

EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA

IMPORTANCIA DE LA FARMACOMETRÍA EN EL DESARROLLO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

THE IMPORTANCE OF PHARMACOMETRY ON DEVELOPING BIOLOGICAL PRODUCTS

Blandón Saborío, Karen¹; Montealegre Avilés, Ramón²; Paniagua Salazar, Valery³; Rocha Romero, Abraham⁴; Vargas Pérez, Alisson⁵ y Fallas Ramírez, José Manuel⁶

¹ Estudiante. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0002-3136-3512. Correo: karen.blandon@ucr.ac.cr

² Estudiante. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-7358-835X. Correo: ramon.montealegre@ucr.ac.cr

³ Estudiante. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-6004-4599. Correo: valery.paniagua@ucr.ac.cr

⁴ Estudiante. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0003-1594-519X. Correo: abraham.rocha@ucr.ac.cr

⁵ Estudiante. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0003-4026-9330. Correo: alison.vargas@ucr.ac.cr

⁶ Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-5042-132X. Correo: jose.fallas@ucr.ac.cr

Resumen: La farmacometría es una ciencia interdisciplinaria que utiliza herramientas matemáticas y estadísticas para el modelado de datos, con el fin de apoyar el proceso de desarrollo de productos farmacéuticos, así como su uso seguro y eficaz. Los medicamentos biológicos son todos aquellos que utilizan fuentes biológicas como material de partida, son moléculas complejas y su modelado farmacocinético, así como el establecimiento de los perfiles de seguridad y eficacia resultan complicados. Lo anterior se ha mejorado gracias al desarrollo actual de las herramientas digitales como los *softwares* farmacométricos, no solo porque permiten la optimización de los tratamientos en la población, sino también porque favorecen la identificación de subpoblaciones con características especiales. Gracias a esto, se ha ampliado la seguridad y la eficacia de las terapias a personas metabolizadoras atípicas, casos clínicos particulares y medicamentos de estrecho margen terapéutico, con el fin de generar esquemas posológicos individualizados. Aunque la

farmacometría es una rama emergente del conocimiento farmacológico, su robustez en la integración y predicción del comportamiento de los datos la posiciona como una potencial pieza clave en el futuro desarrollo de la medicina de precisión y la farmacogenómica; más aún, si es dirigida al estudio de los productos biológicos.

Palabras clave: Productos Biológicos, Uso Terapéutico, Farmacometría, Individualización de la Terapia. **Fuente:** DeCS/MeSH.

Recibido: 2 Abril 2023. Aceptado: 9 Mayo 2023. Publicado: 20 Junio 2023.

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

Abstract: Pharmacometry is an interdisciplinary science that uses mathematical and statistical tools for data modeling, in order to support the development process of pharmaceutical products, as well as their safe and effective use. Biological drugs are all those that use biological sources as starting material; they are complex molecules and their pharmacokinetic modeling, as well as the set-up of safety and efficacy profiles, are complicated. This has been improved due to the current development of digital tools such as pharmacometric software, not only because they allow the optimization of treatments in the population, but also because they favor the identification of subpopulations with special characteristics. Thanks to this, the safety and efficacy of therapies is extended to people with atypical metabolizers, particular clinical cases, and drugs with a narrow therapeutic margin, in order to generate individualized dosage regimens. Although pharmacometry is an emerging branch of pharmacological knowledge, its robustness in the integration and prediction of data behavior positions it as a potential key piece in the future development of precision medicine and pharmacogenomics; even more so, if it is directed to the study of biological products.

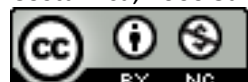
Key words: Biological Products, Therapeutic use, Pharmacometry, Individualization of Therapy. **Source:** DeCS/MeSH.

INTRODUCCIÓN

La farmacometría es una ciencia interdisciplinaria que permite influir en la toma de decisiones, a través de la elaboración de modelos matemáticos y estadísticos combinados con métodos gráficos que definen, desafían y resuelven dudas sobre los procesos biológicos que ocurren con los fármacos (1). Esas decisiones son sustentadas por el análisis cuantitativo de datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, conocidos como datos de seguridad y eficacia. Los análisis farmacométricos son conducidos, diseñados y presentados en el contexto del desarrollo de nuevos fármacos, en el

ámbito terapéutico y para la toma de decisiones en materia de regulación de los medicamentos (2, 3).

Los modelos y métodos estadísticos utilizados en la farmacometría dependen de la fase de desarrollo en la que se encuentre el fármaco, ya que en cada una de ellas se obtienen datos con características diferentes y que, a su vez, responden a objetivos variados. Por ejemplo, la información preclínica ha logrado predecir interacciones farmacodinámicas clínicas que son posteriormente utilizadas en otros modelos, con el objetivo de mejorar los regímenes combinados de medicamentos antituberculosos (4).



Por otro lado, durante la Fase I de desarrollo, se puede aplicar la farmacometría en diversas actividades como; por ejemplo, la selección de dosis para ser administrada por primera vez en humanos, incluyendo a poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o diferentes tipos de metabolizadores); la predicción de la dosis para una indicación diferente a la establecida inicialmente y el establecimiento de las cantidades óptimas para el estudio de la interacción del ligando con su molécula diana (5). Asimismo, utilizando un enfoque farmacométrico y, a partir de los datos en la Fase II, es posible obtener una justificación cuantitativa para seleccionar la dosis para el ensayo de la Fase III, como es el caso del fármaco TAK-875, cuya concentración contra la hemoglobina glicosilada (HbA1c) pudo ser caracterizada a través de la farmacometría mediante un modelo dosis-respuesta (6). Otro ejemplo lo constituye el Emicizumab, pues, con ayuda de simulaciones basadas en un modelo farmacométrico, fue posible seleccionar los regímenes de dosificación adecuados para el desarrollo de los estudios de la Fase III, sin necesidad de realizar un estudio convencional para encontrar la dosis (7).

En la actualidad, existen reportes del uso de la farmacometría para mejorar la terapia antibiótica con vancomicina en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (8). Además, se está empleando para mejorar los tratamientos con otros antibióticos en pacientes con sepsis mediante el uso de biomarcadores como parte de los modelos (9, 10), lo que en un futuro podría extrapolarse a los productos biológicos.

Los modelos farmacométricos, a partir de métodos estadísticos, describen características farmacodinámicas y farmacocinéticas, así como otros factores relacionados con la dosis, régimen de dosificación y duración del tratamiento (11-13). Cabe destacar que, su uso no se limita a la descripción de observaciones clínicas, sino que su mayor utilidad yace en la predicción mediante el modelaje de las características y factores antes mencionados, de manera que se pueda pronosticar

la eficacia relativa de diferentes esquemas de tratamiento (14, 15). La farmacometría, incluso en el ámbito de la farmacoeconomía, se puede utilizar para predecir el impacto en la calidad de vida de los medicamentos, generando información que permita conocer la rentabilidad de un medicamento desde la etapa preclínica (16, 17).

MÉTODOS Y MATERIALES

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos en internet y en las bases de datos del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (UCR) como PubMed, MEDLINE, SpringerLink y ProQuest Central. Se tomaron en cuenta aquellos artículos cuya fecha de publicación no sobrepasara los diez años de antigüedad, incluidos artículos originales y otras revisiones en donde se demuestra la utilidad de la farmacometría en productos biológicos. Asimismo, se prestó mayor interés a los artículos que mencionaban productos disponibles en el mercado costarricense. La revisión se llevó a cabo durante marzo 2022 hasta marzo 2023.

RESULTADOS

MODELOS ESTADÍSTICOS

En farmacometría, los modelos estadísticos son herramientas esenciales para comprender la relación entre las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos. Los modelos de efectos mixtos no lineales (MMNL), que incluyen técnicas de estadística bayesiana y los métodos de Markov estocásticos, son los más utilizados en la actualidad debido a su capacidad para describir de manera integral la correlación y el comportamiento entre las variables, incluso agregando un nivel pseudoaleatorio. A pesar de ello, los modelos lineales (ML) siguen siendo útiles y se utilizan para predecir correlaciones lineales entre pares de datos. Además, los intervalos de confianza obtenidos en los modelos son esenciales para cuantificar la precisión con la que se puede determinar una variable dada una cierta información conocida. (14, 19, 20).



También existen modelos empíricos como el escalamiento alométrico, el cual consiste en asumir que los parámetros fisiológicos son proporcionales a la masa y a las dimensiones corporales. Estos resultan útiles cuando se busca pasar de modelos *in vivo* a dosis por primera vez en humanos, o para determinar algunas dosis en niños (21, 22). Sin embargo, existen limitaciones en su uso, ya que en la clínica estos modelos no se ajustan a las personas que metabolizan el fármaco de manera diferente como los pacientes con insuficiencia renal. Debido a estos casos, se recurre a modelos farmacométricos.

Los métodos lineales buscan describir una recta de mejor ajuste que incluya la mayor cantidad de datos dentro de ella. El intervalo de confianza depende de qué tanto se aleje el parámetro de la media aritmética, así como de la desviación estándar y del tamaño de la muestra. A la hora de hacer predicciones, el intervalo de predicción es más amplio que el de confianza, pues se adiciona la desviación estándar, lo cual hace que el intervalo de predicción dependa directamente de cómo se distribuyen los residuales (14).

El método bayesiano es una forma de estimar la probabilidad de que un evento ocurra, utilizando información previa y actualizada para ajustar nuestras creencias. Incorpora un factor que representa la probabilidad de que A se cumpla si se cumple previamente B. Esto permite predecir, de forma más completa, el desarrollo de eventos según el orden en que ocurren, y conocer las formas en las que una variable influye en otra, tomando en cuenta eventos previos (14).

De manera general, el método bayesiano tiene como objetivo brindar intervalos de credibilidad que incorporen datos previos conocidos, los cuales son actualizados con datos nuevos para producir una probabilidad posterior (inferida a partir de la densidad posterior más alta; es decir, el área que contiene en un dado porcentaje el valor asociado al parámetro) y dar como resultado un intervalo de confianza (23). Esto es aplicable en el modelado farmacocinético poblacional, como en el caso de la

vancomicina. Dado el estrecho rango terapéutico de la vancomicina, para predecir el área bajo la curva (ABC) es fundamental tener en cuenta la magnitud de la primera dosis, el nivel de creatina y el peso corporal del paciente (PCP). Por lo tanto, los modelos farmacocinéticos poblacionales que aplican inferencia bayesiana logran predecir con suficiente exactitud el área bajo la curva de dosis posteriores, e incluso mejora la capacidad predictiva al incluir información previa del área bajo la curva de una dosis reciente (8, 24).

Los métodos de Markov, permiten analizar eventos futuros independientemente de los eventos pasados, examinando únicamente la probabilidad de que ocurra el evento futuro dado el último estado medido. Los métodos de Markov de tiempo discreto y homogéneo se aplican cuando las variables no son categóricas, sino ordinales y medidas en intervalos de tiempo de igual magnitud (18,25). Este modelo se utilizó por primera vez para categorizar los estados de sueño en pacientes tratados con temazepam y desde entonces se ha aplicado en la caracterización de estados de sedación después de eventos cerebrales isquémicos, grados de proteinuria en pacientes oncológicos, entre otros. Cuando las variables son dicotómicas y el tiempo de medición y entre mediciones es variable, es más útil aplicar modelos continuos de Markov, que descartan la posibilidad de que un estado pueda llevar a cualquier otro. Por ejemplo, al administrar una tableta vía oral, esta no tiene ninguna probabilidad de aparecer en el colon sin antes pasar por un evento intermedio, el tránsito duodenal. En consecuencia, los modelos continuos de Markov han resultado útiles para caracterizar los efectos secundarios extrapiramidales de los medicamentos antipsicóticos y predecir los niveles de impedimento neuropsiquiátrico en pacientes con virus de inmunodeficiencia (26).

MODELADO FARMACOCINÉTICO

Los modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) combinan la información del fármaco con los conocimientos previos sobre la fisiología y la biología del organismo para lograr una



representación mecanística del fármaco en sistemas biológicos. Esto permite simular perfiles de concentración-tiempo del fármaco, condición ideal para identificar un régimen terapéutico, optimizar la relación riesgo beneficio y traducir esta comprensión a poblaciones especiales (27, 28). Los modelos PBPK han ido en aumento desde el año 2008, y la mayoría de los análisis se han enfocado en las interacciones farmacológicas basadas en enzimas (29).

Por otro lado, existen modelos PBPK que se utilizan específicamente para representar las interacciones entre la fisiología y las propiedades de la formulación, los cuales son necesarios para evaluar el impacto clínico después de los cambios en la química, la manufactura y los controles del producto. Asimismo, dichos modelos son llamados también modelos biofarmacéuticos de base fisiológica (PBBM) (30, 31).

Actualmente, son más utilizados los modelos que permiten estimar los parámetros junto con su variabilidad individual y poblacional; por ejemplo, los modelos mecanísticos que intentan incorporar factores conocidos sobre los sistemas que rodean los datos en el modelo, mientras se describen los datos disponibles. Cabe señalar que, a menudo, durante todo el proceso de desarrollo de un fármaco, se utiliza una combinación de modelos empíricos y modelos mecanísticos. Un ejemplo es el caso del anticuerpo monoclonal (mAb) denominado Rozanolixizumab, con el cual se caracterizó el efecto del mAb en los niveles de IgG de *Monos cynomologus* utilizando un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que posteriormente se adaptó a humanos para respaldar el primer diseño de estudio clínico de rozanolixizumab en humanos (FIH) y, poder desarrollar un modelo PK/PD en esta población (32, 33).

Los modelos que tratan de describir el comportamiento de un fármaco en toda una población, tomando en cuenta cómo se comporta en el individuo, se llaman modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK). Por

ejemplo, el extenso modelado popPK ha permitido establecer qué dosis fijas de mAb pueden reducir los costos de atención médica, sin perder la eficacia o los márgenes de seguridad. Por lo tanto, esto logra evidenciar, que, aunque el volumen de distribución cambia con el peso, el cambio en este es menor que el observado en el peso corporal, por lo que los pacientes con bajo peso recibirán una dosis relativamente baja. Asimismo, se ha concluido que fijar la dosis es una estrategia que funciona mejor en términos de reducción de variabilidad entre pacientes (34, 35). Aunque los modelos poblacionales pueden respaldar estudios de biosimilaridad en mAb, hay muy poca experiencia y tienen limitaciones, por lo que los análisis no compartimentales siguen siendo los más utilizados (36).

Los métodos estadísticos o modelos farmacocinéticos se seleccionan, con el fin de analizar o entender los datos, según la pregunta de investigación que se desee responder o lo que se quiera comparar. Los estudios de dosis-respuesta (DR) de fase II se enfocan en un diseño de grupos paralelos, aleatorizado y controlado con placebo, que evalúa los efectos de los niveles de dosis preespecificados de un medicamento. Por consiguiente, se elige un modelo de análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de los efectos del tratamiento, pues con este enfoque no se hace ninguna suposición sobre la forma de la curva DR. Así que, con la farmacometría se abordaría una pregunta de investigación diferente: ¿cuál es la estimación de un perfil PK/PD del fármaco y la predicción del efecto del fármaco a lo largo del tiempo para los participantes del estudio? (37).

SOFTWARES DE USO EN FARMACOMETRÍA

La utilización de *softwares* que ayudan en el modelado PK/PD es necesaria debido a la gran cantidad de datos que se generan a raíz de los estudios clínicos y la complejidad de algunas operaciones matemáticas utilizadas en el modelaje (38). Cada programa está orientado a suplir necesidades muy características; por ejemplo, algunos como NONMEM® y MONOLIX® son más



utilizados en investigación, mientras que otros como DOSEME® tienen su utilidad en la práctica clínica habitual. NONMEM® es un *software* para el análisis poblacional que se utiliza en el mejoramiento de terapias y en el desarrollo de medicamentos; actualmente, es considerado el estándar de oro en la farmacometría (39). MONOLIX® es un programa que, además de ser utilizado para el análisis poblacional, tiene la característica de que usa algoritmos estocásticos (40). DOSEME® utiliza el ajuste bayesiano, esto permite calibrar, con información previa de otros estudios, unos parámetros y estimar otros. *Softwares* como PK-Sim® o Simcyp® están orientados al desarrollo de modelos PBPK (41).

Escoger entre un programa computacional u otro depende de lo que se necesita investigar, ya que muchos de estos programas están adecuados con interfaces para facilitar su uso. Sin embargo, si se necesita responder a preguntas muy complejas de investigación, es necesario aprender otras habilidades como los lenguajes de programación y uso de paquetes computacionales (42, 43).

FARMACOMETRÍA

La farmacometría se define como la ciencia que cuantifica el fármaco, la enfermedad y la información procedente de los ensayos clínicos o de la práctica clínica. Sus objetivos son contribuir al desarrollo eficiente de nuevos fármacos, ayudar en la toma de decisiones regulatorias, orientar al uso racional del medicamento, decidir la dosis correcta para la eficacia terapéutica, adaptar ciertos tratamientos a poblaciones específicas, entre otros (44-46). Además, permite evaluar y comparar la seguridad y efectividad de los fármacos (47-49).

Por lo tanto, la farmacometría comprende el desarrollo y la aplicación de modelos matemáticos y estadísticos, con el fin de caracterizar, entender y predecir el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, cuantificar la incertidumbre de la información sobre dicho comportamiento y, a su vez, integrar los principios

de los campos de la farmacología, la fisiología y la fisiopatología para comprender el efecto *in vivo* del fármaco que respalda el desarrollo de estos (45, 50, 51).

APLICACIÓN DE LA FARMACOMETRÍA EN EL ESTUDIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Los medicamentos biológicos son aquellos que contienen uno o más principios activos sintetizados u obtenidos de fuentes biológicas, ya sean humanas, animales (sangre, fluidos y tejidos) o microorganismos. Estos pueden ser producto de terapias avanzadas o métodos biotecnológicos que modifiquen el material genético de los organismos vivos. Los productos biológicos han sido introducidos en terapéutica y han sustituido, en algunos casos, a los fármacos de síntesis química (52, 53).

El desarrollo de nuevos fármacos, incluidos los medicamentos biológicos, implica una serie de estudios para evaluar no solo seguridad y eficacia, sino también su factibilidad en cuanto a la producción. Además, en estos casos, la farmacometría, por medio de modelos como los farmacocinéticos y farmacodinámicos, ayuda a la caracterización de los medicamentos, lo que permite a la industria ahorrar en ámbitos como el económico y en materia de regulación, sobre todo a la hora de tomar decisiones durante los procesos de investigación, desarrollo y posterior comercialización de nuevos productos (54, 55).

La farmacometría también ha desempeñado un papel fundamental en el diseño de estudios clínicos para el desarrollo de biosimilares (56). Por ejemplo, en el estudio de dosis-exposición para pegfilgastrim se utilizaron datos reales y no simulaciones (57, 58).

Aún desde esta perspectiva, el campo biológico y biotecnológico para la utilidad y aplicabilidad de la farmacometría representa un plano exploratorio debido a la variabilidad intrínseca de los sistemas biológicos (59). Dado que el interés de esta investigación yace en los fármacos biológicos



incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), se emplea una clasificación según el grupo farmacológico y el porcentaje con respecto al costo total de las compras de estos fármacos por parte de la institución. De esta forma, el enfoque del presente estudio se dirige principalmente a los siguientes grupos: antineoplásicos y agentes inmunomoduladores; biológicos, vacunas, toxoides y antitoxinas; agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios; hipoglicemiantes e hiperglicemiantes y agentes hemostáticos (60).

Dentro del grupo de los antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, los anticuerpos monoclonales representan una gran fracción de los productos biológicos adquiridos por la CCSS (60). La farmacometría puede aplicarse en el desarrollo de estos productos durante sus primeras fases donde, mediante el uso de modelos semi-mecánicos, es posible realizar predicciones de dosis adecuadas, al correlacionar y trasladar los datos obtenidos a partir de estudios preclínicos en animales (61). Los modelos permiten, por medio de simulaciones, hacer una aproximación de la respuesta inmune en humanos ante estos tratamientos. Asimismo, se podría llegar a refinar posteriores modelos PK/PD en etapas de estudios clínicos (32).

En este tipo de productos es aplicable la caracterización farmacométrica. Un ejemplo de agentes antineoplásicos es el nimotuzumab, que, a través de la toma y análisis de concentraciones séricas, es posible obtener un modelo de aproximación del estado cuasi-estacionario, medido en razón a la unión de este fármaco con su receptor. Esto demuestra que la farmacocinética de este anticuerpo monoclonal se ve influenciada por la interacción con su receptor. Cabe señalar que, en casos de anticuerpos monoclonales, la farmacometría permite aplicar más de un solo modelo farmacométrico, como los basados en análisis de “dosis-respuesta” y “exposición-respuesta”. Así que, con todos los datos recolectados, se logra integrar la farmacocinética y la farmacodinamia para caracterizar un rango de

dosis más cercano a la dosis óptima biológica, lo que facilita el tratamiento del paciente (54, 62).

Además, se han logrado aplicar nuevos modelos farmacométricos especiales para este tipo de medicamentos, como los estudios de farmacocinética basada en fisiología, los de farmacología sistemática que combinan estudios *in vitro* con información de la literatura, los modelos mecánicos de inhibición en el crecimiento de tumores y los modelos de exposición al medicamento (63). Todos estos, en conjunto con el uso de biomarcadores, han logrado establecer regímenes de dosificación en productos biotecnológicos como pembrolizumab y nivolumab, e incluso, empezar a desarrollar nuevas alternativas para pacientes que no suelen responder adecuadamente a este tipo de tratamientos, entre ellas la terapia combinada. Un ejemplo de esta terapia combinada es el empleo de inhibidores de puntos de control inmunitarios como los anti-PDL1, junto con los medicamentos que estimulan la inmunidad tumoral (64, 65).

La farmacometría aplicada a anticuerpos monoclonales permite evaluar la biodisponibilidad y absorción del medicamento en diferentes vías de administración mediante el modelado farmacocinético *in silico*. En este sentido, la administración subcutánea ha ganado terreno por su capacidad de brindar una liberación sostenida y una exposición sistémica prolongada, lo cual es beneficioso en el tratamiento de enfermedades crónicas. Un ejemplo de ello es el caso del palivizumab en niños, donde las simulaciones permitieron confirmar el régimen de 5 dosis mensuales indicado en la etiqueta, ya que el método alométrico convencional no pudo estimar el aclaramiento (67, 68).

Por otro lado, existen modelos especiales para anticuerpos monoclonales en conjunto con biomarcadores en pacientes oncológicos, que ofrecen una nueva forma de radiología clínica utilizando análogos radiomarcados o isótopos de medicamentos. La imagenología *in vivo* permite trazar la farmacocinética y farmacodinamia de



tratamientos oncológicos, lo cual, en conjunto con la farmacometría, permite desarrollar estrategias de dosificación y una evaluación de respuesta que los ensayos convencionales no pueden lograr. La tomografía de emisión de positrones, por ejemplo, es capaz de detectar cantidades pico molares de biomarcadores *in vivo*, lo que facilita estudios para optimizar la administración de dosis en el paciente y el desarrollo de nuevos fármacos con mayor especificidad hacia las células tumorales (69).

Dentro del grupo farmacológico de medicamentos biológicos, vacunas, toxoides y antitoxinas se encuentra la inmunoglobulina G humana policlonal (IgG), la cual es un componente sanguíneo fraccionado derivado del plasma humano de más de mil donantes de sangre sanos. Esta mezcla de anticuerpos ha sido utilizada como tratamiento de inmunodeficiencias primarias y, debido a elementos propios de la fisiopatología de la enfermedad, su farmacocinética tiende a ser muy variable. En este caso, un enfoque de modelado de efectos mixtos no lineales (MMNL) contribuye a la cuantificación confiable de covariables, ya que ofrece información tanto de los efectos fijos a nivel de población como de los aleatorios que surgen entre la variabilidad del sujeto y los errores residuales. Diferentes estudios han descrito la farmacocinética de IgG como un modelo de dos compartimentos, mientras que otras investigaciones la han ajustado a un modelo de un compartimento, pero la mayoría emplea un modelo estacionario y con cinética de absorción y eliminación de primer orden (70, 71).

En el desarrollo de productos biológicos, la farmacometría ha contribuido al desarrollo de un modelo de disposición de dos compartimentos para modelar los parámetros de inmunoglobulinas (IgG) intravenosas (IV) y subcutáneas (SC), así como de un modelo farmacocinético IV de disposición inicial de dos compartimentos con eliminación de primer orden. Es así como, al usar ambos como base, se ha diseñado un modelo farmacométrico para simular perfiles de concentración-tiempo y parámetros farmacocinéticos siguiendo varios regímenes de

dosificación SC, con el fin de evaluar horarios de dosificación flexibles en la patología y optimizar la terapia. Un modelo PK/PD poblacional longitudinal de exposición-respuesta logra caracterizar la relación entre las concentraciones séricas de IgG y la gravedad de la enfermedad evaluada a través de la escala validada de causa y tratamiento de neuropatía inflamatoria (71). De esta forma, los modelos farmacocinéticos poblacionales pueden predecir la dosis exacta y precisa requerida para lograr el nivel de IgG deseado, así como para modelar y simular un régimen de dosificación adecuado (70).

Cabe señalar que, con la llegada de la pandemia del coronavirus, los modelos han resultado ser herramientas costo-efectivas útiles, particularmente en la optimización de modelos de inmunogenicidad en vacunas de mRNA (72, 73).

La farmacometría también es una herramienta importante para la evaluación de riesgos y el tratamiento de envenenamiento por serpientes. Para aplicarla de manera efectiva en toxoides y antitoxinas, es necesario entender la farmacocinética del veneno y el curso temporal de la exposición. Además, conocer la biodistribución del veneno ayuda a determinar cuánto tiempo después de la picadura se debe administrar el antiveneno. Un ejemplo es el veneno de la serpiente negra de vientre rojo (*Pseudechis porphyriacus*), cuyas toxinas se han modelado usando efectos mixtos no lineales y modelos farmacocinéticos estándares (74).

Sin embargo, la farmacocinética del veneno de serpiente presenta desafíos debido a la diversidad de toxinas y la incertidumbre en la dosis y el momento del envenenamiento. Por lo tanto, se necesitan más estudios sobre la farmacocinética del veneno y los efectos para explicar el curso temporal de los síndromes clínicos posteriores al envenenamiento por mordedura de serpiente. Aunque existen modelos robustos, los modelos toxicológicos tienen limitantes debido a la escasez de datos, protocolos rigurosos y la dificultad para obtener aleatorización (74,75).



Siguiendo con los agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios, el ticagrelor es un antiagregante plaquetario utilizado para la prevención de trombosis arterial, pero su uso aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas (76). Para abordar esta preocupación, se ha desarrollado un antídoto específico de ticagrelor llamado MEDI2452. El antídoto es un fragmento del anticuerpo neutralizante que se une al ticagrelor libre con alta afinidad. El modelo farmacocinético propuesto para ticagrelor y MEDI2452 es un punto de partida para escalar el modelado de la farmacocinética de otras especies, incluidos los humanos, y para expandirse a un modelo de población (77).

Por otro lado, el complejo concentrado de 4 factores de protrombina (4F-PCC) es un agente hemostático utilizado para tratar pacientes con un INR alto. Los modelos farmacométricos exploran nuevas estrategias de dosificación que permiten dosis más bajas para pacientes con un INR basal <2, lo que podría reducir los costos de tratamiento y los trastornos trombóticos. Además, el modelado farmacométrico podría permitir el replanteamiento de guías de tratamiento para diferentes poblaciones, como la japonesa, que tiene una mayor predisposición al sangrado (78, 79).

FARMACOMETRÍA EN DESARROLLO, MONITORIZACIÓN Y MEDICINA DE PRECISIÓN

La farmacometría clásica tiene como finalidad obtener información sobre la disposición y efecto del fármaco, enfocada en el comportamiento cinético y dinámico de estos en el individuo, dando un menor énfasis a la variabilidad de los parámetros poblacionales (45). Sin embargo, debido a la necesidad de individualizar la terapia de los fármacos con estrecho rango terapéutico en distintos grupos poblacionales, se genera un interés en la variabilidad intra e interindividual de la población. En consecuencia, surge la farmacometría poblacional, que tiene como propósito determinar el comportamiento cinético y dinámico de los medicamentos, en poblaciones de pacientes. Todo esto se logra al cuantificar dichas variabilidades en función de una serie de

parámetros de efecto fijo (a nivel de población) o efecto aleatorio (a nivel individual), que permitan alcanzar la individualización posológica con un mayor conocimiento de los factores que explican la variabilidad en la respuesta cinética y dinámica (45, 50). Un ejemplo de estos esfuerzos es el desarrollo de modelos para optimizar las terapias y elucidar los mecanismos de la enfermedad en cáncer de mama u otros cánceres (11, 80).

FARMACOMETRÍA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

La medicina de precisión tiene como objetivo adaptar determinados tratamientos a subpoblaciones de personas que difieren en su respuesta hacia un medicamento específico (81). Esta analiza la información de factores genéticos, ambientales o, incluso, de estilo de vida, específicos de grupos de pacientes, tomando en cuenta la variabilidad individual. Además, emplea estos datos para desarrollar medicamentos o tratamientos más dirigidos y optimizados. Su finalidad es garantizar que los tratamientos sean los más adecuados para tratar a un individuo, generando un mayor éxito terapéutico ya que produce una disminución en los efectos secundarios y un aumento en la eficacia (45, 82, 83).

La medicina de precisión busca individualizar los tratamientos de manera que se pueda aumentar la eficacia y seguridad en cada paciente según sus características, incluyendo los factores genéticos que influyen en la respuesta clínica y cinética de los medicamentos. La farmacogenómica es una herramienta importante en este campo, ya que estudia el polimorfismo de las enzimas, genes y receptores específicos de los fármacos, permitiendo establecer la mejor elección de medicamentos y dosis según los genotipos de cada paciente, y predecir su respuesta ante los fármacos de forma individualizada. Esta ciencia es especialmente útil en fármacos con estrecho margen terapéutico o que no cuentan con información suficiente de farmacocinética y farmacodinámica (45,81,82,84-86).



La metabolómica es otra ciencia "ómica" que también puede ser utilizada en la medicina de precisión. Esta disciplina se encarga del estudio exhaustivo de las pequeñas moléculas presentes en células, tejidos y fluidos, generando gran cantidad de datos que pueden ser enlazados con los datos genómicos para adaptar los tratamientos. En conjunto, estas ciencias pueden ayudar a lograr los objetivos de la farmacometría y mejorar la toma de decisiones clínicas de medicamentos en busca de la medicina de precisión **(87,88)**.

FARMACOMETRÍA Y MONITORIZACIÓN

La monitorización terapéutica de fármacos es una práctica que mide las concentraciones en sangre de los fármacos o biomarcadores, con el fin de realizar una interpretación en el contexto clínico del paciente y, finalmente, adaptar los esquemas farmacológicos a los requerimientos de este. Por lo tanto, esta práctica ha permitido mejorar los resultados clínicos de los pacientes, al minimizar la toxicidad y aumentar la efectividad de los tratamientos **(86, 89)**.

El objetivo final de la farmacometría en la monitorización es personalizar los tratamientos farmacológicos al realizar un ajuste individual de dosis basándose en la farmacogenética, y la información demográfica y clínica. Esto se logra a través de la relación de las mediciones séricas del fármaco con la dosis administrada y con el efecto terapéutico esperado haciendo uso de la farmacocinética, con el fin de evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico definido. Por lo tanto, para aplicar la monitorización, los fármacos deben tener una relación dosis-tiempo-efecto de forma que una variación en la dosis esté reflejada en la concentración plasmática. Esto puede derivar en una respuesta subterapéutica (que no produce efecto), terapéutica (que produce el efecto deseado) o supra terapéutica (que pueda producir efectos tóxicos) **(47, 86, 89)**.

La monitorización de fármacos se emplea principalmente en aquellos con estrecho margen terapéutico o con perfil de efectos adversos dosis-dependientes. Sin embargo, también puede ser útil

en la individualización de determinados tratamientos. Por ejemplo, se ha demostrado que la optimización del riesgo-beneficio del brigatinib se puede lograr mediante la individualización de la dosis **(90)**. El principal criterio para seleccionar un fármaco con monitorización beneficiosa es que tenga un margen terapéutico estrecho, es decir, que sus concentraciones tóxicas y terapéuticas se den a dosis muy cercanas **(91)**. Además, la monitorización también es aplicable a fármacos que generen una alta variabilidad inter e intraindividual en su farmacocinética, así como a aquellos con efectos farmacológicos difíciles de medir o que carecen de una metodología analítica simple. También hay indicaciones sobre la monitorización de fármacos que requieren ajustes en la dosis, como aquellos con sospechas de toxicidad o adherencia terapéutica, en la individualización de la dosis de tratamientos en pacientes con factores fisiopatológicos que interfieran en el proceso ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) o en el de un fármaco que puede producir interacciones con otros medicamentos **(86, 89, 92, 93)**.

FARMACOMETRÍA EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

El uso de la farmacometría en la práctica clínica habitual es escaso; sin embargo, el análisis farmacométrico se ha vuelto cada vez más importante en procesos de desarrollo y aprobación de medicamentos **(1, 94)**. En estos procesos, la farmacometría se emplea para desarrollar modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos **(54)**. La finalidad de los estudios preclínicos *in vivo* e *in vitro* es garantizar la seguridad del fármaco empleando las propiedades farmacocinéticas, lo cual incluye los efectos terapéuticos y adversos, así como los riesgos que acompañan su empleo **(95)**. Por ejemplo, en el caso de la IgG4 humana, los modelos permitieron prever la farmacocinética tomando en cuenta la variación en el intercambio de brazos con la IgG4 terapéutica, lo que se relaciona con las diferencias interindividuales de la concentración inicial de IgG4 **(96)**.



En estudios clínicos, la farmacometría se utiliza para la monitorización de medicamentos, la búsqueda de dosis y regímenes de dosificación y la determinación del punto final en biomarcadores (50, 97). Por ejemplo, durante los estudios clínicos fase I se realizan ensayos en voluntarios sanos, con el fin de evaluar la seguridad del fármaco mediante pruebas con estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia, que utilizan dosis progresivas o dosis múltiples en un corto plazo (95, 98).

Finalmente, las interacciones no se escapan de la farmacometría, pues los resultados de simulaciones utilizando modelos PB/PK indicaron que la coadministración de inhibidores de CYP3A4 con pemigatinib 2 debe ser evitada, así como la carbamazepina con el Rivaroxaban (99, 100).

CONCLUSIONES

La farmacometría se ha consolidado como una herramienta valiosa en el desarrollo y la monitorización de productos biológicos, permitiendo la optimización de dosis efectivas en pacientes y reduciendo los costos de producción. Los modelos desarrollados en esta área pueden ser utilizados en la clínica para la monitorización y la medicina de precisión. La farmacometría es una disciplina emergente en el análisis de datos, especialmente en la difícil caracterización de los productos biológicos y la alta variabilidad inter e intra-sujeto de los parámetros que afectan su seguridad y eficacia. Se espera que el uso de la farmacometría siga expandiéndose en áreas como la farmacogenómica y la medicina individualizada.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de intereses durante la realización de esta revisión bibliográfica.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Se utilizaron recursos propios de los investigadores para el desarrollo de las actividades de esta revisión bibliográfica. Asimismo, se contó con el apoyo de los recursos de la Universidad de Costa Rica como el acceso a internet, equipo de

cómputo y tiempo docente para completar las actividades de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zheng QS, Li LJ. Pharmacometrics: a quantitative tool of pharmacological research. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Nov;33(11):1337-1338.
2. Powell JR, Gobburu JVS. Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Jul;82(1):97-102.
3. Wicha SG, Kloft C. Quantitative systems pharmacology in model-informed drug development and therapeutic use. *Curr Opin Syst Biol.* 2018;10:19-25.
4. Clewe O, Wicha SG, de Vogel CP, Steewinkel J, Simonsson U. A model-informed preclinical approach for prediction of clinical pharmacodynamic interactions of anti-TB drug combinations. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(2):437-447.
5. Standing JF. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Feb;83(2):247-254.
6. Naik H, Lu J, Cao C, Pfister M, Vakilynejad M, Leifke E. Pharmacometric Approaches to Guide Dose Selection of the Novel GPR40 Agonist TAK-875 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 Ene;2(1):22.
7. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, Levy GG, Kasai R, Iida S, et al. A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Set;57(9):1123-1134.
8. Cunio CB, Uster DW, Carland JE, Buscher H, Liu Z, Brett J, et al. Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):783.e7-783.e14.
9. Aulin LBS, Lange DW, Saleh MAA, Graaf PH, Völler S, van Hasselt JGC. Biomarker-Guided Individualization of Antibiotic Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Ago;110(2):346-360.



10. Iqbal K, Broeker A, Nowak H, Rahmel T, Nussbaumer-Pröll A, Österreicher Z, et al. A pharmacometric approach to define target site-specific breakpoints for bacterial killing and resistance suppression integrating microdialysis, time-kill curves and heteroresistance data: a case study with moxifloxacin. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Set;26(9):1255.e1-1255.e8.
11. Ledzewicz U, Schaettler H. On the Role of Pharmacometrics and the Objective in Optimizing Cancer Therapies. *Investig Oper.* 2019 Ene;40(1):3-15.
12. Ogasawara K, Breder CD, Lin DH, Alexander GC. Exposure- and Dose-response Analyses in Dose Selection and Labeling of FDA-approved Biologics. *Clin Ther.* 2018 Ene;40(1):95-102.
13. Bouazza N, Dokoumetzidis A, Knibbe CAJ, de Wildt SN, Ambery C, De Cock PA, et al. General clinical and methodological considerations on the extrapolation of pharmacokinetics and optimization of study protocols for small molecules and monoclonal antibodies in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Dic;88(12):4985-4996.
14. Kümmel A, Bonate PL, Dingemans J, Krause A. Confidence and Prediction Intervals for Pharmacometric Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018 Jun;7(6):360-373.
15. Kumar SS, Biltaji E, Bies R, Sherwin CM. The clinical utility of pharmacometric models. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jul;84(7):1413-1414.
16. Slejko JF, Willke RJ, Ribbing J, Milligan P. Translating Pharmacometrics to a Pharmacoeconomic Model of COPD. *Value Health.* 2016 Dic;19(8):1026-1032.
17. Srinivasan M, White A, Chaturvedula A, Vozmediano V, Schmidt S, Plouffe L, et al. Incorporating Pharmacometrics into Pharmacoeconomic Models: Applications from Drug Development. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(10):1031-1042.
18. Grewal JK, Krzywinski M, Altman N. Markov models—Markov chains. *Nat Methods.* 2019 Ago;16(8):663-664.
19. Lavielle M, Ribba B. Enhanced Method for Diagnosing Pharmacometric Models: Random Sampling from Conditional Distributions. *Pharm Res.* 2016;33(12):2979-2988.
20. Väitalo PAJ. Pharmacometric estimation methods for aggregate data, including data simulated from other pharmacometric models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2021 Oct;48(5):623-638.
21. Mahmood I. Misconceptions and issues regarding allometric scaling during the drug development process. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(8):843-854.
22. Neely M, Bayard D, Desai A, Kovanda L, Edginton A. Pharmacometric Modeling and Simulation Is Essential to Pediatric Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(S10):S73-S85.
23. Láinez-Aguirre JM, Puigjaner L. A Combined Bi-objective Optimization and Bayesian Framework to Postulate Pharmacometric Compartmental Models. *Front Energy Res.* 2019 Abr; 7. Consultado: 12 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenrg.2019.00037>
24. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Oct;25(10):1286.e1-1286.e7.
25. Lu T, Yang Y, Jin JY, Kågedal M. Analysis of Longitudinal-Ordered Categorical Data for Muscle Spasm Adverse Event of Vismodegib: Comparison Between Different Pharmacometric Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020 Feb;9(2):96-105.
26. Schindler E, Karlsson MO. A Minimal Continuous-Time Markov Pharmacometric Model. *AAPS J.* 2017 Set;19(5):1424-1435.
27. Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender J, Willmann S, Lippert J, et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016 Oct;5(10):516-31.
28. Jamei M. Where Do PBPK Models Stand in Pharmacometrics and Systems Pharmacology? *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020 Feb;9(2):75-76.
29. Grimstein M, Yang Y, Zhang X, Grillo J, Huang SM, Zineh I, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Science: An Update From the



- U.S. Food and Drug Administration's Office of Clinical Pharmacology. *J Pharm Sci.* 2019 Ene;108(1):21-25.
30. Mitra A, Suarez-Sharp S, Pepin XJH, Flanagan T, Zhao Y, Kotzagiorgis E, et al. Applications of Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling (PBBM) to Support Drug Product Quality: A Workshop Summary Report. *J Pharm Sci.* 2021 Feb;110(2):594-609.
 31. Lesko LJ, Fang L, Schmidt S, Trame MN. An Integrated Bioinformatics and Quantitative Modeling Approach to Investigate Potential Claims of Oral Generic Drug Product Bioequivalence: Introduction. *J Clin Pharmacol.* 2019 Set;59(9):1245-1248.
 32. Lledo-Garcia R, Dixon K, Shock A, Oliver R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-FcRn monoclonal antibody rozanolixizumab: Translation from preclinical stages to the clinic. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022 Ene;11(1):116-128.
 33. Ng CM, Loyet KM, Iyer S, Fielder PJ, Deng R. Modeling approach to investigate the effect of neonatal Fc receptor binding affinity and anti-therapeutic antibody on the pharmacokinetic of humanized monoclonal anti-tumor necrosis factor- α IgG antibody in cynomolgus monkey. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Ene;51:51-58.
 34. Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist.* 2017 Oct;22(10):1212-1221.
 35. Penney M, Agoram B. At the bench: the key role of PK-PD modelling in enabling the early discovery of biologic therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 May;77(5):740-745.
 36. Reijers JAA, van Donge T, Schepers FML, Burggraaf J, Stevens J. Use of population approach non-linear mixed effects models in the evaluation of biosimilarity of monoclonal antibodies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;72(11):1343-1352.
 37. Ryeznic Y, Sverdlov O, Svensson EM, Montepiedra G, Hooker AC, Wong WK. Pharmacometrics meets statistics—A synergy for modern drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021 Oct;10(10):1134-1149.
 38. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijzen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front Pharmacol.* 2020 May;11:620.
 39. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 Ene;2(6):50.
 40. Kiang TKL, Sherwin CMT, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: modelling and software. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Ago;51(8):515-525.
 41. Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharm Sin B.* 2016 Set;6(5):430-440.
 42. Lim CN, Liang S, Feng K, Chittenden J, Henry A, Mouksassi S, et al. Phxnlme: An R package that facilitates pharmacometric workflow of Phoenix NLME analyses. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;140:121-129.
 43. Fidler M, Hooijmaijers R, Schoemaker R, Wilkins JJ, Xiong Y, Wang W. R and nlmixr as a gateway between statistics and pharmacometrics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10(4):283-285.
 44. Nair S, Kong ANT. Emerging roles for clinical pharmacometrics in cancer precision medicine. *Curr Pharmacol Rep.* 2018 Jun;4(3):276-283.
 45. Sáez M. Personalización del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal. *Universitat de València*; 2020. Consultado: 30 de abril de 2022. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=271718>
 46. Madrasi K, Li F, Kim MJ, Samant S, Voss S, Kehoe T, et al. Regulatory Perspectives in Pharmacometric Models of Osteoporosis. *J Clin Pharmacol.* 2018 May;58(5):572-585.
 47. Muñoz E, Díaz A, Sutto S, Páez F, Ortiz M. Farmacometría. En: Chávez A (eds.). *Farmacología general. Una guía de estudio.* McGraw Hill Medical; 2014. Consultado: 28 de mayo de 2022. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=1489§ionid=96951289>



48. Skottheim Rusten I, Musuamba FT. Scientific and regulatory evaluation of empirical pharmacometric models: An application of the risk informed credibility assessment framework. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10(11):1281-1296.
49. Vaidya TR, Franco YL, Ait-Oudhia S. A Three-dimensional and Dynamic (3DD) Cell Culture System for Evaluation of Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Anti-cancer Drugs. *Curr Pharmacol Rep*. 2019 Ago;5(6):460-467.
50. Buil-Bruna N, López-Picazo JM, Martín-Algarra S, Trocóniz IF. Bringing Model-Based Prediction to Oncology Clinical Practice: A Review of Pharmacometrics Principles and Applications. *Oncologist*. 2016 Feb;21(2):220-232.
51. Gobburu JVS. Future of pharmacometrics: Predictive healthcare analytics. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1427-1429.
52. Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. *FMC*. 2020;27(1):22-27.
53. Zheng S, Prell R, Sheng J, Wang YM, Hamuro L. Changing the drug development and therapeutic paradigm with biologic drug combinations and bispecifics: How to choose between these two approaches? *Clin Transl Sci*. 2022 Set;15(9):2096-2104.
54. Rodríguez VL, Reynaldo FG, Fernández-Sánchez EM, Ramos SM, Amaro D, Menéndez R, et al. The role of Pharmacometrics in the development of Cuban Biotechnology products. *Biotecnol Apl*. 2020;37(4):4501-4507.
55. Brekkan A. Pharmacometric models in the development of biological medicinal products. 2019. Consultado: 11 de marzo de 2023. Disponible en: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-381441>
56. Wang YMC, Wang Y, Schrieber SJ, Earp J, Thway TM, Huang SM, et al. Role of Modeling and Simulation in the Development of Novel and Biosimilar Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci*. 2019;108(1):73-77.
57. Zhu P, Sy SKB, Skerjanec A. Application of Pharmacometric Analysis in the Design of Clinical Pharmacology Studies for Biosimilar Development. *AAPS J*. 2018;20(2):40.
58. Dodds M, Chow V, Markus R, Pérez-Ruixo JJ, Shen D, Gibbs M. The use of pharmacometrics to optimize biosimilar development. *J Pharm Sci*. 2013;102(11):3908-3914.
59. Mould DR, Frame B. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of biological agents: when modeling meets reality. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(S9):91S-100S.
60. Castro Cambronero A, Mata Coto R, Pacheco Molina JA, Mora Román JJ. Oferta de medicamentos biosimilares a la caja costarricense de seguro social: posible impacto económico para la seguridad social. *Rev Med UCR*. 5 de septiembre de 2017;11(1). Consultado: 28 de mayo de 2022. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/30488>
61. Catozzi S, Hill R, Li XM, Dulong S, Collard E, Ballesta A. Interspecies and in vitro-in vivo scaling for quantitative modeling of whole-body drug pharmacokinetics in patients: Application to the anticancer drug oxaliplatin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2023;12(2):221-235.
62. Diao L, Meibohm B. Pharmacometric Applications and Challenges in the Development of Therapeutic Antibodies in Immuno-Oncology. *Curr Pharmacol Rep*. 2018 Ago;4(4):285-291.
63. Wojciechowski J, Upton RN, Mould DR, Wiese MD, Foster DJR. Infliximab Maintenance Dosing in Inflammatory Bowel Disease: an Example for In Silico Assessment of Adaptive Dosing Strategies. *AAPS J*. 2017 Jul;19(4):1136-1147.
64. Garrido MJ, Berraondo P, Trocóniz IF. Commentary on Pharmacometrics for Immunotherapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017 Ene;6(1):8-10.
65. Rodallec A, Fanciullino R, Benzekry S, Ciccolini J; EORTC PAMM Group. Is There Any Room for Pharmacometrics With Immuno-Oncology Drugs? Input from the EORTC-PAMM Course on Preclinical and Early-phase Clinical Pharmacology. *Anticancer Res*. 2019;39(7):3419-3422.
66. Zheng F, Hou P, Corpstein CD, Park K, Li T. Multiscale pharmacokinetic modeling of systemic exposure of



- subcutaneously injected biotherapeutics. *J Control Release*. 2021 Set;337:407-416.
67. Liu XI, Dallmann A, Wang YM, Green DJ, Burnham JM, Chiang B, et al. Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins for Pediatric Use: Dosing, Immunogenicity, and Modeling and Simulation in Data Submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(8):1130-1143.
 68. Vinks AA, Barrett JS. Model-Informed Pediatric Drug Development: Application of Pharmacometrics to Define the Right Dose for Children. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jun;61(S1):S52-S59.
 69. Dunphy MPS, Pillarsetty N. The Unique Pharmacometrics of Small Molecule Therapeutic Drug Tracer Imaging for Clinical Oncology. *Cancers (Basel)*. 2020 Set;12(9):2712.
 70. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, Islahudin F, Alias H, Mohd Saffian S. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of polyclonal immunoglobulin G therapy. *Int Immunopharmacol*. 2021 Ago;97:107721.
 71. Tortorici MA, Yuraszcek T, Cornblath D, Bril V, Hartung H, Sobue G, et al. Pharmacometric analysis linking immunoglobulin exposure to clinical efficacy outcomes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Ago;10(8):839-850.
 72. Selvaggio G, Leonardelli L, Lofano G, Fresnay S, Parolo S, Medini D, et al. A quantitative systems pharmacology approach to support mRNA vaccine development and optimization. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Oct;10(12):1448-1451.
 73. Otani Y, Kasai H, Tanigawara Y. Pharmacometric analysis of seasonal influenza epidemics and the effect of vaccination using sentinel surveillance data. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(1):44-54.
 74. Sanhajariya S, Duffull SB, Isbister GK. Population pharmacokinetics of *Pseudechis porphyriacus* (red-bellied black snake) venom in snakebite patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Nov;59(11):956-962.
 75. Duffull S, Isbister G. Challenges faced when modeling clinical toxicology and toxinology events. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(5):532-534.
 76. Nyberg J, Karlsson K, Jönsson S, Yin O, Miller R, Karlsson M, et al. Edoxaban Exposure-Response Analysis and Clinical Utility Index Assessment in Patients With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016 Abr;5(4):222-232.
 77. Almquist J, Penney M, Pehrsson S, Sandinge A, Janefeldt A, Maqbool S, et al. Unraveling the pharmacokinetic interaction of ticagrelor and MEDI2452 (Ticagrelor antidote) by mathematical modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016 Jun;5(6):313-323.
 78. Sarode R, Fukutake K, Yasaka M, Tortorici MA, Mangione A, Pfister M, et al. Pharmacometric modeling to explore 4F-PCC dosing strategies for VKA reversal in patients with INR below 2. *Blood Adv*. 2020 Set;4(17):4208-4216.
 79. Schwebach AA, Waybright RA, Johnson TJ. Fixed-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist Reversal: Does One Dose Fit All? *Pharmacotherapy*. 2019 May;39(5):599-608.
 80. Fleisher B, Brown AN, Ait-Oudhia S. Application of pharmacometrics and quantitative systems pharmacology to cancer therapy: The example of luminal a breast cancer. *Pharmacol Res*. 2017 Oct;124:20-33.
 81. Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India*. 2021 Jul;77(3):249-257.
 82. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2022;33(1):7-16.
 83. Gonzalez D, Rao GG, Bailey SC, Brouwer KLR, Cao Y, Crona DJ, et al. Precision Dosing: Public Health Need, Proposed Framework, and Anticipated Impact. *Clin Transl Sci*. 2017 Nov;10(6):443-454.
 84. Belov A, Schultz K, Forshee R, Tegenge MA. Opportunities and challenges for applying model-informed drug development approaches to gene therapies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Abr;10(4):286-290.
 85. Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O, Salazar-Sánchez L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta Méd Costarric*. 2012;54(4):207-16.



86. García Domínguez ME. Monitorización terapéutica de fármacos. Una visión general. 2018 Jul. Consultado: 28 de mayo de 2022. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/82799>
87. Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, Gross SS, Kirwan JA, Cascante M, et al. Metabolomics enables precision medicine: "A White Paper, Community Perspective". *Metabolomics*. 2016;12(10):149.
88. Van den Brink WJ, Hartman R, van den Berg DJ, Flik G, Gonzalez-Amoros B, Koopman N, et al. Blood-Based Biomarkers of Quinpirole Pharmacology: Cluster-Based PK/PD and Metabolomics to Unravel the Underlying Dynamics in Rat Plasma and Brain. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Feb;8(2):107-17.
89. Leslie Escobar QF. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2016;27(5):605-614.
90. Koele SE, van Beek SW, van der Wekken AJ, Piet B, van den Heuvel MM, ter Heine R. Pharmacokinetically-guided dosing to improve the efficacy of brigatinib in non-small cell lung cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Abr;88(4):1930-1934.
91. Faulkner E, Holtorf AP, Walton S, Liu CY, Lin H, Bittaj E, et al. Being Precise About Precision Medicine: What Should Value Frameworks Incorporate to Address Precision Medicine? A Report of the Personalized Precision Medicine Special Interest Group. *Value Health*. 2020 May;23(11):1522.
92. Durán-Lobato M, Niu Z, Alonso MJ. Oral Delivery of Biologics for Precision Medicine. *Adv Mater*. 2020 Abr;32(13):e1901935.
93. Pristner M, Warth B. Drug-Exposome Interactions: The Next Frontier in Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2020 Dic;41(12):994-1005.
94. Wetherington JD, Pfister M, Banfield C, Stone JA, Krishna R, Allerheiligen S, et al. Model-Based drug development: strengths, weaknesses, opportunities, and threats for broad application of pharmacometrics in drug development. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(S9):31S-46S.
95. Magos GGA, Lorenzana-Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med UNAM*. 2009;52(6):260-264.
96. Wang B, Goodman J, Roskos LK. Mechanistic modeling of a human IgG4 monoclonal antibody (tralokinumab) Fab-arm exchange with endogenous IgG4 in healthy volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022 Abr;11(4):438-446.
97. Centanni M, Friberg LE. Model-Based Biomarker Selection for Dose Individualization of Tyrosine-Kinase Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2020;11:316.
98. Gobburu JVS. Pharmacometrics 2020. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(S9):151S-157S.
99. Ji T, Chen X, Yeleswaram S. Evaluation of drug-drug interaction potential for pemigatinib using physiologically based pharmacokinetic modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022 Jul;11(7):894-905.
100. Ngo LT, Yang S, Shin S, Cao DT, Van Nguyen H, Jung S, et al. Application of physiologically-based pharmacokinetic model approach to predict pharmacokinetics and drug-drug interaction of rivaroxaban: A case study of rivaroxaban and carbamazepine. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022 Nov;11(11):1430-1442.

CORRESPONDENCIA

Fallas Ramírez, José Manuel
Correo: jose.fallas@ucr.ac.cr

DECLARACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

Autores	Labores
Blandón Saborío, Karen	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos.



Autores	Labores
	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.
<p>Fallas Ramírez, José Manuel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizó la revisión y aprobación de la versión final del trabajo. • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos. • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Dirigió la investigación y actuó de coordinador. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.
<p>Montealegre Avilés, Ramón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos. • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.
<p>Paniagua Salazar, Valery</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos. • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.
<p>Rocha Romero, Abraham</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos. • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.
<p>Vargas Pérez, Alisson</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participó en la síntesis de los datos. • Realizó los métodos para la obtención de los datos. • Participó en la redacción y revisión del manuscrito. • Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y la conceptualizó. • Realizó la revisión crítica del manuscrito final. • Participó en la elaboración y diseño de las tablas, gráficos, dibujos y fotos del trabajo final.

