

TRABAJO FIN DE GRADO



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

MONITORIZACIÓN EN SANGRE DE LA ZIPRASIDONA

Autor: María Teresa Sánchez-Blanco Gómez-Gil

Tutor: Prof. Dr. Pedro Andrés Carvajales

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

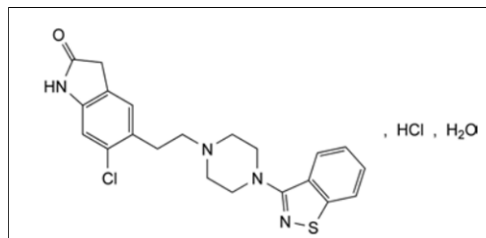
1- Resumen-Abstract	2
2- Introducción.	
2.1 Monitorización de fármacos y su importancia	3
2.1.1 Antecedentes	3
2.1.2 Farmacocinética	4
2.1.3 Elección de dosis	6
2.2 Farmacología de los antipsicóticos	6
3- Objetivos	10
4- Metodología	10
5- Resultados y Discusión	
5.1 Ziprasidona	11
5.1.1 Farmacodinamia y farmacocinética	11
5.1.2 Dosificación y toxicidad	12
5.1.3 Aplicación de la ziprasidona a la terapia antipsicótica	13
5.1.4 Aplicación de TDM en la ziprasidona	14
5.2. Métodos analíticos aplicados en TDM	15
5.2.1 Determinación de 10 fármacos antipsicóticos por LC-MS/MS	16
5.2.2 Nuevos dispositivos para la recogida de muestra	17
6- Conclusión	18
7- Bibliografía	19

ABREVIATURAS

TDM	Therapeutic drug monitoring (monitorización terapéutica)
SGAs	Second generation antipsychotics (antipsicóticos atípicos)
CYP 450	Citocromo P450
PK	Farmacocinética
PD	Farmacodinamia
EPS	Extrapyramidal side effects (efectos extrapiramidales)
$t_{1/2}$	Tiempo de semivida
HPLC	High-performance liquid chromatography
LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrofotómetro de masas

DBS	Dried blood spots
VAMS	Volumetric absorptive micro sampling
UPLC-MS/MS	Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Figura 1. Ziprasidona hidrocloreto monohidrato [C₂₁H₂₁ClN₄OS · HCl · H₂O]²⁸.



1. RESUMEN-ABSTRACT

La aparición de fármacos antipsicóticos atípicos ha supuesto un avance para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Algunos de estos tienen necesidad de ser monitorizados muy de cerca debido a numerosas razones como la aparición de efectos adversos o por falta de adherencia. Los métodos analíticos de monitorización han ido avanzando a lo largo de los años mejorando su sensibilidad y precisión. Además se han desarrollado nuevas técnicas para la obtención de muestras (DBS y VAMS) lo que sería ventajoso para este tipo de pacientes.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la ziprasidona (nuevo antipsicótico atípico) y los actuales métodos analíticos de monitorización terapéutica.

Palabras clave: “monitorización terapéutica”; “esquizofrenia”; “trastorno bipolar”; “ziprasidona”; “dried blood spotting”; “volumetric absorptive micro sampling”.

The development of second generation antipsychotics (SGAs) has played an important role in the treatment of psychological diseases. Some of these diseases are in need of therapeutic drug monitoring (TDM) due to possible side effects and non-adherence. TDM techniques have evolved throughout the years improving in terms of precision and accuracy. In addition, there has been an improvement in pre-sampling techniques such as DBS and VAMS, from which psychiatric patients have taken advantage.

Key words: “therapeutic drug monitoring”; “schizophrenia”; “bipolar disorder”; “ziprasidone”; “dried blood spotting”; “volumetric absorptive micro sampling”.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Monitorización de fármacos y su importancia

2.1.1. Antecedentes

En los últimos 60 años se han descubierto y desarrollado alrededor de 200 fármacos, que son efectivos y esenciales para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas¹. A pesar de todos los beneficios económicos y médicos, los resultados terapéuticos no son del todo satisfactorios para pacientes y clínicos. Tras centrar los esfuerzos en el desarrollo de nuevos fármacos se demostró que, la mejora en la aplicación de los fármacos comercializados produciría mayores beneficios para los pacientes.

La “Medicina Personalizada de precisión” considera la variación interindividual para la creación de una guía clínica de tratamiento. La monitorización terapéutica (en inglés “therapeutic drug monitoring”, TDM), es una herramienta para el desarrollo de la medicina personalizada². Permite la adaptación de la dosis del fármaco para un paciente individual combinando la cuantificación de éste en sangre, la información sobre sus propiedades farmacológicas y las propias características del paciente.

El argumento más utilizado para uso de TDM en neuropsicofarmacología es la variabilidad interindividual farmacocinética en pacientes. Esto se traduce en variaciones en las concentraciones de fármacos por diferencias en los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME) debidos a patologías, edad, medicación concomitante o anomalías genéticas^{3,4}. Incluso, diferentes formulaciones medicamentosas de un mismo fármaco pueden influir en el grado y/o tiempo de absorción, es decir, en la concentración final de éste que se alcanza en el organismo. TDM utiliza la cuantificación en sangre para la titulación de dosis individual de pacientes; que permite una mejora de la respuesta terapéutica y un menor riesgo de efectos adversos o toxicidad. Además, lograría un aumento en el coste-efectividad farmacológico⁵. Esto se puede explicar ya que, aunque el coste de TDM puede ser elevado, compensa a los posibles costes añadidos relacionados con tratamientos de toxicidad u hospitalización⁶. En el caso de los antipsicóticos, TDM permite un mayor control de adherencia y evita los efectos secundarios extrapiramidales, debido a que

se mantiene la exposición crónica a niveles mínimos en sangre lo que se traduce en una exposición efectiva del fármaco⁷.

Para numerosos tratamientos farmacológicos su cuantificación en sangre se ha convertido en técnica de uso rutinario. Existe una clara evidencia sobre los beneficios que TDM ha demostrado en fármacos anticonvulsionantes, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos de primera y segunda generación. Un claro ejemplo sería el litio, (utilizado como antimaníaco) ya que tiene un estrecho margen terapéutico.

Estos beneficios resultantes de TDM para la optimización farmacoterapéutica, sin embargo, sólo se pueden obtener cuando el método está correctamente integrado en el tratamiento farmacológico. Actualmente, se está produciendo un mal aprovechamiento de TDM en tratamientos psiquiátricos lo que trae consigo resultados confusos que pueden influir en la decisión del clínico. En consecuencia, para lograr un mayor conocimiento sobre esta técnica un grupo de neuropsicofarmacología alemán (Arbeitsgemeinschaft fuer Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) ha elaborado una guía sobre la monitorización terapéutica actualizada al 2017 para un mayor conocimiento sobre esta técnica⁸.

2.1.2 Farmacocinética

El estudio de la farmacocinética (PK) es necesario para entender la necesidad del uso de TDM. La gran mayoría de fármacos de uso psiquiátrico comparten una serie de características PK: buena absorción gastrointestinal (con un pico de absorción máxima entre 1-6h tras su administración, buena biodisponibilidad oral, distribución sanguínea rápida a nivel cerebral, alto volumen de distribución, eliminación mayoritaria por metabolismo hepático (muchos con un significativo metabolismo de primer paso), semivida de entre 12-36h., farmacocinética lineal a dosis terapéuticas y sistemas citocromo P450 (CYP450) y UDP-glucuroniltransferasas como principales sistemas enzimáticos.

Aun así, existen algunas excepciones a nivel de PK:

- Fármacos con vidas medias cortas (2-10h) como por ejemplo la ziprasidona o el aripiprazol.

- Fármacos que siendo mezclas racémicas pueden tener un enantiómero cuyas propiedades PK y farmacodinámicas (PD) destacan sobre el otro.
- Fármacos que se ven influenciados por diferencias de actividad enzimática interindividuales. Las reacciones de fase 1 son en general catalizadas por enzimas CYP (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, etc.). Habitualmente predomina la metabolización hepática, aunque también puede ser ésta extrahepática (a nivel de la mucosa intestinal o cerebral).
- Fármacos que son susceptibles de interacciones farmacológicas provocadas por inductores o inhibidores enzimáticos. Como dato interesante, fumar puede tener efectos relevantes sobre sustratos a CYP1A2 (con más de 10 cigarrillos al día) como son clozapina o la olanzapina.
- Fármacos que sufren cambios en la biodisponibilidad cerebral (de fármacos como la risperidona) por proteínas transportadores ABC, en concreto la glucoproteína-P que tiene una elevada expresión a nivel de la barrera hematoencefálica.
- Fármacos que experimentan diferencias PK por el sexo, causado por los efectos de las hormonas sexuales femeninas.

Las concentraciones sanguíneas deben ser monitorizadas para que éstas se mantengan de manera constante a lo largo del día. Las fluctuaciones en la concentración sanguínea son especialmente importantes en fármacos con semividas cortas (<12h) y dependen del esquema de dosificación. Existen estudios que demuestran la correlación de concentraciones constantes a nivel sanguíneo con concentraciones cerebrales. Consecuentemente, esto sirve como herramienta válida para saber las concentraciones cerebrales. La utilización de PET (tomografía por emisión de positrones) revela la correlación de concentraciones plasmáticas con la ocupación de receptores dopaminérgicos-D2 del sistema nervioso central.

La aplicación de TDM se justifica por la obtención de concentraciones farmacológicas fuera del rango terapéutico causadas por problemas con:

- La eficacia de la dosificación establecida: TDM permite saber si la respuesta anormal al fármaco se debe a ineficacia del mismo o a un error de dosificación.

- Adherencia al tratamiento: la falta de adherencia en pacientes esquizofrénicos y bipolares es aproximadamente entre 10-69%⁸.
- Combinaciones farmacológicas críticas: podrían causar posibles interacciones farmacológicas.
- Genética: hay una posible variabilidad genética a nivel de expresión de enzimas CYP450.
- Toxicidad: en muchos casos como consecuencia de un estrecho margen terapéutico.
- El diagnóstico terapéutico⁹.

2.1.3 Elección de dosis

El intervalo terapéutico de un fármaco es aquel rango de concentración en el que es más efectivo y seguro. Consta de un límite superior y otro inferior. Actualmente, gracias a los escáneres para PET, se definen de manera más clara los límites terapéuticos de fármacos antipsicóticos y antidepresivos.

Aun así, el margen terapéutico es orientativo, basado en una media de la población, que en algunos casos no es aplicable a todos los pacientes. Por debajo del límite inferior, los efectos farmacológicos no son significativamente diferentes del efecto placebo. Al contrario, por encima del límite superior se aumenta el riesgo de efectos adversos.

El rango terapéutico es, en ciertos casos, individual y puede variar debido al grado de la enfermedad mental. Por ejemplo, la dosis de mantenimiento de la clozapina puede ser un 40% menor de la necesitada en un episodio agudo de esquizofrenia⁸.

2.2 Farmacología de los antipsicóticos

La esquizofrenia es un tipo particular de psicosis caracterizado sobre todo por un estado sensorial funcional, pero con alteraciones notorias del pensamiento. Se considera un trastorno de neurodesarrollo. Implica cambios estructurales y funcionales en el cerebro de algunos pacientes. Existen estudios que demuestran que es un trastorno genético con alta intervención hereditaria, aunque no existe un gen específico causal. Esta patología causa una importante distorsión de la realidad,

pérdida de identidad y capacidad mental¹⁰. De acuerdo con la OMS, la esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad en países desarrollados y tiene una prevalencia de 4.6/1000. Además, está en muchos casos conlleva recaídas, comorbilidades físicas y mentales, así como exclusión social y laboral. La discapacidad se traduce en que entre un 80-90% de los pacientes (15-44 años) no trabajan¹². El tratamiento principal consiste en el tratamiento farmacoterapéutico. Aun así, debe considerarse que el tratamiento psicosocial también es necesario. Tras la detección de los primeros signos de esquizofrenia debe realizarse el diagnóstico y el comienzo del tratamiento farmacoterapéutico¹³.

Los fármacos antipsicóticos actúan a nivel de receptores de serotonina, dopamina y glutamato. Los primeros antipsicóticos (reserpina, clorpromazina, haloperidol) se descubrieron a mitad del siglo XX. Estos producían un bloqueo mayor de receptores dopaminérgicos (D₂) frente al bloqueo de receptores 5-HT_{2A}. El efecto producido por el bloqueo D₂ trata la psicosis (síntomas positivos) pero causa una elevada incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (EPS, *extrapyramidal side effects*) a dosis eficaces. Más tarde, a partir de 1989 surgieron los antipsicóticos “atípicos” (en inglés *second-generation antipsychotics*, SGAs) caracterizados por un bloqueo mayor de receptores 5-HT_{2A} frente al bloqueo de receptores D₂. Este cambio ofreció la ventaja de producir menos efectos extrapiramidales (síntomas negativos) a dosis eficaces. Además, estos fármacos no sólo han servido para el tratamiento de la esquizofrenia, sino que su aplicación se ha extendido a otras patologías de psicosis (fase aguda de la manía en el trastorno bipolar)¹⁴.

ANTIPSIÓTICOS TÍPICOS/DE 1ª GENERACIÓN, DERIVADOS DE FENOTIAZINAS			
	Características	Ventajas	Desventajas
CLOPPROMACINA	Más baratos, más errores	Genérica, barata	Muchos efectos adversos, en especial autónomos

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS/DE 1ª GENERACIÓN, DERIVADOS DE BUTIROFENONA			
	Características	Ventajas	Desventajas
HALOPERIDOL	Antipsicótico más utilizado	Genérico, existencia de forma parenteral	Síndrome extrapiramidal grave

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS o DE SEGUNDA GENERACIÓN (SGAs)			
	Características	Ventajas	Desventajas
CLOZAPINA	-Menos EPS por afinidad recept. 5HT _{2A} > recept. D2 -Producen aumento de peso y concentración de lípidos.	Beneficio en pacientes resistentes al tratamiento	Agranulocitosis (2% pac.), disminución del umbral de convulsiones
RISPERIDONA		Amplia eficacia, poca o ninguna disfunción del sistema extrapiramidal a baja dosis.	Disfunción del sistema extrapiramidal e hipotensión con dosis más altas
OLANZAPINA		Eficaz contra EPS, así como con los síntomas positivos.	Aumento de peso, disminución del umbral de convulsiones
QUETIAPINA		Similar a la olanzapina, pero menor aumento de peso	Puede requerir dosis altas si hay hipotensión vinculada; t _{1/2} breve (dosificación cada 12h.)
ZIPRASIDONA		Existencia de forma parenteral, menos aumento de peso que la clozapina	Prolongación de QT _c .
ARIPIPIRAZOL		Menor propensión al aumento de peso, t _{1/2} mayor, mecanismo novedoso	Inciertas. Posibles toxicidades nuevas

Tabla 1. Resumen de las características, ventajas y desventajas de los diferentes grupos de antipsicóticos¹⁴.

Los efectos adversos producidos por los SGAs se deben al bloqueo de los receptores D2, α adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos H1 y 5-HT2. Estos pueden afectar al sistema nervioso autónomo (boca seca, dificultad miccional, hipotensión ortostática, impotencia), sistema nervioso central (Parkinson, discinesia tardía), sistema endocrino (infecundidad y amenorrea-galactorrea) y otros (aumento de peso). Los efectos adversos motores influir en gran medida sobre la calidad de vida del paciente y pueden producir falta de adherencia al tratamiento.

Los SGA's no aumentan la prolactina, como consecuencia de que producen menor antagonismo de los receptores D2. Sin embargo, los SGA's a nivel cardiovascular, pueden producir la prolongación del intervalo QT; como ocurre con la ziprasidona y la quetiapina, que se acompañan de notas precautorias ya que su riesgo frente a la prolongación del intervalo QT es mayor. Por otro lado, aunque el haloperidol (antipsicótico de 1ª generación) no aumente el intervalo QT_c, sí que aumenta el riesgo de taquicardias ventriculares.

Por otro lado, los fármacos de primera línea utilizados para tratar un primer episodio de esquizofrenia son olanzapina, risperidona, quetiapina (SGAs) y haloperidol (antipsicótico de primera generación). En un tratamiento a largo plazo los SGAs observan ventajas: menor riesgo de desarrollo de efectos adversos motores y de

discontinuación del tratamiento. Las guías WFSBP recomiendan mantener los tratamientos al menos 1 año después del primer episodio agudo o durante 2-5 años en caso de recurrencias. Aun así, el ajuste de la duración del tratamiento debe ser en función de cada paciente¹¹.

Síntomas de depresión y suicidio son comorbilidades frecuentes de la esquizofrenia. En estos casos no conviene hacer un cambio de antipsicótico ni introducir un antidepresivo (mirtazapina o litio) inmediatamente. Sólo deben introducir en caso de una depresión grave y necesita de una estrecha monitorización^{13,14}.

Cabe destacar que se puede lograr una mejora de la adherencia al tratamiento con formas farmacéuticas de depósito. Estos están compuestos por decanoatos de flufenazina y haloperidol¹⁴. Sin embargo, no se han observado claras diferencias entre la eficacia de las formulaciones orales y de depósito¹³.

Durante el embarazo y lactancia se requiere un manejo de la esquizofrenia por parte de un equipo clínico multidisciplinar. Si la aplicación del tratamiento es necesaria, debe retrasarse lo máximo posible y las dosis deben ser lo más bajas. En estos casos se requiere de una estrecha monitorización terapéutica. Cabe destacar que los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo EPS y/o síntomas de retirada que pueden diferir en gravedad y duración tras el parto. En caso de que sea necesaria la retirada de la ziprasidona, no se deberá realizar de forma repentina. Además, durante la lactancia debe evitarse el tratamiento con antipsicóticos.

En cuanto a los efectos tóxicos, los más importantes afectan al sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos producen sedación (bloqueo de receptores histamínicos H1), que se acentúa más en casos de sobredosis. Los efectos cardiovasculares producidos por SGAs son taquicardia, ligera hipotensión (bloqueo de receptores α adrenérgicos) y prolongación del QTc. Se considera que los valores prolongados de QTc en hombres es >450 ms y en mujeres >460 ms. La muerte por este efecto es inusual con la mayoría de antipsicóticos, pero ocurre con más frecuencia con la quetiapina. No obstante, la

sobredosis combinada de SGAs con otros fármacos podría suponer más riesgo de muerte por prolongación de QTc. En estos casos debe monitorizarse por ECG y deben controlarse los valores de los electrolitos en sangre para evitar hipocalcemia e hipomagnesemia¹⁵.

Los márgenes terapéuticos de los antipsicóticos, en general, son considerables. Las únicas excepciones son: clozapina (Dosis terapéutica eficaz mínima 50 mg, límites usuales de Dosis diarias 300-600mg) y olanzapina (Dosis terapéutica eficaz mínima 5 mg, límites usuales de Dosis diarias 10-30 mg). Siempre se debe empezar con la dosis más baja. Luego se ajusta hasta la dosis diaria eficaz. Una única dosificación diaria por la noche es la mejor opción en un tratamiento crónico¹¹.

En conclusión, el manejo y tratamiento de la esquizofrenia es complejo y necesita de un equipo multidisciplinar. El tratamiento antipsicótico debe ser individualizado y debería tener en cuenta el balance entre la eficacia y los posibles efectos adversos. Aun así, los SGAs son fármacos muy seguros y han supuesto un gran avance para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia.

3. OBJETIVOS:

El descubrimiento de antipsicóticos ha sido uno de los grandes hallazgos de mitad del siglo XX para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Debido a los efectos adversos y la necesidad de ajuste de dosis con algunos de estos fármacos, se ha visto necesario el desarrollo de la monitorización de algunos antipsicóticos. La ziprasidona es uno de los nuevos SGA y se considera que tiene un nivel 2 de recomendación en TDM.

En esta revisión, los objetivos han sido conocer la farmacología de la ziprasidona; analizando además, las razones de la aplicación de TDM para dicho fármaco y concluir así en el método analítico más novedoso y eficaz.

4. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica principalmente en la base de datos Pubmed desde octubre 2017 hasta enero 2018 a través de los siguientes términos MeSH: (therapeutic drug monitoring) AND (ziprasidone). Mediante filtros adicionales

se seleccionaron aquellos artículos pertenecientes a revisiones sistemáticas, guías de tratamiento y métodos de TDM validados. Se limitaron los resultados a artículos en inglés. Además, se han utilizado otras bases de datos, tales como la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) y la European Medicine Agency (EMA). De manera adicional, el uso de la biblioteca online de la Universidad Complutense y del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda ha sido decisivo. Por último, se obtuvo información de artículos publicados en las siguientes revistas: *Bioanalysis* y *Therapeutic Drug Monitoring*.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Ziprasidona

La ziprasidona es uno de los SGAs más recientes ya que fue aprobado por la FDA en 2001 y por la EMA en 2002. Su patente en E.E.U.U. expiró en 2012. Desde ese momento han salido numerosos genéricos de ziprasidona al mercado. Está autorizado por la EMA para el tratamiento de esquizofrenia en adultos y para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad asociados con trastorno bipolar en adultos y en niños y adolescentes (10-17 años).

5.1.1. Farmacodinamia y farmacocinética

Tiene elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) y una afinidad notablemente mayor por los receptores serotoninérgicos tipo 2^a (5HT2A). También interacciona con receptores serotoninérgicos 5HT2C, 5HT1D y 5HT1A¹⁶. El agonismo parcial sobre el receptor 5HT1A y la recaptación de serotonina podrían explicar la acción frente a síntomas de depresión y ansiedad¹¹. La afinidad por receptores H1 y α 1 y por los transportadores neuronales de serotonina y noradrenalina es moderada. En cambio, la afinidad por los receptores M1 es muy escasa¹⁶.

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen entre las 6 y 8 horas tras la administración. Su biodisponibilidad es del 100% en presencia de alimentos, ya que así se aumenta el tiempo de paso por el sistema digestivo. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 6,6 horas y el estado estacionario se alcanza en el intervalo de 1 a 3 días. Se excreta un 20% en orina y un 66% en

heces¹¹. En el metabolismo del fármaco destaca la acción principal de la enzima CYP3A4 y con menor relevancia la enzima CYP1A2^{8,16}. La ziprasidona y algunos de sus metabolitos (S-metildihidroziprasidona y ziprasidona sulfóxido) comparten propiedades que pueden predecir un efecto de prolongación del intervalo QT_c¹⁶.

5.1.2. Dosificación y toxicidad

Las dosis ofrecidas por el fabricante de los comprimidos de ziprasidona (Zeldox®) son 20, 40, 60 y 80 mg. En adultos se recomienda empezar con una dosis de 40 mg dos veces al día, mientras que en la población pediátrica se recomienda 20 mg dos veces al día al comienzo. Los pacientes de edad avanzada o insuficiencia renal no requieren ajuste de dosis. Por el contrario, en los pacientes con insuficiencia hepática se deberá considerar la administración de dosis más bajas. En estos casos, las concentraciones séricas tras la administración oral fueron un 30% mayor y la t_{1/2} es 2 horas más larga.

Normalmente los pacientes necesitan un ajuste hacia dosis más altas. La dosis más alta se suele alcanzar a los 3 días, lo que contrasta con metodología seguida con otros fármacos antipsicóticos en los que se recomienda hacer en 2-4 semanas¹⁶. La dosis máxima según el perfil de seguridad es de 80 mg/2 veces al día¹⁷. Existen estudios que dicen que dosis altas de ziprasidona mejoran la eficacia y están relacionados con menores tasas de discontinuación de tratamiento. Dosis menores de 120 mg/día están relacionados con falta de adherencia debido a que no se alcanza entre un 60-80% de ocupación de receptores de dopamina necesarios para una respuesta eficaz^{18,19}.

El riesgo de agitación o insomnio está relacionado con un rápido ajuste de dosis o por el cambio de un SGAs con mayor capacidad de somnolencia a ziprasidona. Para paliar esta situación se puede utilizar la administración de benzodiazepinas (como el Lorazepam) de manera transitoria¹⁸.

Una de las ventajas de la ziprasidona es la baja incidencia que produce a nivel del metabolismo. No produce un aumento de peso significativo ni un aumento en la concentración de colesterol o triglicéridos. La mayor desventaja es el mayor riesgo de la prolongación del intervalo QT_c. Este efecto debe tenerse en cuenta en pacientes con

bradicardia importante. En pacientes con enfermedad cardiaca estable es posible su uso en caso de revisiones electrocardiográficas previas al inicio del tratamiento¹⁷. La ziprasidona ha resultado ser el tercer antipsicótico más potente en la modificación del intervalo QT_c. Valores superiores o iguales a 480 ms se consideran raros con esta medicación¹¹. En casos de sobredosis el valor de este intervalo ha llegado en pocos casos a valores preocupantes (>500ms). La única contraindicación es el uso concomitante de fármacos que puedan aumentar el intervalo QT (antiarrítmicos de clase IA y III)^{15,17,20}.

5.1.3. Aplicación de la ziprasidona a la terapia antipsicótica

La proporción de pacientes esquizofrénicos tratados con ziprasidona es alrededor de un 9% en Europa. Generalmente, se prescribe a pacientes que han requerido un cambio tratamiento por efectos secundarios¹³, falta de eficacia o por falta de adherencia con el tratamiento anterior. La prescripción resulta ser mayor en aquellos pacientes externos y no graves. Se considera que la ziprasidona es más eficaz (lo que significa una mejoría en los síntomas negativos y positivos) y hay un progreso en las funciones sociales y cognitivas, frente al uso de la clozapina^{11,19}.

La ziprasidona tiene varias rutas metabólicas por lo que la inhibición o inducción de sus enzimas (CYP3A4, P-glicoproteína) no resulta ser demasiado relevante. La administración de manera conjunta de otros fármacos puede alterar la biodisponibilidad de este fármaco; como es el caso de la adición de ketoconazol, que produjo un incremento <40% de la ziprasidona. Esto podría ser una razón por la que realizar TDM en algunos pacientes¹⁷.

Podrían existir otras interacciones con la administración conjunta con otros fármacos como el valproato y el litio, que en el tratamiento del trastorno bipolar previenen de recaídas maníacas. Sin embargo, datos de la ficha técnica relatan la improbabilidad de interacción farmacocinética entre estos fármacos.

En situaciones de resistencia al tratamiento de esquizofrenia en monoterapia, al menos 50% de los pacientes se cambian a una terapia combinada de varios antipsicóticos. Esto se contrapondría a lo dicho en las guías farmacoterapéuticas que

recomiendan como “*gold standard*” la monoterapia en esta patología¹². En situaciones como esta, la polimedicación puede ser otra razón para la aplicación de TDM.

La realidad de hoy en día es que las decisiones en la prescripción de diferentes antipsicóticos están mayoritariamente influenciadas por la intuición clínica, experiencia previa y por la preferencia del paciente, como relatan algunos médicos¹⁶.

5.1.4. Aplicación de TDM en ziprasidona

Se le ha asignado a la ziprasidona un nivel 2 de recomendación para su monitorización en sangre según las guías de TDM de 2017. Esta recomendación se asigna así a fármacos que han presentado una disminución de la tolerabilidad o efectos adversos a niveles de concentración en sangre “supraterapéuticos” (por encima de las dosis terapéuticas recomendadas). El margen terapéutico de la ziprasidona es de 50-200 ng/mL. Se recomienda el uso de TDM para realizar el ajuste de dosis (titulación del fármaco) y para indicaciones especiales. De esta manera, se consigue incrementar la probabilidad de respuesta farmacológica en pacientes no respondedores al tratamiento^{8,11}.

A continuación se exponen las razones por las que se justificaría el uso de TDM en el caso concreto de la ziprasidona:

- a) Falta de adherencia. Se ha observado que el tratamiento de con antipsicóticos tiene una falta de adherencia de entre un 10-69%. La falta de adherencia parcial o completa impide la efectividad del tratamiento⁸.
- b) Efectos adversos. TDM puede usarse como herramienta para prevenir efectos adversos antes de que ocurran, más que confirmar la causa de estos¹⁶.
- c) La biodisponibilidad del 100% en ziprasidona se consigue con comida. TDM sirve en estos casos para comprobar si se siguen las pautas por parte del paciente y ver si se alcanzan los niveles necesarios del fármaco en sangre^{12,17,18}.
- d) Titulación de dosis. la titulación de dosis con ziprasidona se realiza de manera rápida (aproximadamente en 3 días).
- e) El cambio de tratamiento de un medicamento de marca comercial al medicamento genérico puede ser una de las aplicaciones de TDM. Los medicamentos genéricos pueden tener un $\pm 20\%$ de variabilidad en la absorción

del fármaco con respecto con el medicamento de marca comercial. De manera añadida, la biodisponibilidad puede variar entre los diferentes individuos e incluso entre los diferentes lotes de un mismo medicamento, aunque sea de marca¹⁰.

- f) Pacientes no respondedores. No está claro como determinar la existencia de un paciente no respondedor. Es más, los clínicos suelen incrementar la dosis hasta que los síntomas mejoran, lo que potencialmente podría llevar a dosis demasiado altas, lo que produce intolerancia y falta de eficacia. El cambio de fármacos por falta de eficacia, podría evitarse si se estudia todo el rango de dosis y se monitorizan de manera más eficaz los niveles del fármaco.
- g) Durante el embarazo la actividad de algunas enzimas como la CYP3A4 están incrementadas lo que podría reducir la cantidad de psicofármaco. Es por ello que la realización de TDM debe considerarse⁸.

En resumen, TDM informa sobre el estado del paciente y la posible aparición de efectos adversos o tóxicos. Todo esto se consigue gracias a la evaluación periódica y monitorización de los niveles del fármaco en plasma y de sus principales metabolitos. Este proceso debe llevarse a cabo cada 3-6 meses⁸. El uso de TDM mejora la seguridad y la calidad de vida del paciente. Adicionalmente, se reducen los costes sanitarios y se incrementa la adherencia. TDM es sobre todo útil en tratamientos crónicos, y además es bien sabido que los pacientes psiquiátricos tienen bajos niveles de adherencia¹¹.

5.2 Métodos analíticos aplicados en TDM

Los métodos analíticos utilizados para la evaluación cuantitativa de analitos (fármacos antipsicóticos y sus metabolitos) deben ser selectivos y sensibles. Para ello, es necesaria la validación de los mismos. La primera técnica cromatográfica desarrollada para TDM fue el HPLC (high-performance liquid chromatography), pero este resultaba muy costoso. Con el paso de los años, han surgido nuevos métodos analíticos de alto rendimiento como son la cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas (LC-MS)²¹ o tándem a un MS (LC-MS/MS) y UPLC-MS/MS²² (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry). Estos métodos se caracterizan además, por su alta precisión y selectividad. Su uso ha ido

incrementando con el tiempo ya que se ha conseguido abaratar los costes de estos procesos. Aun así, el método más usado en muchos laboratorios es HPLC con detección UV o fluorescencia debido a su rendimiento medio y a su bajo coste.

En posibles casos de intoxicación los métodos de TDM permiten un análisis de fármacos en cuestión de pocas horas (1-2h). El método de LC-MS/MS²¹ permite la cuantificación de 10 compuestos en 5 min, mientras que el método de UPLC-MS/MS se completa en 15 min²².

5.2.1 Determinación de 10 fármacos antipsicóticos por LC-MS/MS

Este método de LC-MS/MS²¹ determina 10 compuestos: vilazodona, amisulpirida, aripiprazol, dihidroaripiprazol, iloperidona, asenapina, agomelatina e hidrocloreuro de ziprasidona. El patrón estándar (IS, siglas en inglés) es alprenolol. Se utiliza una columna UPLC C₁₈ cuyas dimensiones son 1.7 µm, 2.1x50 mm a un flujo de 0.4 mL/min. Se preparan dos fases móviles (A y B) para realizar un gradiente. La fase móvil A está compuesta por 2mmol/L acetato de amonio, 0.1% ácido fórmico en 5% acetonitrilo, v/v/v. La fase móvil B está formada por 2 mmol/L acetato de amonio, 0.1% ácido fórmico en 95% de acetonitrilo, v/v/v. El perfil de gradiente es: 0 min, A:B = 80:20 (v/v); 3 min, 5:95; 3.1 min, 80:20; y 5 min, 80:20. El tiempo total de retención es 5.0 min. El tiempo de retención para la ziprasidona fue 1.05 minutos. El volumen de inyección es 10 µL. Se utilizó la ionización por electrospray (ESI, siglas en inglés) cuyo voltaje capilar es 1.5 kV; temperatura de salida es 100°C; y temperatura de disolución de 420°.

Las soluciones stock (0.1 mg/mL) se preparan disolviendo los fármacos en metanol a concentraciones de 400 ng/mL o 4000 ng/mL dependiendo del compuesto. La utilización de sales en algunos compuestos hace necesaria la corrección de las concentraciones.

Para preparar las muestras se utiliza suero libre de fármaco (0.2 mL) en un tubo de cristal. Después se introduce 0.05 mL de IS, 0.05 mL de solución de calibración estándar, 0.5 mL solución de preparación y 0.2 mL de agua. Este tubo se centrifuga durante 30 segundos. Seguidamente, se realiza la precipitación de proteínas con una solución 0.05% ZnSO₄·7H₂O en acetonitrilo-metanol (40:60 v/v). Tras centrifugar esta

muestra a 1370 g durante 10 minutos, se traslada la capa superior a un vial de inyección.

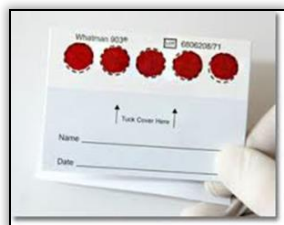
Los valores de precisión (coeficiente de variación, CV) se mantienen dentro de $\pm 15\%$; y el valor medio está dentro de $\pm 15\%$ de la concentración nominal para dar por válido la exactitud. El límite de detección (LOD), en el caso de la ziprasidona, es 0.7 ng/mL.

5.2.2 Nuevos dispositivos para la recogida de muestra

Normalmente, la cantidad de muestra de plasma (en el método clásico) que se utiliza es alrededor de 1 ml. Desde hace unos años se han desarrollado técnicas novedosas para permitir reducir el tamaño de muestra utilizado y mejorar su conservación. Algunas de estas técnicas incluyen DBS (*dried blood spots*) o VAMS (*volumetric absorptive micro sampling*), siendo esta última la más novedosa a día de hoy. Un aspecto importante es que las concentraciones DBS deben tener en cuenta la corrección de las concentraciones plasmáticas, la influencia del hematocrito y el volumen de la muestra de sangre, además del tipo de papel de filtro utilizado^{23,24}.

DBS surgió hace unos años y consiste en un cartón con unas zonas circulares donde se colocan las diferentes muestras. Estos cartones tienen una sustancia específica que permite la conservación de algunas proteínas de la sangre; lo que posibilita una mejor manipulación de las muestras y un aumento en el tiempo de conservación de las mismas. La cantidad de muestra (5-10 μL) es sustancialmente menor a la utilizada en las técnicas clásicas. En esta técnica la muestra se obtiene con la punción de un dedo²³. Esta técnica facilita la obtención de muestra en el caso de pacientes complicados, como son los psiquiátricos²⁴.

En respuesta a los posibles problemas ofrecidos por DBS mencionados anteriormente, surgió un nuevo dispositivo denominado VAMS²⁵. Consiste en una punta polimérica capaz de absorber un volumen fijo de 10 μL por capilaridad. Esta punta está sujeta a un palo de plástico que se introduce dentro de unas cajas. Así, el método de conservación mejora frente a DBS²⁶.



Figuras 2 y 3. En la izquierda hay una tarjeta de DBS y a la derecha hay un ejemplo de recogida de muestra con VAMS. Disponibles en: <http://www.biomerieux.com.ar/diagnostico-clinico/soluciones/diagnostico-y-gestion-de-hiv> y <https://www.sciencedirect.com/science/journal/00032670/941>

6. CONCLUSIÓN

Tras un largo estudio sobre TDM se ha visto que hay numerosas razones por las que se debe introducir en el tratamiento con fármacos antipsicóticos, y en concreto de la ziprasidona. Las principales razones son la posible falta de adherencia, los efectos adversos y la necesidad de titulación de dosis. TDM permite asignar un tratamiento individual para el paciente. Asimismo, no se debe olvidar que la esquizofrenia o el trastorno bipolar son enfermedades que tienen que ir acompañadas de terapia psicológica.

Los métodos analíticos utilizados en TDM son muy variados pero con el tiempo se han vuelto menos costosos, más sensibles e, incluso, capaz de realizar la detección de numerosas sustancias a la vez en menos tiempo. Destaca UPLC-MS/MS que es el método más novedoso.

Para mejorar el proceso de recogida de muestra se han desarrollado nuevas técnicas como DBS y VAMS. Se ha observado que la precisión y correlación de VAMS con muestras de plasma obtenidas por el método clásico, es mayor que con muestras obtenidas con DBS. VAMS todavía no ha sido probado con la ziprasidona pero sí con otros antipsicóticos como la asenapine²⁷. Por ello, se podría considerar en un futuro su estudio para el uso concreto con la ziprasidona.

Aunque TDM esté disponible en muchos países, su uso no está demasiado extendido por su falta de conocimiento^{7,16}. Sería conveniente dar más información a los clínicos de los avances en TDM ya que, como se ha visto anteriormente, se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevas técnicas en los últimos años y su uso conlleva numerosas ventajas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. 2016 Aberdeen: Lloyd-Reinhold Publications Ltd.
2. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793–795.
3. Hiemke C. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:159–166.
4. Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006; 29: 735–768.
5. TouwDJ, NeefC, ThomsonAHetal. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005;27:10–17.
6. Mandrioli R, et al. Novel Atypical Antipsychotics: Metabolism and Therapeutic Drug Monitoring (TDM). *Curr Drug Metab*. 2015
7. Hiemke C. et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004 Apr;26(2):156-60.
8. Hiemke C. et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017 Sep 14.
9. Mercolini L. et al. Current advances in biosampling for therapeutic drug monitoring of psychiatric CNS drugs. *Bioanalysis*. 2015;7(15):1925-42.
10. Asociación Española de Medicamentos Genéricos. La bioequivalencia: requisito imprescindible de los medicamentos genéricos. [citado 6 ene 2018]. Disponible en: <http://www.aeseg.es/pdf%20aeseg%20fichas/ficha2.pdf>
11. Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of ziprasidone for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Jan;11(1):149-74.
12. Mattei C, Rapagnani MP, Stahl SM. Ziprasidone hydrochloride: what role in the management of schizophrenia? *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011 Feb 15;3:1-16.
13. Hasan A, Falkai P, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Jun;21(2):82-90.
14. Meltzer HY. Antipsicóticos y litio En: Bertram G. Katzung, et al. *Farmacología básica y clínica*. 12ª Edición Lange. México. Mc. Graw-Hill; 2013.
15. Minns AB, Clark RF. Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. *J Emerg Med*. 2012 Nov;43(5):906-13.
16. Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J, Rose D, David AS, Patel MX. Psychiatrists' perspectives on antipsychotic dose and the role of plasma concentration therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2014 Aug;36(4):486-93.
17. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zeldox [Internet] Madrid [actualizado nov 2015; citado 9 ene 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64855/64855_ft.pdf
18. Fagiolini A, Cañas F, Gallhofer B, Larmo I, Levy P, Montes JM, et al. Strategies for successful clinical management of schizophrenia with ziprasidone. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Sep;11(13):2199-220.
19. Montes JM. Use of ziprasidone in patients with schizophrenia in four European countries. *Eur Psychiatry*. 2011 Mar;26(1 Suppl 1):29-37.
20. Gómez-Criado MS, Bernardo M, Florez Td, Gutiérrez JR, Gandía R, Ayani I. Ziprasidone overdose: cases recorded in the database of Pfizer-Spain and literature review. *Pharmacotherapy*. 2005 Nov;25(11):1660-5.
21. Sistik P, Urinovska R, Brozmanova H, Kacirova I, Silhan P, Lemr K. Fast simultaneous LC/MS/MS determination of 10 active compounds in human serum for therapeutic drug monitoring in psychiatric medication. *Biomed Chromatogr*. 2016 Feb;30(2):217-24.
22. Wang ST, Li Y. Development of a UPLC-MS/MS method for routine therapeutic drug monitoring of aripiprazole, amisulpride, olanzapine, paliperidone and ziprasidone with a discussion of their therapeutic reference ranges for Chinese patients. *Biomed Chromatogr*. 2017 Aug;31(8).
23. Emmons G, Rowland M. Pharmacokinetic considerations as to when to use dried blood spot sampling. *Bioanalysis*. 2010 Nov;2(11):1791-6.
24. Mercolini L, Saracino MA, Protti M. Current advances in biosampling for therapeutic drug monitoring of psychiatric CNS drugs. *Bioanalysis*. 2015;7(15):1925-42.
25. Baietto L, Simiele M, D'Avolio A. How effective is the use of DBS and DPS as tools to encourage widespread therapeutic drug monitoring? *Bioanalysis*. 2014 Feb;6(4):425-7.
26. Spooner N, Denniff P, Michielsen L, De Vries R, Ji QC, Arnold ME, et al. A device for dried blood microsampling in quantitative bioanalysis: overcoming the issues associated blood hematocrit. *Bioanalysis*. 2015;7(6):653-9.
27. Protti M, Vignali A, Sanchez Blanco T, Rudge J, Bugamelli F, Ferranti A, Mandrioli R, Mercolini L. Enantioseparation and determination of asenapine in biological fluid micromatrices by HPLC with diode array detection. *J Sep Sci*. 2017 Dec 20.
28. Council of Europe. *European Pharmacopoeia Online 8.0* [Internet]. 8th Edition. Nördlingen (Germany): Druckerei C. H. Beck; 15 July 2013. [actualizado 1 January 2014; citado 17 ene 2018]. Disponible en: <http://online6.edqm.eu/ep800/>