



MONITORIZACIÓN EN SANGRE DE LA ZIPRASIDONA

Maria Teresa Sánchez-Blanco Gómez-Gil. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Febrero 2018



INTRODUCCIÓN

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA

La monitorización terapéutica (cuyas siglas en inglés son **TDM**), es la cuantificación e interpretación de las concentraciones sanguíneas de un fármaco para optimizar el tratamiento farmacoterapéutico. El **estudio farmacocinético** de un fármaco juega un importante papel en este proceso.

APLICACIÓN DE TDM

- 1) Eficacia de dosificación: TITULACIÓN DE DOSIS.
- 2) Adherencia al tratamiento: falta de adherencia 10-69% pacientes psiquiátricos.
- 3) Combinaciones farmacológicas: interacciones farmacológicas.
- 4) Genética: expresión de ENZIMAS CYP450.
- 5) Toxicidad: ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO.
- 6) Diagnóstico terapéutico.

FARMACOLOGÍA ANTIPSICÓTICOS

La **esquizofrenia** es una patología que causa una importante distorsión de la realidad, pérdida de identidad y capacidad mental. El tratamiento farmacológico actúa a nivel de receptores de serotonina, dopamina y glutamato.

ANTIPSICÓTICOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES	FÁRMACOS
1ª generación	Tratamiento síntomas positivos (psicosis) afinidad receptores D ₂ > receptores 5HT _{2A}	Aparición de síntomas negativos (extrapiramidales, EPS)	Clorpromacina, haloperidol
2ª generación	Tratamiento de síntomas positivos y negativos afinidad receptores 5HT _{2A} > receptores D ₂	Efectos adversos que afectan a los sistemas nervioso (autónomo y central), endocrino, cardiovascular y otros.	Clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, asenapina y aripiprazol

OBJETIVOS

- 1) Conocer la farmacología de la ziprasidona y su aplicación en TDM
- 2) Métodos analíticos aplicados en TDM:
 - detección por LC-MS/MS
 - dispositivos de recogida de muestra: DBS y VAMS

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica a través de:

- Bases de datos: Pubmed con los términos MeSH (*therapeutic drug monitoring*) y (*ziprasidone*).
- Artículos de revista publicados en: *Bioanalysis* y *Therapeutic Drug Monitoring*.



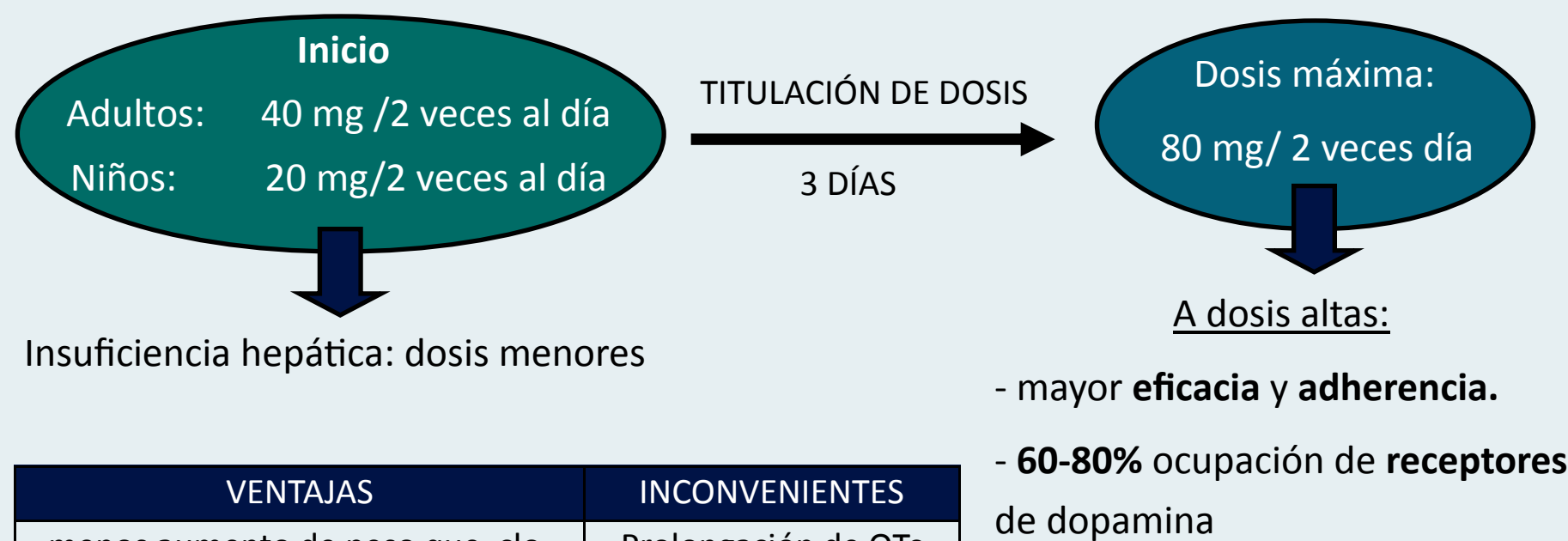
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ZIPRASIDONA (ZIP)

INDICACIONES	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA
1- Esquizofrenia adultos 2- Episodios maníacos/mixtos de gravedad asociados con trastorno bipolar en adultos y en niños (10-17 años)	Alta afinidad: receptores 5HT _{2A} > receptores D ₂ Menor afinidad: 5HT _{2C} , 5HT _{1D} , 5HT _{1A} , α ₁ , H ₁	[ZIP] _{max} = 6-8 horas Biodisponibilidad 100% con alimentos t _{1/2} = 6.6 horas Excreción: 20% orina, 66% heces Metabolismo: CYP3A4 > CYP1A2

Dosificación y toxicidad

Comercializado como Zeldox® (Dosis 20, 40, 60, 80 mg)



VENTAJAS	INCONVENIENTES
- menos aumento de peso que clozapina - menos concentración de colesterol o triglicéridos que antipsicóticos de 1ª generación	Prolongación de QTC Cl: uso antiarrítmicos clase IA, III

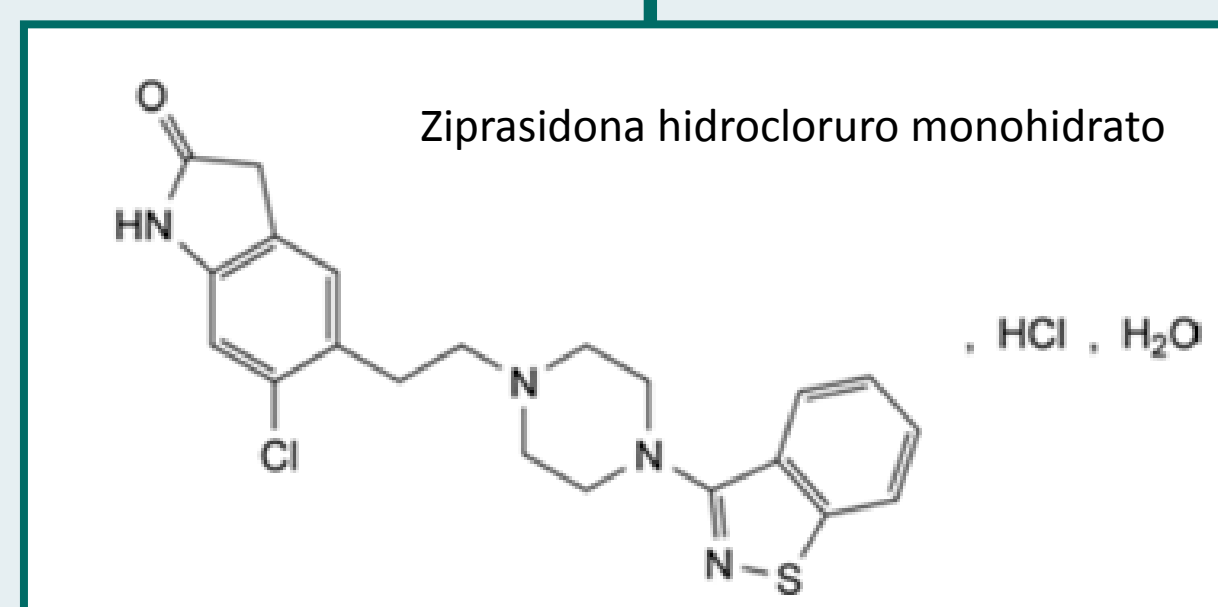
Aplicación terapéutica

Se prescribe a pacientes esquizofrénicos que han requerido un cambio de tratamiento por:

- Efectos secundarios
- Falta de eficacia
- Falta de adherencia con tratamiento anterior

Aplicación de TDM

- Falta de adherencia
- Efectos adversos
- Biodisponibilidad baja
- Titulación de dosis
- Medicamento genérico
- Pacientes no respondedores
- Embarazo: cambio actividad CYP3A4



METODO LC-MS/MS: Determinación de 10 antipsicóticos.

- Columna: UPLC C₁₈ (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)
- Flujo: 0.4 mL/min
- Fases móviles*
 - Fase Móvil A: 2 mmol/L acetato de amonio, 0.1% ácido fórmico en 5% acetonitrilo (v/v/v)
 - Fase Móvil B: 2 mmol/L acetato de amonio, 0.1% ácido fórmico en 95% de acetonitrilo (v/v/v)
- * gradiente de FM
- t_R ziprasidona: 1.05 min
- IS: alprenolol
- LOD ziprasidona: 0.7 ng/mL

GRADIENTE DE FM

Tiempo (min)	A:B (v/v)
0	80:20
3	5:95
3.1	80:20
5	80:20

CV ziprasidona: 0.8 %

Valores de precisión del método ±15%

Preparación de soluciones stock y muestras

- 1- Soluciones stock (0.1 mg/ml) que se preparan disolviendo el fármaco en metanol.
- 2- Muestras: suero humano sin fármaco (0.2 mL) + 0.05 mL IS + 0.05 calibración estándar + 0.5 mL solución de precipitación + 0.2 mL agua. Este tubo se centrifuga durante 10 min a 1370 g. La capa superior es transferida al vial para su posterior inyección.

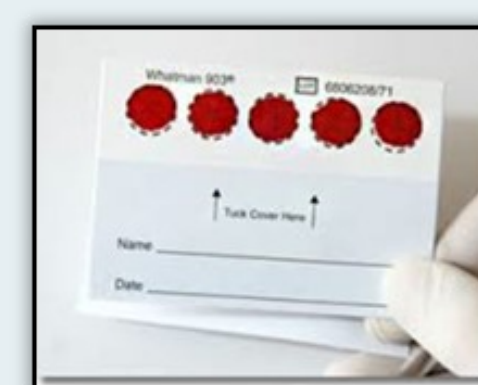
DISPOSITIVOS DE RECOGIDA DE MUESTRA

DBS (dried blood spots)

- Muestra: volumen aproximado de 5-10 μL
- Se debe tener en cuenta la influencia del hematocrito, volumen de muestra, etc.

VAMS (volumetric absorptive microsampling)

- Muestra: volumen fijo de 10 μL
- No tiene los inconvenientes de DBS.



CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

1

Las principales razones por las que utilizar TDM en ziprasidona:

- falta de adherencia
- efectos adversos
- titulación de dosis

2

El método analítico de UPLC-MS/MS es el más preciso y más sensible. Además es posible analizar varios antipsicóticos a la vez en un tiempo reducido y su coste se está abaratando.

3

Existen nuevas técnicas de recogida de muestra (DBS y VAMS) que reducen el tamaño de muestra, mejoran su conservación y son más aceptadas por los pacientes que el método clásico.

1. Hiemke C. et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017 Sep 14.
2. Meltzer HY. Antipsicóticos y litio. En: Bertram G. Katzung, et al. *Farmacología básica y clínica*. 12ª Edición Lange. México. Mc. Graw-Hill; 2013. p. 501-520
3. 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):2 17-24.
4. Mercolini L, Saracino MA, Protti M. Current advances in biosampling for therapeutic drug monitoring of psychiatric CNS drugs. *Bioanalysis*. 2015;7(15):1925-42.
5. Spooner N, Denniff P, Michielsen L, De Vries R, Ji QC, Arnold ME, et al. A device for dried blood micro-sampling in quantitative bioanalysis: overcoming the issues associated blood hematocrit. *Bioanalysis*. 2015;7(6):653-9.
6. 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 micro-matrices by HPLC-DAD. *J Sep Sci*. 2017 Dec 20.

