

La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica

Lina Marcela Barranco Garduño,* Juan Carlos Neri Salvador,* Héctor León Molina, Miriam del Carmen Carrasco Portugal,* Francisco Javier Flores Murrieta,** Selene Isabel Patiño Camacho**

RESUMEN

La farmacocinética poblacional tiene su principal aplicación en el estudio del comportamiento de los fármacos, mediante la estimación de valores medios de los parámetros farmacocinéticos en un grupo de individuos o una población de pacientes; así como la variabilidad interindividual asociada con dichos parámetros a partir de datos obtenidos de pacientes de la práctica clínica rutinaria. La variabilidad de la respuesta farmacológica se basa en diversas características relacionadas con la situación fisiopatológica de los pacientes, como: edad, género, peso, factores genéticos, factores ambientales, estados patológicos, situación clínica, etc. Los modelos poblacionales proporcionan una guía inicial para desarrollar regímenes de dosificación con el fin de alcanzar y mantener una determinada concentración plasmática en cada paciente. El propósito de este artículo de revisión es conocer las aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional e identificar las características intrínsecas y extrínsecas que puedan influir en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos analizados.

Palabras clave: farmacocinética poblacional, variabilidad farmacocinética.

ABSTRACT

Population pharmacokinetics has its main application in the study of the behavior of drugs, by estimating the average values of pharmacokinetic parameters in a group of individuals or a population of patients and the inter-individual variability associated with these parameters. The variability of drug response depends on various characteristics related to the pathophysiological situation of patients such as age, gender, weight, genetic factors, environmental factors, diseases, health status, etc. Population models provide an initial guide to develop dosing regimens to achieve and maintain a certain plasma concentration in each patient. The purpose of this review article is to understand the applications of population pharmacokinetic studies and identify the intrinsic and extrinsic characteristics that may influence the pharmacokinetics of the drugs tested.

Key words: Population Pharmacokinetic, pharmacokinetic variability.

La experiencia en estudios farmacológicos ha permitido apreciar la gran variabilidad que representan los parámetros farmacocinéticos en una población de pacientes; esto ha originado la realización

de estudios poblacionales orientados a cuantificar el efecto de diferentes factores (edad, peso, género, enfermedades concomitantes, entre otros) en los procesos farmacocinéticos, con el fin de minimizar la variabilidad que, en principio, era inexplicable.¹ Esta evolución ha conducido a un nuevo enfoque de los estudios farmacocinéticos que permite analizar de manera conjunta la información clínica y farmacocinética procedente de un amplio número de individuos, aún cuando la cantidad de datos de concentración disponibles por cada individuo es reducida. De esta manera, surge el concepto de farmacocinética poblacional, que trata de sistematizar la información sobre la cinética de fármacos en grupos de pacientes y que puede definirse como el estudio de las características básicas de un fármaco disponible en la población, considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual; la estimación de la variabilidad es el principal objetivo del estudio poblacional.^{2,3}

* Unidad de Investigación en Farmacología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ismael Cosío Villegas.

** Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

Correspondencia: Dra. Lina Marcela Barranco Garduño. Unidad de Investigación en Farmacología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México 14080 DF. Correo electrónico: marcela_barranco@hotmail.com
Recibido: 5 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Barranco-Garduño LM, Neri-Salvador JC, León-Molina H, Carrasco-Portugal MC, y col. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. Med Int Mex 2011;27(4):370-377.

La farmacocinética poblacional considera diferentes factores: el horario en el que se administran las dosis, el número de muestras por paciente y la cantidad de pacientes asignados al diseño. En función de ello, los estudios poblacionales pueden clasificarse en tres grupos:

- 1) Diseño en el que se obtiene una muestra de cada paciente. Este método estima la variabilidad de las concentraciones plasmáticas o séricas de un fármaco y permite realizar en forma cualitativa una correlación de las covariables, identificando diferencias entre subpoblaciones. Sin embargo, este diseño requiere una gran cantidad de pacientes para que los resultados puedan ser confiables.
- 2) Diseño de dos o tres muestras por cada paciente obtenidas en el estado estable. Este diseño estima parámetros farmacocinéticos y permite separar la variabilidad inter e intraindividual mediante un modelo no lineal de efectos mixtos, requiere un mínimo de 50 sujetos.
- 3) Diseño de más de tres muestras. En este tipo de diseño se toman múltiples muestras de acuerdo con un perfil de concentración-tiempo posterior a la administración del fármaco. Este tipo de diseño permite la estimación de parámetros farmacocinéticos poblacionales de un fármaco y explora la relación entre la farmacocinética del medicamento y las características demográficas y fisiopatológicas, utilizando un modelo no lineal de efectos mixtos.⁴⁻⁹

La importancia del conocimiento de la farmacocinética dio lugar al desarrollo de una metodología, propuesta inicialmente por Sheiner y sus colaboradores en 1991, en la que se aplican nuevas estrategias que requieren la utilización de métodos matemático-estadísticos que permitan la integración de diversos datos (concentraciones en fluidos biológicos, dosis-respuesta, características demográficas y patológicas de los pacientes y tratamientos asociados, entre otros), con el beneficio de que los estudios farmacocinéticos pueden ser utilizados por los clínicos como soporte en la toma de decisiones para la prescripción de medicamentos, estableciendo pautas de administración especiales para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro, identificando factores de riesgo, ineficacia y toxicidad.⁴ Estos métodos han sido implantados en diferentes programas informáticos, como el NONMEM (Nonlinear mixed-effects modeling), con el que se han realizado diversos estudios de cinética poblacional de

algunos fármacos, como: aminoglucósidos, vancomicina, teofilina, valproato, que avalan su utilidad y confirman su validez en el tratamiento de datos procedentes de la práctica clínica.¹⁰⁻¹²

Características que influyen en un modelo poblacional

La farmacocinética poblacional estudia la variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas que alcanzan los fármacos, cuando se administran regímenes de dosificación estándar a un grupo de pacientes con características clínicas definidas. Ciertamente, las características demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas como: peso corporal, funciones metabólicas y excretoras; y la coexistencia de otras terapias, pueden alterar la relación dosis-concentración. Entre los factores fisiopatológicos y clínicos que pueden modificar las características farmacocinéticas destacan los siguientes:

- Demográficas: edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.
- Fenotipo genético al afectar el metabolismo hepático de los fármacos debido a polimorfismos de las isoformas del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4).
- Ambientales: tabaquismo, dieta.
- Fisiológicas-fisiopatológicas: insuficiencia renal (depuración de creatinina), insuficiencia hepática, hipertensión arterial sistémica, etc.
- Medicación concomitante.
- Causas de variabilidad por el medicamento: formas farmacéuticas, vías de administración e interacciones farmacológicas.
- Otros factores: variación circadiana.^{13,14}

Una de las principales aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional es la identificación de las variables predictoras que influyen en el comportamiento cinético, entre las que destacan el género, la edad y el peso, así como poblaciones especiales, principalmente los extremos de la vida.

Género

Las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre géneros se han reportado en 28%, de acuerdo con estudios realizados con: fluconazol, ranitidina y en algunos antipsicóticos se ha observado que el género femenino requiere menor dosis con respecto al masculino;¹⁵⁻¹⁸ estas diferencias podrían deberse al contenido de agua y grasa

corporal.¹⁹ Las diferencias en el tamaño corporal indican mayor volumen de distribución y depuración total para la mayor parte de los medicamentos en los hombres; sin embargo, la mayor cantidad de grasa corporal en las mujeres puede incrementar el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos.^{15,19,20} La absorción total de los fármacos no parece estar significativamente afectada por el género porque la biodisponibilidad de los medicamentos depende de la vía de administración, de los órganos de absorción, del metabolismo hepático o intestinal y de los transportadores de fármacos.^{15,19,20} Aunque las concentraciones de lipoproteínas y de las proteínas transportadoras pueden variar según el género, la repercusión clínica de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas no ha sido aclarada; sin embargo, se ha observado que la unión a la albúmina, que es la principal proteína plasmática, no es afectada por el género.^{15,19,20}

Con respecto a los procesos hepáticos, los fármacos sometidos al metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis por medio de las isoenzimas del CYP, CYP1A, 2D6, 2E1), metabolismo de fase II conjugación (glucoronidación, glucuroniltransferasas, metiltransferasas, deshidrogenasas) y combinados de oxidación y conjugación tienen una depuración más rápida en los hombres que en las mujeres. El metabolismo por el CYP2C9, CYP2C19 y N-acetiltransferasa no ha mostrado diferencias entre géneros. En cambio, la depuración de sustratos del CYP3A se ha reportado más rápida en las mujeres. La glicoproteína-p (GpP) es un transportador proteico que disminuye la absorción.^{2,20}

Edad

El proceso de absorción muestra cambios con la edad, durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar la absorción de los fármacos. En ese periodo se produce un incremento del pH gástrico que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se retrasa un poco conforme más edad se tiene, con disminución de los movimientos peristálticos y secundaria del tránsito colónico.^{21,22} Con la edad sobrevienen cambios significativos en la composición corporal, como: incremento de la grasa corporal en 20 a 40%, de la masa magra (músculo esquelético). El agua corporal total disminuye entre 10 y 15%. Como resultado de esto último, los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución con

una prolongación del tiempo de vida media. Los fármacos polares son hidrofilicos; es decir, tienen menor volumen de distribución y, por lo tanto, aumentan sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos no tiene efecto en el volumen de distribución.²⁰ Con la edad, la masa renal disminuye aproximadamente 25 a 30%. Después de los 30 años, la depuración renal disminuye 8 mL/min/1.73 m² por década. Sin embargo, las concentraciones de creatinina sérica pueden permanecer dentro de límites normales porque los ancianos tienen menos masa magra y producen menos creatinina. Aproximadamente, la tercera parte de los individuos no tiene alteraciones en la función renal y hay un pequeño grupo de pacientes que muestra un incremento significativo en la depuración de creatinina.^{21,22}

Peso

La obesidad constituye un gran problema de salud. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, alteraciones renales, diabetes, depresión, etc. Así mismo, estos pacientes tienen alteraciones fisiológicas que modifican los procesos farmacocinéticos, especialmente de distribución, lo que obliga a realizar ajustes en la dosificación de algunos fármacos.

La obesidad contempla un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua. Así mismo, estos individuos tienen aumento en el tamaño de los órganos, en el gasto cardiaco, en el volumen total de sangre, en la filtración glomerular y en el flujo sanguíneo hepático y renal.^{23, 24} La unión a proteínas en obesos no se modifica en fármacos que se unen, preferentemente, a la albúmina; sin embargo, se incrementa en fármacos que se unen a la α-1 glicoproteína.²³

Población pediátrica

Los neonatos tienen aumento en el vaciamiento gástrico, incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular, acompañado de disminución del agua intracelular, lo que implica incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente de los hidrosolubles. Esta población se caracteriza por una reducción del porcentaje de albúmina, lo que indica menor porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, con incremento en el volumen aparente de distribución.^{24,26}

Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucorónico suelen ser las más afectadas en el recién

nacido; sin embargo, la desmetilación, así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares a las del adulto. En los neonatos, la excreción renal también está disminuida debido a la inmadurez en la filtración glomerular y la secreción tubular, ésta última está disminuida al nacer, pero se incrementa durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce, aproximadamente, a los tres años de edad.²⁴⁻²⁶

Población geriátrica

La población geriátrica se caracteriza por el deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que adquieren un especial interés considerando la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes. Este grupo suele mostrar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas transportadores, como de la superficie de absorción y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a la disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de los medicamentos. Los ancianos tienen, también, disminuida su función hepática y renal. Se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta un reducción de 40%. La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone aumento en la variabilidad interindividual del aclaramiento hepático. La masa renal, el flujo renal y la filtración glomerular también disminuyen, lo que contribuye a la reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Esta disminución de la función renal se refleja en disminución del aclaramiento de creatinina.^{24,26,27}

Ventajas de la realización de una cinética poblacional

- Es un método idóneo cuando se manejan datos observacionales, es decir, los que proceden de la monitorización de rutina y, en consecuencia, permiten incluir individuos con un solo dato de concentración sérica.
- Proporciona información farmacocinética que representa a la población de interés que va a ser tratada con un fármaco.
- Permite identificar la relación de factores demográficos, fisiopatológicos, ambientales, con el comportamiento farmacocinético de un medicamento.

- Estima cuantitativamente la magnitud de la variabilidad inexplicable en una población de pacientes.^{2,7,29-35}

Componentes de un modelo poblacional

Un abordaje poblacional está constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El primer paso es realizar un ajuste de las concentraciones de cada individuo en función del tiempo, estableciendo los parámetros farmacocinéticos individuales. Cuando éste es aplicable, puede dar estimaciones adecuadas de las características poblacionales (Figura 1).⁸

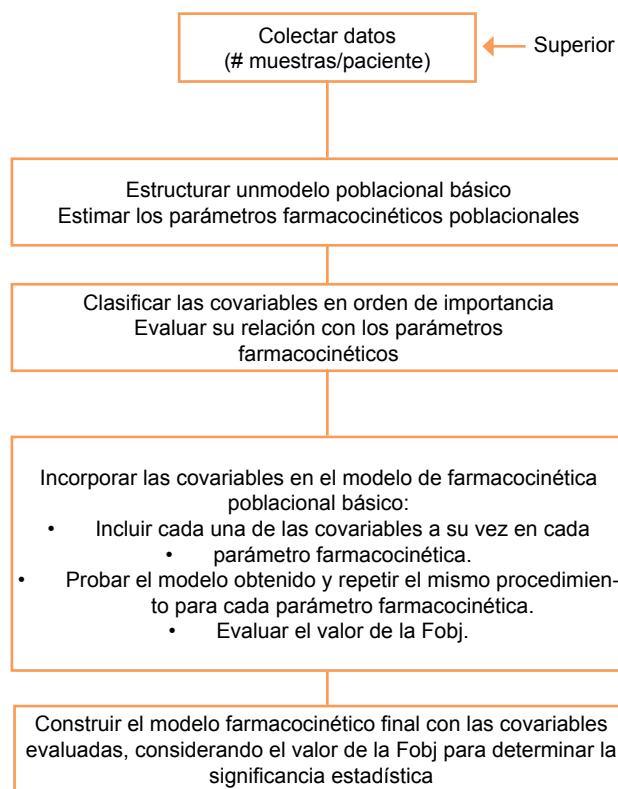
El modelo farmacocinético suele ser compartimental. La regresión correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético (depuración, volumen de distribución, etc.) con variables continuas como: edad, peso y depuración de creatinina; o categóricas como: género y diagnóstico, identificadas en el análisis de población. Para establecer un modelo de regresión es necesario tener definidas las variables que se correlacionan en un intervalo amplio (variables continuas) o en una proporción suficiente (variables categóricas).¹ Otro componente fundamental es la varianza, dicho modelo cuantifica la variabilidad farmacocinética interindividual (parámetros farmacocinéticos) y residual (concentraciones).^{4,5,36} Aunque se han desarrollado diferentes métodos matemáticos para la construcción de un modelo poblacional, los más utilizados en la estimación de parámetros de población son: método en dos fases, modelo de efectos mixtos (modelo estructural, parámetros de efectos fijos, de efectos aleatorios interindividuales e intraindividuales).

1. Método en dos fases

En la primera fase se analiza, por separado, la cinética de cada individuo, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración-tiempo al modelo cinético seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados. En la segunda fase se analiza, estadísticamente, el conjunto de los parámetros individuales obtenidos en la primera fase, con el objeto de estimar valores medios de los parámetros.

2. Modelos de efectos mixtos

En estos, la resolución del modelo se lleva a cabo en una sola etapa; son métodos de cómputo que utilizan programas específicos; calculan simultáneamente el conjunto de los parámetros de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos)

**Figura 1.** Algoritmo de un modelo poblacional.

y aleatorios (variabilidad interindividual y residual) que tienen mayor probabilidad de producirse.^{3,4,5} Como parte de este abordaje se tienen los siguientes componentes:

Modelo estructural

Es el modelo farmacocinético compartimental que mejor se ajusta a los datos de las concentraciones del fármaco en los individuos de la población. Una vez seleccionado éste, se estiman los parámetros farmacocinéticos iniciales del sujeto, calculados a partir de las representaciones gráficas o de datos de la bibliografía.^{4,5,37}

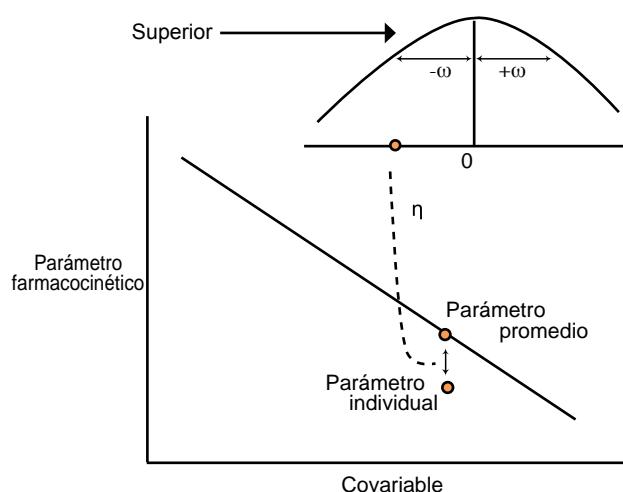
Parámetros de efectos fijos: cuantifican los parámetros cinéticos del fármaco para toda la población en estudio.

Parámetros de efectos aleatorios interindividuales: cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética entre los individuos de una población; es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico (medio) poblacional (Figura 2). η es la diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor típico de este parámetro para la población.

La distribución de η para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución ω .² Estos parámetros quedan definidos por las varianzas de dichas distribuciones.³⁸

Parámetros de los efectos aleatorios intraindividuales: cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, incluida la variabilidad cinética intraindividual, el error de la técnica analítica, el error de especificación del modelo, entre otros. Estos componentes de la varianza residual no pueden estimarse fácilmente por separado, porque para ello necesitan un número elevado de datos clínicos suficientemente detallados y completos.

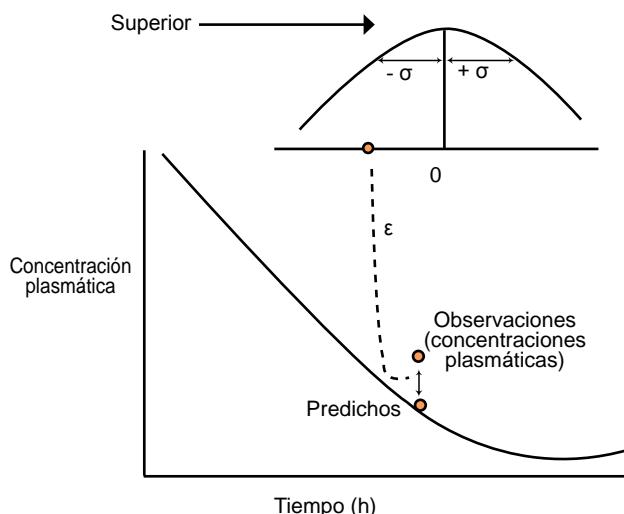
En el análisis poblacional de efectos mixtos, todos los datos de todos los pacientes que integran el estudio se analizan simultáneamente, aunque preservando su individualidad. Es decir, se estiman los parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de la población (modelo estructural), la forma en que distintos factores afectan o no las concentraciones de un fármaco, como los fijos (demográficos, fisiopatológicos, modelo de covariables) y los valores de variabilidad interindividual y de variabilidad residual, como se observa en la Figura 3. Las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo se definen por ϵ . La distribución de ϵ para todas las concentraciones en todos los individuos de la población



η : Diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor medio de este parámetro en la población

ω : varianza de la distribución

Figura 2. Variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos



ϵ : Diferencia entre las concentraciones observadas y las predichas
 σ : varianza de la distribución

Figura 3. Variabilidad residual o intraindividual en un modelo poblacional

puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución σ^2 .³⁸

El objetivo del análisis poblacional es la estimación de los parámetros P , Ω y σ^2 , que son indicadores del valor típico de los parámetros de la población (P), así como de su variabilidad interindividual (σ^2 y Ω). La estimación de la mejor combinación de los parámetros farmacocinéticos se alcanza cuando la función objetivo (F_{OBJ}), que determina la mínima distancia (residual) entre las predicciones y las observaciones de todos los sujetos, alcanza su mínimo valor.

Luego de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales y cuantificar la variabilidad interindividual, el siguiente paso corresponde al estudio de las covariables, que tiene como objetivo identificar las que son capaces de explicar parte de la variabilidad de un parámetro farmacocinético dado. La variabilidad interindividual y la residual disminuirán, siempre que una covariable tenga un efecto importante en el comportamiento farmacocinético global; es decir, cuando la F_{OBJ} disminuya su valor. Por lo tanto, cuanto mayor sea el número de covariables en el modelo, se espera que la variabilidad residual sea menor. Sin embargo, lo anterior tiene un límite práctico basado en el principio de parsimonia, es decir, siempre se buscará el modelo que tenga la mejor capacidad predictiva y que incluya el menor número de covariables.⁸

Al seleccionar las covariables relacionadas con los parámetros individuales obtenidos, se procede a la construcción del modelo de covariables. Este modelo se construye añadiendo una por una las covariables relacionadas con el parámetro correspondiente hasta agotarlas, de este modo se obtiene el modelo poblacional completo.

Por último, la importancia de cada covariable en el modelo se evalúa de forma inversa, por eliminación de una covariable a la vez, a partir del modelo “completo” el cambio en F_{OBJ} decide que el modelo “final” corresponde al que tiene menor número de covariables significativas.⁸

Existe una forma de abreviar la fase de estudio de las covariables, y es a través de la utilización de paquetes estadísticos que identifiquen rápidamente las covariables cuyos efectos en los parámetros farmacocinéticos resulten significativos. De esta manera, se reduce el número de covariables a introducir en el archivo control de NONMEM para el estudio de los cambios en el valor de la función objetivo.³⁹ El análisis GAM (modelo aditivo generalizado por etapas) resulta útil porque permite conocer las relaciones lineales y no lineales entre covariables y parámetros farmacocinéticos.^{40,43}

Para evaluar la significancia estadística entre los modelos de covariables se utiliza la diferencia en el valor de la F_{OBJ} proporcionada por el programa NONMEM entre dos modelos, incluyendo o no a una determinada covariable. La elección entre dos posibles modelos se basa en que las diferencias en F_{OBJ} se distribuyen según la función de la χ^2 , con un número de grados de libertad igual a la diferencia que existe en el número de parámetros de los dos modelos que se desean discriminar. De esta forma, la adición de una covariable que produzca una disminución en F_{OBJ} de 3.8 unidades se considera significativa a un valor de $p<0.05$. Este proceso continúa hasta incluir todas las posibles covariables significativas (“modelo completo”). Por último, para eliminar una covariable a partir del modelo “completo”, el criterio es más estricto, ya que para alcanzar significancia estadística, la eliminación debe traducirse en una reducción de F_{OBJ} superior a 10 puntos ($p<0.01$).³⁶

CONCLUSIONES

La farmacocinética poblacional, basada en la teoría del óptimo momento de obtención de las muestras, utiliza métodos no lineales paramétricos, como el NONMEM, que estima constantes farmacocinéticas, variabilidad

inter e intraindividual y la influencia de múltiples factores cuando sólo se dispone de datos escasos, tanto en poblaciones homogéneas como heterogéneas. Los estudios poblacionales pueden contribuir al uso de regímenes de dosificación individualizados que resulten ser más racionales y con la menor incidencia de eventos adversos, garantizando de esta forma el éxito terapéutico y, sobre todo, que puedan utilizarse menos muestras por paciente con este abordaje, lo que resulta más factible en estudios realizados en una población de pacientes.

REFERENCIAS

1. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:669–670.
2. Herrera J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 1^a edición. Madrid: Elsevier, 2003.
3. Ramesh N, Socorriña Colaco, Koumaravel K, Kumar EP. Population Pharmacokinetics. Review article. *IJPBS* 2010; 1(3):1-6.
4. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004;38:1702-1706.
5. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population Pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother* 2004;38:2136-2144.
6. Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y cols. Population pharmacokinetic models: measures of central tendency. *Drug Investigation* 1993;5:206-211.
7. Fattinger KE, Sheiner LB, and Verotta D. A New Method to Explore the Distribution of Interindividual Random Effects in Non-Linear Mixed Effects Models. *Biometrics* 1996;51:1236-1251.
8. FDA, Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 1999. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf>
9. William P J, Ette E I. The Role of Population Pharmacokinetics in Drug Development in Light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics'. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:385-395.
10. Karlsson MO, Thomson AH, McGovern EM, Chow P, Evan TJ, Kelman AW. Population pharmacokinetics of rectal theophylline in neonates. *Ther Drug Monit* 1991;13:1995-2000.
11. Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo V, Méndez E, Dominguez- Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimic Chemother* 1999; 44:235-242.
12. Serrano BB, García-Sánchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:73-80.
13. Samara E, Granne R. Role of Pharmacokinetics in Drug Development: a Pharmaceutical Industry Perspective. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:294-312.
14. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics: Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:387-401.
15. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic* 2003;42:107-121.
16. Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender differences in the pharmacokinetic of fluconazole. *Clin Drug Invest* 2007;27:851-855.
17. Flores Perez J, Juarez Olguin H, Flores Perez C, Perez Guille G, et al. Effects of gender and phase of the menstrual cycle on the kinetics of ranitidine in healthy volunteers. *Chronobiol Int* 2003; 20:485-494.
18. Seeman MV. Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry* 2004;161:1324-1333.
19. Schwartz JB. The Current State of Knowledge on Age, Sex, and Their Interactions on Clinical Pharmacology 2007;82:87-96.
20. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-2221.
21. Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, et al. The association of age with gastric emptying. *Age Ageing* 1993;22:37- 40.
22. Shi S, Mörk K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183-199.
23. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
24. Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, Le Lamer S, et al. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev* 2009;41:422-454.
25. Allegaert K, van den Anker JN, Naulaers G, de Hoon J. Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:23-29.
26. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1077-1097.
27. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:217-230.
28. Heft MW, Mariotti AJ. Geriatric pharmacology. *Dent Clin North Am* 2002;46:869-885.
29. Brunton L, Lazo J, Keith L, et al. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
30. Dot D, Miró J, Fuentes-Arderiu X. Within-Subject and between-subject biological variation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Ann Clin Biochem* 1992;29:422-425.
31. Keifer J., Glass P. Context-sensitive half -time and anesthesia: how does theory match reality? *Curr Opin Anaesthetol* 1999;12:43-48.
32. Reidenberg MM. The discipline of clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:2-5.
33. Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19:11S-24S.
34. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:41-58.

35. Vozeh S, Steimer JL, Rowland M, et al., The Use of Population Pharmacokinetics in Drug Development. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:81- 93.
36. Martínez LJ. II Curso de Farmacocinética Clínica y Poblacional. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, DF 2003.
37. Mangues MA, Troconiz IF, Soy D, Moreira SR, y col. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmacia Hospitalaria* 2001;25:284-292.
38. Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokin Biopharm* 1991;19:25S-36S.
39. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20:511-528.
40. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 58:51-64.
41. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716-723.
42. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética Clínica http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-12.pdf.
43. Smith MK. 2004. Software for non-linear mixed effects modeling. RSS meeting, London 2004.