pacientes de UCI y, con ello, los requerimientos de dosis¹⁹ o la endocarditis que aumenta el Vd y la semivida de eliminación, aunque no el CL, de teicoplanina²⁰.

La incorporación en el modelo de las variables continuas puede realizarse de diferente formas: aditiva o multiplicativamente, lineal o no linealmente, aunque, de forma general (con excepción del peso) suele hacerse de forma aditiva, mientras que las variables categóricas se introducen en el modelo multiplicativamente; de esta forma se cuantifica la proporción de aumento o disminu-

ción de un parámetro farmacocinético en presencia o ausencia de un determinado factor.

Durante la fase descrita de incorporación de variables en el modelo de regresión, que lleva a la obtención del denominado modelo completo, diversos criterios estadísticos evalúan la mejoría en el ajuste de los datos por la adición de cada nuevo factor, que no será incorporado al modelo más que cuando satisfaga los requerimientos estadísticos pre establecidos. Sin embargo, la construcción del modelo no se verá concluida hasta que el modelo completo sea sometido a un proceso de refinamiento que, mediante una estrategia de eliminación de las variables, y utilizando criterios estadísticos más restrictivos, confirme que la influencia de cada variable sobre el perfil cinético del fármaco es realmente significativa y, por tanto, deba permanecer en el modelo.

Un modelo de efectos mixtos conlleva la existencia de un modelo estadístico o modelo de varianza que, mediante los parámetros de efectos aleatorios, cuantifica la variabilidad interindividual e intraindividual en los parámetros farmacocinéticos en la población estudiada.

Si el procedimiento descrito se sigue de una forma adecuada y se respetan los requerimientos estadísticos se conseguirán identificar las variables o factores con verdadera influencia sobre la cinética de disposición del fármaco, disminuyendo la incertidumbre asociada con las variabilidades inter e intraindividual (fig. 2)¹⁶. Como consecuencia se aumentará la confianza en las dosis requeridas por un paciente en particular, optimizando los tratamientos y mejorando la respuesta clínica en un menor plazo de tiempo.

Las tablas 1 y 2 recogen diferentes estudios de farmacocinética poblacional de antimicrobianos en adultos y niños, indicando las covariables o factores con influencia significativa sobre el perfil cinético del fármaco en el grupo de población estudiado. También se señalan el modelo farmacocinético y el programa utilizado para efectuar el análisis¹⁴⁻⁵⁶.

Significación clínica de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

Parámetros de efectos fijos

Como ya se ha mencionado con anterioridad, uno de los principales objetivos de la investigación en farmacocinética de antimicrobianos ha sido caracterizar sus parámetros cinéticos e investigar la influencia sobre ellos de diferentes situaciones patológicas y características de los pacientes. La figura 3 ilustra el posible efecto que tienen diferentes variables independientes que se incluyen en un modelo estructural sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por ejemplo, en farmacocinética se puede considerar la influencia de la edad, o determinadas patologías sobre la biodisponibilidad (F), el Vd o el CL. En cuanto a la farmacodinamia, se puede investigar la influencia de cada una de las variables independientes mencionadas sobre la dosis con la que se consigue el 50% del efecto máximo (D_{50}) (eficacia microbiológica y clínica) y sobre el efecto máximo posible de un fármaco dado (Emax). La determinación de la magnitud del efecto de las variables independientes sobre los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos permite establecer

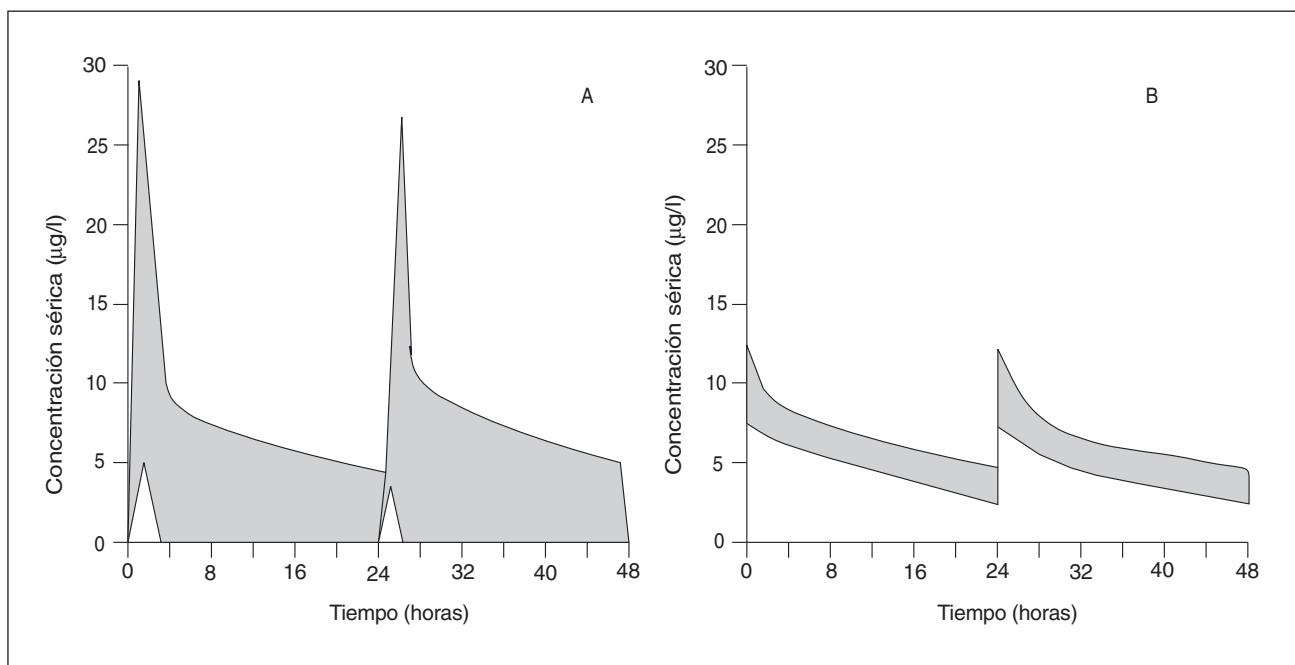


Figura 2. Evolución prevista de las concentraciones de netilmicina en neonatos. A Predicción de acuerdo a un modelo básico que no considera la influencia de las características del paciente. B. Predicción de acuerdo a un modelo poblacional final con todas las covariables significativas incluidas. Tomada de la referencia¹⁶.

TABLA 1. Análisis cinético poblacional de antimicrobianos en poblaciones adultas

Antimicrobiano	Población n/tipo	Vía/modelo/programa	Covariables o resultados significativos	Referencia
Amicacina	57 pacientes neutropénicos	IV/Bi/NONMEM	Edad, sexo, peso y Crs. Cinética lineal	21
Amicacina	93 pacientes críticos con sepsis y cirrosis	IV/Mono/NPEM	Diferencias entre pacientes con y sin cirrosis	22
Amicacina	40 pacientes geriátricos	IV/Bi/NPEM	Vd aumentado	23
Amicacina	19 pacientes críticos	IV/Bi/NONMEN	Clcr	24
Amicacina	207 pacientes hematológicos	IV/Mono/NONMEN	Peso, Clcr, hipoalbuminemia y leucemia mielobástica aguda	19
Amicacina	158 pacientes críticos	IV/Mono/NONMEM	Peso, Clcr y diagnóstico (trauma, sepsis)	25
Aminoglucósidos*	51 pacientes fibrosis quística	IV/Mono/NONMEN	Superficie corporal y admisión en UCI	26
Anfotericina	75 pacientes con TMO**	IV/Bi	Dosis	27
Ceftazidima	17 pacientes fibrosis quística	IV/Bi/NPEM	Clcr	28
Ceftizoxima	72 pacientes adultos	IC/Mono/NONMEM	Peso, edad, Crs, insuficiencia cardíaca y ventilación mecánica	29
Ciprofloxacino	11 pacientes con insuficiencia hepática	O/Mono/NPEM	Clcr	30
Estavudina	81 pacientes con sida	O/Bi	Peso, estado de la enfermedad y D≥ 200 mg	31
Gentamicina	210 pacientes oncológicos	IV/Bi/NONMEM	Clcr, superficie corporal y albúmina	32
Gentamicina	198 pacientes oncológicos	IV/Mono/NPEM	Vd aumentado y Cl disminuido	33
Gentamicina	51 pacientes diferentes patologías	IV/Mono/NONMEM	Función renal, tipo de tratamiento y diagnóstico (cáncer)	34
Fluconazol	113 pacientes con sida	IV y O/Mono/NONMEM y P.PHARM	Severidad de la enfermedad y Clcr	35
Isepamicina	196 pacientes críticos	IV/Bi/NONMEM	Edad, peso y Crs	36
Levofloxacino	272 pacientes	IV/Bi/NPEM	Clcr, edad y raza	37
Levofloxacino	522 pacientes y voluntarios	O/Mono/NONMEM	Clcr, edad y peso	38
Rifabutina	40 pacientes con sida	O/Bi/NONMEM	Tabaco y coadministración de azitromicina	39
Saquinavir	27 voluntarios	O/Bi	Cinética tiempo-dependiente	40
Teicoplanina	16 pacientes neutropénicos	IV/Bi/P.PHARM	Clcr, edad y recuento linfocitario	15
Teicoplanina	197 pacientes con endocarditis	IV/Bi/NONMEM	Peso, Crs y otros fármacos anti G(+)	20
Tobramicina	82 pacientes fibrosis quística	IV/Mono/NPEM	Peso y Clcr	41
Trimetoprim	35 pacientes con sida	IV/Bi/NPEM	Peso y Clcr	42
Vancomicina	190 pacientes japoneses	IV/Bi/NONMEM	Clcr	14

*Aminoglucósidos: gentamicina y tobramicina; **TMO: trasplante de médula ósea; IV: intravenosa; O: oral; IC: infusión continua; Bi: bicompartimental; Mono: monocompartimental; Crs: creatinina sérica; Clcr: aclaramiento de creatinina; Vd: volumen de distribución; Cl: aclaramiento; D: dosis; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NONMEM: Nonlinear mixed effects model; NPEM: Non parametric expectation maximization; P. PHARM: Population pharmacokinetic dynamic data modeling program.

TABLA 2. Análisis cinético poblacional de antimicrobianos en poblaciones pediátricas

Antimicrobiano	Población	Vía/modelo/programa	Covariables o resultados	Referencia
Amicacina	19 neonatos	IM/Mono/MULTI2	Peso	43
Amicacina	53 neonatos	IV/Mono/NONMEM	Peso al nacer y sexo	44
Amoxicilina	40 neonatos prematuros	IV/Mono	Peso y gentamicina asociada	45
Ceftizoxima	50 neonatos prematuros	IV/Mono/NONMEM	Peso	46
Gentamicina	97 neonatos	IM/Mono/MULTI2	Peso y EG	47
Gentamicina	150 neonatos	IV/Mono/NONMEM	Peso	48
Gentamicina	469 neonatos	IV/Mono/NONMEM	Peso y EG	49
Gentamicina	163 neonatos	IV/Mono/NPEM	Peso	50
Gentamicina	17 neonatos con oxigenación extracorpórea	IV/Mono/NPEM	Oxigenación	51
Gentamicina	34 neonatos prematuros con dosificación única	IV/Mono/NPEM	EP	52
Meropenem	65 niños (2m-12años)	IV/Bi/NONMEM	Clcr y edad	17
Netilmicina	72 neonatos	IV y IM/Bi/NONMEM	Peso, EG y EP	16
Tobramicina	470 neonatos	IV/Mono/NONMEM	EG	53
Vancomicina	222 neonatos	IV/Bi/NONMEM	Peso y dopamina asociada	18
Vancomicina	59 neonatos	IV/Mono/NONMEM	Peso y creatinina sérica	54
Vancomicina	49 niños japoneses	IV/Mono/NONMEM	Edad y peso	55
Zidovudina	83 neonatos	O/Bi/NONMEM	Prematuridad y EP	56

IV: intravenosa; O: oral; IM: intramuscular; Bi: bicompartimental; Mono: monocompartmental; Clcr: aclaramiento de creatinina; EG: edad gestacional; EP: edad postnatal; NONMEM: Nonlinear mixed effects model; NPEM: Non parametric expectation maximization.

unas recomendaciones de dosificación "a priori" para poblaciones específicas de pacientes²¹.

Además, la evaluación sistemática de poblaciones de pacientes permite identificar no sólo grupos de pacientes con características y requerimientos de dosificación diferentes sino también diferencias en la biodisponibilidad de una determinada forma farmacéutica o el comportamiento inadecuado de una técnica analítica empleada en la determinación de la concentración del antimicrobiano. Incluso mediante una evaluación sistemática es posible detectar relaciones entre una variable independiente y un determinado parámetro farmacocinético o farmacodinámico, inicialmente insospechadas, con lo que se pueden abrir nuevos cauces de investigación sobre la naturaleza del efecto en nuevos diseños experimentales.

Parámetros de efectos aleatorios interindividuales

La magnitud de la variabilidad de un parámetro farmacocinético en una población de pacientes constituye una información esencial para conocer la seguridad de un

tratamiento farmacológico. El índice terapéutico de un fármaco administrado crónicamente puede estimarse, de forma aproximada, dividiendo la amplitud del margen de concentraciones terapéuticas entre la magnitud de la variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático. Este índice permitirá identificar situaciones en las que sea preciso realizar una cuidadosa monitorización de las concentraciones para ajustar la dosis de forma individualizada. Este concepto queda ilustrado en la figura 4 en la que se consideran dos poblaciones con diferentes grados de variabilidad en el CL. La población A presenta una variabilidad moderada en el CL, de forma que la administración de pautas estándar, diseñadas para conseguir concentraciones dentro del margen terapéutico, supondrá que sólo un número mínimo de pacientes presenten concentraciones fuera del mismo. Sin embargo, en la población B, donde la variabilidad interindividual del CL es mucho mayor, a pesar de presentar el mismo valor medio del parámetro, se encontrarán un mayor número de concentraciones potencialmente tóxicas o ineficaces tras la

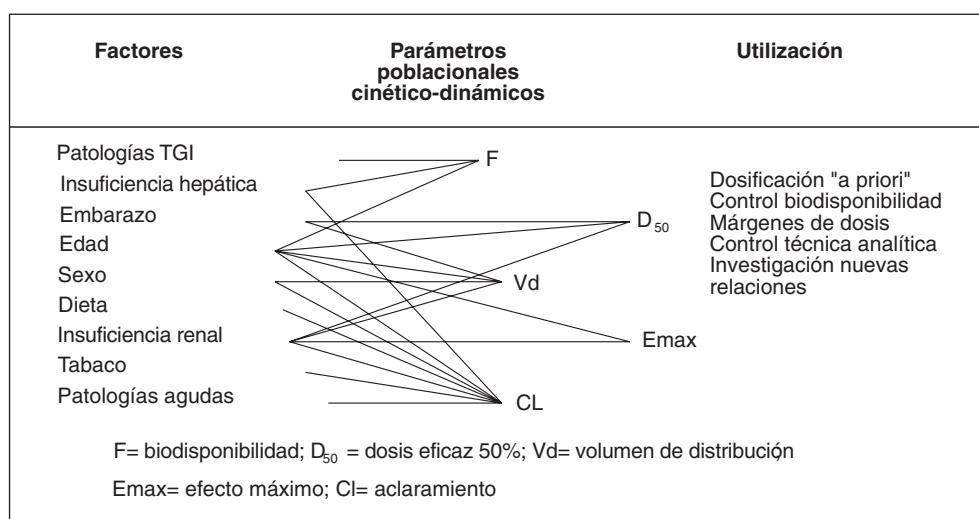


Figura 3. Relación entre factores clínicos y parámetros poblacionales farmacocinéticos/farmacodinámicos. F: biodisponibilidad; D₅₀: dosis eficaz 50%; Vd: volumen de distribución; Emax: efecto máximo. Tomada de la referencia²¹.

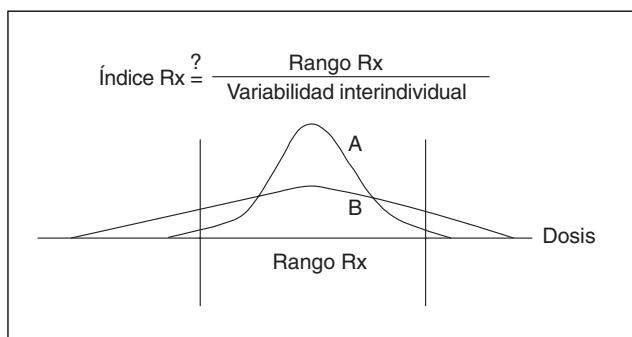


Figura 4. Variabilidad interindividual de un parámetro farmacocinético en dos poblaciones distintas. Tomada de la referencia²¹.

administración de dosis estandarizadas. El índice terapéutico definido anteriormente es mayor en la población A que en la B, lo que implica la necesidad de recurrir a la monitorización de las concentraciones séricas de los individuos de la población B, para poder establecer adecuadamente sus necesidades de dosificación⁵⁷.

Parámetros de efectos aleatorios intraindividuales

Las concentraciones de un antimicrobiano determinadas en un paciente pueden variar como consecuencia de errores en la técnica analítica, diferencias en la biodisponibilidad del fármaco en distintas formulaciones, cambios del comportamiento cinético individual con el tiempo, etc. La presencia de estos problemas se manifestará como fluctuaciones aleatorias de las concentraciones del fármaco que no pueden ser explicadas mediante el modelo de población propuesto. La magnitud de esta variabilidad residual se puede utilizar para establecer límites mínimos de modificaciones de dosificación para formulaciones farmacéuticas. Así, si la variabilidad día a día en las concentraciones de fármaco en un individuo que recibe una misma dosis es de un 10%, cuando el paciente precisa modificaciones de dosis, éstas deberán ser como mínimo de esta magnitud⁵⁷. Así mismo, la magnitud de la variabilidad residual puede condicionar la utilidad o la frecuencia de la monitorización de concentraciones de fármaco.

Aplicación de la farmacocinética de poblaciones

Los parámetros farmacocinéticos de población en la terapéutica antiinfecciosa tienen una aplicación importante en el campo de la dosificación de agentes antimicrobianos, tanto en el diseño inicial de regímenes de dosificación como en la optimización de la posología mediante técnicas de estimación bayesiana.

En general, los regímenes posológicos se instauran con el fin de obtener concentraciones del fármaco en el estado de equilibrio que sean eficaces y seguras. En consecuencia, cuando se establece un régimen inicial de dosificación interesa predecir las concentraciones que se pueden alcanzar, así como la probabilidad de que éstas se encuentren situadas fuera del margen terapéutico. Habi-

tualmente se utilizan los parámetros de efectos fijos para establecer una pauta de dosificación inicial. No obstante, de esta forma se predice únicamente la curva media de concentraciones, la cual puede diferir significativamente de la observada en un determinado paciente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efectos aleatorios permite estimar en qué medida puede desviarse del valor medio la concentración sérica que realmente se va a alcanzar en cada paciente concreto, incrementándose así la capacidad de predicción.

La monitorización de concentraciones de algunos antimicrobianos en diferentes fluidos biológicos constituye en la actualidad una práctica habitual para establecer, de forma individualizada, las pautas de dosificación adecuadas a las necesidades del paciente. En los últimos años se han desarrollado diversos tipos de aproximaciones o estrategias con el fin de conseguir una posología óptima adaptada a dichas necesidades. De todas ellas las técnicas bayesianas han demostrado presentar la mejor capacidad predictiva. Este tipo de ajuste, propuesto inicialmente por Sheiner et al (1972) constituye una aplicación del teorema de Bayes en la estimación de los parámetros farmacocinéticos de forma individualizada⁵⁸. En esencia, este método, como refleja la figura 5, combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los datos de concentración observados en el paciente para obtener las estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales⁵⁹. Este proceso puede repetirse a medida que se dispone de más información hasta que las concentraciones séricas observadas y la respuesta clínica se consideren aceptables. La correcta implementación de estas técnicas bayesianas requiere disponer de estimadas exactas y precisas de los tres tipos de parámetros de población que caracterizan el comportamiento del fármaco. Es importante considerar que las estimadas de estos parámetros deberían ser obtenidas a partir de datos procedentes de poblaciones específicas de pacientes de características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas.

En consecuencia, la farmacocinética de poblaciones proporciona un instrumento esencial y con enormes perspectivas de futuro en la obtención de parámetros farmacocinéticos utilizados para el desarrollo de las técnicas bayesianas, ya que, a través de los modelos de regresión, será posible considerar todas aquellas covariables que hayan demostrado influir significativamente en la cinética de disposición del fármaco. Con ello se consigue un descenso en la variabilidad de las concentraciones predichas y por tanto, en teoría, permitirá mejorar significativamente las prestaciones de los métodos bayesianos, cuya utilidad clínica ha sido ya demostrada para varios antimicrobianos.

Existen otras áreas en las que el conocimiento de parámetros farmacocinéticos poblacionales es importante: en estudios pre-clínicos^{2,60,61}, alométricos^{62,63}, ensayos clínicos con distintos tipos de pacientes^{64,65}, en estudios de evaluación de biodisponibilidad^{66,68} y de interacciones^{69,71}. Otra aplicación importante es en el campo del registro de medicamentos donde se empieza a exigir el conocimiento del comportamiento cinético del mismo en la población sobre la que va a ser administrado, por lo que las agencias reguladoras de medicamentos empiezan a estar interesadas en esta metodología. Así, por ejemplo, los ensayos de biodis-

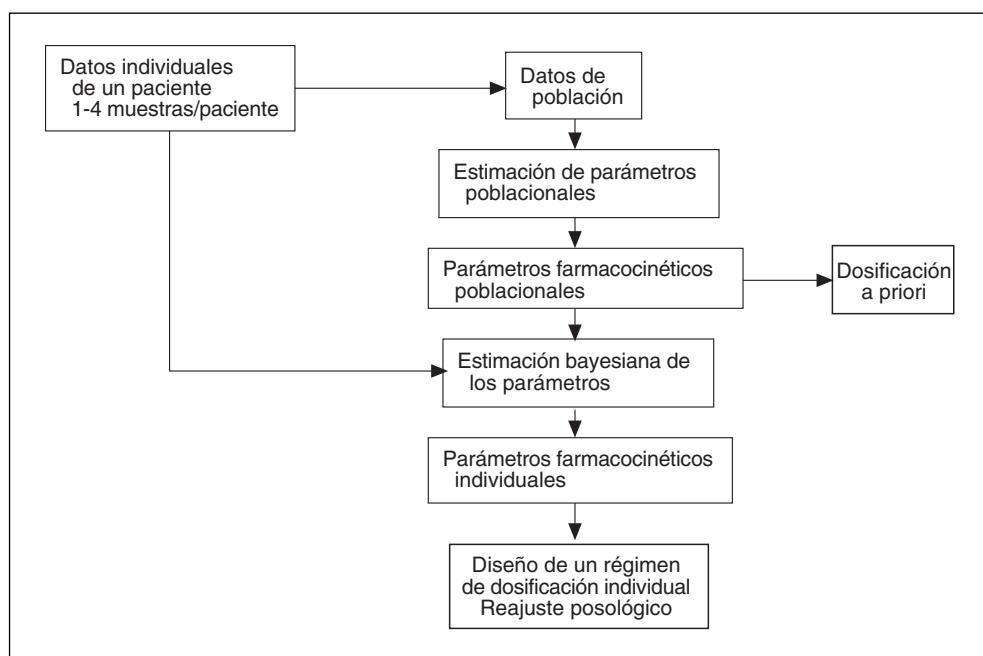


Figura 5. Relación entre estimación bayesiana y farmacocinética de poblaciones. Tomada de la referencia²³.

ponibilidad y bioequivalencia, previos a la comercialización de un producto, exigen la caracterización, no sólo de valores medios sino de su variabilidad, los cuales deben mantenerse dentro de unos límites específicos⁶.

Además, la farmacocinética de poblaciones, y más específicamente el programa NONMEN, ha sido utilizado en la construcción de modelos de población farmacocinético-farmacodinámicos, que caracterizan la relación entre las concentraciones de fármacos ajustadas a un determinado modelo farmacocinético y el efecto farmacológico observado. En este caso, establecer modelos de población, no sólo conlleva encontrar covariables que influyen de forma significativa en los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos, sino también establecer el grado de relación existente entre ambos⁷²⁻⁷⁵.

La industria farmacéutica innovadora y las agencias reguladoras como la *Federal and Drug Association* (FDA) llevan tiempo interesadas en la aplicación de la farmacocinética-farmacodinamia de poblaciones en la eficacia y seguridad de nuevos fármacos. Diversos documentos de la FDA hacen referencia a este tema como “General Consideration for the Clinical Evaluation of Drugs” (FDA 77-3040) y “General Consideration for Pediatric Pharmacokinetic Studies” y en la International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines, se incluyen las guías “Dose Response Information to support Drug Registration” (ICH-E4) y “Studies in support of special population: Geriatrics” (ICH-E7)⁷⁶.

Bibliografía

- Burton ME, Vosko MR, Brate DC. Comparison of drug dosing methods. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 1-37.
- Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 669-670.
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445-479.
- Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 1984; 15: 153-171.
- Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 387-401.
- Grasela TH, Antal EJ, Townsend RJ, Smith RB. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I. Comparison of methodologies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 605-612.
- Aarons L, Vozeh S, Werk M, Weiss, Follath F. Population pharmacokinetics of tobramycin. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 305-314.
- Beal SL, Sheiner LB. NONMEN user's guides. NONMEN project group. San Francisco: University of California, 1989.
- Grasela TH. Population pharmacokinetics: application to clinical trials. En: Smith RB, Kroboth PD, Juhl RP, eds. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Research design and analysis*. Cincinnati: Harvey Witney Books 1986; 85-103.
- Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 255-264.
- Bennett JE, Wakefield JC. A comparison of a bayesian population method with two methods as implemented in commercially available software. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 403-432.
- Gomeni R, Pineau G, Mentre F. Population kinetics and conditional assessment of the optimal dosage regimen using P.Pharm software package. *Anticancer Res* 1994; 14: 2.321-2.326.
- Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Appl Math Computation* 1991; 45: 143-157.
- Yasubara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139-148.
- Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Cassaus P, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; 40: 1.242-1.247.
- Fathinger K, Vozeh S, Ha R, Vlcek J, Wenk M, Follath F. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 55-56.
- Parker EM, Hutchison M, Blumer H. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl: 63-71.
- Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 169-175.
- Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Domínguez-Gil A, Lanza JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 235-242.
- Yu DK, Nordborck E, Hutchison, Lewis EW, Sullivan W, Bhargava VO, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in patients with endocarditis. *J Pharmacokinet Biopharm* 1995; 23: 25-39.

21. Tod M, Lortholary O, Sentyre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillemin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42: 849-856.
22. Lugo G, Castañeda-Hernández G. Amikacin bayesian forecasting in critically ill patients with sepsis and cirrhosis. *Ther Drug Monitor* 1997; 19: 271-276.
23. Debord J, Charmes JP, Marquet P, Merle L, Lachatre G. Population pharmacokinetics of amikacin in geriatric patients studied with the NPEM-2 algorithm. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 24-27.
24. Joubert P, Bressolle F, Gouby A, Doucet PY, Saissi G, Gomeini R. A population approach to the forecasting of amikacin plasma and urinary levels using a prescribe dosage regimen. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1999; 24: 39-46.
25. Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo V, Méndez E, Domínguez-Gil A, Lanao JM. Influence of clinical diagnosis in the population pharmacokinetics of amikacin in intensive care unit patients. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 435-444.
26. Campbell D, Thomson AH, Stack B. Population pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monitor* 1999; 21: 281-288.
27. Amantea MA, Bowden RA, Forrest A, Working PK, Newman MS, Mamlok RD. The population pharmacokinetics of amphotericin B colloidal dispersion in patients receiving bone marrow transplants. *Cancer Chemotherapy* 1999; 45: 48-53.
28. Vinks AA, Mouton JW, Touw DJ, Heijerman HG, Danhof M, Bakker W. Population pharmacokinetics of ceftazidime in cystic fibrosis patients analyzed by using a nonparametric algorithm and optimal sampling strategy. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; 40: 1.091-1.097.
29. Faccia B, Frame B, Triesenberg S. Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in critically ill adult patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42: 1.738-1.787.
30. Terzivanov D, Atanasova I, Dimitrova V. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with liver impairments analyzed by NPEM2 algorithm - a retrospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 376-382.
31. Horton CM, Dudley MN, Kaul S, Mayer KH, Squires K, Dunkle L, et al. Population pharmacokinetics of stavudine (D4T) in patients with AIDS or advanced aids-related complex. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 2.309-2.315.
32. Rosario MC, Thomson AH, Jodrell DE, Sharp CA, Elliot HL. Population pharmacokinetics of gentamicin in patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 229-236.
33. Ortega A, Aldaz A, Giraldez J, Brugarolas A. Population pharmacokinetic parameters of gentamicin in patients with solid tumors: estimation by one-and two-stage methods. *Ther Drug Monitor* 1998; 20: 184-190.
34. Romano S, González P, Tejada P, Anton J, Aguado JM, Lanao JM. Influence of diagnostic and treatment factors in the population pharmacokinetics of gentamicin. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 141-148.
35. McLachlan AJ, Tett SE. Pharmacokinetics of fluconazole in people with HIV infection: a population analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 291-298.
36. Tod M, Minozzo C, Beaucaire G, Ponsonnet D, Cougnard J, Petitjean O, et al. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 99-108.
37. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dormseif B, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42: 1.098-1.104.
38. Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, Okumura K, Hori R. Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 315-320.
39. Gatti G, Papa P, Torre D, Andreoni M, Poggio A, Basetti M, et al. Population pharmacokinetics of rifabutin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42: 2.017-2.033.
40. Lunn DJ, Aarons L. The pharmacokinetics of saquinavir: a Markow Chain Monte Carlo population analysis. *J Pharmacokin Biopharm* 1998; 26: 47-74.
41. Touw DJ, Vinks AA, Neef C. Pharmacokinetic modelling of intravenous tobramycin in adolescent and adult patients with cystic fibrosis using a nonparametric expectation maximization (NPEM) algorithm. *Pharm World Sci* 1997; 19: 142-151.
42. Jelliffe RW, Gomis P, Thani B, Ruskin J, Sattler FR. A population pharmacokinetic model of trimethoprim in patients with pneumocystis pneumonia, made with parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monitor* 1997, 19: 450-459.
43. Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, Jiménez NV, Domínguez-Gil A. A comparative study of the population pharmacokinetics of gentamicin and amikacin in newborn patients. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 411-413.
44. Botha JH, du-Preez JM, Miller R, Adhikari M. Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 337-341.
45. Charles BG, Preechagoon Y, Lee TC, Steer PA, Flenady VJ, Debuse N. Population pharmacokinetics of intravenous amoxicillin in very low birth weight infants. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1.288-1.292.
46. Karna P, Lee C, Kumar A. Population pharmacokinetics of ceftizoxime in premature newborns. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 135-143.
47. Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, Jiménez NV, Domínguez-Gil A. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monitor* 1992; 14: 177-183.
48. Jensen PD, Edgren BE, Brundage RC. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear, mixed effect model. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 178-182.
49. Weber W, Kewitz G, Rost KL, Looby M, Nitz M, Harnisch L. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44 Suppl 1: 23-25.
50. Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, McCleery RA, Hokanson JA, Snodgrass WR. Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-31.
51. Dodge WF, Jelliffe RW, Zwischenberger JB, Bellanger RA, Hokanson JA, Snodgrass WR. Population pharmacokinetic models: effect of explicit versus assumed constant serum assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 552-559.
52. Vervelde ML, Rademaker CMA, Krediet TG, Fleer A, Van-Asten P, Van-Dij KA. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monitor* 1999; 21: 514-519.
53. De Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, Van der Anker JN. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 392-399.
54. Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*. 1999; Supl 1: F221-F227.
55. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monitor* 1998; 20: 612-618.
56. Mirochnick M, Capparelli E, Connor J. Pharmacokinetics of Zidovudine in infants: a population analysis across studies. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 16-24.
57. Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modelling: concepts, definitions, and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19: 11s-24s.
58. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer aided drug dosage. *Comp Biomed Res* 1972; 5: 441-459.
59. Thomson AH, Withing B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 447-467.
60. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1.349-1.359.
61. Hashimoto Y, Mori S, Hama N, Nakao K, Imura H, Yamaguchi M, et al. Nonlinear mixed effect modelling of the pharmacodynamics of natriuretic peptides in rats. *J Pharmacokin Biopharm* 1993; 25: 281-297.
62. Crosson V, Fuseau E, Efthymiopolus C, Bye A. Mixed effect modelling of sumatriptan pharmacokinetics during drug development I: interspecies allometric scaling. *J Pharmacokin Biopharm* 1997; 25: 149-167.
63. Schaeffer HG, Ahr G, Kuhlmann J. Pharmacokinetic development of quinolone antibiotics *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 266-276.
64. Olson SC. A population pharmacokinetic profile of imazodan in congestive heart failure patients. *J Pharmacokin Biopharm* 1991; 19: 47s-57s.
65. Fiedler-Kelly JB, Grasela TH, Fleishaker JC, Lewis CP, Sheridan AQ. Population pharmacokinetic of adinazolam from phase III clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 158.
66. Lindsay JP, Grasela TH, Antal EJ, Miller RL. Evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials: application to postmarketing surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 521-528.
67. Gatti G, Brater C, Murray M, Sambol N. Analysis of bioequivalence of three generic furosemide products to brand name product using population approach. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 195.
68. Graves DA, Chang I. Application of NONMEM to routine bioavailability data. *J Pharmacokin Biopharm* 1990; 18: 145-160.
69. Kanewa N, Aoyagi N, Ogata M, Ishii M. Application of the NONMEM method to evaluation of the bioavailability of drugs products. *J Pharm Sci* 1990; 79: 1.116-1.120.

70. Antal EJ, Grasela TH, Eresfesky L, Wells BC, Evans RL, Smith RB. A multi-center study to evaluate the pharmacokinetic and clinical interactions between alprazolam and imipramine. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19: 95s-101s.
71. Willians PJ, Lane J, Murray W, Mergener MA, Kamigaki M. Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 66-74.
72. Gentry WB, Henthorn TK, Shanks CA, Howard KA, Gupta DK, Avram MJ. Effect of infusion rate on thiopental dose-response relationships. Assessment of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 1994; 81: 316-324.
73. Granneman R, Hsu A. Valproate population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with migraine headache. *Pharm Res* 1994; Supl 11: 433.
74. Hussein Z, Samara E, Locke CS, Orchard MA, Ringham GL, Granneman GR. Characterization of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new oral thromboxane A2-receptor antagonist AA-2414 in normal subjects: population analysis. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 441-450.
75. Shi J, Benowitz NL, Derano CP, Sheiner LB. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 161.
76. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang S, Higgins K, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 41-58.