

ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2022718391>

## APORTACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA AL TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL: APLICACIÓN A ALGUNOS CASOS CLÍNICOS

### *Contribution of Pharmacokinetics to Treatment with Phenobarbital: Application to Clinical Cases*

Marina VIVAR PÉREZ; M.ª José GARCÍA SÁNCHEZ\*; M.ª Dolores SANTOS BUELGA\*\*

Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Área Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno. 37007 Salamanca. España

Correo-e: [mjgarcia@usal.es](mailto:mjgarcia@usal.es)\*

Correo-e: [sbuelga@usal.es](mailto:sbuelga@usal.es)\*\*

Grupos colaboradores: Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

**RESUMEN:** El objetivo del estudio es evaluar la capacidad predictiva de un modelo farmacocinético poblacional de fenobarbital, desarrollado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca e implementando en un software de farmacocinética clínica en vías de desarrollo (WinPKs). La utilización de este software permite realizar una estimación de los parámetros farmacocinéticos de pacientes monitorizados diagnosticados de epilepsia. Para ello, se utilizan algoritmos bayesianos que requieren tanto información a priori sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzadas en cada paciente como datos del modelo poblacional implementado en el software. El estudio se realizó en 30 pacientes ambulatorios, de entre los 19 y 87 años, incorporados al programa de monitorización terapéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Se disponía de un total de 79 concentraciones plasmáticas de fenobarbital obtenidas al final del intervalo posológico y en situación de equilibrio. Para evaluar la capacidad

predictiva del modelo poblacional, se calcularon los errores de predicción entre las concentraciones predichas y las concentraciones observadas, estimándose un error medio inferior al 2 %. Aunque los resultados de este estudio avalan la conveniencia del modelo poblacional de fenobarbital, se precisaría un mayor tamaño de muestra para poder concluir su utilidad en la optimización de los regímenes de dosificación del fármaco.

*Palabras clave:* fenobarbital; farmacocinética clínica; monitorización; estimación bayesiana.

**ABSTRACT:** The aim of the study is to evaluate the predictive capacity of a pharmacokinetic population model of phenobarbital developed in the Faculty of Pharmacy in the University of Salamanca and implemented in a Clinical Pharmacokinetics software under development (WinPKs). This software enables the estimation of pharmacokinetic parameters in monitored patients diagnosed with epilepsy. For this purpose, Bayesian algorithms are applied requiring both a priori information on the plasma concentration of the drug in each patient and data from the population model implemented by the software. The study was conducted in 30 outpatients aged 19-87 years, who belonged to the therapeutic monitoring programme of the Pharmacy Department in Hospital Clínico Universitario de Salamanca. A total of 79 phenobarbital plasma concentrations obtained at the end of the dosing interval and at equilibrium were available. To assess the predictive capacity of the population model, prediction errors between predicted and observed concentrations were calculated, with a mean error of less than 2 %. Even though the results of the study confirm the suitability of the phenobarbital population model, a larger sample size would be required to conclude its usefulness in optimising drug dosing regimens.

*Keywords:* phenobarbital; clinical pharmacokinetics; monitoring; Bayesian estimation.

## 1. INTRODUCCIÓN

El fenobarbital (FB) fue el primer fármaco antiepiléptico eficaz indicado en el tratamiento y profilaxis de epilepsias parciales y generalizadas (CIMA AEMPS, ficha técnica Gardenal y Luminal, 2021) hace más de 100 años (Teixeira-da-Silva *et al.*, 2020).

La elevada variabilidad inter- e intraindividual observada en su farmacocinética (Domenech *et al.*, 2013), su estrecho margen terapéutico (15-30 mg/L), su uso en

tratamientos profilácticos y la buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la respuesta clínica justifican la monitorización (TDM) de este fármaco a principios de los años 60 (André *et al.*, 2015). Con la información generada con esta estrategia (Escobar, 2016), se han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales (PopPK) que permiten conocer la influencia de variables demográficas, antropométricas y fisiopatológicas en el comportamiento farmacocinético del antiepiléptico (Neels *et al.*, 2004). Estos modelos pueden ayudar al clínico en la optimización posológica mediante la individualización de las dosis (García y Martín, 2015).

## 2. OBJETIVO

El objetivo de este estudio es la estimación, mediante algoritmos bayesianos, de los parámetros PK de un grupo de pacientes en tratamiento con FB monitorizados en el Hospital Universitario de Salamanca. A partir de ellos, se procederá al cálculo de las concentraciones que previsiblemente se alcanzarán, lo que permitirá hacer una evaluación de la capacidad predictiva del modelo PopPK implementado en un software en vías de desarrollo.

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1. Recogida de datos y selección de pacientes

El estudio se llevó a cabo en un grupo de 30 pacientes adultos [19-87 años] diagnosticados de epilepsia, tratados por vía oral con FB una vez al día, e incluidos en un programa de monitorización llevado a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca. Todas las muestras de concentraciones plasmáticas de FB se determinaron al final del intervalo de dosificación y una vez alcanzado el estado de equilibrio ( $C_{\text{mín}}^{\text{ss}}$ ) (Teixeira-da-Silva *et al.*, 2020). Se incluyeron pacientes en tratamiento con fenobarbital durante, al menos, dos meses y con mínimo dos datos de concentración plasmática conocidos y se excluyeron aquellos tratados conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos diferentes a fenitoína y ácido valproico y los no cumplidores. En caso de ser necesario, la dosis se ajustó de acuerdo con el margen terapéutico y la respuesta clínica del paciente.

### 3.2. Análisis farmacocinético y estadístico

#### 3.2.1. Modelo farmacocinético

Los datos de concentración plasmática de FB recogidos se ajustaron adecuadamente a un modelo cinético monocompartimental abierto, con absorción y

eliminación de primer orden, que estima el aclaramiento de fenobarbital ( $CL/F_{FB}$ ) según la ecuación (Varona *et al.*, 2001):

$$CL/F [L/h] = (0,236 + (0,115 \times (BSA - 1,7))) \times (0,822^{PHT}) \times (0,711^{VPA}) \quad \text{Ecuación 1}$$

El modelo PopPK asume que la variabilidad observada en el aclaramiento se debe a la variabilidad interindividual (23,9 %) y al error residual (12,8 %), incluyendo este último la variabilidad intraindividual. La naturaleza de los datos observados no permite la correcta estimación de la constante de velocidad de absorción ( $K_a$ ) ni del volumen aparente de distribución ( $V_d$ ), por lo que se fijaron en valores de  $3,0 \text{ h}^{-1}$  y  $0,61 \text{ L/kg}$ , respectivamente (Varona *et al.*, 2001).

### 3.2.2. Software

Para implementar el modelo PopPK y estimar los parámetros PK, se recurrió a un software de PK clínica en desarrollo (WinPKS) patrocinado por la compañía farmacéutica Abbott Diagnostica.

Las herramientas informáticas empleadas en la elaboración del trabajo han sido *Microsoft Excel* para realizar las tablas y gráficas y *Microsoft Word* como procesador de texto, ambas pertenecientes al paquete ofimático *Microsoft Office*.

### 3.2.3. Capacidad predictiva

La evaluación de la capacidad predictiva se realizó a partir de los errores de predicción (ecuaciones 2, 3, 4) que comparan los valores observados con los predichos: a priori, si utilizan únicamente el modelo PopPK implementado y predichos bayes si aplican además algoritmos bayesianos que incluyen también la información individual de cada paciente.

$$\text{Error absoluto} = C_{\text{observada}} - C_{\text{predicha}} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\text{RCECM} = \sqrt{(C_{\text{observada}} - C_{\text{predicha}})^2} \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\text{Error relativo} = \frac{|C_{\text{observada}} - C_{\text{predicha}}|}{C_{\text{observada}}} \quad \text{Ecuación 4}$$

\*RCECM: raíz cuadrada del error cuadrático medio.

#### 4. RESULTADOS

La elevada variabilidad interindividual en las concentraciones de FB observadas tras la administración de una misma dosis justifica la necesidad de su monitorización. La estimación de los parámetros PK aplicando algoritmos bayesianos se muestra en la Tabla 1, así como su variabilidad interindividual expresada como desviación estándar (SD) y como coeficiente de variación (CV %).

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de los pacientes estimados utilizando algoritmos bayesianos

Parámetros	Media	SD	CV (%)
CL/F (L/h)	0,25	0,05	20,95
Vd (L)	42,11	11,94	28,34
Ke (1/h)	6,00 x 10 <sup>-3</sup>	0,00	30,89
t1/2 (h)	121,86	35,82	29,39
Vd (L/kg)	0,63	0,15	24,32

CL/F = aclaramiento plasmático aparente; Vd = volumen aparente de distribución; Ke = constante de eliminación; t1/2 = semivida de eliminación.

Una vez conocidos los parámetros PK de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, es posible predecir las concentraciones plasmáticas de FB que alcanzarán en el estado de equilibrio tras la administración de una determinada dosis. Los valores de concentraciones plasmáticas se estimaron de dos métodos: aplicando algoritmos bayesianos (concentraciones predichas bayes) y a partir del modelo PopPk (concentraciones predichas a priori), que, a diferencia de las predichas bayes, no incorporan información sobre las concentraciones de FB en el paciente.

En la Tabla 2 se recogen los valores medios de los errores de predicción de las concentraciones predichas a priori y bayesianas, y las posteriormente observadas, calculados con el fin de evaluar la capacidad predictiva del modelo utilizado. En estos datos solo se incluyen los errores de predicción de aquellos pacientes en los que fue necesario realizar un cambio de dosis, situación que se plantea cuando las concentraciones están fuera del margen terapéutico de FB (15-30 mg/L) y la respuesta clínica no es satisfactoria.

TABLA 2. Concentraciones observadas y predichas a priori con los parámetros poblacionales y con métodos bayesianos con sus correspondientes errores de predicción cuando fue necesario un cambio de dosis

ID	Concentraciones observadas (mg/L)	Concentraciones predichas (mg/L)		Error absoluto (mg/L)		Error relativo (%)	
		A priori	Bayes	A priori	Bayes	A priori	Bayes
Media	23,88	23,41	23,88	0,48	0,00	19,08	7,71
SD	7,88	6,57	7,08	5,71	2,00	14,52	3,84

## 5. DISCUSIÓN

La adecuada capacidad del software para estimar los parámetros farmacocinéticos de FB a partir del modelo PopPK implementado y utilizando algoritmos bayesianos, que combinan la información PK poblacional con los datos de concentraciones plasmáticas del fármaco en cada paciente individual, avala su utilidad en la monitorización de FB. La alta variabilidad interindividual observada en la farmacocinética de este fármaco condujo, en algunas ocasiones, al fracaso en el tratamiento de la epilepsia. Esta diferencia de comportamiento de unos individuos a otros se pone de manifiesto en el rango de valores de los parámetros PK estimados, que presentaron una variabilidad próxima al 30 % (Tabla 1).

Una vez estimados individualmente dichos parámetros, es posible predecir la evolución de las concentraciones plasmáticas de FB en pacientes independientemente de su edad, peso, altura o comedicación. Según la respuesta clínica, evaluada por la eficacia del fármaco y los efectos secundarios, puede ser conveniente realizar un ajuste de dosis para conseguir concentraciones dentro del margen terapéutico (15-30 mg/L). Para evaluar la capacidad de predicción del modelo implementado en el software se determinaron distintos tipos de error de predicción que comparan los valores observados con los predichos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la significativa mejoría de la estimación bayesiana, con respecto al método a priori, que no incluye información de los niveles plasmáticos del fármaco en el paciente.

La Tabla 3 recoge los errores medios calculados con los datos de todos los pacientes y en los que requirieron cambios de dosis. Estos resultados demuestran la utilidad del modelo PopPK para predecir las dosis de FB cuando se inicia un tratamiento con este fármaco. El valor positivo de la media del error absoluto, calculado mediante la diferencia entre las concentraciones observadas y las predichas, indica una ligera sobrepredicción de las concentraciones plasmáticas de FB que se da no solo en los casos en los que fue necesario un cambio de dosis (0,48 mg/L), sino también cuando se incluyen todos los datos recogidos (0,36

mg/L). Considerando que la amplitud del margen terapéutico de FB establecido es 15 mg/L, los RCECM de 3,94 mg/L y 4,51 mg/L del método a priori son relativamente bajos y se reducen, aún más, cuando la predicción se realiza con el método bayesiano (1,66 mg/L y 1,77 mg/L). A su vez, los errores relativos, tanto los calculados en todos los pacientes como en los que requirieron cambio de dosis, presentan valores próximos al 20 % en el método a priori y mejoran considerablemente cuando se aplican métodos bayesianos (8 %).

TABLA 3. Valores medios y desviación estándar de los errores de predicción que comparan concentraciones observadas y concentraciones predichas con los datos de todos los pacientes y de solo aquellos que necesitaron ajuste de dosis

Datos de todos los pacientes	Media	SD
<b>Error absoluto</b>		
Método a priori	0,36	5,10
Método bayesiano	0,23	2,21
<b>RCECM</b>		
Método a priori	3,94	3,22
Método bayesiano	1,66	1,47
<b>Error relativo</b>		
Método a priori	0,20	0,15
Método bayesiano	0,08	0,06
Datos de pacientes que necesitaron un ajuste de dosis	Media	SD
<b>Error absoluto</b>		
Método a priori	0,48	5,71
Método bayesiano	0,00	2,00
<b>RCECM</b>		
Método a priori	4,51	3,60
Método bayesiano	1,77	0,94
<b>Error relativo</b>		
Método a priori	0,19	0,15
Método bayesiano	0,08	0,04

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir que el modelo PopPK de FB recientemente publicado resulta adecuado para predecir a priori los parámetros PK de distintos pacientes, lo cual es útil para establecer dosis iniciales de tratamientos. Aunque se observan diferencias entre los valores de las concentraciones predichas y observadas del orden del 20 %, los resultados son adecuados considerando la variabilidad observada en la PK de este fármaco (véase Tabla 3).

En las dos situaciones consideradas (pacientes con y sin ajuste de dosis) se observa que la inclusión de información adicional de concentraciones plasmáticas de fármaco en el paciente permite realizar una mejor estimación bayesiana de los parámetros PK, en comparación con el método a priori, tanto en la exactitud (0,23 vs 0,36 y 0,0 vs 0,48 mg/L), como en la precisión (2,21 vs 5,10 y 2,00 vs 5,71mg/L).

Aunque el presente estudio demuestra la utilidad (Teixeira-da-Silva *et al.*, 2020) del modelo PopPK en combinación con métodos bayesianos para su aplicación en la optimización posológica de FB durante el seguimiento clínico del paciente, se precisaría un mayor tamaño de muestra para confirmar estos resultados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de medicamentos. CIMA AEMPS [Internet]. Ficha técnica Gardenal [revisado jun. 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49002/49002\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49002/49002_ft.pdf).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de medicamentos. CIMA AEMPS [Internet]. Ficha técnica Luminal [revisado jun. 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/3905/3905\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/3905/3905_ft.pdf).
- André P *et al.* Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in 21st century. *Epileptologie*. 2015; 32:78-84.
- Domenech J, Martínez Lanao J *et al.* Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen II: Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos. Farmacocinética no lineal y clínica. Madrid: Síntesis; 2013. p. 243-363.
- Escobar L. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev Med Clin Codes*. 2016; 27(5):605-614.
- García Sánchez MJ, Martín Suárez A. Metodología de la monitorización. En: Domínguez-Gil Hurlé A, coordinador. Monitorización de fármacos en la práctica clínica. Universidad de Salamanca (Facultad de Farmacia); 2015. p. 37-59.
- Neels HM, Sierens AC *et al.* Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42(11):1228-1255.
- Teixeira-da-Silva P, Santos-Buelga D *et al.* Population Pharmacokinetics of phenobarbital in Caucasian patients with epilepsy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 153:928-987.



MARINA VIVAR PÉREZ; M.<sup>a</sup> JOSÉ GARCÍA SÁNCHEZ; M.<sup>a</sup> DOLORES SANTOS BUELGA  
APORTACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA AL TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL:  
APLICACIÓN A ALGUNOS CASOS CLÍNICOS

Varona J, Escribano E *et al.* Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio. Rev Diagn Biol [revista en Internet]. 2001 [acceso 20 de mayo de 2021]; 150(1). Disponible en [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_artt\\_ext&pid=S0034-79732001000100002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_artt_ext&pid=S0034-79732001000100002).

