ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Enrique José
Bandín Vilar

Tesis doctoral

Implementación clínica de medicina de precisión mediante el desarrollo y validación de modelos farmacocinéticos poblacionales no lineales de efectos mixtos

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación y Desarrollo de Medicamentos

TESIS DOCTORAL

IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE MEDICINA DE PRECISIÓN MEDIANTE EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES NO LINEALES DE EFECTOS MIXTOS

Enrique José Bandín Vilar

Directores:
Anxo Fernández Ferreiro,
Víctor Mangas Sanjuan,
Goretti Durán Piñeiro

Tutor:
Manuel Campos Toimil

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN E DESENVOLVEMENTO DE MEDICAMENTOS

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2024

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Conflicto de interés

El doctorando, Enrique José Bandín Vilar, declara
no tener ningún conflicto de intereses en relación con esta Tesis Doctoral.

Fdo. Enrique José Bandín Vilar

AGRADECIMIENTOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral es el resultado de varios años de esfuerzo, de subidas y bajadas, de pelear y luchar, de incluso pensar en tirar la toalla. Pero como todo en esta vida, el esfuerzo acaba dando sus frutos. Sin embargo, nunca habría llegado al final de este camino sin el apoyo, ayuda y cariño de mucha gente. En este pequeño, pero importante apartado, quiero dar las gracias a todos ellos.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores **Anxo**, **Víctor** y **Goretti** por animarme a embarcarme en esta aventura, por ayudarme, guiarme, apoyarme y darme ánimos cuando era necesario y por depositar su confianza en mí.

A **Anxo**, por tu pasión por la investigación, que nos acaba contagiando a todos los que te rodean, por tu confianza en mí y tu capacidad de guiarme y orientarme para que este trabajo llegase a buen puerto. Por conocer mis fortalezas y debilidades y haberme apoyado para conseguir dar lo mejor de mí.

A **Víctor**, por tu disponibilidad, tus consejos y por guiarme de forma excelente en este camino de la farmacocinética poblacional. Gracias a todos los compañeros de UVMetrix por haberme acogido como uno más.

A **Goretti**, por haber confiado en mí desde el primer día, por pelear y buscar los recursos para poder llevar a cabo este proyecto cuando más difícil era.

A **Manuel**, por depositar su confianza en mí y estar siempre disponible para aconsejarme y resolverme dudas.

También me gustaría darle las gracias a **Chus Lamas**, la primera persona que me animó a hacer este doctorado, mi referente, tanto en lo profesional como en lo personal, y mi modelo a seguir desde que entré en este mundo de la Farmacia Hospitalaria. *O pequeno* te da las gracias de corazón.

A **Irene Zarra**, por su confianza y apoyo, por ayudarme a crecer en el Servicio de Farmacia, por permitir desarrollarme como farmacéutico clínico-investigador y apostar por mí.

A todo el Servicio de Farmacia del CHUS: auxiliares, técnicos, enfermería y farmacéuticos. Como dije en mi discurso de despedida de la residencia, de todos y de cada uno de vosotros aprendo algo cada día, para seguir creciendo como profesional y como persona. Yo espero poder seguir dejando un poquito de mí en cada uno de vosotros.

Me gustaría dar las gracias personalmente a cada uno de ellos, pero especialmente a **Jaime**, **Teresa**, **Helena** y **Chema**. A mis compañeros de residencia, **Cris**, **Alba**, **Sara**, **Laura**, **Ana** e **Iria**. A los nuevos *pequenos* que vienen pisando fuerte, **Manu**, **Fran**, **María**, **Álvaro** y **Rodri**.

USC
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Jaime, gracias por tu tiempo, disponibilidad y amabilidad desde que era un joven e inexperto R1, hasta el día que me enseñaste el *mrgsolve*. Gracias a ti tengo clara cuál es mi pasión dentro de la Farmacia Hospitalaria y cómo ser un buen farmacéutico de hospital.

Ana, sin duda uno de los mayores regalos que me ha dado la vida. Gracias por estar ahí siempre, por acompañarme en las alegrías y, **sobre todo**, en las dificultades. Por comprenderme y apoyarme siempre. Gracias ardilla.

También me gustaría agradecer especialmente a todos los compañeros de la Unidad de Investigación e Innovación del Servicio. A **Cris Mondelo**, por aconsejarme, entenderme y apoyarme. A **Gonzalo**, por tu implicación, tu humor, tu capacidad de trabajo y por sacarnos unas cuantas sonrisas todos los días. A **Iria**, mi *compañera de pupitre* en el IDIS y una persona y profesional espectacular. A **Andrea**, una de las chulis del 8, por compartir estos años, y una tortilla. A **Kiko**, por todo lo que ha conseguido la Doble K, y lo que queda por venir. Y como no, a **Carolina**, **Jesús** y **Lorena**.

Quería agradecer a los Servicios de **Medicina Intensiva**, **Anestesiología y Reanimación** y **Psiquiatría** por su colaboración e implicación para que este trabajo saliese adelante, sin ellos no habría sido posible.

A **Jorgecho**, mi hermano de distinta sangre y compañero de fatigas desde el primer minuto que nos conocimos. Gracias por estar ahí siempre, por ser un ejemplo para que esta tesis saliese adelante. Por todos los éxitos que hemos ido cosechando y celebrando, y todos los que nos quedan. Te quiero hermano.

A mi grupo de amigos de toda la vida, que me han acompañado en esta montaña rusa de emociones: **Lozano, Portero, Rapo, Lobato, Edu, Pista, Mateo** y **Beto**. Por estos 20 años juntos y por muchos más.

A **Fer**, **Diego** y **Edu**. Por tantas aventuras que hemos pasado, por las que pasaremos y sin las cuales no habría podido llegar felizmente al final de este viaje.

A mi Padrino, **Camilo**, por darme tan buenos consejos, estar pendiente de mí y cuidarme con esas centollas y bogavantes de la Ría cada vez que viene a visitarme.

A mi *cosin* **Alex**, con el que he compartido toda mi vida y un luchador que se merece lo mejor. Gracias por todas las risas que nos hemos echado y las que nos quedan.

Pero, por encima de todo, gracias a mi madre, **Paz**. La persona más fuerte y valiente que conozco. Una luchadora incansable, haciéndole frente a todo lo que se le ponga por delante. Lo que más quiero en esta vida, Te quiero mucho, **Mamá**.

A mi padre, **Enrique**. Por ser mi referente, por enseñarme lo más importante en esta vida: ser una persona buena y decente. Por haberme insistido en hacer esta tesis. Daría todo lo que tengo porque pudieses vivir este momento con mamaíña y conmigo. También sé que, aunque no hubiese llegado a terminar este trabajo, me seguirías queriendo tanto o más, pero este es mi regalo para ti. Te quiero mucho, **Papá**. Tu cosiño va a ser Doctor.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

RESUMEN 1
INTRODUCCIÓN 16
1. MEDICINA DE PRECISIÓN Y FARMACOCINÉTICA 18
2. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CAMPO DE LA SALUD MENTAL 19
3. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CAMPO ANTIINFECCIOSO 25
4. MODELOS FARMACOCINÉTICOS NO LINEALES DE EFECTOS MIXTOS . 29
ANTECEDENTES Y OBJETIVOS 32
1. ANTECEDENTES 34
Campo de la salud mental 35
Campo antiinfeccioso 37
2. OBJETIVOS 44
PLAN DE TRABAJO Y METODOLOGÍA 46
1. PLAN DE TRABAJO 48
2. METODOLOGÍA 49
2.1 CAMPO DE LA SALUD MENTAL 49
2.2 CAMPO ANTIINFECCIOSO 53
RESULTADOS 61
1. CAMPO DE LA SALUD MENTAL 63
Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol intramuscular de larga duración 63
2. CAMPO ANTIINFECCIOSO 79

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.1 Revisión de los modelos poblacionales de linezolid y selección para su implementación 79

2.2 Validación externa en una cohorte propia de un modelo farmacocinético poblacional de linezolid en pacientes sépticos 107

2.3 Diseño y puesta en marcha de un ensayo clínico independiente para demostrar la superioridad de la dosificación personalizada de linezolid en base a parámetros PK/PD frente a la dosificación estándar. 119

CONCLUSIONES 189

BIBLIOGRAFÍA 200

APÉNDICE 223

3. CONFLICTO DE INTERESES 225

4. ESTUDIOS CLINICOS 225

5. FINANCIACIÓN Y AGRADECIMIENTOS 225

6. ARTÍCULOS DERIVADOS DE ESTA TESIS 226

7. AUTORÍA DE LAS FIGURAS 229

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

La Medicina de Precisión supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. Esto implica la posibilidad de identificar a pacientes que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta enfermedad, o en su respuesta a un determinado tratamiento.

La farmacocinética clínica resulta una herramienta especialmente útil para optimizar los tratamientos farmacológicos, limitando los efectos adversos por sobredosificación y/o evitando inefectividad por infradosificación. El adecuado control de las concentraciones del fármaco en sangre y su mantenimiento dentro de los rangos establecidos, hará que los pacientes experimenten menos toxicidad derivada del fármaco y obtengan una mejor respuesta al tratamiento.

Históricamente, en las Unidades de Farmacocinética Clínica se ha llevado a cabo la monitorización terapéutica de fármacos, *therapeutic drug monitoring (TDM)*, con el objetivo de optimizar el control de las concentraciones de fármacos. En los últimos años ha emergido el concepto de dosificación de precisión guiada por modelos, *model-informed precison dosing (MIPD)*¸ que lleva un paso más allá el concepto de TDM, incorporando modelos farmacocinéticos no lineales de efectos mixtos para determinar la posología óptima que debe recibir cada paciente mediante algoritmos Bayesianos y simulaciones de Monte Carlo. Sin embargo, la implementación de MIPD en las Unidades de Farmacocinética Clínica todavía está en etapas muy tempranas.

En esta Tesis Doctoral se han desarrollado varios proyectos enfocados a la implementación clínica de la MIPD para dar respuesta a las necesidades que surgen del ámbito clínico en dos áreas fundamentales: la salud mental y el campo antiinfeccioso.

En el campo de la salud mental, se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto y no controlado para la caracterización farmacocinética-farmacogenética en pacientes que recibieron aripiprazol inyectable de larga duración (LAI) mediante el desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional. La utilización de un equipo de espectrometría de masas en tándem permitió cuantificar por separado las concentraciones de aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol para estudiar el impacto de los fenotipos metabolizadores del CYP2D6 y el CYP3A4. Se incluyeron un total de 93 pacientes, 21 en la cohorte de desarrollo del modelo y 71 en la cohorte de validación externa. Un modelo monocompartimental, tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol, con absorción y eliminación lineal describió adecuadamente las concentraciones observadas de ambos compuestos. Se observó

variabilidad interindividual (IIV) en la constante de absorción (K_a), el aclaramiento de aripiprazol (CL_P), el aclaramiento de dehidroaripiprazol (CL_M) y el volumen de distribución de aripiprazol (V_1), la cual fue modelada de forma exponencial. Se utilizó un modelo de error residual de tipo proporcional. El peso, el fenotipo metabolizador del CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 fueron covariables significativas en el modelo. Concretamente, el peso fue el factor determinante de la K_a independientemente del sitio de inyección, mientras que el CL_P estuvo determinado por el fenotipo metabolizador del CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6. Además de los procedimientos de validación interna, se realizó la validación externa de la capacidad predictiva del modelo en la cohorte externa de forma satisfactoria.

Posteriormente, se realizó el análisis del impacto de las covariables del modelo en los parámetros derivados de exposición al fármaco: concentración mínima (C_{min}), concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva del intervalo terapéutico ($AUC_{0-\tau}$) y el ratio C_{max}/C_{min} (PTR). El fenotipo del CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 mostraron un impacto significativo en la C_{min}, C_{max} y el $AUC_{0-\tau}$, pero no el PTR. De forma opuesta, solo se observaron diferencias significativas en el PTR en casos de pesos extremos, mientras que el resto de parámetros de exposición no se vieron afectados por el mismo. Ninguna de las covariables del modelo mostró impacto significativo en los parámetros de exposición a dehidroaripiprazol.

Finalmente, se realizaron simulaciones de Monte Carlo con 1,000 pacientes para cada uno de los 510 escenarios contemplados en función del fenotipo metabolizador del CYP2D6 (lento, intermedio o normal), el tratamiento concomitante o no con inhibidores del CYP2D6, así como los diferentes esquemas posológicos según la dosis (de 200 a 700 mg) y el intervalo de dosificación (3, 4 o 5 semanas). Para cada escenario se calculó la probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos de referencia de C_{min} tanto para aripiprazol como para la fracción activa, la suma de aripiprazol y dehidroaripiprazol. Finalmente, se determinaron las posologías con mayor probabilidad de alcanzar los rangos de referencia en función de características antropométricas y farmacogenéticas del paciente. Esto supone un gran avance en la aplicación de la medicina de precisión en el campo de la salud mental y sienta las bases para disminuir los riesgos asociados a las estrategias de ensayo-error llevadas a cabo en la actualidad en la práctica clínica.

En el campo antiinfeccioso se realizó, en primer lugar, la revisión de todos los modelos poblacionales publicados de linezolid. Se incluyeron 32 modelos que sumaban un total de 2572 sujetos de los cuáles se resumieron sus características: sexo, paciente/voluntario sano, país/etnia, edad, peso, tipo de paciente (crítico, ambulatorio…), tipo de infección y vía de administración. Posteriormente se analizó

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el modelo estructural, los valores de los parámetros, el modelo de variabilidad, así como las covariables testadas y retenidas. A continuación, se resumió el software utilizado en el modelado, el tipo de datos (ricos o dispersos) y los métodos de evaluación. En aquellos trabajos donde se hubiesen realizado simulaciones de Monte Carlo se incluyó información de los targets farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) aplicados y de las posologías recomendadas derivadas de dichas simulaciones. Esto nos permitió determinar qué poblaciones estaban en riesgo de infra- o sobrexposición recibiendo la dosis estándar especificada en la ficha técnica. Se resumieron las conclusiones y recomendaciones posológicas para las diferentes poblaciones especiales.

Concluimos que los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, edad avanzada y bajo peso tenían alto riesgo de sobrexposición a linezolid con la dosis estándar. Por el contrario, los pacientes jóvenes, obesos o aquellos sometidos a terapias de reemplazo renal tenían mayor riesgo de infraexposición a linezolid. En el caso de los pacientes críticos, debido a la alta variabilidad interindividual de esta población, tenían tanto riesgo de infra- como de sobrexposición. Además, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de linezolid estaría justificada en una gran proporción de pacientes.

Por ello, se llevó a cabo la selección de un modelo óptimo para validar su capacidad predictiva en una cohorte propia de pacientes en base a las siguientes características: que se hubiese realizado en pacientes críticos sépticos y que incluyese datos de terapia de reemplazo continuo (TRRC). Se seleccionó el modelo de *Soraluce et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 2020 Jan 9;12(1):54. doi: 10.3390/pharmaceutics12010054*, ya que se había desarrollado en una población muy similar a la nuestra (pacientes sépticos ingresados en UCIs de hospitales públicos españoles) e incluía datos de TRRC con las mismas técnicas, aparatos y membranas que los utilizados en nuestro centro.

Para la validación externa del modelo se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron 13 pacientes sépticos ingresados en unidades de críticos, a los que se les extrajeron 8 muestras plasmáticas a lo largo de un intervalo posológico. Adicionalmente, en aquellos pacientes sometidos a TRRC se extrajeron muestras simultáneas del efluente del hemofiltro. La determinación de la concentración de linezolid se realizó mediante espectrometría de masas en tándem.

A continuación, se llevó a cabo un análisis no compartimental (NCA) de las curvas concentración-tiempo de cada paciente para calcular el $AUC_{0-\tau}$. Paralelamente se implementó el modelo de *Soraluce et al.* en el software gold standard, NONMEM®, y se estimó el $AUC_{0-\tau}$ de cada paciente cuando se le proporcionaba solo la C_{min} y cuando se le proporcionaba la C_{min} junto con la concentración 30 min post-perfusión. El análisis realizado indicó una pobre correlación entre la C_{min} y el $AUC_{0-\tau}$, por lo que utilizar solo la C_{min} como marcador subrogado de la $AUC_{0-\tau}$ puede llevar a tomar decisiones clínicas

incorrectas, principalmente por sobreestimación del $AUC_{0-\tau}$ a concentraciones bajas. El uso del modelo de *Soraluce et al.* utilizando la C_{min} mejoró la exactitud y la precisión de la predicción del $AUC_{0-\tau}$, aunque fue la utilización del modelo junto con la C_{min} y la concentración 30 min post-perfusión la estrategia que demostró una capacidad predictiva óptima para su implementación en la práctica clínica.

Finalmente, el modelo de *Soraluce et al.* fue integrado en el software PKPDrugs, desarrollado por nuestro grupo de investigación con el objetivo de facilitar la implementación clínica de la MIPD. Se codificó la estructura y parámetros del modelo según los requerimientos del software, tras lo que fue correctamente integrado.

Desde 2022, se realiza la MIPD de linezolid en la práctica clínica utilizando el modelo integrado en nuestro software con resultados prometedores. Se han monitorizado a un total de 76 pacientes, de los cuales sólo el 27.7% presentaba concentraciones en el rango terapéutico objetivo en la primera monitorización. Tras nuestra intervención para la optimización de la dosis, el 83.1% de las monitorizaciones posteriores estuvieron dentro de rango. Adicionalmente, cabe destacar que en 16 pacientes que recibieron tratamientos largos de más de 2 semanas, se obtuvieron concentraciones terapéuticas durante todo el tratamiento.

Por último, con el fin de demostrar la superioridad de la MIPD con respecto a la dosificación estándar, se ha diseñado y puesto en marcha un ensayo clínico independiente fase IV pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos y sin enmascaramiento en el que se aleatorizarán un total de 692 pacientes.

Se ha llevado a cabo el diseño y escritura del protocolo del ensayo clínico incluyendo los criterios de inclusión y exclusión, los objetivos, el cronograma de procedimientos del estudio y el plan de análisis estadístico, así como la hoja de información al paciente y los diferentes modelos de consentimiento informado. Todo ello ha sido sometido a aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIC) y de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). De forma paralela se diseñó y programó el cuaderno de recogida electrónica de datos (CRDe). Tras recibir el dictamen favorable y disponer de la logística necesaria para la realización del ensayo, se ha podido comenzar con el reclutamiento, y de este modo dejar abierta una nueva línea de investigación que se desarrollará durante los próximos 36 meses.

Por tanto, en esta Tesis Doctoral se ha logrado la implementación clínica de la MIPD en los campos de la salud mental y las enfermedades infecciosas. Asimismo, también sienta las bases para la generación de la evidencia de más alta calidad científica mediante el planteamiento, diseño y puesta en marcha de un ensayo clínico independiente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMO

A Medicina de Precisión supón a adaptación do tratamento médico ás características individuais de cada paciente. Isto implica a posibilidade de identificar a pacientes que difiren na súa susceptibilidade para experimentar unha determinada enfermidade, na bioloxía e/o prognóstico desta enfermidade, ou na súa resposta a un determinado tratamento.

A farmacocinética clínica resulta unha ferramenta especialmente útil para optimizar os tratamentos farmacolóxicos, limitando os efectos adversos por sobredosificación e/o evitando inefectividade por infradosificación. O adecuado control das concentracións do fármaco en sangue e o seu mantemento dentro dos rangos establecidos, fará que os pacientes experimenten menos toxicidade derivada do fármaco e obteñan unha mellor resposta ao tratamento.

Historicamente, nas Unidades de Farmacocinética Clínica levouse a cabo a monitorización terapéutica de fármacos, *therapeutic drug monitoring (TDM)*, co obxectivo de optimizar o control das concentracións de fármacos. Nos últimos anos emerxeu o concepto de dosaxe de precisión guiada por modelos, *model-informed precison dosing (MIPD)*¸ que leva un paso máis aló o concepto de TDM, incorporando modelos farmacocinéticos non lineais de efectos mixtos para determinar a dose óptima que debe recibir cada paciente mediante algoritmos Bayesianos e simulacións de Monte Carlo. Con todo, a implementación de MIPD nas Unidades de Farmacocinética Clínica aínda está en etapas moi temperás.

Nesta Tese Doutoral desenvolvéronse varios proxectos enfocados á implementación clínica da MIPD para dar resposta ás necesidades que xorden do ámbito clínico en dúas áreas fundamentais: a saúde mental e o campo antiinfeccioso.

No campo da saúde mental, levou a cabo un estudo prospectivo, aberto e non controlado para a caracterización farmacocinética-farmacoxenética en pacientes que recibiron aripiprazol inxectable de longa duración (LAI) mediante o desenvolvemento e validación dun modelo farmacocinético poboacional. A utilización dun equipo de espectrometría de masas en tándem permitiu cuantificar por separado as concentracións de aripiprazol e o seu metabolito activo dehidroaripiprazol para estudar o impacto dos fenotipos metabolizadores do CYP2D6 e o CYP3A4. Incluíronse un total de 93 pacientes, 21 na cohorte de desenvolvemento do modelo e 71 na cohorte de validación externa. Un modelo monocompartimental, tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol, con absorción e eliminación lineal describiu adecuadamente as concentracións observadas de ambos os compostos. Observouse variabilidade interindividual (IIV) na constante de absorción (K_a), o aclaramiento de aripiprazol

(CL_P), o aclaramiento de dehidroaripiprazol (CL_M) e o volume de distribución de aripiprazol (V1), a cal foi modelada de forma exponencial. Utilizouse un modelo de erro residual de tipo proporcional. O peso, o fenotipo metabolizador do CYP2D6 e o tratamento concomitante con inhibidores potentes do CYP2D6 foron covariables significativas no modelo. Concretamente, o peso foi o factor determinante da K_a independentemente do sitio de inxección, mentres que o CL_P estivo determinado polo fenotipo metabolizador do CYP2D6 e o tratamento concomitante con inhibidores potentes do CYP2D6. Ademais dos procedementos de validación interna, realizouse a validación externa da capacidade preditiva do modelo na cohorte externa de forma satisfactoria.

Posteriormente, realizouse a análise do impacto das covariables do modelo nos parámetros derivados de exposición ao fármaco: concentración mínima (C_{min}), concentración máxima (C_{max}), área baixa a curva do intervalo terapéutico (AUC0-τ) e o cociente C_{max}/C_{min} (PTR). O fenotipo do CYP2D6 e o tratamento concomitante con inhibidores potentes do CYP2D6 mostraron un impacto significativo na C_{min}, C_{max} e o $AUC_{0-\tau}$, pero non o PTR. De forma oposta, só observáronse diferenzas significativas no PTR en casos de pesos extremos, mentres que o resto de parámetros de exposición non se viron afectados polo mesmo. Ningunha das covariables do modelo mostrou impacto significativo nos parámetros de exposición a dehidroaripiprazol.

Finalmente, realizáronse simulacións de Monte Carlo con 1,000 pacientes para cada un dos 510 escenarios contemplados en función do fenotipo metabolizador do CYP2D6 (lento, intermedio ou normal), o tratamento concomitante ou non con inhibidores do CYP2D6, así como os diferentes esquemas posológicos segundo a dose (de 200 a 700 mg) e o intervalo de dosaxe (3, 4 ou 5 semanas). Para cada escenario calculouse a probabilidade de alcanzar os rangos terapéuticos de referencia de C_{min} tanto para aripiprazol como para a fracción activa, a suma de aripiprazol e dehidroaripiprazol. Finalmente, determináronse as posologías con maior probabilidade de alcanzar os rangos de referencia en función de características antropométricas e farmacogenéticas do paciente. Isto supón un gran avance na aplicación da medicina de precisión no campo da saúde mental e senta as bases para diminuír os riscos asociados ás estratexias de ensaio-erro levadas a cabo na actualidade na práctica clínica.

No campo antiinfeccioso realizouse, en primeiro lugar, a revisión de todos os modelos poboacionais publicados de linezolid. Incluíronse 32 modelos que sumaban un total de 2572 suxeitos dos cales se resumiron as súas características: sexo, paciente/voluntario san, país/etnia, idade, peso, tipo de paciente (crítico, ambulatorio…), tipo de infección e vía de administración. Posteriormente analizouse o modelo estrutural, os valores dos parámetros, o modelo de variabilidade, así como as covariables testadas e retidas. A continuación, resumiuse o software utilizado no modelado, o tipo de datos (ricos ou dispersos) e os métodos de avaliación. Naqueles

traballos onde se realizaron simulacións de Monte Carlo incluíuse información dos targets farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) aplicados e das posoloxías recomendadas derivadas das devanditas simulacións. Isto permitiunos determinar que poboacións estaban en risco de infra- ou sobrexposición recibindo a dose estándar especificada na ficha técnica. Resumíronse as conclusións e recomendacións posolóxicas para as diferentes poboacións especiais.

Concluímos que os pacientes que insuficiencia renal, insuficiencia hepática, idade avanzada e baixo peso tiñan alto risco de sobrexposición a linezolid coa dose estándar. Pola contra, os pacientes novos, obesos ou aqueles sometidos a terapias de substitución renal tiñan maior risco de infraexposición a linezolid. No caso dos pacientes críticos, debido á alta variabilidade interindividual desta poboación, tiñan tanto risco de infra- como de sobrexposición. Ademais, a monitorización das concentracións plasmáticas de linezolid estaría xustificada nunha gran proporción de pacientes.

Por iso, levouse a cabo a selección dun modelo óptimo para validar a súa capacidade preditiva nunha cohorte propia de pacientes en base ás seguintes características: que se realizara en pacientes críticos sépticos e que incluíse datos de terapia de substitución renal continua (TRRC). Seleccionouse o modelo de *Soraluce et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 2020 Jan 9;12(1):54. doi: 10.3390/pharmaceutics12010054*, xa que se desenvolveu nunha poboación moi similar á nosa (pacientes sépticos ingresados en UCIs de hospitais públicos españois) e incluía datos de TRRC coas mesmas técnicas, aparellos e membranas que os utilizados no noso centro.

Para a validación externa do modelo realizouse un estudo prospectivo observacional no que se incluíron 13 pacientes sépticos ingresados en unidades de críticos, aos que se lles extraeron 8 mostras plasmáticas ao longo dun intervalo posolóxico. Adicionalmente, naqueles pacientes sometidos a TRRC extraéronse mostras simultáneas do efluente do hemofiltro. A determinación da concentración de linezolid realizouse mediante espectrometría de masas en tándem.

A continuación, levouse a cabo unha análise non compartimental (NCA) das curvas concentración-tempo de cada paciente para calcular a $AUC_{0\text{-}\tau}$. Paralelamente implementouse o modelo de *Soraluce et al.* no software gold standard, NONMEM®, e estimouse o $AUC_{0\text{-}\tau}$ de cada paciente cando se lle proporcionaba só a C_{min} e cando se lle proporcionaba a C_{min} xunto coa concentración 30 min post-perfusión. A análise realizada indicou unha pobre correlación entre a C_{min} e o $AUC_{0\text{-}\tau}$, polo que utilizar só a C_{min} como marcador subrogado da AUC0-τ pode levar a tomar decisións clínicas incorrectas, principalmente por sobreestimación do $AUC_{0\text{-}\tau}$ a concentracións baixas. O uso do modelo de *Soraluce et al.* utilizando a C_{min} mellorou a exactitude e a precisión da predición do $AUC_{0\text{-}\tau}$, aínda que foi a utilización do modelo xunto coa C_{min} e a concentración 30 min post-perfusión a estratexia que demostrou unha capacidade preditiva óptima para a súa implementación na práctica clínica.

Finalmente, o modelo de *Soraluce et al.* foi integrado no software PKPDrugs, desenvolto polo noso grupo de investigación co obxectivo de facilitar a implementación clínica da MIPD. Codificouse a estrutura e parámetros do modelo segundo os requirimentos do software, tras o que foi correctamente integrado.

Desde 2022, realízase a MIPD de linezolid na práctica clínica utilizando o modelo integrado no noso software con resultados prometedores. Monitorizáronse a un total de 76 pacientes, dos cales só o 27.7% presentaba concentracións no rango terapéutico obxectivo na primeira monitorización. Tras a nosa intervención para a optimización da dose, o 83.1% das monitorizacións posteriores estiveron dentro de rango. Adicionalmente, cabe destacar que en 16 pacientes que recibiron tratamentos longos de máis de 2 semanas, obtivéronse concentracións terapéuticas durante todo o tratamento.

Por último, co fin de demostrar a superioridade da MIPD con respecto á dosificación estándar, deseñouse e púxose en marcha un ensaio clínico independente fase IV, pragmático, multicéntrico, aleatorizado e controlado de grupos paralelos e sen enmascaramento no que se aleatorizarán un total de 692 pacientes.

Levouse a cabo o deseño e escritura do protocolo do ensaio clínico incluíndo os criterios de inclusión e exclusión, os obxectivos, o cronograma de procedementos do estudo e o plan de análise estatística, así como a folla de información ao paciente e os diferentes modelos de consentimento informado. Todo iso foi sometido a aprobación por parte do Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIC) e da Axencia Española do Medicamento (AEMPS). De forma paralela deseñouse e programou o caderno de recollida electrónica de datos (CRDe). Tras recibir o ditame favorable e dispoñer da loxística necesaria para a realización do ensaio, púidose comezar co recrutamento, e deste xeito deixar aberta unha nova liña de investigación que se desenvolverá durante os próximos 36 meses.

Por tanto, nesta Tese Doutoral logrouse a implementación clínica da MIPD nos campos da saúde mental e as enfermidades infecciosas. Así mesmo, tamén senta as bases para a xeración da evidencia de máis alta calidade científica mediante a formulación, deseño e posta en marcha dun ensaio clínico independente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SUMMARY

Precision Medicine involves the adaptation of medical treatment to the individual characteristics of each patient. This implies the possibility of identifying patients who differ in their susceptibility to experiencing a certain disease, in the biology and/or prognosis of this disease, or in their response to a certain treatment.

Clinical pharmacokinetics is a particularly useful tool to optimize pharmacological treatments, limiting adverse effects due to overdosing and/or avoiding ineffectiveness due to underdosing. Adequate control of drug concentrations in the blood and maintaining them within the established ranges will ensure that patients experience less toxicity derived from the drug and obtain a better response to treatment.

Historically, *therapeutic drug monitoring (TDM)* has been carried out in Clinical Pharmacokinetics Units with the aim of optimizing the control of drug concentrations. In recent years, the concept of *model-informed precision dosing (MIPD)* has emerged, taking the concept of TDM one step further, incorporating non-linear mixed-effects models to determine the optimal dosage that each patient should receive trough Bayesian algorithms and Monte Carlo simulations. However, the implementation of MIPD in Clinical Pharmacokinetics Units is still in very early stages.

In this Doctoral Thesis, several projects have been developed focused on the clinical implementation of the MIPD to respond to the needs that arise from the clinical field in two fundamental areas: mental health and the anti-infective field.

In the field of mental health, a prospective, open-label, uncontrolled study was carried out for pharmacokinetic-pharmacogenetic characterization in patients receiving long-acting injectable aripiprazole (LAI) by developing and validating a population pharmacokinetic model. The use of mass-tandem spectrometry equipment allowed the quantification of the concentrations of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole to study the impact of the metabolizing phenotypes of CYP2D6 and CYP3A4. A total of 93 patients were included, 21 in the model development cohort and 71 in the external validation cohort. A 1-compartment model, for both aripiprazole and dehydroaripiprazole, with linear absorption and elimination adequately described the observed concentrations of both compounds. Interindividual variability (IIV) was observed in the absorption rate constant (Ka), aripiprazole clearance (CLP), dehydroaripiprazole clearance (CLM) and aripiprazole distribution volume (V1), which was modeled exponentially. A proportional residual error model was used. Weight, CYP2D6 metabolizing phenotype, and concomitant treatment with strong CYP2D6 inhibitors were significant covariates in the model. Specifically, weight was the determining factor for K_a regardless of the injection site, while CL_P was

determined by the CYP2D6 metabolizing phenotype and concomitant treatment with strong CYP2D6 inhibitors. In addition to the internal validation procedures, external validation of the predictive performance of the model in the external cohort was carried out.

Subsequently, the analysis of the impact of the model covariates on the following derived exposure parameters was carried out: minimum concentration (C_{min}), maximum concentration (C_{max}), area under the curve of the therapeutic interval ($AUC_{0-\tau}$) and the C_{max}/C_{min} ratio (PTR). CYP2D6 phenotype and concomitant treatment with strong CYP2D6 inhibitors showed a significant impact on C_{min}, C_{max} and $AUC_{0-\tau}$, but not in PTR. On the contrary, significant differences were only observed in the PTR in cases of extreme weights, while the rest of the exposure parameters were not affected. None of the covariates in the model showed a significant impact on dehydroaripiprazole exposure parameters.

Finally, Monte Carlo simulations were carried out with 1000 patients for each of the 510 scenarios considered based on the CYP2D6 metabolizing phenotype (slow, intermediate or normal), concomitant treatment with CYP2D6 inhibitors or not, as well as the different dosing regimens depending on the dose (200 to 700 mg) and dosing interval (3, 4 or 5 weeks). For each scenario, the probability of reaching the therapeutic reference ranges of C_{min} was calculated for both aripiprazole and the active moiety, the sum of aripiprazole and dehydroaripiprazole. Finally, the dosages with the greatest probability of reaching the reference ranges were determined based on the patient's anthropometric and pharmacogenetic characteristics. This represents a great advance in the application of precision medicine in the field of mental health in order to reduce the risks associated with the trial-error strategies currently carried out in clinical practice.

In the anti-infective field, firstly, a review of all published population models of linezolid was carried out. 32 models were included, with a total of 2572 subjects whose characteristics were summarized: sex, patient/healthy volunteer, country/ethnicity, age, weight, type of patient (critical, outpatient, etc.), type of infection and route of administration. Subsequently, the structural model, the parameter values, the variability model, as well as the tested and retained covariates were analyzed. Next, the software used in modeling, the type of data (rich or sparse), and the evaluation methods were summarized. In those works where Monte Carlo simulations had been carried out, information on the applied pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) targets and the recommended dosages derived from the simulations was included. This allowed us to determine which populations were at risk of under- or overexposure receiving the standard dose specified in the technical information sheet. Dosage recommendations for different special populations were summarized.

We concluded that patients with renal impairment, hepatic impairment, advanced age, and low weight were at high risk for overexposure to linezolid with the standard

USC DE COMPOSTELA

dose. In contrast, young, obese patients or those undergoing renal replacement therapies were at greater risk of underexposure to linezolid. In the case of critically ill patients, due to the high IIV of this population, they had both risk of under- and overexposure. Furthermore, monitoring of linezolid plasma concentrations would be justified in a large proportion of patients.

Therefore, the selection of an optimal model was carried out to validate its predictive performance in a cohort of patients based on the following characteristics: critically ill septic patients and with data of continuous replacement therapies (CRRT). The *Soraluce et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 2020 Jan 9;12(1):54. doi: 10.3390/pharmaceutics12010054*, since it had been developed in a population very similar to ours (septic patients admitted to ICUs in Spanish public hospitals) and included CRRT data with the same techniques, devices and membranes as those used in our center. For the external validation of the model, a prospective observational study was carried out in which 13 septic patients admitted to critical care units were included, from whom 8 plasma samples were extracted throughout a dosage interval. Additionally, in those patients undergoing CRRT, simultaneous samples were extracted from the hemofilter effluent. Determination of linezolid concentration was performed by mass tandem spectrometry.

Non-compartmental analysis (NCA) was then performed on the concentration-time curves for each patient to calculate the $AUC_{0-\tau}$. In parallel, the *Soraluce et al.* model was implemented in the gold standard software, NONMEM®, and the $AUC_{0-\tau}$ of each patient was estimated when only the C_{min} was provided and when the C_{min} was provided together with the concentration 30 min post-perfusion. The analysis indicated a poor correlation between C_{min} and $AUC_{0-\tau}$, so using only C_{min} as a surrogate marker for $AUC_{0-\tau}$ can lead to incorrect clinical decisions, mainly due to overestimation of $AUC_{0-\tau}$ at low concentrations. The use of the model of *Soraluce et al.* providing C_{min} improved the accuracy and precision of $AUC_{0-\tau}$ prediction, although it was the use of the model together with C_{min} and concentration 30 min post-perfusion that demonstrated optimal predictive performance for its implementation in the clinical practice.

Finally, the model of *Soraluce et al.* was integrated into the software PKPDrugs, developed by our research group with the aim of facilitating the clinical implementation of the MIPD. The structure and parameters of the model were coded according to the software requirements, after which it was correctly integrated.

Since 2022, MIPD of linezolid has been performed in the clinical practice using the model integrated into our software with promising results. A total of 76 patients have been monitored, of which only 27.7% had concentrations in the target therapeutic range on the first monitoring. After our intervention to optimize the dose, 83.1% of subsequent monitoring were within range. Additionally, it should be noted that in 16

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

patients who received long treatments of more than 2 weeks, therapeutic concentrations were obtained throughout the treatment.

Finally, in order to demonstrate the superiority of MIPD with respect to standard dosing, an independent phase IV clinical trial pragmatic, multicenter, randomized and controlled with parallel groups and without blinding has been designed and implemented in which a total of 692 patients will be randomized.

The design and writing of the clinical trial protocol has been carried out, including the inclusion and exclusion criteria, the objectives, the schedule of study procedures and the statistical analysis plan, as well as the patient information sheet and the different models of informed consent. All the documentation has been submitted for approval by the Galician Research Ethics Committee (CEIC) and the Spanish Medicines Agency (AEMPS). In parallel, the electronic data collection notebook (CRDe) was designed and programmed. After receiving the approval and having the necessary logistics to carry out the trial, it was possible to begin the recruitment, and thus open a new line of research that will be developed over the next 36 months.

Therefore, in this Doctoral Thesis the clinical implementation of the MIPD in the fields of mental health and infectious diseases has been achieved. Likewise, it also lays the foundations for the generation of evidence of the highest scientific quality through the approach, design and implementation of an independent clinical trial.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

1. MEDICINA DE PRECISIÓN Y FARMACOCINÉTICA

"La **medicina de precisión** consiste en administrar el tratamiento correcto, en el momento correcto, a la persona correcta, teniendo en cuenta su historia clínica, sus genes, factores ambientales y estilo de vida". Esta frase fue la que utilizó Barack Obama en el lanzamiento de la Iniciativa de Medicina de Precisión, en la que se han invertido 130 millones de $ para armar una cohorte de un millón de personas cuyos datos de registros –médicos, perfiles genéticos y metabolómica, microbiomas, exposición ambiental y hábitos de vida- puedan impulsar la investigación y avanzar en la comprensión de las enfermedades (1).

Históricamente, la medicina de precisión se ha enfocado a la realización de test genéticos para identificar a aquellos pacientes que potencialmente pueden responder a un determinado tratamiento. Sin embargo, la medicina de precisión supone un concepto más amplio que abarca cada vez nuevos aspectos, especialmente gracias a los avances que se han producido en los últimos años en campos como la farmacocinética, la farmacogenómica, la proteómica o la metabolómica, acompañándose estas del desarrollo de nuevas herramientas computacionales. Ha sido en el campo de la oncología, donde primero se han aplicado estas estrategias de medicina de precisión para seleccionar a aquellos subgrupos de pacientes que tuviesen una determinada mutación o sobreexpresión de un cierto gen para administrarles el tratamiento que inhibe la producción de dicha proteína anómala. Los primeros ejemplos de implementación los podemos encontrar en el uso de trastuzumab en el tratamiento de cáncer de mama que sobreexpresan el gen HER2 (2) o en el imatinib, un inhibidor de la síntesis de la proteína de fusión anómala BCR-ABL, codificada por el denominado cromosoma Philadelphia, una de las causas de la leucemia mieloide crónica (3). La implementación de la medicina de precisión también ha tenido como objetivo evitar la aparición de efectos adversos graves, como puede ser la contraindicación del tratamiento antirretroviral con abacavir en pacientes portadores de la mutación HLA-B∗5701 por alto riesgo de desarrollar el Síndrome de Stevens-Johnson (4).

En los últimos años la **farmacogenética** ha tenido un gran desarrollo (5), existiendo numerosos fármacos en los que es necesario determinar el fenotipo metabolizador de ciertas enzimas y citocromos antes de comenzar el tratamiento para determinar la dosis que debe recibir el paciente. Como ejemplos podemos poner la azatioprina,

mercaptopurina y tioguanina, para la que existen guías de recomendación posológica en función de las mutaciones presentes en los genes que codifican la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la nucleótido difosfatasa 15 (NUDT15) (6). Por otro lado, en el caso del antipsicótico aripiprazol, su dosis también debe ajustarse en función del fenotipo metabolizador del citocromo CYP2D6 y/o el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 y/o CYP3A4 (7).

Un estudio llevado a cabo en 2017 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba en 42.000M de dólares anuales el impacto económico debido a problemas o daños relacionados con los tratamientos farmacológicos (8). Estos problemas pueden catalogarse en tres escenarios diferentes: que el paciente no obtenga el beneficio clínico esperado y que además experimente efectos adversos intolerables; que el paciente obtenga beneficio clínico pero que los efectos adversos le obliguen a interrumpir el tratamiento; que el paciente no obtenga ningún tipo de beneficio clínico pero que tampoco experimente ningún tipo de efecto adverso. Una de las principales causas por la que se producen estos daños se debe a la elevada variabilidad farmacocinética y farmacodinámica tras la administración de un tratamiento. La **variabilidad inter-individual** hace referencia a las diferencias en los parámetros entre los individuos de la población de estudio, mientras que la **variabilidad intra-individual** hace referencia a los cambios que pueden ocurrir en un mismo individuo a lo largo del tiempo.De este modo, si se asume que el diagnóstico del paciente es correcto y que su cumplimiento terapéutico en la toma de la medicación es óptimo, las **causas principales de la variabilidad de la respuesta farmacológica serán farmacocinéticas y/o farmacodinámicas.**

2. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CAMPO DE LA SALUD MENTAL

La salud mental es algo más que la ausencia de trastornos mentales: es un estado de bienestar en el que la persona realiza sus actividades y es capaz de hacer frente a la tensión normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir a su comunidad. Se estima que un 20% de la población que vive en sociedades industrializadas experimentará algún trastorno mental a lo largo de su vida, y que el 80% restante lo conocerán en familiares o amigos. Según la OMS un tercio de los años vividos con discapacidad se atribuyen a trastornos neuropsiquiátricos. Estos trastornos afectan a personas de cualquier edad, condición económica, nivel educativo o cultural y suponen un elevado coste para el individuo, la familia, el sistema sanitario y la comunidad en general. Los cambios sociales rápidos, las condiciones de trabajo estresantes, la discriminación de género, la exclusión social, los estilos de vida poco saludables, el bajo nivel educativo, la violencia y la mala salud física son factores de

riesgo para el desarrollo de trastornos mentales. También hay factores de la personalidad y psicológicos, así como condicionantes biológicos y genéticos que hacen que unas personas sean más vulnerables que otras a padecer un trastorno mental. Pero el más importante es que existen estrategias e intervenciones intersectoriales eficaces y rentables de promoción, protección y restablecimiento de la salud mental.

La **esquizofrenia** es un trastorno mental crónico y severo que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y se trata de una de las condiciones más complejas dentro del amplio espectro de los trastornos mentales (9). Está caracterizada por una serie de síntomas muy variados como pueden ser los síntomas positivos (delirios y alucinaciones), desorganización del discurso, trastornos de la conducta, alteración de las emociones y de la cognición (síntomas negativos). Además, la enfermedad suele cursar con cuadros psicóticos agudos, denominados brotes, que se intercalan entre periodos de mantenimiento con un relativo control de los síntomas. Se trata de una patología que tiene un claro impacto en la capacidad funcional del individuo, situándose entre las primeras 20 causas de discapacidad en todo el mundo (10).

El eje clave del tratamiento de la esquizofrenia son los antipsicóticos. El desarrollo de los primeros antipsicóticos, denominados **antipsicóticos típicos o neurolépticos**, data de mediados del siglo XX y se incluyen dentro de este grupo a fármacos como haloperidol, flufenazina, clorpromazina, prometazina y levomepromazina. Estos fármacos demostraron ser eficaces principalmente en el tratamiento de los síntomas positivos como son las alucinaciones y los delirios. Sin embargo, su uso estaba habitualmente condicionado por la aparición de efectos secundarios adversos, algunos de los cuales podían ser graves y disminuir, por tanto, la tolerabilidad y adherencia al tratamiento. Entre estos efectos adversos podemos resaltar la rigidez muscular, el temblor, la acatisia, la discinesia tardía y los síntomas extrapiramidales que afectan al control motor. Además, muchos pacientes experimentaban una marcada sedación y disminución de la capacidad cognitiva, lo que afectaba significativamente su calidad de vida (11). A pesar de estas limitaciones, los antipsicóticos típicos representaron un cambio de paradigma en el tratamiento de la esquizofrenia, al proporcionar alivio de los síntomas positivos de la enfermedad. Sin embargo, la búsqueda de opciones terapéuticas más eficaces, mejor toleradas y más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos llevó al desarrollo de una nueva clase de antipsicóticos: los antipsicóticos atípicos.

Los **antipsicóticos atípicos**, también conocidos como antipsicóticos de segunda generación, surgieron en las últimas décadas del siglo XX como una alternativa prometedora frente a los antipsicóticos típicos. Estos fármacos, entre los que se incluyen la clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona y el aripiprazol, demostraron una eficacia comparable o incluso superior en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Además, también mejoran los síntomas negativos y cognitivos, son mejor tolerados y provocan menos efectos adversos que

los antipsicóticos típicos (12). Sin embargo, los antipsicóticos atípicos no están exentos de efectos adversos. Algunos de estos efectos secundarios pueden ser graves, como el aumento de peso, la dislipemia o la diabetes, por lo que una de las principales preocupaciones que surgen con los antipsicóticos atípicos está relacionada con la salud metabólica a largo plazo de estos pacientes (13).

Aunque las tasas de **adherencia terapéutica** de los trastornos psiquiátricos varían de un estudio a otro dependiendo de factores como la población estudiada, diferentes métodos de medición de la adherencia, criterios de adherencia terapéutica, periodo de observación o el diseño del estudio, todos los autores concluyen que un número considerable de pacientes con trastornos psicóticos tienen dificultades con la adherencia en algún momento de su enfermedad y existe un claro consenso sobre que la falta de adherencia al tratamiento es común entre los pacientes psiquiátricos y se asocia con una serie de rasgos o características que comparten este grupo de pacientes. Uno de los más significativos es la falta de conciencia de la enfermedad, denominada "anosognosia", la cual es un síntoma especialmente común en pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Los pacientes que experimentan anosognosia pueden negar la gravedad de su enfermedad, minimizar sus síntomas o no reconocer la necesidad de tomar el tratamiento (14). Como resultado, pueden interrumpir o evitar el tratamiento antipsicótico, lo que aumenta el riesgo de recaídas y la aparición de brotes. Las recaídas en pacientes psiquiátricos, especialmente aquellos con trastornos psicóticos, son eventos significativos que tienen consecuencias adversas para el individuo y para su entorno. Las recaídas están asociadas con un aumento de los síntomas psicóticos, lo que resulta en mayores tasas de hospitalización, mayor deterioro cognitivo y funcional, así como un mayor riesgo de suicidio. Además, cada recaída puede tener un impacto duradero en el pronóstico del paciente, contribuyendo a la cronicidad de la enfermedad y provocando una disminución de la calidad de vida. Se ha observado que las recaídas acaban provocando la disminución en el volumen de la sustancia blanca y gris cerebral (15), así como una peor respuesta a los tratamientos farmacológicos posteriores, contribuyendo a que la patología se haga resistente al tratamiento. Por lo tanto, es fundamental prevenir las recaídas mediante estrategias que mejoren la adherencia al tratamiento. Se estima que las tasas de abandono del tratamiento antipsicótico oral ronda entre el 25-50% de los pacientes, y hasta un tercio de los mismos son parcialmente no adherentes (16).

Las **formulaciones depot de antipsicóticos**, también conocidas como formulaciones de **liberación prolongada o inyectables de larga duración (LAI)**, fueron desarrolladas con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento, su tolerabilidad, y así prevenir las recaídas y mejorar el pronóstico del paciente. Estos desarrollos han sido el resultado de avances en la comprensión de la farmacocinética de los antipsicóticos, las formulaciones de liberación sostenida y de la necesidad de abordar los desafíos asociados con la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes psiquiátricos. En la década de 1960, se comercializaron las primeras formulaciones

inyectables de larga duración de antipsicóticos LAI, denominadas por entonces formulaciones depot. El objetivo de estas formulaciones es liberar de forma sostenida y prolongada el principio activo, con el objetivo de mantener las concentraciones de fármaco en el rango terapéutico durante varios días o semanas, reduciendo así la necesidad de la toma diaria de medicación por vía oral. Sin embargo, estas formas farmacéuticas tienen unas particulares características y propiedades que determinarán su comportamiento farmacocinético, debido principalmente a las diferencias en los procesos de liberación y absorción del fármaco.

En las formulaciones orales de antipsicóticos, existen alternativas terapéuticas para administración tanto por vía sublingual (e.g asenapina) como por el tracto gastrointestinal. Tanto la velocidad como la cantidad absorbida de fármaco tras su administración oral está afectada por numerosos factores como son la solubilidad en el segmento intestinal, el pH gástrico, o las interacciones con alimentos (17). Además, como el resto de fármacos administrados por esta vía, los antipsicóticos orales pasan por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, lo que puede provocar la metabolización parcial del fármaco antes de absorberse, lo que se conoce como efecto de primer paso y que puede reducir la biodisponibilidad del fármaco (18). En cualquier caso, la absorción del fármaco es un proceso que se produce de forma relativamente rápida, por lo que es la disposición la que determina las propiedades farmacocinéticas como pueden ser el área bajo la curva del intervalo de dosificación ($AUC_{0-\tau}$) o la vida media del fármaco en el organismo ($t_{1/2}$).

Sin embargo, **la farmacocinética de los antipsicóticos LAI** es completamente diferente debido a su forma farmacéutica. La mayor parte de antipsicóticos LAI fueron desarrollados para su administración intramuscular, aunque también existen comercializadas formulaciones subcutáneas (19). Tras su administración, el fármaco se libera y se absorbe gradualmente desde el lugar de administración. En este caso, el proceso de absorción está principalmente determinado por la solubilidad del fármaco en agua y en el vehículo en el que se administra, y por las características del paciente como su peso, el porcentaje de grasa subcutánea o la vascularización en el sitio de inyección (20). En las formulaciones de antipsicóticos LAI, la mayor parte del producto inyectado permanece en el sitio de inyección y desde ahí se absorbe paulatinamente. Por tanto, la constante de absorción (K_a) es menor que los procesos de disposición, produciéndose el denominado fenómeno *flip-flop*, en el que los parámetros farmacocinéticos están determinados por la absorción (21).

Los altos valores de la semivida aparente ($t_{1/2}$) de estas formulaciones reflejan una absorción lenta y gradual desde el lugar de administración. Una vez alcanza la circulación sistémica, el fármaco sufre los mismos procesos de distribución, metabolismo y excreción que tras la absorción por vía oral. Las formulaciones de antipsicóticos LAI pueden ofrecer algunas ventajas adicionales como pueden ser evitar el efecto de primer paso hepático o que los ratios entre las concentraciones máximas y mínimas, lo que denominamos ratio pico-valle (PTR), sean menores que con la

administración oral, lo que puede contribuir a una mejor tolerancia al tratamiento y a menores tasas de efectos adversos, ya que las concentraciones máximas se relacionan especialmente con la aparición de estos últimos (22).

Sin embargo, uno de los principales problemas a los que se enfrentan los psiquiatras, es **seleccionar la dosis óptima** para cada paciente debido a la **gran variabilidad interindividual** que se observa en la exposición al fármaco. Esto es especialmente importante en el caso de los antipsicóticos LAI, en los que sus particulares propiedades farmacocinéticas, el largo tiempo que se requiere para alcanzar las concentraciones en estado estacionario y la falta de biomarcadores objetivos de respuesta que nos indiquen si el paciente está respondiendo o no al tratamiento, hacen de esta tarea una labor todavía más complicada.

Los estudios clínicos han demostrado que los antipsicóticos LAI son tan efectivos como los antipsicóticos orales en la reducción de los síntomas psicóticos agudos. Sin embargo, la respuesta individual al tratamiento puede ser muy variable, y algunos pacientes pueden experimentar falta de eficacia en el tratamiento o efectos secundarios intolerables, como consecuencia de no disponer de concentraciones dentro del rango terapéutico. Esto puede llevar a múltiples cambios en la medicación, prolongando la duración de las estrategias de ensayo-error y aumentando el riesgo de recaída (23).

Es por esta dificultad de determinar la dosis óptima en cada paciente, por lo que la **monitorización farmacocinética en el campo de la psiquiatría** se lleva realizando desde hace varias décadas en diferentes fármacos, ya que la determinación regular de sus concentraciones plasmáticas son un pilar básico para optimizar el tratamiento y minimizar el riesgo de efectos adversos. Como ejemplos clásicos podemos citar al litio, un estabilizador del estado de ánimo ampliamente utilizado en el manejo del trastorno bipolar y en que la monitorización de sus niveles séricos es fundamental para garantizar su eficacia terapéutica y prevenir la toxicidad, que puede manifestarse con síntomas como temblores, confusión y trastornos del ritmo cardíaco (24). En este mismo sentido, el ácido valproico se utiliza comúnmente en el tratamiento de trastornos afectivos y como estabilizador del estado de ánimo. La monitorización de sus niveles plasmáticos es esencial para garantizar su eficacia y prevenir efectos secundarios graves como la hepatotoxicidad y los trastornos hemorrágicos (25). Asimismo, la monitorización del antipsicótico atípico clozapina se lleva a cabo ampliamente debido a la correlación entre sus concentraciones y la aparición de la agranulocitosis, una condición grave que puede poner en peligro la vida del paciente (26).

Sin embargo, **la monitorización de las concentraciones de antipsicóticos atípicos LAI** es una estrategia que está en pleno desarrollo y cuya implementación en la práctica clínica es todavía escasa, y, además, requiere de la continua generación de evidencia científica que avale su uso. Existen una guía de consenso del Grupo Alemán de Trabajo de Neuropsicofarmacología y Farmacopsiquiatría (AGNP) en la que se determinan los rangos de concentración objetivo para numerosos tratamientos

psiquiátricos, entre los que se encuentran los antipsicóticos LAI (27). Sin embargo, aunque supone un paso muy importante la existencia de rangos de referencia de concentración objetivos que nos permitan optimizar el tratamiento con antipsicóticos LAI, las estrategias para conseguir estas concentraciones siguen siendo estrategias ensayo-error. En este punto, es donde el desarrollo, validación e implementación de modelos farmacocinéticos no lineales de efectos mixtos en la práctica clínica puede suponer un avance determinante, ya que nos permite determinar la dosis con mayor probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos objetivo en función de las características del paciente y del tratamiento: desde el lugar de inyección, el peso del paciente, y sus características farmacogenéticas, que como veremos durante la presente tesis doctoral, tienen un papel determinante en la selección y optimización de la dosis de antipsicóticos LAI.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CAMPO ANTIINFECCIOSO

La sepsis se produce como consecuencia de una respuesta inadecuada del organismo ante una infección y causa fallo multiorgánico con compromiso vital (28). La incidencia es de 104 casos por 100.000 habitantes al año y su mortalidad oscila desde el 30% en los pacientes con sepsis hasta el 50% en caso de shock séptico (29). Se estima que en España fallecen cada año 17.000 personas por sepsis, más que por cáncer de mama, colon o páncreas (30,31). Tradicionalmente los gérmenes gram negativos han sido los principales causantes de sepsis bacteriana, pero en los últimos años la aparición de terapias inmunosupresoras y la generalización de catéteres y dispositivos endovasculares ha aumentado la incidencia de sepsis por bacterias gram positivas, especialmente estafilococos.

Los focos de infección más frecuentes de la sepsis son de origen respiratorio, urinario, digestivo y sanguíneo, los cuales constituyen el 85% de los casos (28,29). El tratamiento antibiótico empírico debe administrarse lo antes posible en la primera hora tras el diagnóstico e individualizarse en función del foco de infección, del patrón local de resistencias y de las características del paciente (alergias, estado inmunitario, comorbilidades, colonización por microorganismos multirresistentes y disfunción hepática o renal) (32,33).

Además, la eficacia terapéutica de los antibióticos está intrínsecamente ligada a la capacidad de alcanzar concentraciones y exposiciones adecuadas en el lugar de la infección. La optimización de las concentraciones plasmáticas y tisulares de estos fármacos es fundamental para lograr resultados clínicos satisfactorios y, además, para evitar el desarrollo de resistencias antimicrobianas. En este sentido, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) emergió como una herramienta de gran valor para individualizar el tratamiento antibiótico y garantizar la eficacia y seguridad del mismo. La importancia de mantener concentraciones terapéuticas de los antibióticos está ampliamente documentada en la literatura científica. La falta de exposición adecuada a estos agentes puede comprometer su actividad y favorecer la selección de cepas resistentes. La infraexposición a los antibióticos está asociada con un mayor riesgo de fracaso terapéutico y un aumento en la mortalidad en pacientes con infecciones graves (34).

Históricamente, las familias de antibióticos cuyas concentraciones se han monitorizado son los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina). Esto es debido a la variabilidad interindividual en sus concentraciones, las cuáles se relacionan estrechamente con su eficacia y toxicidad. En el caso de los glicopéptidos, altas concentraciones de los mismos están asociadas a mayores tasas de nefrotoxicidad (35). En el caso de aminoglucósidos, la sobreexposición está relacionada con la aparición de nefrotoxicidad y ototoxicidad, que en casos graves puede ser irreversible (36).

Además de tomar en consideración los aspectos farmacocinéticos de los antibióticos, es muy importante incluir el componente farmacodinámico, que en esta clase de fármacos será la concentración mínima inhibitoria (CMI) para el microorganismo que estemos tratando. Por tanto, a la hora de optimizar la terapia antibiótica, lo debemos hacer teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos del fármaco y farmacodinámicos del microorganismo a tratar. Según esto, podemos clasificar a los antibióticos en tres categorías principales, resumidos en la Figura 1:

- Concentración dependiente: en este grupo de fármacos, el parámetro PK/PD de eficacia será la relación entre la concentración máxima alcanzada tras la administración (C_{max}) y la CMI del microorganismo. Un ejemplo de este tipo de antibióticos son los aminoglucósidos. Por ejemplo, en el caso de la amikacina, el parámetro PK/PD objetivo de eficacia es el ratio C_{max}/CMI = 10 (37).
- Tiempo-dependiente: en este grupo de antibióticos, el parámetro PK/PD de eficacia será el porcentaje de tiempo durante el intervalo posológico en el que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de la CMI. El ejemplo clásico de este tipo de antibióticos son los beta-lactámicos (38).
- Concentración-tiempo dependiente: en este grupo de antibióticos, el parámetro PK/PD de eficacia será tanto la concentración alcanzada como el porcentaje de tiempo por encima de la CMI. La manera de medir esta exposición se realiza mediante la determinación del área bajo la curva del intervalo posológico, $AUC_{0-\tau}$. El ejemplo clásico de este grupo de antibióticos es la vancomicina, en la que se busca un objetivo PK/PD de AUC_{0-24h}/CMI = 400 (39).

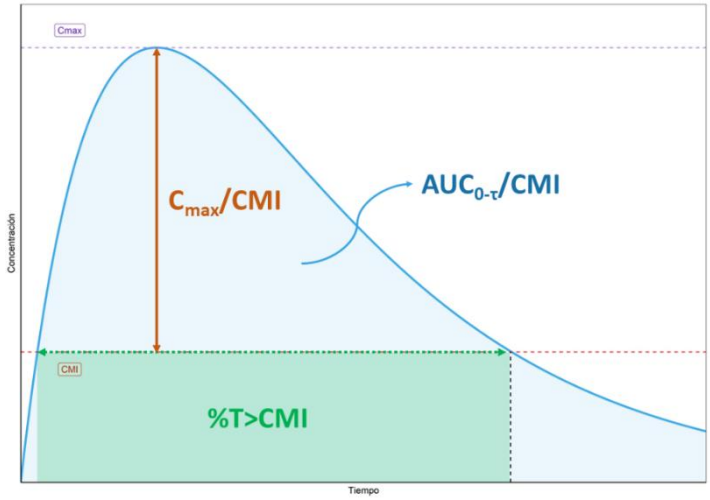


Figura 1. Resumen gráfico de la clasificación de antibióticos en función del target PK/PD objetivo para su optimización posológica

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En la Tabla 1 se muestra el resumen de las diferentes familias de antibióticos en los que está recomendada su monitorización farmacocinética junto con sus parámetros PK/PD de eficacia y seguridad se muestran a continuación (40):

Tabla 1. Listado de antibióticos y sus parámetros PK/PD de eficacia y seguridad

Antibiótico	Parámetro PK/PD de eficacia	Parámetro PK/PD de seguridad
Aminoglucósidos		
Amikacina	C_{max}/CMI = 8-10	C_{min} > 5 mg/L
Gentamicina/tobramicina	AUC_{0-24h}/CMI = 80-100	C_{min} > 1 mg/L
Beta-lactámicos		
Carbapenemes	50-100% fT>CMI	C_{min} > 45 mg/L
Cefalosporinas		C_{min} > 20 mg/L
Penicilinas		C_{min} > 361 mg/L
Glicopéptidos		
Vancomicina	AUC_{0-24h}/CMI ≥ 400 C_{min} > 10-20 mg/L	AUC_{0-24h} > 700 mg*h/L C_{min} > 20 mg/L
Teicoplanina	C_{min} > 10 mg/L	
Fluoroquinolonas	AUC_{0-24h}/CMI=125-250 Cmax/CMI≥12	NA
Daptomicina	AUC_{0-24h}/CMI ≥ 666 mg/L	C_{min} > 24 mg/L
Oxazolidinonas		
Linezolid	AUC_{0-24h}/CMI = 80-100 %T>CMI > 85%	AUC_{0-24h} > 300 C_{min} > 7 mg/L

Como vemos, cada vez son más las familias de antibióticos en los que existe un parámetro PK/PD para llevar a cabo la individualización y optimización posológica. Históricamente esta individualización se ha llevado a cabo mediante TDM, la cual se lleva a cabo bajo los principios de extraer las muestras en estado estacionario, y aplicar sencillas reglas proporcionales aumentando o disminuyendo la dosis y/o reduciendo o ampliando el intervalo de dosificación para aumentar las probabilidades de que las concentraciones de fármaco se sitúen dentro del rango terapéutico objetivo. También se han propuesto ecuaciones y nomogramas para realizar el ajuste posológico de este grupo de fármacos (41–43). Sin embargo, el concepto clásico de TDM tiene varias limitaciones: el fármaco debe estar en estado estacionario, lo que retrasa la monitorización habitualmente 2-3 días, y como hemos visto, es de vital importancia mantener una adecuada exposición al tratamiento antibiótico, especialmente en las primeras horas del diagnóstico de sepsis o shock séptico, debido a la gran repercusión que tiene en la morbimortalidad de estos pacientes.

Por otro lado, varios antibióticos, como por ejemplo la rifampicina o antifúngicos como el voriconazol, no se pueden ajustar utilizando reglas proporcionales para determinar la nueva dosis, porque debido a la eliminación no lineal, los parámetros PK cambian con la concentración o con el tiempo. Sumado a esto, utilizar un solo punto de concentración (e.g C_{min}) como marcador subrogado de la exposición total al fármaco puede llevarnos a sub- o sobrestimar la misma. Además, aunque exista una relación entre el C_{min} y el $AUC_{0-\tau}$, esto solo debe tenerse en cuenta cuando se trate del mismo esquema de dosificación y asumiendo que no hay cambios en las características farmacocinéticas de nuestro paciente (e.g aumento del aclaramiento y volumen de distribución en pacientes críticos).

Por ello, en los últimos años el concepto de **medicina de precisión informada por modelos (MIPD)** ha ido relegando al concepto de TDM. MIPD es un término emergente que implica el uso de modelos no lineales de efectos mixtos para realizar la individualización posológica (44).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. MODELOS FARMACOCINÉTICOS NO LINEALES DE EFECTOS MIXTOS

La farmacocinética es la ciencia que se encarga de aplicar modelos matemáticos para describir y predecir la evolución en el tiempo de las concentraciones de un fármaco tras su administración. El objetivo de estos modelos es integrar datos experimentales heterogéneos y con ello caracterizar el comportamiento farmacocinético utilizando el mínimo número de parámetros y ecuaciones matemáticas.

En los estudios farmacocinéticos tradicionales, lo habitual era extraer un alto número de muestras por paciente para poder caracterizar individualmente los parámetros farmacocinéticos individuales mediante análisis no compartimental o el método en dos etapas. Sin embargo, es habitual la situación en la que no es posible la extracción de un número tan alto de muestras, como es la población pediátrica, y, por lo tanto, en la que sólo se disponen de escasas muestras extraídas durante el intervalo posológico. Por ello, en las primeras etapas de desarrollo de fármacos, la **aplicación de modelos no lineales de efectos mixtos** ha sido ampliamente utilizada, ya que permite integrar de forma holística datos dispersos de concentración en diferentes pacientes, provenientes de diferentes ensayos clínicos, con la consecuente reducción en la necesidad de inclusión de pacientes, extracción de muestras, etc. Este tipo de estrategias cuentan con el respaldo de las principales agencias regulatorias internacionales (EMA, FDA, PMDA, MHRA, Health Canada, etc) para la aprobación y autorización de comercialización de nuevos medicamentos a través de guías específicas.

Los **modelos no lineales de efectos mixtos (popPK)** se componen de dos elementos fundamentales:

- Parámetros de efectos fijos: son los valores medios de cada parámetro en nuestra población, es decir, el valor poblacional típico de cada parámetro de nuestro modelo estructural y su relación con las covariables.
- Parámetros de efectos aleatorios: son los componentes del modelo que cuantifican la magnitud de la variabilidad a nivel de los valores medios de los parámetros de efectos fijos (L1) o a nivel del error en la predicción de las concentraciones observadas por el modelo (L2).

Aunque el desarrollo de modelos popPK es habitual y requerido en las etapas de desarrollo y autorización de un fármaco, también son de gran utilidad en la práctica clínica asistencial ya que nos permiten caracterizar el comportamiento farmacocinético de un fármaco en un individuo a partir del modelo, la distribución a priori de los parámetros, las covariables y las observaciones. Mediante la aplicación de algoritmos Bayesianos, podemos determinar los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente, *Empirical Bayes Estimates (EBE)*, y realizar simulaciones posológicas para

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

determinar la dosis óptima que debe recibir el paciente para alcanzar los targets PK/PD preestablecidos.

Por ello, las principales ventajas de los modelos popPK son las siguientes:

- Permiten la caracterización poblacional a partir de datos retrospectivos y heterogéneos generados en la práctica clínica diaria con poblaciones de pacientes que reciben el fármaco con fines terapéuticos.
- Permiten combinar datos de distintos estudios (ensayos clínicos fase II, fase III, etc.) y datos no balanceados.
- Cuantifican la influencia de factores fisiopatológicos, demográficos, genéticos, etc., en los parámetros del modelo farmacocinético o farmacodinámico final, lo que permite una identificación más adecuada de los factores involucrados en los procesos PK o PK/PD de un fármaco en una determinada población de pacientes.
- Permite cuantificar la incertidumbre en la estimación de los parámetros poblacionales e individuales, lo que favorece una toma de decisiones más racional
- El modelo farmacocinético poblacional se puede utilizar para realizar la dosificación *a priori*, es decir, antes de comenzar el tratamiento. Esto es gracias a que podemos incluir las covariables del modelo, realizar simulaciones de Monte Carlo (que incluyen la variabilidad en las simulaciones) para determinar el régimen posológico con mayor probabilidad de alcanzar el rango terapéutico objetivo.
- Nos permite determinar los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente con un número muy limitado de muestras (e.g solo un valor de C_{min}) mediante la aplicación de algoritmos bayesianos a partir de la distribución de parámetros especificada en el modelo.
- Cualquier muestra extraída, aunque el paciente no esté en estado estacionario se puede utilizar para determinar los parámetros individuales del paciente, ya que la precisión en la determinación de los parámetros aumenta cuanto mayor sea el número de observaciones.
- Proporciona información estadística acerca de la incertidumbre en la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales, lo que nos permite determinar los intervalos de confianza de las predicciones obtenidas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

1. ANTECEDENTES

La Medicina Personalizada, según el Canadian National Research Council, supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. Esto supone la posibilidad de identificar a pacientes que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta enfermedad, o en su respuesta a un determinado tratamiento. Esta identificación se realiza a través del análisis e integración de datos clínicos y del entorno del paciente.

La farmacocinética clínica aparece como herramienta útil para optimizar los tratamientos farmacológicos, limitando los efectos adversos por sobredosificación y/o evitando inefectividad por infradosificación en estos pacientes (45). El adecuado control de las concentraciones del fármaco en sangre y su mantenimiento dentro de los rangos establecidos, hará que los pacientes experimenten menos toxicidad derivada del fármaco y obtengan una mejor respuesta al tratamiento. Consecuentemente, se disminuirá la morbilidad y mortalidad asociada a la patología y, finalmente mejorará la calidad de vida de los pacientes (44).

Concretamente, la farmacocinética tiene como objetivo describir y modelar la evolución en el tiempo de las concentraciones sanguíneas de un fármaco. Los modelos farmacocinéticos son, por tanto, una aproximación matemática de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) que sufre el fármaco en el organismo tras su administración. En este sentido, el desarrollo y utilización de modelos compartimentales, los cuales representan al organismo como el conjunto de uno o más compartimentos conectados reversiblemente entre ellos, siguiendo una aproximación poblacional representa una estrategia válida y ampliamente utilizada para caracterizar y predecir el comportamiento del medicamento en una población concreta.

La aplicación de algoritmos bayesianos junto con estos modelos poblacionales nos permite, con muy pocas muestras del paciente, caracterizar con alta precisión el comportamiento cinético del fármaco en cada individuo concreto, y por lo tanto optimizar su posología, garantizando su eficacia y minimizando su toxicidad (46). Esto se debe a que dichos algoritmos permiten integrar información a priori ya conocida del comportamiento del fármaco en nuestra población, junto con la información cinética de nuestro individuo (dosis administradas, concentraciones determinadas) y sus características antropométricas y fisiopatológicas (47).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAMPO DE LA SALUD MENTAL

El **aripiprazol** es un antipsicótico atípico ampliamente utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor con características psicóticas, siendo el primer antipsicótico con efectos agonistas parciales sobre los receptores D_2 (48,49). Esta propiedad, sumado al agonismo parcial de D_3 y 5-HT_{1A} y el antagonismo del receptor 5-HT_{2A}, implica una reducción de los síntomas negativos, positivos y cognitivos de la esquizofrenia. Además, el aripiprazol minimiza el riesgo de aparición de efectos adversos en comparación con otros antipsicóticos atípicos (50).

Entre los principales factores de riesgo de recaída en la esquizofrenia se encuentra la falta de adherencia al tratamiento, debido a factores como el olvido de la toma de la medicación, la aparición de efectos adversos durante el tratamiento y un conocimiento deficiente sobre el impacto de la falta de adherencia que condiciona la toma del fármaco (51).

Una de las ventajas clave del aripiprazol es la existencia de una formulación LAI, que contiene la forma polimórfica monohidrato de aripiprazol (LAI aripiprazol). Debido a su baja solubilidad, su absorción y paso a la circulación sistémica se produce de forma lenta y prolongada después de la inyección intramuscular (7). Esta formulación mejora la adherencia al tratamiento, y, en consecuencia, reduce el riesgo de recaídas (51).

Según ficha técnica, las concentraciones plasmáticas máximas en condiciones de estado estacionario se alcanzan después de 4 días en el caso de las inyecciones en deltoides y de 5 a 7 días en el caso de la administración en glúteo. La vida media aparente es de 29,9 días para la presentación de 300 mg y de 46,5 días para la de 400 mg y las concentraciones en estado estacionario se logran con la cuarta inyección en ambos lugares de inyección según el fabricante (7,52). Respecto al metabolismo sistémico del aripiprazol, se lleva a cabo mediante biotransformación hepática, principalmente a través del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), dando paso a su principal metabolito activo, dehidroaripiprazol. Dehidroaripiprazol también es un ligando del receptor D_2 y tiene propiedades farmacológicas similares al compuesto original (53). Las guías de consenso establecen una referencia terapéutica para las concentraciones mínimas (C_{min}) entre 100 y 350 ng/mL para aripiprazol y un rango de concentración C_{min} entre 150 y 500 ng/mL para la fracción activa, la suma de las concentraciones de aripiprazol y dehidroaripiprazol (active moiety) (27).

En el ámbito clínico, a menudo son necesarios cambios en la dosis prescrita inicialmente según las especificaciones de la ficha técnica para obtener una respuesta clínica adecuada con efectos adversos mínimos. Para los médicos es un gran desafío predecir la dosis óptima en ausencia de datos objetivos, como las concentraciones plasmáticas del fármaco, debido a la excesiva variabilidad interindividual. En consecuencia, este procedimiento de ensayo-error podría retrasar el logro de los

objetivos clínicos e incluso provocar recaídas o la aparición de eventos adversos, altamente asociados con un mal pronóstico y falta de adherencia al tratamiento (54,55).

En este sentido, los **modelos farmacocinéticos poblacionales nlme** constituyen una valiosa herramienta para caracterizar las propiedades farmacocinéticas de un fármaco y cuantificar las fuentes de variabilidad en la exposición al mismo considerando factores como la edad, el sexo, la genética y las comorbilidades, entre otros. Los modelos popPK también se pueden utilizar para optimizar la dosificación en el entorno clínico, ya que contribuyen a guiar la toma de decisiones y mejorar los resultados de los pacientes. Hasta ahora, se han desarrollado varios modelos popPK para antipsicóticos, incluidos fármacos como risperidona (56), clozapina (57), quetiapina (58) y también aripiprazol (59–61). Sin embargo, **no se ha publicado hasta el momento ningún modelo farmacocinético poblacional de aripiprazol intramuscular de larga duración que incluya aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol.**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAMPO ANTIINFECCIOSO

El **linezolid** es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, utilizado para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estreptococo resistente a penicilina (PRSP) y enterococo resistente a vancomicina (VRE) (62–64), que bloquea la síntesis de proteínas uniéndose a la porción 50S del ribosoma. Puede administrarse tanto por vía intravenosa como por vía oral debido a una biodisponibilidad cercana al 100% (65). Su concentración plasmática máxima (C_{max}) generalmente se alcanza entre 1 y 2 horas después de la administración oral (T_{max}) (66). El volumen de distribución (V) es aproximadamente igual al volumen total de agua corporal total, 50-60 litros (67) y su unión a proteínas plasmática, concretamente la albúmina, es relativamente baja, alrededor del 31% (68). Muestra buena distribución en gran parte de los tejidos (Figura 1). Los ratios entre la concentración en diferentes tejidos y el plasma se muestran en la Tabla 2.

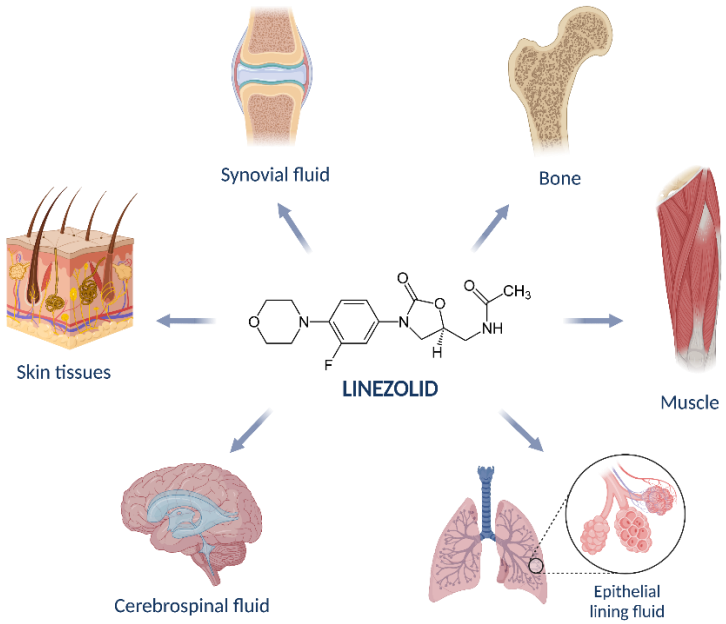


Figura 2. Tejidos en los que linezolid tiene una buena distribución. Creado con BioRender.com

Tabla 2. Comparación de las concentraciones de linezolid en diferentes tejidos relativos al plasma

Tejido	Concentración en comparación con plasma	Referencia
Piel y partes blandas	Concentraciones similares	(69)
Músculo y líquido sinovial	Concentraciones similares	(70,71)
Hueso	40% de la concentración en plasma	(70,71)
Líquido de revestimiento epitelial	2-6 veces superior al plasma	(72)
Células alveolares	5 veces menor al plasma	(72)
Líquido cerebroespinal	Ratio 1:1	(73)
	Ratio >1	(74)
	Ratio 0.8	(75)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El metabolismo del linezolid es complejo, ya que se produce mediante reacciones de oxidación, las cuales no están mediadas por el citocromo P450, sino que se producen a través de especies reactivas de oxígeno (ROS) (76–78). Esta vía de metabolización no enzimática produce principalmente dos metabolitos inactivos a través de la oxidación del anillo de morfolina, lo que da como resultado a dos compuestos derivados del ácido carboxílico: el metabolito de hidroxietilglicina (PNU-142586) y el metabolito del ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) (79). Se ha propuesto un posible papel del citocromo CYP3A4/3A5 ya que la presencia de polimorfismos en los genes que lo codifican podrían tener impacto en los niveles de linezolid en sangre (80). Además, polimorfismos en el gen MDR1 que codifica la glicoproteína P, podrían explicar la posible falta de eficacia del tratamiento antimicrobiano (81).

Finalmente, aproximadamente el 80% de la dosis se excreta en la orina, el 30% como linezolid inalterado, el 40% como PNU-142856 y el 10% como PNU-142300. La vida media de linezolid en sujetos sanos es de aproximadamente 3.5 a 6 h aunque se ha observado una eliminación no lineal en estudios de ascenso de dosis (82). Dado que las enzimas del citocromo P450 no desempeñan un papel importante en el metabolismo de linezolid, las interacciones farmacocinéticas relevantes parecen poco probables, pero en la literatura se han informado algunas potenciales interacciones farmacológicas (83–91), principalmente debido a la inducción o inhibición de la glicoproteína P, como se muestra en la Tabla 3. Por otro lado, es importante resaltar que linezolid es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO) débil, reversible y no selectivo, por lo que potencialmente puede interaccionar en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la MAO, fármacos serotoninérgicos y adrenérgicos, por el riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico severo (92–94).

Tabla 3. Comparación de las concentraciones de linezolid en diferentes tejidos relativos al plasma

Fármaco que afecta a la exposición de linezolid	Cambio en la exposición de linezolid	Mecanismo de interacción propuesto	Referencia
Amiodarona	↑	Inhibición glicoproteína-P	(83)
Amlodipino	↑	Inhibición glicoproteína-P	(83)
Omeprazol	↑	Inhibición glicoproteína-P	(83)
Claritromicina	↑	Inhibición glicoproteína-P	(95)
Rifampicina	↓	Inducción glicoproteína-P	(84-88)
Levotiroxina	↓	Inducción glicoproteína-P	(89)
Fenobarbital	↓	Inducción glicoproteína-P	(90)
Venlafaxina	↓	Inducción glicoproteína-P	(91)

La dosis recomendada en ficha técnica de linezolid, 600 mg administrados cada 12 horas, se determinó en base a varios ensayos clínicos de búsqueda de dosis, realizados principalmente en voluntarios sanos. Las concentraciones mínimas (C_{min}) y las concentraciones medias en estado estacionario ($C_{ss,avg}$) se consideraron efectivas, y no se observó correlación entre los efectos adversos y las concentraciones de linezolid (96–98). Sin embargo, en comparación con voluntarios sanos, sí que se han identificado algunas diferencias en el perfil farmacocinético en poblaciones especiales tales como

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

paciente con insuficiencia renal (99), insuficiencia hepática (99) o pacientes de edad avanzada (100).

Los eventos adversos más comúnmente reportados relacionados con el uso de linezolid incluyen dolor de cabeza, náuseas, mareos y vómitos, así como alteración en los valores analíticos de las pruebas de función hepática. Sin embargo, la mayor preocupación se cierne sobre las reacciones adversas debidas a la toxicidad mitocondrial, como la neuropatía óptica, la acidosis láctica y, especialmente, la toxicidad hematológica. Las tasas notificadas de reacciones adversas hematológicas fueron del 5.4% para la anemia, del 2.4% para la trombocitopenia y del 0.8% para la neutropenia (101), tasas que son significativamente más bajas que las de los estudios realizados en vida real, especialmente en el caso de la trombocitopenia. Esto podría explicarse en parte por las diferencias en la definición de trombocitopenia (algunos autores la consideran un recuento de plaquetas por debajo de un valor, generalmente $100x10^3$ plaquetas/µL, mientras que otros consideran una disminución del 25-30% respecto al valor inicial, cualquiera de ambos o ambos), el período de seguimiento de los pacientes o la duración del tratamiento. Algunos factores asociados con concentraciones más altas de linezolid y aparición de trombocitopenia son la insuficiencia renal (102–106), la insuficiencia hepática (103), mayor duración del tratamiento (103), recuento basal bajo de plaquetas (107–109), altas dosis diarias del fármaco (110) o bilirrubina total alta (109). Estos datos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Incidencia de trombocitopenia y factores de riesgo asociados

Estudio	Definición de trombocitopenia	Incidencia	Factores de riesgo
Atassi et al. (111)	Disminución del recuento basal de plaquetas >30%	47%	Duración de la terapia > 10 días
Orrick et al. (112)	Disminución del recuento basal de plaquetas >30%	48%	No disponible
Soriano et al. (102)	No especificado	4.7%	No disponible
Soriano et al. (113)	Disminución del recuento de plaquetas por debajo del 75% del valor basal. Trombocitopenia severa: $<100x10^3$ plaquetas/µL	Trombocitopenia severa: 13.4%	Filtrado glomerular estimado <50 ml/min
Grau et al. (107)	$<100x10^3$ plaquetas/µL	24.5%	Recuento bajo de plaquetas pretratamiento
Takahashi et al. (103)	$<100×10^3$ plaquetas/µL o disminución ≥30% desde valor basal	38.7%	Duración del tratamiento > 14 días. Aclaramiento de creatinina <50 ml/min Enfermedad hepática crónica Infección del tracto respiratorio
Lin et al. (104)	Trombocitopenia severa: $<100x10^3$ plaquetas/µL	64.7% (Insuficiencia renal) 35.6% (Función renal normal)	Insuficiencia renal
Wu et al. (105)	Trombocitopenia severa: $<100x10^3$ plaquetas/µL	Enfermedad renal terminal: 78.6% Enfermedad renal no terminal: 42.9%	Valor escala mSOFA Infección relacionada con catéter central Enfermedad renal terminal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nukui et al. (114)	Disminución del recuento de plaquetas por debajo del 75% del valor basal	56.7%	Concentraciones valle >7.5 mg/L Aclaramiento de creatinina <60 ml/min
Cattaneo et al. (115)	<125×10^3 plaquetas/µL	8%	Concentraciones valle elevadas

Se ha observado una **gran variabilidad interindividual a la exposición a linezolid**, lo que podría aumentar la incidencia de efectos adversos y/o comprometer la eficacia del tratamiento. Varios autores han propuesto la necesidad de monitorizar las concentraciones de linezolid (83,116,117) teniendo en cuenta que cerca de la mitad de los pacientes tratados con las dosis estándar obtuvieron concentraciones fuera del rango terapéutico de concentraciones objetivo (118,119).

Este porcentaje podría ser incluso mayor en poblaciones especiales, lo que generaría un riesgo inaceptable de infraexposición y sobreexposición. La insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad avanzada y el bajo peso corporal se han correlacionado con concentraciones más altas y mayores tasas de reacciones adversas. Por el contrario, los pacientes sometidos a técnicas de reemplazo renal, aquellos de edad más temprana, con sobrepeso u obesidad se han asociado con concentraciones más bajas de linezolid y mayores tasas de fracaso terapéutico. En los pacientes críticos existe aún más variabilidad inter- e intraindividual, por lo que esta población tiene un riesgo aún mayor de infra y sobreexposición (116).

Debido a que la sepsis es una patología tiempo dependiente es de gran importancia la selección adecuada del antimicrobiano y además, garantizar una adecuada exposición al mismo (32,120).

Eficacia: existe una relación lineal entre las concentraciones valle (C_{min}) y el AUC_{0-24h} de linezolid y, por ello, los niveles valle pueden utilizarse como predictor de la exposición al fármaco (118,121,122). Además, es vital interpretar este valor en el contexto infeccioso, incorporando la CMI de este antibiótico frente al microorganismo aislado. Se ha propuesto un ratio de AUC_{0-24h}/CMI > 100 para maximizar la eficacia y prevenir la aparición de resistencias (123,124).

Toxicidad: niveles valle superiores a 7-8 mg/L se correlacionan significativamente con la aparición de efectos adversos (125) entre los que destacan la toxicidad hematológica (trombocitopenia y anemia), neuropatía periférica, toxicidad mitocondrial, manifestada principalmente como acidosis láctica, y neuropatía óptica (126).

Por todo ello, se ha propuesto un intervalo terapéutico objetivo para las concentraciones valle de linezolid en estado estacionario entre 2-7 mg/L (127). A pesar de que los ensayos pivotales de linezolid han concluido que no se requiere realizar ajustes posológicos para alcanzar este intervalo terapéutico objetivo, diversos estudios post-comercialización en vida real han demostrado alteraciones significativas de los parámetros PK y una alta variabilidad interindividual de las concentraciones de linezolid, especialmente en subgrupos de poblaciones como el paciente crítico, con insuficiencia renal y/o hepática, obeso, de bajo peso, anciano, pediátrico, etc. que

pueden comprometer la eficacia y la seguridad del tratamiento y, consecuentemente, afectar de forma muy relevante al diseño de esquemas de dosificación en estos subgrupos de pacientes (116,128,129).

a.<u>Evidencia que soporta la aplicación de pauta estándar:</u> la posología convencional de linezolid a dosis estándar (600 mg cada 12 horas) está basada en varios ensayos de búsqueda de dosis realizados en voluntarios sanos. Los valores de C_{min} y las concentraciones medias en estado estacionario ($C_{ss,avg}$) determinadas, fueron consideradas eficaces, sin observarse correlación entre la aparición de efectos adversos o alteraciones en los parámetros de laboratorio y las concentraciones de linezolid (96–98). En cuanto a las poblaciones especiales, en insuficiencia hepática leve-moderada se observó un aumento de 1.3 veces del $AUC_{0-\tau}$ y de la semivida de eliminación frente al grupo control, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas en el análisis de las concentraciones entre ambos grupos. En pacientes con insuficiencia renal, se estudió su perfil farmacocinético frente a voluntarios sanos. Los valores de $AUC_{0-\tau}$ fueron ligeramente superiores y con mayor variabilidad interindividual en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (127±66 vs 110±22 mg*h/L) (99). En el caso de la población anciana, se llevó a cabo un ensayo de dosis única en 14 voluntarios sanos frente a un grupo control de pacientes jóvenes. En este estudio no se demostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos aunque sí mayor variabilidad interindividual (100). En base a estos estudios, no se recomendó ajuste posológico en la ficha técnica del medicamento para estos grupos de pacientes.

b.<u>Evidencia que soporta la aplicación de la medicina personalizada:</u> En los ensayos clínicos fase III, la **incidencia de efectos adversos** hematológicos reportada fue solo del 2.4% para trombopenia, 5.4% para anemia y del 0.8% para neutropenia (101). Sin embargo, estudios postcomercialización en vida real han mostrado una incidencia de efectos adversos hematológicos significativamente mayores. *Babcock et al.* (130) observaron una incidencia de trombopenia de 23.8%, en consonancia con el 24.5% reportado por *Grau et al*. (131). Asimismo, se ha demostrado que con la dosis convencional, cerca del 50% de los pacientes obtienen concentraciones fuera del rango terapéutico, siendo el riesgo de sobredosificación (36%) mucho mayor que de infradosificación (16%) (118,119). En **poblaciones especiales** se ha visto este efecto de forma mucho más acusada. En **insuficiencia renal** hay acumulación de linezolid con el consecuente aumento de la toxicidad (125,132–134). *Crass et al.* indican que con la dosificación convencional, el 60% de los pacientes con ClCr <60 ml/min alcanzan concentraciones con riesgo de toxicidad asociada principalmente a trombopenia (135,136). La **insuficiencia hepática** es un factor de riesgo de sobredosificación y toxicidad. *Luque et al.* observaron que el 76.9% pacientes con cirrosis hepática tenían niveles supraterapéuticos (137–139). Por otra parte, se ha visto que la **edad** tiene un papel relevante en la exposición al fármaco (140–142). Así, las concentraciones aumentan un 30% por cada década de vida a partir de los 50 años con valores medios de 5.8 mg/L en pacientes <50 años hasta 16.6 mg/L en pacientes >90 años (143).

Al contrario que los anteriores, la **obesidad** ha sido identificada como un factor de riesgo para no alcanzar el parámetro PK/PD de eficacia (142). Esto se debe a que los pacientes obesos presentan mayores aclaramientos, mayor volumen de distribución y menores concentraciones de linezolid frente a pacientes con peso corporal normal (141,144–147). Por último, en el **paciente crítico** se ha visto una gran variabilidad inter e intraindividual en las concentraciones (116). En un estudio prospectivo, *Zoller et al.* observaron rangos de valores de C_{min} entre 0.13-14.49 mg/L, lo que suponen diferencias del orden de 100 veces. Solo el 17% de estos pacientes tuvieron valores óptimos de C_{min} durante los 4 días que duró la monitorización (116,148).

Existe una marcada variabilidad interindividual en la eficacia y toxicidad de los antimicrobianos y, actualmente, no existen herramientas capaces de predecir la respuesta a estos medicamentos en pacientes sépticos de forma precisa. El linezolid es un antibiótico que se metaboliza principalmente mediante reacciones de oxidación para dar lugar a sus principales metabolitos sin aparentemente colaboración del *CYP450* (149), aunque hasta el 30% de la dosis se excreta de forma inalterada en orina. Como consecuencia, cabría esperar que la presencia de polimorfismos en este citocromo, no tengan impacto alguno sobre la farmacocinética del fármaco. No obstante, a pesar de que las evidencias son limitadas, existe literatura que apunta hacia un posible papel de *CYP3A4*/*CYP3A5*, en donde la presencia de polimorfismos podría llegar a modificar los niveles de linezolid en sangre (150). Adicionalmente se ha descrito una posible influencia de polimorfismos en el gen *MDR1*, codificador para la glicoproteína-P, relacionada con la resistencia a fármacos que podría explicar posibles faltas de eficacia al tratamiento antimicrobiano (151).

Adaptar la estrategia de tratamiento para que sea la más adecuada para una persona de forma individual y en un momento concreto, requiere la evaluación objetiva de diversas características, las cuales podrían ser traducidas en herramientas de apoyo a la decisión para la selección de dosis en función del perfil farmacogenético que podría determinar la exposición al fármaco.

Por tanto, es necesario comprender la relación de la exposición sistémica a los antimicrobianos con su eficacia y toxicidad. Los antimicrobianos son una causa común tanto de fallo terapéutico como de toxicidad farmacológica, por lo que es necesario adoptar un enfoque proactivo para que se dosifiquen correctamente, maximizar su eficacia y prevenir los efectos adversos no deseados (152). Cuando se ha definido un umbral de exposición que predice la eficacia y toxicidad del fármaco, se puede realizar una monitorización terapéutica para asegurar que la exposición al fármaco se mantenga en el rango considerado como óptimo. Un reciente artículo de posicionamiento de diferentes sociedades científicas (ESICM, ESCMID, IATDMCT e ISAC) sitúa al linezolid como uno de los antibióticos en los que se recomienda su monitorización PK/PD (127). Esta recomendación se basa, en gran parte, en los estudios observacionales previamente descritos, sin embargo, estos por sí solos no son adecuados para proporcionar una base científica lo suficientemente sólida como para

adoptar una medida de acción reguladora a la hora de indicar una dosificación personalizada.

La realización de **ensayos clínicos aleatorizados** que evalúen prospectivamente la eficacia y utilidad clínica, así como económica, de los métodos de pronóstico bayesianos en los que se soporta la medicina personalizada con base PK/PD, es fundamental para sentar las bases de su uso en la práctica clínica con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes (153). Por otra parte, es sabido que los ensayos clínicos pueden no reflejar adecuadamente los resultados en vida real. Por ello, se preconiza el **diseño de ensayos pragmáticos**, los cuales muestran la efectividad de la **intervención en vida real** y grupos de pacientes más amplios (154). Este hecho puede ser particularmente importante en la evaluación de los antibióticos, ya que el resultado de la infección no solo depende del tratamiento en sí, sino de las características de los pacientes, el origen y la gravedad de la infección, el microorganismo y los diferentes aspectos del tratamiento clínico.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta las consideraciones previamente expuestas, el objetivo general de esta Tesis Doctoral, es desarrollar, validar e implementar en la práctica clínica asistencial la medicina de precisión en base a modelos farmacocinéticos poblacionales no lineales de efectos mixtos.

Para lograr estos propósitos, se plantean los objetivos específicos relacionados con los dos ámbitos de estudio:

1. Campo de la salud mental

   1.1. Desarrollar un modelo farmacocinético-farmacogenético poblacional de aripiprazol y dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol inyectable de larga duración.

2. Campo antiinfeccioso

   2.1. Revisar los modelos farmacocinéticos poblacionales de linezolid y seleccionar el óptimo para su aplicación clínica.

   2.2. Realizar la validación externa de la capacidad predictiva del modelo seleccionado en pacientes sépticos ingresados en unidades de críticos.

   2.3. Diseñar y poner en marcha de un ensayo clínico independiente con el objetivo de demostrar la superioridad en términos de seguridad de la dosificación personalizada de linezolid en base a parámetros PK/PD frente a la dosificación estándar.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PLAN DE TRABAJO Y METODOLOGÍA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

PLAN DE TRABAJO Y METODOLOGÍA

1. PLAN DE TRABAJO

La organización de esta Tesis Doctoral cumple con la normativa de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela (España) en cuanto a estructura del trabajo, lenguaje, ética y derechos de propiedad intelectual.

De acuerdo con los objetivos planteados, esta Tesis Doctoral se presenta como **monográfica con reproducción parcial de publicaciones** de un artículo de revisión y un artículo original. Además, incluye la validación en una cohorte propia de pacientes sépticos de un modelo de linezolid, su integración en el software propio PKPDrugs y la implementación en la práctica clínica asistencial de la MIPD. Asimismo, se describirá el desarrollo y puesta en marcha de un ensayo clínico independiente cuyos resultados serán publicados en una etapa más madura.

Los objetivos de la primera sección, enfocada al **campo de la salud mental**, se centrarán en el desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol intramuscular de larga duración.

Los objetivos de la segunda sección, enfocados al **campo antiinfeccioso**, se subdividen en los siguientes objetivos específicos:

En primer lugar, se hará una revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales del antibiótico linezolid para seleccionar el más apropiado para su implementación clínica. El objetivo es analizar las características de estos modelos, enfocándose en aquellas poblacionales especiales con riesgo de infra- y sobredosificación, así como evaluar la evidencia disponible en cuanto a la necesidad de monitorizar las concentraciones de linezolid en la práctica clínica.

En segundo lugar, se hará un estudio prospectivo observacional en pacientes diagnosticados de sepsis o shock séptico ingresados en unidades de críticos con el objetivo de realizar la validación externa del modelo farmacocinético poblacional seleccionado en la etapa previa.

Por último, se describirá el diseño, desarrollo y puesta en marcha de un ensayo clínico independiente, en el que buscaremos demostrar la superioridad de la dosificación personalizada de linezolid en pacientes sépticos utilizando el modelo poblacional previamente validado y en base a parámetros PK/PD frente a la dosificación estándar especificada en ficha técnica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. METODOLOGÍA

Se presenta a continuación la metodología para cada uno de los dos campos de estudio:

2.1 CAMPO DE LA SALUD MENTAL

2.1.1 Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol intramuscular de larga duración.

2.1.1.1 Pacientes y diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto y no controlado para investigar la farmacocinética de LAI aripiprazol en pacientes españoles. Todos los procedimientos que contribuyen a este trabajo cumplieron con los estándares éticos de las autoridades nacionales, comités e institucionales pertinentes sobre experimentación humana y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisado en 2008. Todos los procedimientos que involucraron a pacientes en el protocolo del estudio *Depopti* fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de Medicamentos de Galicia (2020/486), y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. Desde octubre de 2020 hasta julio de 2021, los pacientes que hubiesen recibido al menos cuatro administraciones de LAI aripiprazol (Abilify Maintena®; Otsuka, Tokio, Japón) fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron tener una edad menor a 18 años, embarazo o deterioro cognitivo. Los datos demográficos y bioquímicos se recogieron a través de los registros clínicos electrónicos disponibles en el hospital incluyendo edad, sexo, peso, altura, creatinina sérica, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total, prolactina, tabaquismo, fenotipo metabolizador del CYP2D6 y del CYP3A4 y el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP2D6/CYP3A4. La tasa de filtración glomerular se estimó usando la ecuación de Cockroft-Gault.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.1.1.2 Toma de muestras y cuantificación analítica

En la cohorte de desarrollo del modelo farmacocinético, los pacientes recibieron de 300 a 700 mg de LAI aripiprazol mediante inyección intramuscular (deltoidea o glútea) cada 3 semanas (Q3W) o cada 4 semanas (Q4W). En la cohorte de evaluación externa, los pacientes recibieron de 150 a 800 mg de LAI aripiprazol una vez cada 2 semanas (Q2W), Q3W o Q4W. Se recogieron muestras de sangre para análisis farmacocinético en tubos con EDTA inmediatamente antes de la administración de LAI aripiprazol y 2, 6, 14, 25 y 28 días después. En un paciente que recibió LAI aripiprazol cada tres semanas, se recogieron muestras antes de la administración de LAI aripiprazol, 2, 6, 14 y 21 días después. Todas las muestras se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 min a 4ºC para obtener el plasma.

En la cohorte de validación externa, se extrajo una muestra de sangre correspondiente a C_{min} antes de la administración de la siguiente dosis en pacientes que hubiesen recibido al menos 5 dosis de LAI aripiprazol. Además, el día 0 se recogieron otras dos muestras para el estudio farmacogenético del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4) y para la evaluación de datos bioquímicos. Las concentraciones de aripiprazol y dehidroaripiprazol en plasma se midieron mediante un método validado de cromatografía líquida de ultra alta precisión acoplado a un tándem de masas (UHPLC-MS/MS) en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Xevo TQD® (Waters, Massachusetts, EE. UU.). Se utilizó aripiprazol-d8 como patrón interno. La detección de aripiprazol, dehidroaripiprazol y aripiprazol-d8 fue realizada en las transiciones m/z 448.2 → 285.2, m/z 446.04 → 285.02 y m/z 456.3 → 293.07, respectivamente. Se obtuvo una curva de calibración lineal en el rango de concentraciones de 25 a 1000 ng/ml (R^2 = 0,998). Los límites de detección y cuantificación tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol fueron 10 y 25 ng/ml, respectivamente. Se utilizó una columna ACQUITY UHPLC BEH C18 (2.1 x 50.0 mm, 1.7 μm) a una temperatura de 40ºC. El gestor de muestras se mantuvo a 4ºC, el caudal a 0.6 ml/min y el volumen de muestra inyectado fueron 5 μL. Los datos obtenidos se procesaron utilizando el software MassLynx®.

2.1.1.3 Análisis de datos

El modelado farmacocinético poblacional no lineal de efectos mixtos se realizó utilizando *NONMEM*® (versión 7.5, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) con el método de estimación condicional de primer orden con interacción (FOCE-I), asistido por *Perl-Speaks-NONMEM* (versión 5.0.0, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia) a través del entorno *Pirana* (versión 23.1.1, Pirana Software)(155). El

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

procesamiento de datos, las simulaciones y los gráficos se llevaron a cabo en R® 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria), con la ayuda del paquete *Xpose* (versión 4.0)(155). Se utilizaron paquetes R *mrgsolve* (156) y *coveffectsplot* (157) para simular y explorar el efecto de covariables significativas en los parámetros de exposición derivados de aripiprazol y dehidroaripiprazol: C_{min}, concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva del intervalo posológico ($AUC_{0-\tau}$) y el ratio C_{max}/C_{min}, también denominado ratio pico-valle (PTR).

2.1.1.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

Para la construcción del modelo, se analizaron simultáneamente los datos farmacocinéticos longitudinales de aripiprazol y dehidroaripiprazol. Se asumió que la variabilidad interindividual (IIV) seguía una distribución log-normal y el error residual se describió utilizando un modelo de error proporcional. También se evaluó la importancia de los elementos no diagonales de la matriz de varianza-covarianza Ω y la variabilidad residual inexplicable (RUV) específica del sujeto.

El modelo poblacional se desarrolló de manera escalonada. En primer lugar, se testaron diferentes modelos estructurales base, incluyendo uno, dos y tres compartimentos, con eliminación lineal y no lineal. Asimismo, se estudiaron diferentes modelos de absorción, incluyendo la absorción de primer orden, la de orden cero, seguida de absorción de primer orden y modelos de absorción con uno o más compartimentos de tránsito (158). Una vez seleccionado el modelo farmacocinético base, se realizó un análisis de covariables para identificar las relaciones covariables-parámetros más significativas. Se realizó un modelado de covariables por pasos, *stepwise covariate modelling (scm),* aplicando un proceso de inclusión directa (*forward inclusion*) ($p < 0.1$), seguida de un proceso de eliminación hacia atrás (*backward elimination*) ($p < 0.05$). La comparación y selección de modelos se realizó en base al cambio de valor de la función objetivo (OFV) para modelos anidados y el criterio de información de Akaike, *Akaike information criterion (AIC)*, para modelos no anidados junto con el error estándar relativo (RSE) de las estimaciones de parámetros y los gráficos de bondad de ajuste, *goodness-of-fit (GOF)*. La evaluación del modelo final se realizó mediante la verificación predictiva visual con corrección de predicción, *prediction-corrected visual predictive checks (pcPVC)*, (n = 1000) (159) y la técnica de *bootstrapping* no paramétrico mediante un nuevo muestreo de los datos (n = 2000) utilizando el modelo final. Se realizó una evaluación adicional estudiando los errores de distribución de predicción normalizada (NPDE), que evaluaron el rendimiento

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

predictivo del modelo (n = 1000) y se resumieron gráficamente utilizando el paquete NPDE R (160).

2.1.1.5 Validación externa del modelo farmacocinético final

La capacidad predictiva del modelo fue evaluada en una cohorte diferente de pacientes provenientes de la práctica clínica habitual en que se obtuvieron muestras C_{min}. Se elaboraron los gráficos de bondad de ajuste (GOF) de las observaciones versus predicciones de la población para evaluar visualmente la capacidad predictiva del modelo. El error de predicción (PE%) se calculó con la ecuación. 1:

$$PE(\%) = \left(\frac{Pred - Obs}{Obs}\right) * 100$$

donde *Pred* es la concentración poblacional predicha utilizando el modelo final y *Obs* es la concentración observada.

Se utilizó la mediana del error de predicción (MPE) para evaluar la exactitud y la mediana del error de predicción absoluto (MAPE) para caracterizar la precisión del modelo. Modelos con MPE ≤ ±20 % y MAPE ≤30 % se consideran aceptables (161–163).

2.1.1.6 Optimización de los regímenes posológicos mediante simulaciones de Monte Carlo

El modelo farmacocinético poblacional final se utilizó para realizar simulaciones de Monte Carlo (n = 1000) y posteriormente calcular la probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos de referencia (PTA) propuestos: concentración mínima de aripiprazol entre 100 y 350 ng/mL y entre 150 y 500 ng/mL para la fracción activa (aripiprazol más dehidroaripiprazol) (164). Para la realización de las simulaciones posológicas se incluyeron escenarios con las diferentes combinaciones posibles: sujetos que pesaban entre 40 y 160 kg con diferentes fenotipos de CYP2D6 y administración concomitante o no de inhibidores potentes del CYP2D6. Los regímenes de dosificación probados oscilaron entre 200 y 700 mg cada 3 semanas, cada 4 semanas y cada 5 semanas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2 CAMPO ANTIINFECCIOSO

2.2.1 Revisión de los modelos poblacionales de linezolid

2.2.1.1 Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos EMBASE y PubMed desde el inicio hasta noviembre de 2021 utilizando los siguientes términos: `linezolid´ AND (`population pharmacokinetics´ OR `pharmacometrics´ OR `pharmacokinetic model´ OR `popPK´ OR `nonlinear mixed effects model´ OR `NONMEM´). Se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos relevantes en busca de literatura adicional.

2.2.1.2 Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron en la revisión todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de linezolid que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: (1) población estudiada: pacientes pediátricos y adultos; (2) tratamiento: linezolid fue el fármaco del estudio administrado por vía oral o intravenosa; y (3) análisis farmacocinético: se incluyeron aquellos trabajos que utilizasen un enfoque de modelado farmacocinético no lineal de efectos mixtos. Se excluyeron los siguientes estudios: (1) revisiones y estudios in vitro y en animales; (2) artículos no escritos en inglés; y (3) estudios en los que se emplearon enfoques no compartimentales o no paramétricos.

2.2.1.3 Extracción de datos

Tres autores realizaron la extracción de datos a través de un formulario de recolección de datos en el que se recogieron las siguientes variables: primer autor, año de publicación, número de pacientes, características de los pacientes (edad, sexo, peso, patología), vía de administración, número de observaciones, observaciones por paciente, software utilizado para la realización del modelo, tipo de modelo estructural y estadístico, covariables testadas y retenidas y métodos de evaluación del modelo. Estos métodos de evaluación se dividieron en tres tipos según el orden creciente de calidad: evaluación interna, evaluación interna avanzada y evaluación externa (165).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2.2 Validación externa en una cohorte propia de un modelo farmacocinético poblacional de linezolid en pacientes sépticos

2.2.2.1 Pacientes y diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto y no controlado para realizar la validación externa de la capacidad predictiva del modelo farmacocinético seleccionado *Soraluce A et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 2020 Jan 9;12(1):54. doi: 10.3390/pharmaceutics12010054. PMID: 31936614.* en una cohorte propia de pacientes diagnosticados de sepsis ingresados en unidades de críticos. Todos los procedimientos que contribuyen a este trabajo cumplieron con los estándares éticos de las autoridades nacionales, comités e institucionales pertinentes sobre experimentación humana y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisado en 2008, fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de Medicamentos de Galicia (2020/486), y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos o su representante legal/testigo en cada caso. Desde mayo hasta junio de 2021, los pacientes que hubiesen estado al menos 48 horas a tratamiento con linezolid fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron tener una edad menor a 18 años, embarazo o hipersensibilidad al principio activo. Los datos demográficos y bioquímicos se recogieron a través de la historia clínica electrónica disponible en el hospital incluyendo edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), creatinina sérica, glucosa, hemoglobina, hematocrito, albúmina, proteínas totales, y bilirrubina total. La tasa de filtración glomerular se estimó usando la ecuación de Cockroft-Gault.

2.2.2.2 Toma de muestras y cuantificación analítica

Se llevó a cabo un esquema de muestreo intensivo durante todo el intervalo posológico en el que se extrajeron 8 muestras: una muestra inmediatamente antes de la administración de la dosis de linezolid (C_{min}), 30 min, 1, 2, 3, 6, 8 y 12 horas tras el inicio de la perfusión de 30 minutos. En los cuatro pacientes sometidos a TRRC se obtuvieron muestras simultáneamente del efluente del hemofiltro. Las concentraciones totales de linezolid en plasma se midieron mediante un método validado de cromatografía líquida de ultra alta precisión acoplado a un tándem de masas (UHPLC-MS/MS) en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Xevo TQD® (Waters, Massachusetts, EE. UU.). Se utilizó linezolid-d3 como patrón interno. La detección de linezolid y linezolid-d3 fue realizada en las transiciones m/z 338.1 → 295.9 y m/z 341.14 → 297.3, respectivamente. Se obtuvo una curva de calibración lineal en el rango de concentraciones de 0.01 a 25 mg/L (R2 = 0,998). Los límites de detección y cuantificación fueron 0.005 y 0.01 mg/L, respectivamente. Se utilizó una columna ACQUITY UHPLC BEH C18 (2.1 x 50.0 mm, 1.7μm) a una temperatura de 40ºC. El

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

gestor de muestras se mantuvo a 4ºC, el caudal a 0.4 ml/min y el volumen de muestra inyectado fueron 5 µL. Los datos obtenidos se procesaron utilizando el software MassLynx®.

2.2.2.3 Análisis de datos

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis no compartimental de la curva concentración-tiempo de cada paciente con el objetivo de determinar el $AUC_{0\text{-}12h}$ en R® 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) utilizando la librería *NonCompart* (166). Por otro lado, se implementó el modelo farmacocinético poblacional de *Soraluce et al*. en el software NONMEM® (versión 7.5, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). Tras ello, se realizó la regresión bayesiana para determinar los parámetros individuales de cada paciente (POSTHOC, MAXEVAL=0) y calcular el parámetro de exposición derivado $AUC_{0\text{-}12h}$. Se estudió la relación entre la C_{min} y los valores de $AUC_{0\text{-}12h}$ obtenidos en el análisis no compartimental mediante una regresión lineal. Posteriormente, se compararon estos valores de $AUC_{0\text{-}12h}$ y los obtenidos con el modelo cuando se le proporcionaba una observación (C_{min}) o 2 observaciones (C_{min} y 30 min post-perfusión).

2.2.2.4 Integración del modelo en el software propio PKPDrugs

Finalmente, el modelo validado fue codificado e integrado según las especificaciones del software PKPDrugs, desarrollado por nuestro grupo de investigación específicamente para la aplicación clínica de MIPD. Para realizar la estimación de los parámetros individuales a partir del modelo farmacocinético poblacional y su distribución de parámetros debemos tener en cuenta los diferentes componentes. A nivel de los efectos aleatorios L1, tenemos que:

$$F_{ij} = f(\theta_i, \eta_i, x_i)$$

donde F_{ij} es la predicción número j para el individuo i, f es la función matemática que define el modelo estructural, θ es el vector de parámetros del modelo, x_i es el vector de covariables, η_i es el vector (de longitud k, siendo k el número de parámetros con IIV asociada) de los valores individuales de η_{ik}.

En los modelos nlme de tipo paramétrico, se asume que el vector η_i sigue una distribución normal de media 0 y varianza ω^2_k, definida en la matriz de varianza-covarianza, Ω:

$$\eta_i \sim N(0, \Omega)$$

Por otro lado, a nivel de los efectos aleatorios L2, tenemos que las observaciones están definidas por un modelo error residual:

$$Y_{ij} = h(F_{ij}, \varepsilon_{ij})$$

donde Y_{ij} es el vector de observaciones, h es el modelo de error residual, F_{ij} es el vector de predicciones para dichas observaciones, ε_{ij} el término de error residual, el cual está definido en la matriz de varianza-covarianza, Σ:

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \Sigma)$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuando aplicamos algoritmos Bayesianos para determinar la distribución de parámetros individuales más probable, *máximum a posteriori bayes (MAP Bayes)*, a partir del modelo, la distribución a priori de los parámetros, las covariables y las observaciones, se sigue el siguiente flujo de trabajo:

1. Se fijan los valores de todos los parámetros poblacionales (θ, Ω, Σ), considerando a estos como los valores verdaderos.
2. Se consideran los valores de efectos aleatorios L1, η_i, y de efectos aleatorios L2, ε_{ij}, como variables que deben ser estimadas.
3. Se estiman los valores de los efectos aleatorios mediante el cálculo función objetivo (OFV), la cual proporciona información de la probabilidad, *likelihood* (LL), del vector η_i de describir los datos con el menor error posible, según la ecuación:

$$OFV_i = O(\eta_i) = -2LL(\eta_i) = \sum_j \left[log\ \sigma^2{}_{ij} + \frac{\left(Y_{ij} - F_{ij}\right)^2}{\sigma^2{}_{ij}} \right] + \eta_i{}^T \Omega^{-1} \eta_i$$

4. Se lleva a cabo un algoritmo iterativo que minimiza la función objetivo, para obtener los valores estimados de η_i y ε_{ij} que nos permiten determinar los parámetros individuales de nuestro paciente y realizar las posteriores simulaciones posológicas.

$$\widehat{\eta_i} = argmin(O(\eta_i))$$

donde $\widehat{\eta_i}$ es el vector de parámetros individuales de varianza estimados para cada parámetro en nuestro sujeto.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

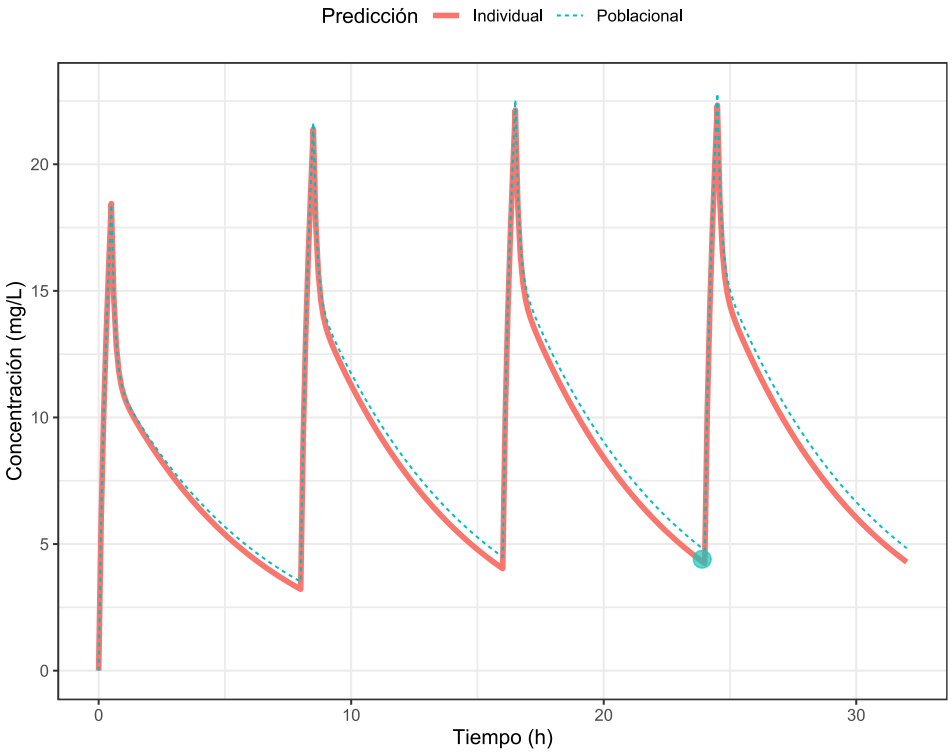


Figura 3. Gráfica concentración-tiempo de ejemplo tras estimar el *MAP Bayes* incorporando una observación al modelo (punto azul). La línea azul punteada representa la predicción poblacional, y la línea roja gruesa la predicción individual.

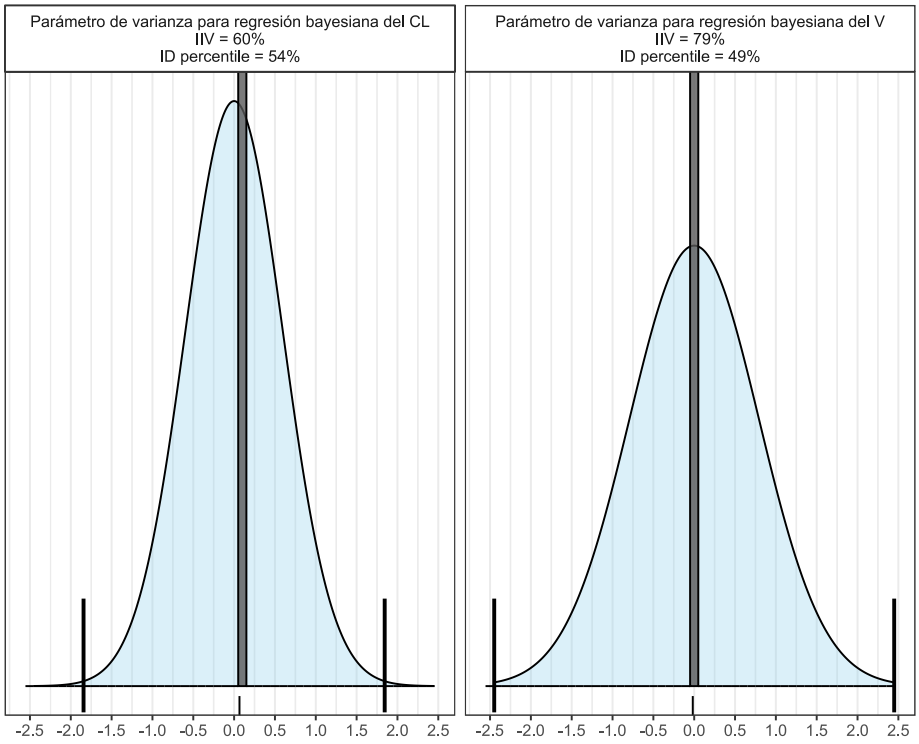


Figura 4. Gráfica de la distribución a priori de los parámetros con IIV de un modelo de ejemplo, CL y V. La línea vertical representa el valor de η_i individual de cada parámetro tras la estimación del *MAP Bayes*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2.3 Diseño y puesta en marcha de un ensayo clínico independiente para demostrar la superioridad de la dosificación personalizada de linezolid en base a parámetros PK/PD frente a la dosificación estándar.

Para llevar a cabo el presente trabajo se subdividieron las tareas del mismo en las siguientes.

T1: Preparación del ensayo clínico. El objetivo de este paquete de trabajo fue desarrollar todas las tareas administrativas necesarias para llevar a cabo el ensayo clínico. En primer lugar, se llevó a cabo la selección del centro líder, los centros colaboradores y las plataformas de apoyo. Posteriormente se redactó el protocolo del ensayo clínico incluyendo los criterios de inclusión y exclusión, los objetivos, el cronograma de procedimientos del estudio y el plan de análisis estadístico, así como la hoja de información al paciente y los diferentes modelos de consentimiento informado. De forma paralela se diseñó y programó el cuaderno de recogida electrónica de datos (CRDe) y, finalmente, el protocolo del estudio fue enviado al Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIC) y a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) para su evaluación. Una vez recibido el dictamen favorable de ambos organismos se procedió al registro del ensayo en el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC) y en el European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) para la obtención del correspondiente código identificativo. Tras la aprobación se llevó a cabo la formalización de los convenios y la firma de los contratos entre el promotor del ensayo, la Fundación del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (FIDIS) y los centros participantes. Se creó un archivo maestro para el promotor y otro para cada uno de los investigadores principales participantes con toda la documentación necesaria para el estudio.

T2: Reclutamiento de sujetos. Una vez cumplimentados todos los apartados del T1, se realizará la visita de inicio del ensayo en cada uno de los centros. A partir de este momento, comenzará el reclutamiento de sujetos previa obtención del consentimiento informado durante un período de 3 años.

T3: Seguimiento de los pacientes. Una vez incluido en el ensayo se hará un seguimiento de los pacientes que subdividirá en diferentes actividades. A cada sujeto incluido en el ensayo se le hará una visita cada 3±1 días. El investigador clínico preparará y mantendrá los documentos fuente adecuados y precisos diseñados para registrar todas las observaciones y otros datos pertinentes para cada ítem incluido. El personal investigador, apoyado por el data manager, ingresará los datos de los documentos fuente al CRDe específico del protocolo. Los sujetos no serán identificados por su nombre en la base de datos del estudio o en cualquier documento del estudio que el promotor recopile, pero se identificará mediante un código de paciente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En cada una de las visitas se extraerán las muestras biológicas para realizar las pruebas de laboratorio clínico, microbiología y farmacocinética para almacenar en el banco de sangre.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. CAMPO DE LA SALUD MENTAL

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE ARIPIPRAZOL Y SU METABOLITO ACTIVO DEHIDROARIPIPRAZOL EN PACIENTES A TRATAMIENTO CON ARIPIPRAZOL INTRAMUSCULAR DE LARGA DURACIÓN.

Se incluyeron un total de 93 pacientes, 21 en la cohorte de desarrollo del modelo con un total de 242 observaciones y 71 en la cohorte de evaluación externa del modelo con un total de 142 observaciones. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de características de los pacientes. Datos expresados como media ± desviación estándar [rango] o n (%).

	Cohorte de desarrollo del modelo (n = 21)	Cohorte de validación externa (n = 71)
Datos demográficos		
Sexo (Masculino/Femenino)	9/13	37/34
Fumador (sí/no)	7/14	23/48
Edad (años)	50.1± 15.8 [19-79.7]	48.3 ± 12.5 [18-73]
Peso (kg)	80.9 ± 19.0 [45-119.4]	85.3 ± 21.7 [50-175]
Altura (cm)	165 ± 9.2 [145-177]	167.1 ± 10.1 [147-192]
IMC (kg/m^2)	29.7 ± 6.57 [18.9-44]	30.6 ± 7.4 [17.9-53.5]
Datos bioquímicos		
Creatinina (mg/dL)	0.89 ± 0.2 [0.48-1.27]	0.9 ± 0.64 [0.56-6.03]
TFG (ml/min)	77.6 ± 14.3 [43.8-126.3]	86.6 ± 10.9 [9.8-118.1]
GOT (UI/L)	22.8 ± 6.2 [13-23.3]	24.8 ± 14.8 [13-126]
GPT (UI/L)	30.36 ± 14.1 [8-51.3]	35.4 ± 21.7 [11-139]
GGT (UI/L)	28.6 ± 12.6 [8-50]	31.1 ± 21.9 [6-134]
BT (mg/dL)	0.7 ± 0.4 [0.2-1.6]	0.6 ± 0.4 [0.2-2.9]
Características del tratamiento		
Dosis (mg)		
150	-	2 (2.8)
200	-	1 (1.4)
300	7 (33.3)	25 (35.3)
400	13 (61.9)	39 (54.9)
600	-	1 (1.4)
700	1 (4.8)	-
800	-	3 (4.2)
Frecuencia (días)		
14	-	1 (1.4)
21	1 (4.8)	2 (2.8)
28	20 (95.2)	68 (95.8)
Sitio de inyección		
Glúteo	11 (52.4)	44 (62.0)
Deltoides	10 (47.6)	27 (38.0)
Tratamiento concomitante con inhibidor potente del CYP2D6	4 (19)	4 (5.6)
Datos genéticos		
Fenotipo metabolizador CYP2D6		
Normal (NM)	10 (45.5)	49 (69.0)
Intermedio (IM)	11 (50)	20 (28.2)

Pobre (PM)	1 (4.5)	2 (2.8)
Fenotipo metabolizador CYP3A4		
Normal (NM)	18 (81.8)	20 (28.2)
Intermedio (IM)	-	-
Pobre (PM)	4 (18.2)	1 (1.4)
Desconocido	-	50 (70.4)

IMC: índice de masa corporal. BT: bilirrubina total. TFG: tasa de filtrado glomerular estimado. GOT: transaminasa glutámico-oxalacética. GGT: gamma-glutamil transferasa. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica. IM: metabolizador intermedio. NM: metabolizador normal. PM: metabolizador lento. PRL: prolactina.

Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional

Un modelo monocompartimental con absorción y eliminación lineal describió adecuadamente las concentraciones de aripiprazol y dehidroaripiprazol. Como no se pudo estimar la biodisponibilidad debido a la ausencia de administración intravenosa, los parámetros de aripiprazol representan las estimaciones aparentes del aclaramiento (CL_P/F) y del volumen de distribución (V_1/F). De manera similar, no se pudo estimar la fracción metabolizada (f_m) de dehidroaripiprazol debido a la imposibilidad de recolectar la orina de todo el intervalo posológico, por lo que los parámetros de dehidroaripiprazol representan las estimaciones aparentes del aclaramiento (CL_P/f_m) y el volumen de distribución (V_2/f_m). Después de llevar a cabo el proceso de *stepwise covariate modelling* para la inclusión de covariables, en el procedimiento de *forward inclusion* se observó que el peso y la GGT eran covariables estadísticamente significativas de la constante de absorción (K_a) y el fenotipo CYP2D6 y el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6 en el aclaramiento de aripiprazol (CL_P/F). Se decidió no incluir la GGT en el modelo final debido a la falta de significación clínica de esta asociación. Todas las covariables se mantuvieron tras el procedimiento de *backward elimination*.La reología es la ciencia que estudia cómo se deforma y fluye la materia cuando se somete a una presión. Consecuentemente, las propiedades reológicas de una sustancia están estrechamente ligadas con las fuerzas de unión de las partículas de dicha sustancia. De este modo, las propiedades de flujo de un líquido dependerán fundamentalmente de la viscosidad del medio de dispersión, la concentración de la fase dispersa, la forma y el tamaño de las partículas. Dado que dichas propiedades van a condicionar el comportamiento del líquido y la facilidad de inyección, en el diseño de las soluciones de inyección es muy importante caracterizarlas.

El modelo farmacocinético poblacional combinado final, Figura 5, se resume con las ecuaciones 1 a 5:

(1) $K_a = \theta_{K_a} \cdot e^{\theta_{WT} \cdot (WT - 78.6)} \cdot e^{\eta K_a}$

(2) $CL_P/F = \theta_{CL_P} \cdot [1 - \theta_{INH2D6} \cdot (0.8181 - NOINH)] \cdot e^{\eta CL_P}$

(3) $CL_M/f_m = \theta_{CL_M} \cdot e^{\eta CL_M}$

(4) $V_1/F = \theta_{V_1} \cdot e^{\eta V_1}$

(5) $V_2/f_m = \theta_{V_2}$

donde K_a es la constante de absorción de aripiprazol, θ_{WT} es el parámetro de efectos fijos del peso sobre K_a, CL_P/F es el aclaramiento aparente de aripiprazol, θ_{INH2D6} es el parámetro de efectos fijos del inhibidor concomitante de CYP2D6 sobre CL_P/F, CL_M/f_m es el aclaramiento aparente de dehidroaripiprazol, V_1/F es el volumen de distribución aparente de aripiprazol, V_2/f_m es el volumen de distribución de dehidroaripiprazol, NOINH es igual a 0 cuando el paciente está a tratamiento concomitantemente con un inhibidor potente del CYP2D6 y 1 en caso contrario, θ es la estimación del parámetro poblacional y η es variabilidad interindividual (IIV).

Las estimaciones de los parámetros y los errores estándar asociados para el modelo final y los resultados del bootstrap se muestran en la Tabla 6.

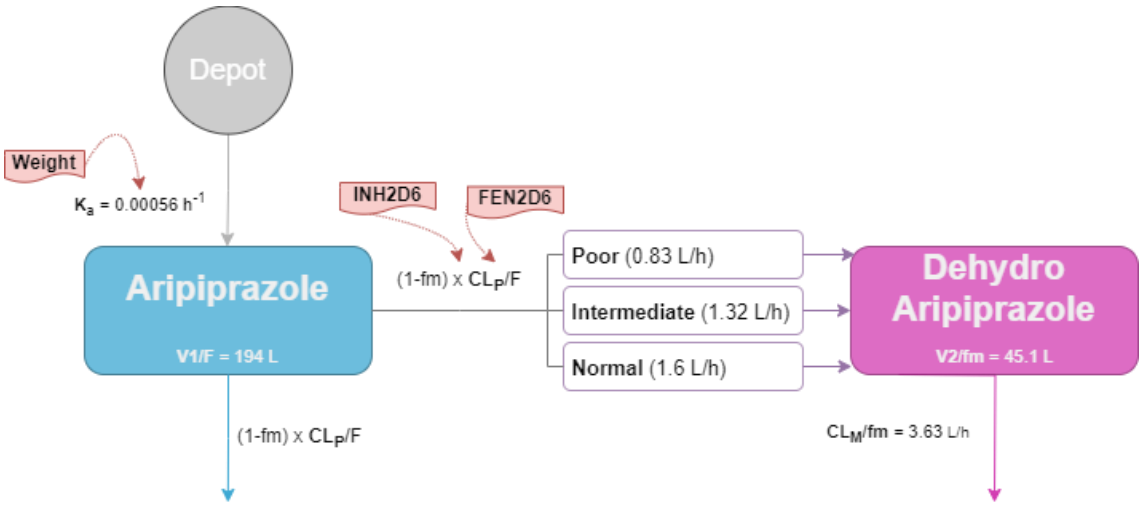


Figura 5. Esquema del modelo farmacocinético poblacional final junto con los valores medios de los parámetros y las covariables que les afectan.

CL_M/f_m: aclaramiento aparente de dehidroaripiprazol. CL_P/F: aclaramiento aparente de aripiprazol. F: biodisponibilidad. FEN2D6: fenotipo metabolizador del CYP2D6. f_m: fracción metabolizada. INH2D6: tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6. K_a: constante de absorción de aripiprazol. V_1/F: volumen de distribución central aparente de aripiprazol. V_2/f_m: volumen de distribución central aparente de deshidroaripiprazol.

Tabla 6. Estimaciones de los parámetros del modelo farmacocinético final y del procedimiento de Bootstrap.

Parámetro	Modelo final Estimación (RSE%) [Shrinkage%]	Bootstrap Mediana [IC95%]
Efectos fijos		
θ_{K_a} (h^{-1})	$5.60 \cdot 10^{-4}$ (9.6)	$5.63 \cdot 10^{-4}$ [$4.06 \cdot 10^{-4}$ - $7.99 \cdot 10^{-4}$]
θ_{WT}	$-6.54 \cdot 10^{-3}$ (45.3)	$-6.81 \cdot 10^{-3}$ [$-3.94 \cdot 10^{-2}$ - $2.74 \cdot 10^{-3}$]
θ_{CL_P} (L/h)		
Fenotipo metabolizador CYP2D6		
Pobre	$8.26 \cdot 10^{-1}$ (4.2)	$8.30 \cdot 10^{-1}$ [$7.60 \cdot 10^{-1}$ - $9.00 \cdot 10^{-1}$]
Intermedio	1.32 (4.9)	1.32 [1.17 - 1.47]

Normal	1.60 (6.4)	1.60 [1.39 -1.79]
θ_{INH2D6}	$-3.69 \cdot 10^{-1}$ (12.1)	$-3.67 \cdot 10^{-1}$ [$-4.65 \cdot 10^{-1}$ - $-2.8 \cdot 10^{-1}$]
$\theta_{CL_M}(L/h)$	3.63 (5)	3.63 [3.27 - 4.02]
$\theta_{V_1}(L)$	$1.94 \cdot 10^{2}$ (9.2)	$1.78 \cdot 10^{2}$ [$1.11 \cdot 10^{2}$ - $3.52 \cdot 10^{2}$]
$\theta_{V_2}(L)$	$4.51 \cdot 10^{1}$ (2.6)	$3.45 \cdot 10^{1}$ [10.7 - $1.88 \cdot 10^{2}$]
Efectos aleatorios		
Variabilidad Interindividual (IIV) (%)		
K_a $(CV\%)$	27.5 (42.4) [61.0]	23.5 [0.62 - 41.6]
CL_P y CL_M $(CV\%)$	26.1 (10.1) [1.0]	25.9 [20.7 - 30.4]
V_1 $(CV\%)$	110.5 (34.1) [47.0]	126.0 [15.6 - 285.8]
Variabilidad residual		
Error proporcional (%)	23.7 (10.2)	23.5 [17.7 -28.7]

Los gráficos de bondad de ajuste (GOF) derivados del modelo farmacocinético poblacional final mostraron una buena concordancia entre las concentraciones predichas y observadas tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol sin sesgos aparentes en los residuales, lo que sugiere un buen ajuste general del modelo a los datos (Figura 6).

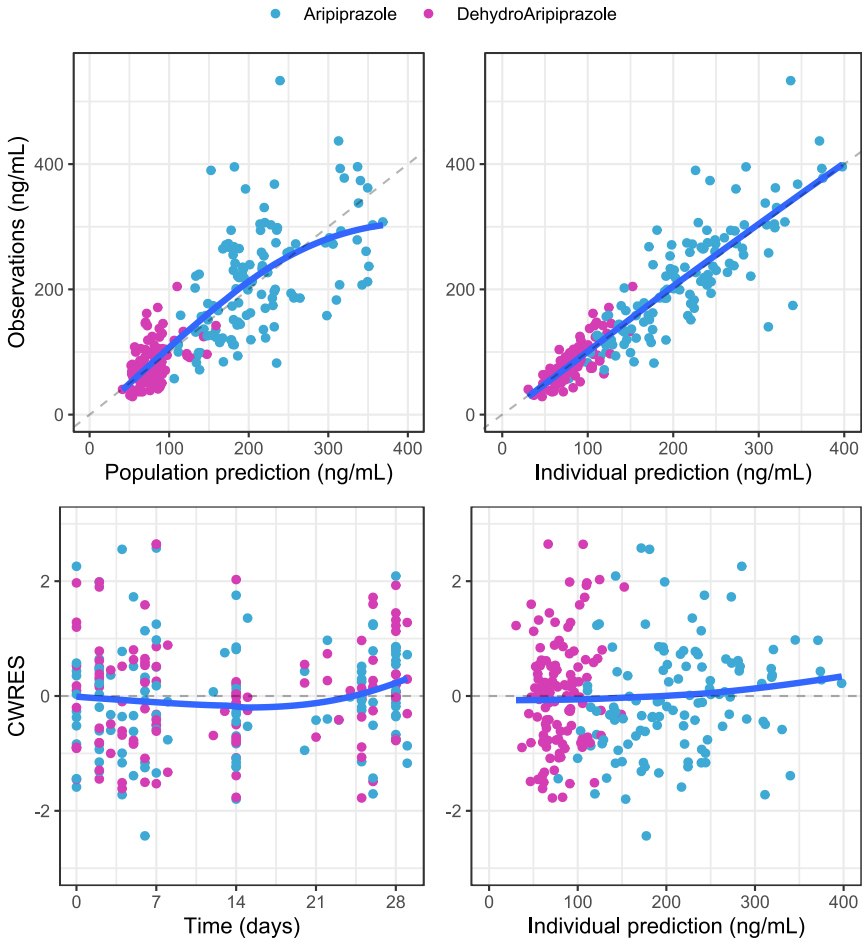


Figura 6. Gráficos de bondad de ajuste (GOF) del modelo final. a) Predicción poblacional versus observaciones b) Predicción individual versus observaciones. c) Residuales ponderados condicionales (CWRES) versus tiempo. d) CWRES versus predicción individual.

La evaluación del modelo popPK final se muestra en los gráficos *prediction-corrected Visual Predictive Check* (*pcVPC*) en la Figura 4, que muestra una capacidad

predictiva adecuada de la mediana, pero también de la variabilidad ya que los percentiles 2.5, 50 y 97.5 de los niveles observados estaban dentro del intervalo de predicción del 95% tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol.

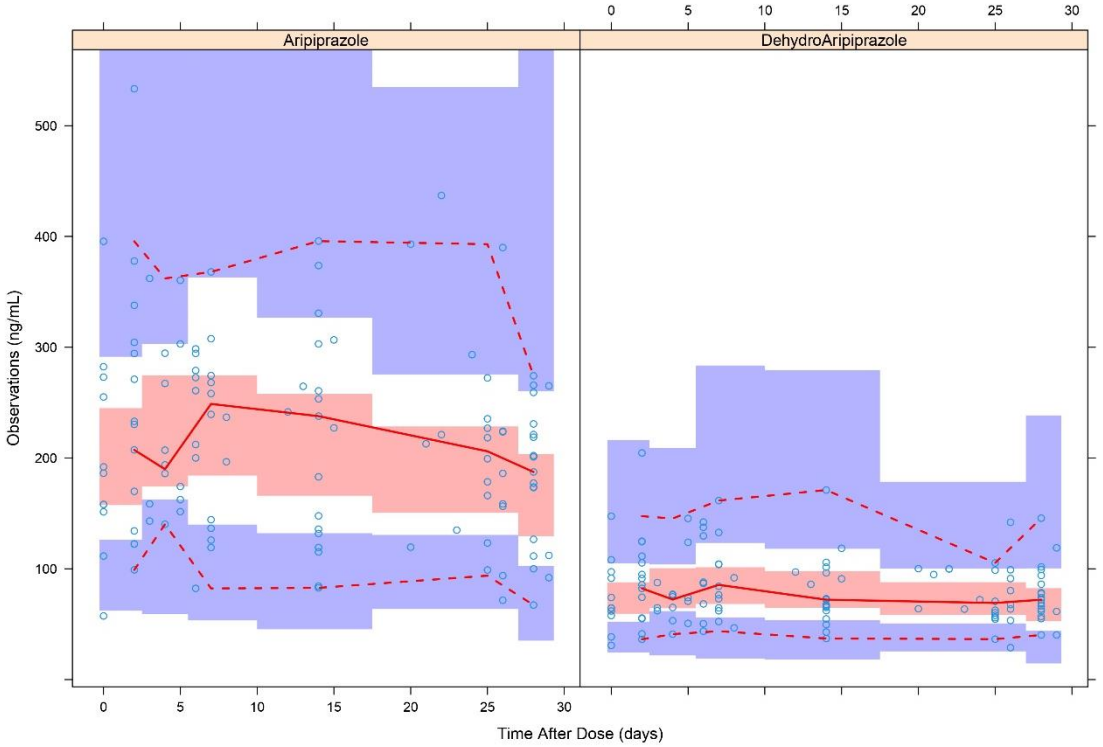


Figura 7. Gráficos Prediction-corrected Visual Predictive Check (pcVPC) para las concentraciones de aripiprazol y dehidroaripiprazol.

La evaluación de los gráficos NPDE no sugirió ningún sesgo sistemático y mostró una razonable correlación entre los datos observados y predichos. La media del NPDE fue 0,058 (la media teórica es cero) y la varianza fue 0,9825 (la varianza teórica es uno). No se observaron tendencias relevantes en NPDE a lo largo del tiempo ni en las concentraciones previstas (Figura 8).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

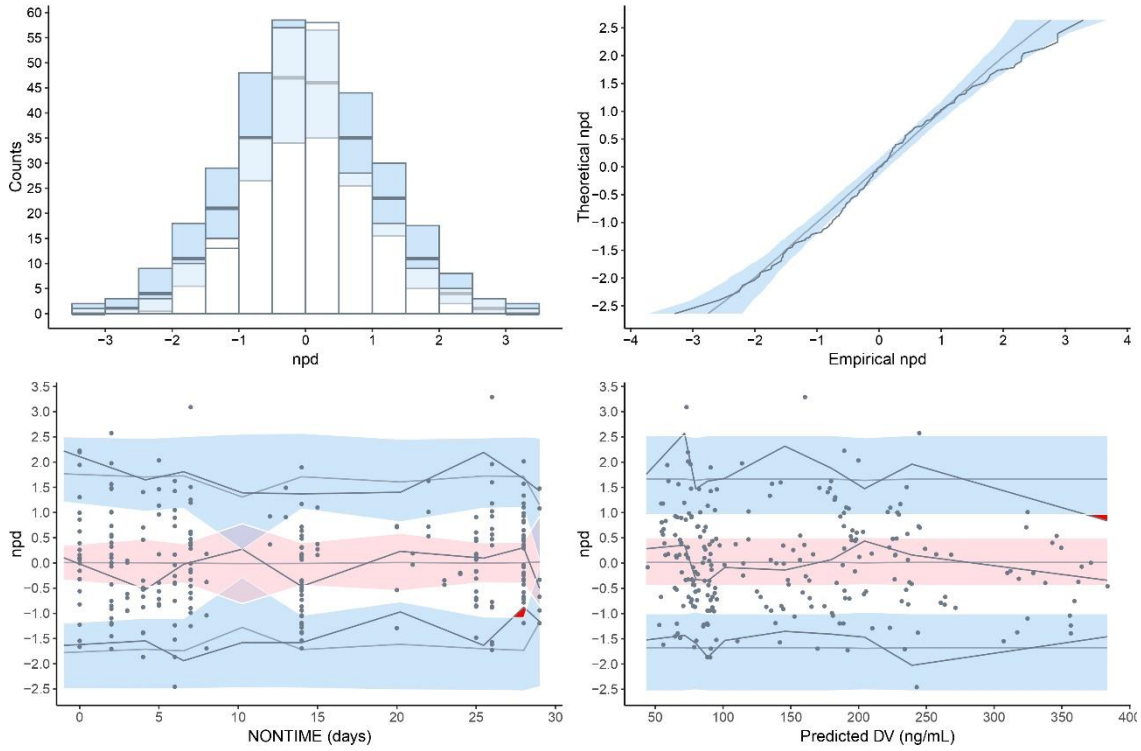


Figura 8. Normalized Prediction Distribution Errors (NPDE). Existe una superposición entre el histograma obtenido y la distribución normal teórica (esquina superior izquierda). Los puntos de datos en los gráficos QQ siguen la línea teórica y están dentro del intervalo de confianza (esquina superior derecha). Los gráficos de nube de puntos muestran los datos dispersos alrededor de la línea nula y la mayoría de los puntos dentro de -1,96 y 1,96 (fila inferior).

Validación externa del modelo poblacional final

Los parámetros estadísticos de exactitud y precisión estuvieron dentro del rango preespecificado, la mediana del error de predicción (MPE) fue del 13.7% y la mediana del error de predicción absoluto (MAPE) fue del 29.4%. Los gráficos de bondad del ajuste de la predicción de la población versus las observaciones se muestran en la Figura 9.

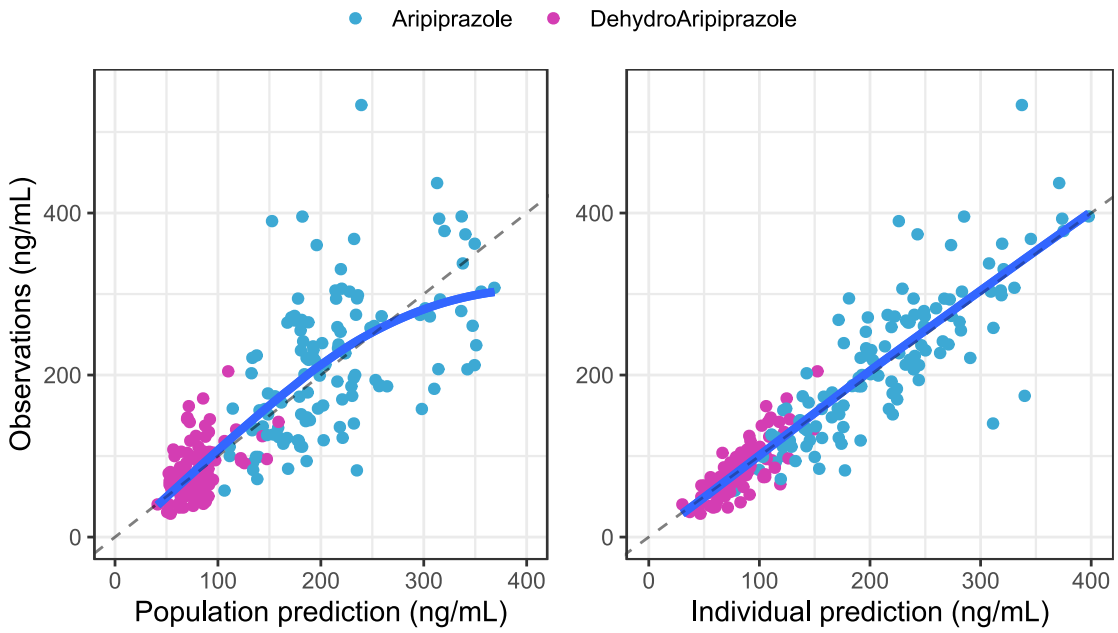


Figura 9. Gráficos de bondad de ajuste de las predicciones poblacionales e individuales versus la concentración observada en la validación externa.

Impacto clínico de las covariables significativas

La relevancia clínica de las covariables significativas se exploró en los siguientes parámetros de exposición: concentración mínima (C_{min}), concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva del intervalo posológico ($AUC_{0-\tau}$) y el ratio C_{max}/C_{min}, conocido como ratio pico-valle (PTR) (Figura 10). Las estimaciones y los intervalos asociados (IC del 90%) son relativos a un sujeto de referencia de 78,9 kg, metabolizador normal de CYP2D6 y sin tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 que recibió 400 mg de aripiprazol monohidrato intramuscular cada 4 semanas en estado estacionario. El estado del metabolizador de CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 mostraron relevancia clínica en C_{min} (aumento del 55%), C_{max} (aumento del 49%) y $AUC_{0-\tau}$ (aumento del 53%) de aripiprazol, pero la falta de cambios clínicamente relevantes en la exposición se asoció con la PTR. Se predijo un ligero aumento (36%) en el PTR (límite superior del intervalo de predicción del 95 %) de aripiprazol en pacientes con bajo peso corporal (<57.2 kg), lo que sugiere que una pequeña proporción de pacientes con <57.2 kg podrían presentar resultados cambios en el PTR clínicamente relevantes.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

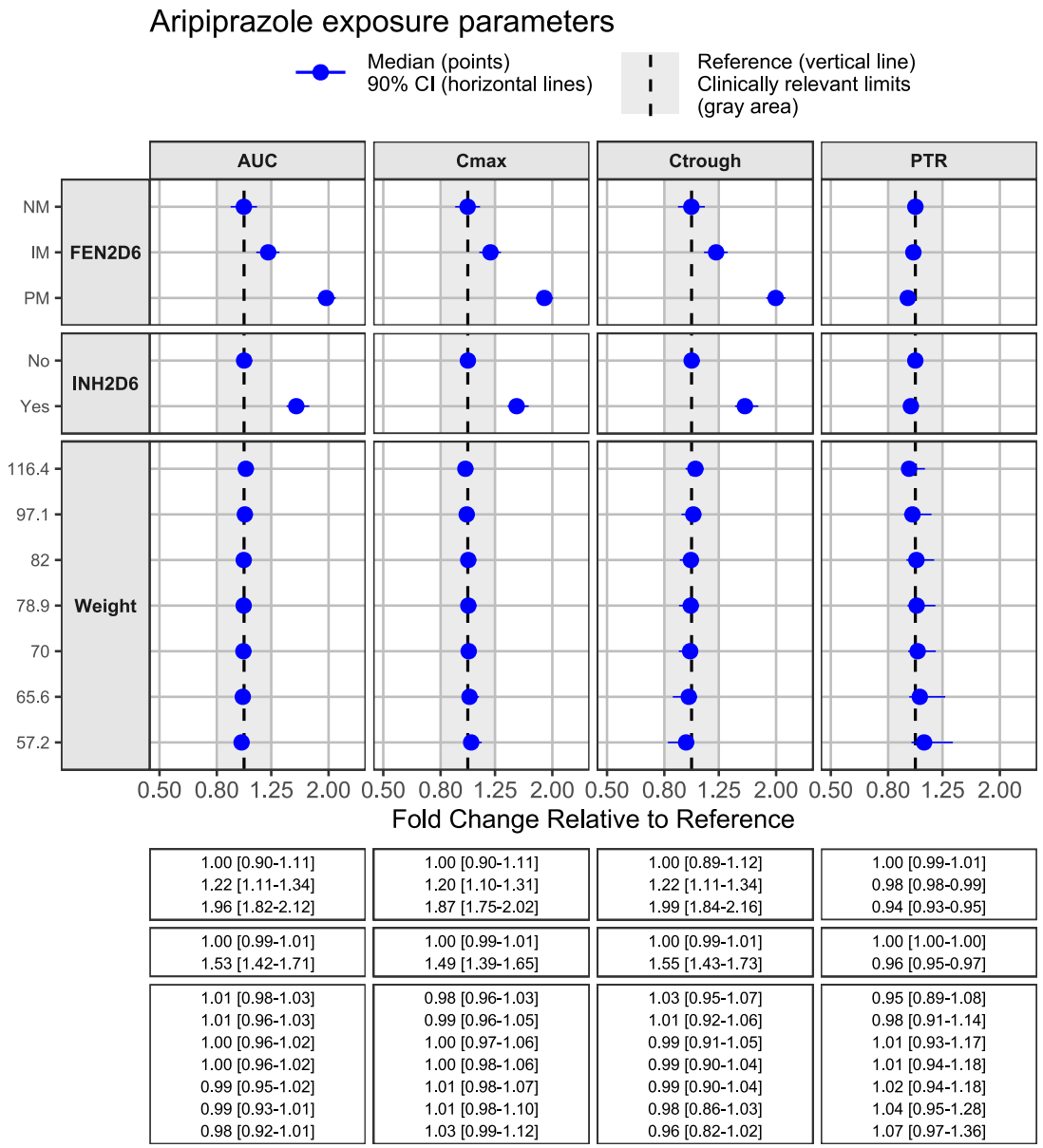


Figura 10. Gráfico tipo forest plot que muestra el impacto clínico de las covariables significativas del modelo en los parámetros de exposición de aripiprazol. Las líneas verticales representan el sujeto de referencia, y el área sombreada en gris los límites de relevancia clínica (desde 0.8 hasta 1.25 veces de diferencia en comparación con los valores del sujeto de referencia).

Optimización del régimen posológico mediante simulaciones de Monte Carlo

Se analizaron un total de 510 posibles escenarios considerando todas las combinaciones posibles de las covariables del modelo: el estado del metabolizador de CYP2D6 (pobre, intermedio y normal) con o sin tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 y el peso corporal del paciente (40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 kg) así como los diferentes esquemas posológicos según la dosis (200, 300, 400,

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

500, 600 o 700 mg) y el intervalo posológico de administración (Q3W, Q4W o Q5W). Para cada escenario se simularon 1,000 sujetos virtuales y luego se calculó la probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos de referencia (PTA) de C_{min} tanto para aripiprazol como para la fracción activa, aripiprazol más dehidroaripiprazol. Se simularon un total de 510,000 pacientes. En cada figura solo se muestran los primeros tres esquemas de dosificación con el PTA más alto para cada escenario.

Para los pacientes metabolizadores lentos (PM) sin tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6, el régimen de dosificación con mayor PTA fue 200 mg administrados cada 3 semanas, con probabilidades muy similares al régimen de 300 mg cada 4 semanas especificado en la ficha técnica del producto, ambos con probabilidades superiores al 95 % en todos los casos. En el caso de PM que reciban simultáneamente tratamiento con un inhibidor potente del CYP2D6, el régimen de dosificación con el PTA más alto fue de 200 mg cada 4 semanas, excepto para aquellos pacientes que pesen más de 140 kg, donde 200 mg cada 5 semanas mostró mayores tasas de éxito (Figura 11).

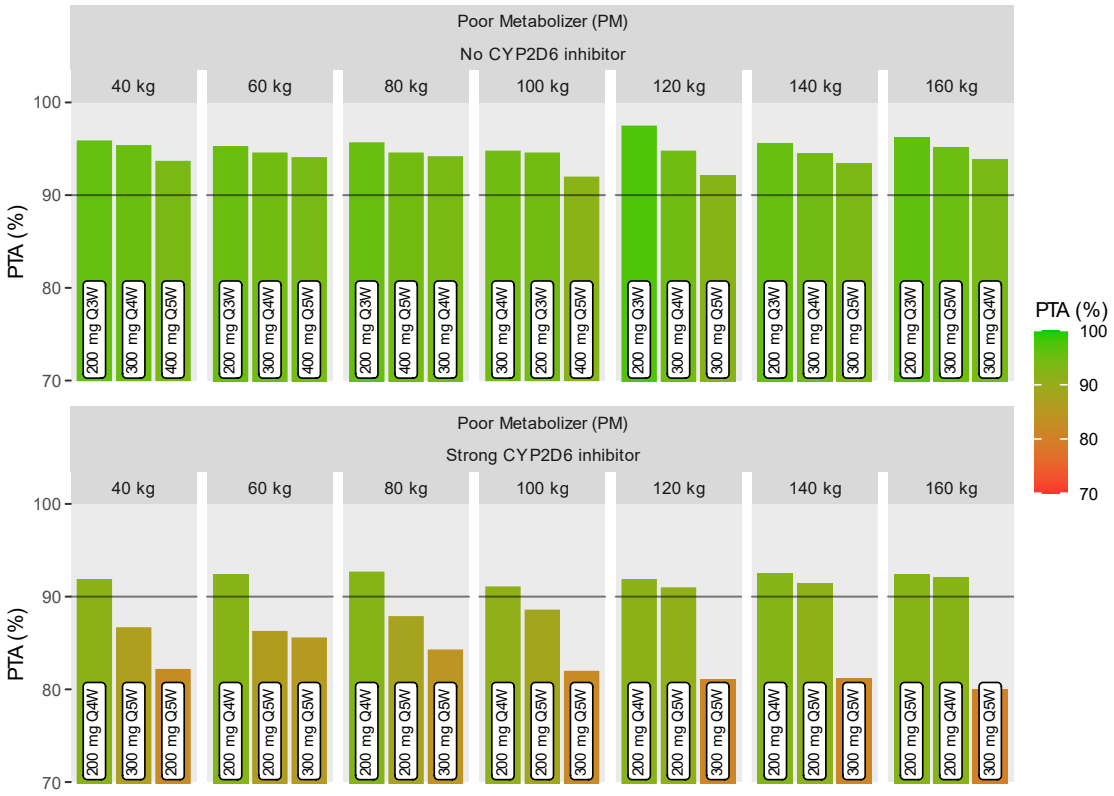


Figura 11. Probabilidad de alcanzar el rango terapéutico de referencia (PTA) en metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6, con o sin tratamiento concomitante del CYP2D6, en función de su peso.

Para los metabolizadores intermedios (IM), el régimen de 300 mg administrado cada 3 semanas mostró PTA cercanos al 100% para todos los rangos de peso, con

valores similares a 400 mg cada 4 semanas. En pacientes con peso corporal muy bajo, el régimen de 300 mg cada 3 semanas parece tener mejor PTA que el de 400 mg cada 4 semanas. En este subgrupo de pacientes, cuando se introduce un inhibidor de CYP2D6, 300 mg cada 4 semanas proporcionan los valores de PTA más favorables, aunque con probabilidades bastante similares a los 400 mg cada 5 semanas (Figura 12).

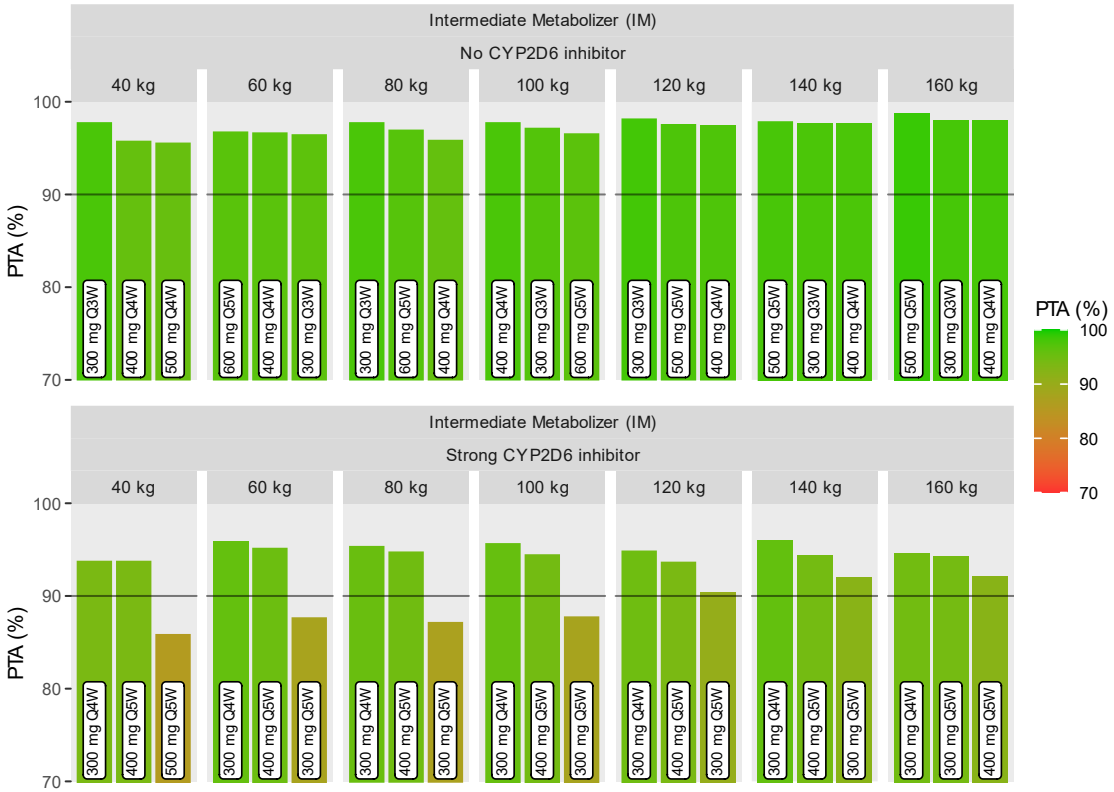


Figura 12. Probabilidad de alcanzar el rango terapéutico de referencia (PTA) en metabolizadores intermedios (IM) del CYP2D6, con o sin tratamiento concomitante del CYP2D6, en función de su peso.

Por último, en el caso de los metabolizadores normales (NM), los regímenes posológicos que alcanzaron los PTA más altos fueron 500 mg cada 4 semanas, seguidos de 600 mg cada 5 semanas. Cuando los metabolizadores normales reciben tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6, el régimen de 300 mg cada 4 semanas mostró los mejores PTA, seguido por el régimen de 400 mg cada 5 semanas (Figura 13).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

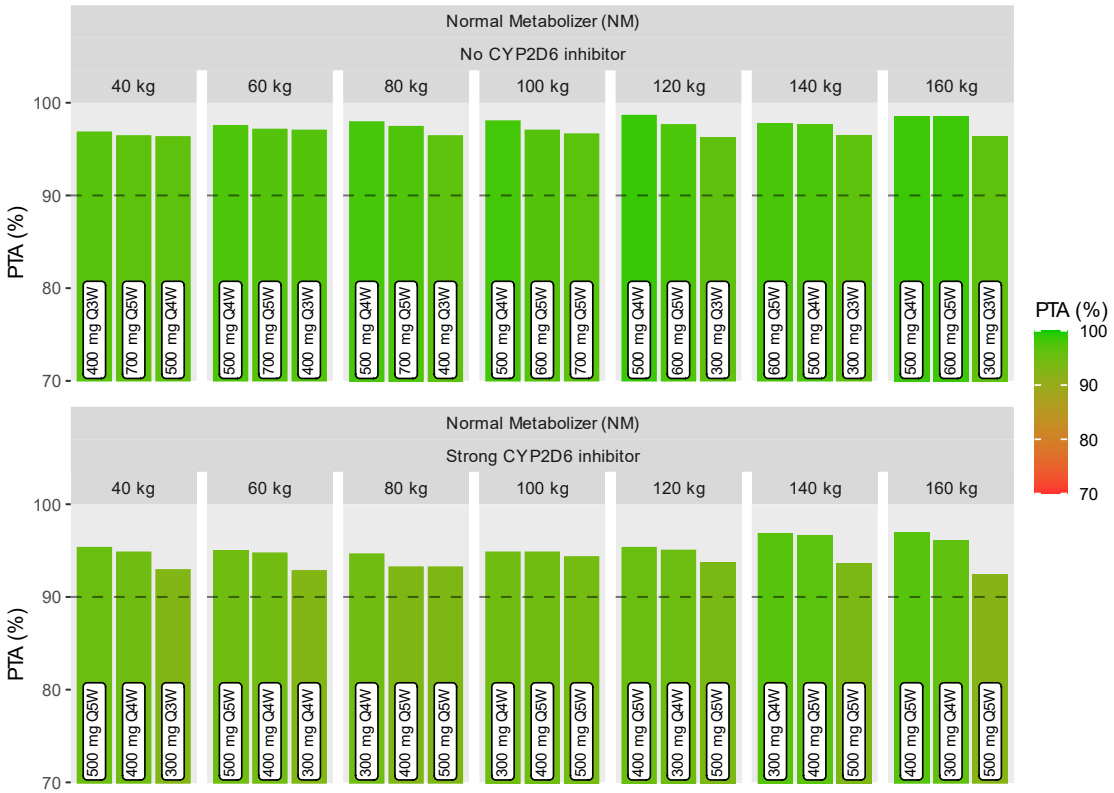


Figura 13. Probabilidad de alcanzar el rango terapéutico de referencia (PTA) en metabolizadores normales (NM) del CYP2D6, con o sin tratamiento concomitante del CYP2D6, en función de su peso.

Discusión

Las concentraciones sanguíneas de antipsicóticos son un indicador preciso del grado en que estos fármacos ocupan el objetivo molecular. En este sentido, la relación dosis-respuesta está estrechamente relacionada con la unión fármaco-receptor (167). Dado que las concentraciones sanguíneas de antipsicóticos son extremadamente variables a la misma dosis administrada en diferentes individuos, surge la necesidad de implementar una medicina personalizada basada en la farmacocinética y la farmacogenética (49).

Específicamente, la farmacocinética poblacional proporciona una visión única de la variación del comportamiento de los antipsicóticos entre pacientes y, por lo tanto, es el *gold standard* para comprender la seguridad y eficacia de los medicamentos (168). En este sentido, el desarrollo de modelos popPK de antipsicóticos basados en datos de la práctica clínica real, *real-world data (RWD)*, proporciona una valiosa herramienta para optimizar estos tratamientos en el entorno clínico.

Respecto al aripiprazol, existe una guía de consenso que establece el rango terapéutico de referencia C_{min} entre 100 y 350 ng/mL para aripiprazol y 150-500 ng/mL para la fracción activa (aripiprazol más dehidroaripiprazol) (27). Es importante

USC DE COMPOSTELA

destacar que los rangos de referencia propuestos derivan principalmente de las conclusiones obtenidas en estudios de concentración-efectividad (169–171), estudios de efectos adversos relacionados con la concentración (172,173) y estudios de ocupación del receptor D_2 (174,175). Según la ficha técnica de aripiprazol oral, la gran mayoría de los pacientes alcanzan la estabilidad con dosis de 15 a 30 mg/día. Un enfoque para individualizar aún más el tratamiento podría ser utilizar las concentraciones mínimas de los pacientes estabilizados con aripiprazol oral como C_{min} objetivo para seleccionar el esquema de dosificación más adecuado para cada paciente. Este modelo popPK podría usarse para aplicar esta estrategia en el entorno clínico.

Teniendo esto en cuenta, este trabajo representa el primer modelo farmacocinético poblacional publicado de LAI aripiprazol que incorpora tanto aripiprazol como su principal metabolito activo.

Un modelo farmacocinético poblacional LAI aripiprazol fue publicado anteriormente, aunque incluía solo datos de aripiprazol y el objetivo de dicho estudio fue evaluar la adecuación de un régimen inicial alternativo de 800 mg sin la necesidad de continuar con la terapia oral (176). Posteriormente, se publicó el modelo completo que incluía datos de aripiprazol oral e intramuscular derivados de los ensayos clínicos desde Fase I en voluntarios sanos hasta Fase III en pacientes (61). Existen diferencias notables entre el modelo PK anteriormente citado y el del presente trabajo. Principalmente, nuestro modelo asume una estructura monocompartimental tanto para aripiprazol como para dehidroaripiprazol, en contraste con el modelo tricompartimental propuesto por *Wang et al.* (61). Durante el desarrollo de nuestro modelo farmacocinético base, también se evaluaron modelos bi- y tricompartimentales, pero no se logró ninguna mejora notable en capacidad predictiva del modelo ni en la significación estadística de los parámetros. Sin embargo, es importante destacar que el desarrollo de modelos farmacocinéticos sigue siendo una tarea empírica, y no es infrecuente que existan modelos divergentes para un mismo fármaco con diversas complejidades estructurales (177–181).

Con respecto a la fase de absorción, nuestro modelo mostró valores de la mediana de K_a del mismo orden, aunque inferiores a los reportados en trabajos anteriores ($5.76 \cdot 10^{-4}$ vs. $7.76 \cdot 10^{-4}$ (deltoides) o $9.04 \cdot 10^{-4}$ (glúteo) h^{-1})) (176). Llama la atención que en este trabajo los valores de K_a para la administración en deltoides fueron inferiores a los estimados para la administración en glúteo, a pesar de que estudios previos indican que el K_a en deltoides es mayor debido a su menor masa muscular y mayor perfusión tisular (182). En contraposición, nuestro trabajo no mostró diferencias significativas en el valor de K_a con respecto al sitio de inyección ($5.73 \cdot 10^{-4}$ h^{-1} en deltoides frente a $5.79 \cdot 10^{-}$

^{4} h^{-1} en glúteo). Por el contrario, el peso corporal se mostró como un factor clave que influyó significativamente, ya que se observó una correlación inversamente exponencial entre el peso y K_a, con un valor típico de K_a para un paciente de 60 kg aproximadamente el doble que el de un paciente de 120 kg. Esta tendencia se alinea parcialmente con el modelo popPK anterior, que identificó una relación potencial inversa con el IMC (61). Es importante señalar que, a diferencia de ese estudio, nuestro modelo no evidenció diferencias en los valores de K_a en función del sexo, posiblemente debido al número de pacientes incluidos (n = 21) en la cohorte de desarrollo del modelo PK. En consecuencia, nuestro modelo subraya el peso corporal del paciente como el principal determinante de K_a, independientemente del lugar de inyección.

En cuanto al metabolismo, el aclaramiento de aripiprazol mostró diferencias significativas en su valor medio en función del fenotipo metabolizador del CYP2D6 y del tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6. Esta relación entre el fenotipo metabolizador y el aclaramiento de aripiprazol se ha establecido previamente, principalmente a través de datos provenientes de la administración oral de aripiprazol (183–185). Los valores de aclaramiento en nuestra cohorte fueron más bajos que los observados en modelos anteriormente publicados de aripiprazol. Nuestro modelo mostró valores medios de CL de 0.83, 1.32 y 1.6 L/h para metabolizadores lentos, intermedios y normales respectivamente, en contraste con los 1.88 y 3.71 L/h reportados por *Wang et al.* para metabolizadores lentos y rápidos (61). Cabe señalar las disparidades sustanciales existentes entre los valores de ambos modelos, particularmente en el caso de metabolizadores rápidos, donde el valor de eliminación de nuestro modelo PK final permaneció más bajo que el valor de los metabolizadores lentos del CYP2D6 del modelo de *Wang et al.*, aunque en ambos casos se observó una diferencia de aproximadamente el doble en el valor de aclaramiento entre metabolizadores normales y lentos. Estas discrepancias podrían deberse a variaciones en la población de estudio, ya que nuestros pacientes provienen de la práctica clínica real, introduciendo diferencias potenciales en comparación con las poblaciones representadas en los ensayos clínicos en los que se basan otros modelos de aripiprazol. Otros factores adicionales, como características metabolizadoras únicas o una edad ligeramente mayor en nuestro estudio, podrían ser la causa de los valores más bajos de CL de aripiprazol en comparación con los datos históricos.

El impacto de la administración simultánea de inhibidores potentes de CYP2D6 fue observada en ambos modelos y con un impacto similar (~50% de reducción en CL_P/F) (61). No se pudo estudiar el efecto del tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 ya que ninguno de los participantes de nuestro estudio recibió

dicho tratamiento. Nuestro análisis no reveló ninguna covariable significativa que influyese en el aclaramiento de dehidroaripiprazol. De hecho, las concentraciones de dehidroaripiprazol se mantuvieron dentro de un rango constante independientemente del fenotipo metabolizador del paciente, siendo solo el ratio de las concentraciones de aripiprazol/dehidroaripiprazol el que se vio afectado por el fenotipo metabolizador del CYP2D6 del paciente.

Wang et al. (61) modelaron solo las concentraciones de aripiprazol basándose en la afirmación de que el ratio aripiprazol/dehidroaripiprazol permanece constante independientemente del fenotipo metabolizador (186). Por el contrario, nuestro estudio mostró diferencias importantes en este ratio, en función del fenotipo metabolizador del CYP2D6 y del tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Asimismo, el hecho de modelar únicamente aripiprazol representa una limitación para la aplicación en la práctica clínica del modelo propuesto por *Wang et al.*, ya que los kits comerciales disponibles en los laboratorios hospitalarios para la determinación de este fármaco determinan conjuntamente las concentraciones de aripiprazol y dehidroaripiprazol.

En cuanto al dehidroaripiprazol, el valor de CL, 3.63 L/h, fue inferior a los 8.02 L/h reportados por *Kim et al.*, aunque los datos procedieron de la administración oral y con un número limitado de muestras (59). Como se demuestra en el gráfico *forest plot* de la Figura 14, ninguno de los parámetros de exposición a dehidroaripiprazol (C_{min}, C_{max}, $AUC_{0-\tau}$ y PTR) mostró diferencias significativas en función de las covariables observadas en nuestro modelo: peso corporal, fenotipo metabolizador de CYP2D6 y la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP2D6.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

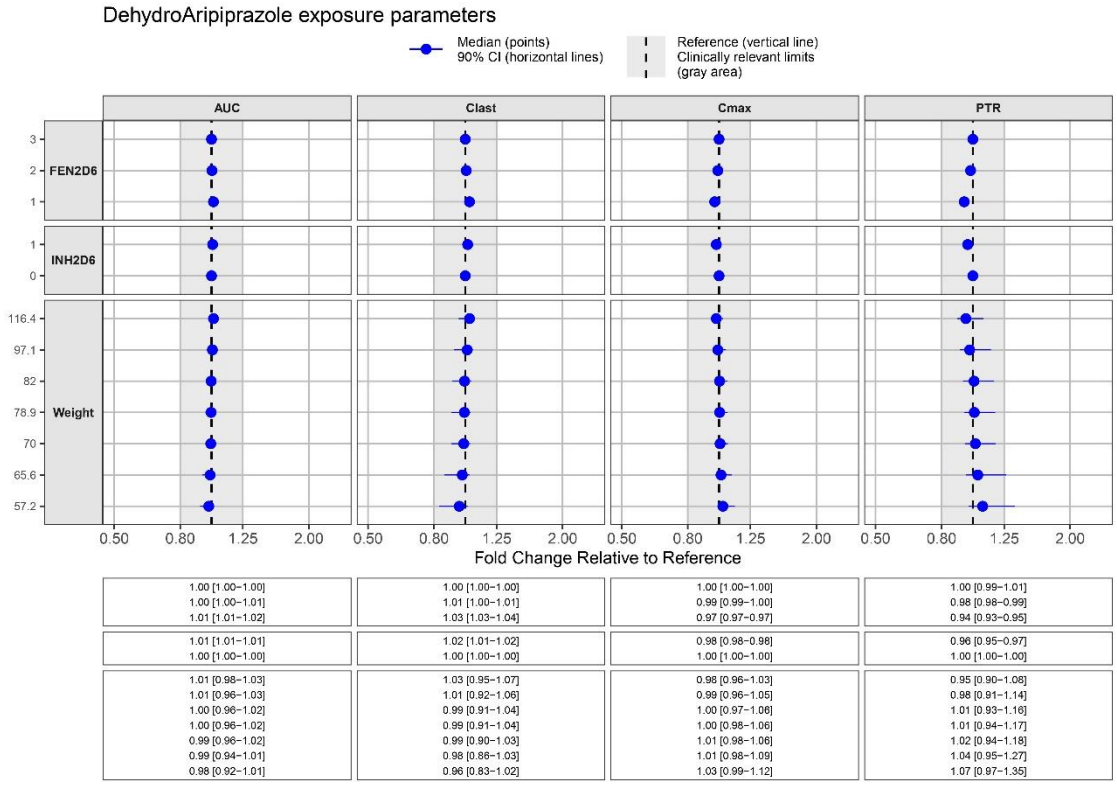


Figura 14. Gráfico tipo forest plot que muestra el impacto clínico de las covariables significativas del modelo en los parámetros de exposición de dehidroaripiprazol. Las líneas verticales representan el sujeto de referencia, y el área sombreada en gris los límites de relevancia clínica (0.8 hasta 1.25 veces de diferencia en comparación con los valores del sujeto de referencia).

Uno de los aspectos más importantes de nuestro trabajo, y su objetivo principal, ha sido realizar simulaciones de Monte Carlo del modelo final para optimizar el régimen de dosificación estimando aquellos con mayor probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos de referencia objetivos descritos anteriormente en función de las covariables del paciente: el peso corporal, el fenotipo metabolizador CYP2D6 y tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6.

La ficha técnica de LAI aripiprazol especifica una dosis de mantenimiento recomendada de 400 mg cada 4 semanas (especificando que la administración no debe producirse nunca antes de transcurridos 26 días tras la última dosis. Las reducciones de dosis (sin alterar el intervalo) se describen para varios escenarios: desde 300 mg cada 4 semanas en el caso de metabolizadores lentos hasta 160 mg cada 4 semanas para pacientes que recibían previamente 300 mg cada 4 semanas y que comienzan tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y CYP2D6 (7). En nuestro trabajo, como se trata de un estudio de datos de la práctica clínica, los pacientes son tratados con dosis que se derivan de las estrategias de ensayo-error que llevaron a cabo los psiquiatras en el entorno clínico. Estas estrategias se realizaron con el fin de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

seleccionar la dosis óptima para cada paciente, modificándola en función de la efectividad y/o la aparición de efectos adversos.

Para los pacientes con metabolizadores lentos, el régimen de dosificación indicado en la ficha técnica de LAI aripiprazol de 300 mg cada 4 semanas se encuentra entre los tres regímenes de dosificación con mayor PTA, aunque existen otros regímenes de dosificación con mayor probabilidad de alcanzar el rango de referencia.

Con respecto a los metabolizadores intermedios, el régimen de dosificación recomendado en ficha técnica de 400 mg cada 4 semanas se posicionó entre los tres regímenes de dosificación con mayor PTA solo en el caso de pacientes que no estuviesen a tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6. Además, en pacientes que pesan menos de 60 kg, el régimen de 300 mg cada 3 semanas tiene mejor PTA que el régimen de 400 mg cada 4 semanas. Sin embargo, cuando estos pacientes también reciben tratamiento con un inhibidor de CYP2D6, los mejores valores de PTA se logran con el régimen posológico de 300 mg administrados cada 4 semanas.

Finalmente, en el caso de los metabolizadores normales que no reciban tratamiento con inhibidores potentes del CYP2D6, el régimen de dosificación especificado en ficha técnica de 400 mg cada 4 semanas no estuvo entre los tres regímenes de dosificación con mayor PTA, que fueron los regímenes de 400 mg cada 3 semanas, 500 mg cada 4 semanas y 700 mg cada 4 semanas en pacientes con un peso de hasta 100 kg. En pacientes obesos (>100 kg), 300 mg cada 5 semanas también parece ser un buen esquema posológico alternativo. Cuando se inicia un inhibidor potente del CYP2D6 en este subgrupo de pacientes, 300 mg cada 3 semanas, 400 mg cada 4 semanas o 500 mg cada 5 semanas son los esquemas de dosificación con valores de PTA más altos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. CAMPO ANTIINFECCIOSO

2.1 REVISIÓN DE LOS MODELOS POBLACIONALES DE LINEZOLID Y SELECCIÓN PARA SU IMPLEMENTACIÓN

La búsqueda inicial en las bases de datos mostró un total de 1179 publicaciones, de las cuales 32 estudios con 2572 participantes cumplieron los criterios de inclusión. Las características de la población se resumen en la Tabla 7 y la Tabla 8, respectivamente. Los estudios fueron publicados entre 2005 y 2021, y el número de sujetos osciló entre 5 y 603, con una mediana de 44.5. De las 32 publicaciones, 27 se realizaron en pacientes adultos (77,109,125,187–207), 4 en pacientes pediátricos (208–211) y 1 en ambas poblaciones (128). La administración intravenosa fue la única vía en 16 de las publicaciones (77,187,189,192,193,196–199,201,202,206–209,211), mientras que en 11 estudios se incluyeron formulaciones intravenosas y orales (108,109,125,128,190,191,194,195,204,205,212). En 5 estudios solo se permitieron formulaciones orales (188,200,203,210,213).

Tabla 7. Características de los sujetos de los modelos poblacionales incluidos en la revisión

Estudio	Sexo (h/m)	Tipo de sujeto	País/etnia	Edad	Peso	Características	Tipo de infección	Vía de admón
Matsumoto et al. (214)	44 (34/10)	Pacientes	Japón	70.6 ± 10.3	57.1 ± 13.2	Pacientes adultos	NA	IV/VO
Sasaki et al. (194)	50 (36/14)	Pacientes	Japón	69.1 ± 12.8	57.3 ±12.1	Pacientes adultos	NA	IV/VO
Tsuji et al. (128)	81 (51/30)	Pacientes	Japón	69 [8-85]	53.2 [21-99.5]	Pacientes adultos y pediátricos	Sepsis (32%) IPPB (31%) Neumonía (17%) Absceso (10%) Osteomielitis (7.5%) Indeterminado (2.5%)	IV/VO
Crass et al. (109)	603 (409/194)	Pacientes	Afroamericano (11.4%) Caucásico (82.1%) Otros (6.5%)	62 ± 15	76 ± 19	Pacientes adultos con diferentes grados de insuficiencia renal	NA	IV/VO
Zhang et al. (197)	45 (39/6)	Pacientes	China	47 [28-68]	65.5 [45.5-95]	Pacientes adultos con insuficiencia hepática	Infección probable o confirmada por gram positivos	IV
Xie et al. (187)	15 (9/6)	Pacientes	China	64.5 [56.2-71]	123.37 ± 16.77	Pacientes adultos críticos obesos diagnosticados de neumonía por MRSA	Infección probable o confirmada por MRSA	IV
Soraluce et al. (198)	No TRRC: 17 (13/4) TRRC: 23 (16/7)	Pacientes	España	No TRRC: 72 (22-85) TRRC: 68 (37-79)	No TRRC: 71 [60 - 95] TRRC: 74 [55 - 110]	Pacientes adultos críticos sometidos o no a TRRC	Infección probable por gram positivos	IV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Wang et al. (199)	117 (34/83)	Pacientes	China	62 [19-90]	63 [43.8-115.0]	Pacientes adultos críticos	Infección probable o confirmada por gram positivos: Neumonía (76%) Infección intraabdominal (6%) Infección SNC (4%) IPPB (3%) Bacteriemia (2%) Osteoarticular (1%)	IV
Alghamdi et al. (200)	104 (78/26)	Pacientes	Georgia (66.3%) Brasil (18.3%) EEUU (15.4%)	37.8 ± 16.3	61.4 ± 11.7	Pacientes adultos tratados con linezolid de rutina	Tuberculosis pulmonar	VO
Töpper et al. (77)	20 (10/10)	Pacientes	Alemania	74 [25-86]	70 [43-131]	Pacientes críticos quirúrgicos o médicos	Neumonía nosocomial (38.9%) Infección intraabdominal (38.9%) Neumonía comunitaria (11.1%) ITU (11.1%)	IV
Swoboda et al. (193)	Septic: 5 (4/1)	Pacientes	Alemania	68.6 ±4.2	88.8 ±9.1	Pacientes críticos quirúrgicos sometidos o no a diálisis extendida	Infección post-quirúrgica por MRSA o VRE	IV
	Septic + ED: 10 (6/4)			57.2 ±11.9	97.4 ±19.4			
Fiaccadori et al. (192)	15 (7/8)	Pacientes	Italia	72.3 ±10.6	69.5 ±13.4	Pacientes críticos con insuficiencia renal o crónica sometidos a RRT	NA	IV
Wicha et al. (196)	LiMax <100: 11 (5/6)	Pacientes	Alemania	72.5 ±17	NA	Pacientes críticos quirúrgicos con o sin insuficiencia hepática	NA	IV
	LiMax = 100-199: 14 (7/7)			66.5 ±10.7				
	LiMax = 200-299: 9 (6/3)			61.3 ±15.7				
	LiMax > 300: 17 (13/4)			57.6 ±8.9				
Abe et al. (191)	455 (265/190)	Pacientes	Caucásicos (87.9%) Japoneses (12.1%)	58.6 ±18.6	73.1 ±24.4	Pacientes caucásicos y japoneses de ensayos fase II/III	Neumonía comunitaria por neumococo (12.1%) IPPB por gram positivo (20.7%) Bacteriemia por gram positivo (34.1%) Infección por VRE (13.1%) Infección por MRSA (20%)	IV/VO

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Keel et al. (195)	8 (7/1)	Voluntarios sanos	EEUU	28 ± 8	67.1 ±13.7	Pacientes adultos sanos diagnosticados de fibrosis quística	NA	IV/VO
Whitehouse et al. (189)	26 (17/9)	Pacientes	Reino Unido	59.5 [17-86]	NA	Pacientes adultos críticos	Infección probable o confirmada por gram positivos: Bacteriemia (13.5%) Herida quirúrgica (36.7%) Tracto respiratorio (40.8%) Absceso pancreático (6.4%) ITU (2.6%)	IV
Plock et al. (190)	34 (NA)	24 pacientes/10 voluntarios sanos	Austria Alemania	NA	NA	Pacientes adultos críticos y voluntarios sanos	NA	IV/VO
Boak et al. (108)	41 (25/16)	Pacientes	Australia EEUU	NA	NA	Pacientes adultos hospitalizados	NA	IV/VO
Imperial et al. (213)	88 (46/42)	Pacientes	Sudáfrica Negros (83%) Blancos (1%) Mestizos (26%)	35 (17-60)	NA	Pacientes adultos ambulatorios	Tuberculosis pulmonar XDR	VO
Fang et al. (212)	152 (99/53)	Pacientes	China	65 [14-99]	64.3 ± 15.8	Pacientes adultos hospitalizados	Infección probable o confirmada por gram positivos	IV/VO
Ide et al. (201)	Preserved renal function: 8 (NA)	Pacientes	Japón	65.1 ± 14.5	57.8 ± 7.54	Pacientes adultos sépticos, con función renal preservada, insuficiencia renal, o sometidos a TRRC	Infección respiratoria (62.5%) Bacteriemia (12.5%) Mediastinitis (12.5%) Otros: (12.5%)	IV
	Renal dysfunction: 9 (NA)			74.3 ± 11.3	53.4 ± 10.2		Infección respiratoria (44.4%) Bacteriemia (11.1%) Mediastinitis (11.1%) Otros: (33.3%)	
	TRRC: 10 (NA)			60.2 ± 16.1	58.7 ± 15.7		Infección respiratoria (50%) Bacteriemia (20%) Artritis séptica (20%) Otros (10%)	
Tietjen et al. (203)	43 (23/20)	Pacientes	Italia	33 [14-80]	61 [32-92]	Pacientes adultos ambulatorios	MDR-TB	VO
Tsuji et al. (202)	14 (9/5)	Pacientes	Japón	67 (42-84)	53.4 (32.5-69.7)	Pacientes adultos de bajo peso con insuficiencia renal	Infección por MRSA	IV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abdelwahab et al. (188)	124 (63/61)	Pacientes	Sudáfrica Negros (74.2%) Blancos (1.6%) Mestizos (24.2%)	34.3 ± 10.7	56.4 ± 9.8	Pacientes adultos con alta prevalencia de VIH	MDR-TB (7.3%) Pre-XDR-TB (34,6%) XDR-TB (58.1%)	VO
Minichmayr et al. (204)	51 (32/19)	41 pacientes/10 voluntarios sanos	Austria Alemania EEUU	61 [24-78]	69.5 [48.1-123]	Pacientes adultos, críticos, con pie diabético, fibrosis quística o sanos	Sepsis (45.1%) Pie diabético (19.6%) Fibrosis quística (15.7%) Voluntarios sanos (19.6%)	IV/VO
Taubert et al. (205)	52 (33/19)	Pacientes	Alemania	58 [28-84]	76 [44-120]	Pacientes adultos críticos	Neumonía (67%) Peritonitis (17%) Otras (16%)	IV/VO
Ehmann et al. (206)	30 (4/26)	Pacientes	Alemania	Obesos: 52 [30-65] No obesos: 50 [31-64]	Obesos: 121 [96-230] No obesos: 65 [52-84]	Pacientes quirúrgicos obesos (50%) y no obesos (50%)	NA	IV
Blackman et al. (207)	11 (6/5)	Pacientes	EEUU	59.6 ± 13	141.3 [99.9-188.8]	Pacientes adultos críticos obesos	IPPB graves: Fascitis necrotizante (81.8%)	IV

TRRC terapias de reemplazo renal continuo, *DR* drug-resistant, *ED* diálisis extendida, *UCI* unidad de cuidados intensivos, *IV* vía intravenosa, *LiMAx* maximal liver function capacity, *MDR* multidrug-resistant, *MRSA Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, *NA* no disponible, *VO* vía oral, *RRT* terapias de reemplazo renal, *TB* tuberculosis, *IPPB* infección de piel y partes blandas, *UK* United Kingdom, *US* United States, *ITU* infección del tracto urinario, *VRE* enterococci resistente a la vancomicina, *XDR* extensively drug-resistant

[a] Valores expresados como media ± desviación estándar, media (rango) o mediana [rango].

[*] Número de muestras por cada categoría de LiMAx y género.

Tabla 8. Características de los sujetos de los modelos poblacionales en pediatría incluidos en la revisión

Estudio	Sexo (h/m)	Tipo de sujeto	País/etnia	Edad	Peso	Características	Tipo de infección	Vía de admón
Thibaut et al. (209)	26 (15/11)	Pacientes	Francia	PNA 24 días (8-88)	1.42 [0.81-3.25]	Prematuros críticos	Bacteriemia por CoNS	IV
Li et al. (208)	112 (65/47)	Pacientes	China	1.6 años [0.03–11.9]	11 [2.1-46]	Paciente pediátrico de 0 a 12 años	Infección probable o confirmada por gram positivo	IV
Garcia-Prats et al. (210)	48 (24/24)	Pacientes	Sudáfrica Negros (52.1%) Mestizos (47.9%)	4.6 años [0.6-15.3]	NA	Pacientes pediátricos infectados o no con VIH	MDR-TB	VO
Yang et al. (211)	63 (43/20)	Pacientes	China	3.85 años [0.1–15.3]	15 [4.2-70]	Pacientes pediátricos críticos	Infección estafilocócica	IV

CoNS staphylococci coagulasa negativos, TRRC terapias de reemplazo renal continuo, IV intravenosa, MDR multidrug-resistant, VO vía oral, TB tuberculosis. *PNA* edad post-natal

[a] Valores expresados como media ± desviación estándar, media (rango) o mediana [rango]

Las características de los modelos farmacocinéticos de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 9. El número de observaciones osciló entre 44 y 2539 (mediana 242), y la mediana de observaciones por paciente fue 3.9. La mayoría de los estudios utilizaron el software NONMEM para desarrollar el modelo popPK, con la excepción de cinco estudios: dos utilizaron Phoenix NLME (197,211), uno WinNonMix (192), uno

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Monolix (200), uno S-ADAPT (213) y uno Pumas (207). El método básico de validación interna basado en los gráficos de bondad de ajuste (GOF) se realizó en todos los modelos incluidos, mientras que en 17 de los estudios se utilizó la técnica de bootstrapping (125,128,191,194,197,198,200–202,204–206,208,209,211–213). En la gran mayoría de trabajos también se incluyeron métodos avanzados de validación interna, como los gráficos VPC o pcVPC (77,108,109,125,128,187,188,190,195–201,203,204,206,208–213), NPDE (108,187,199,208) o diagnóstico por eliminación de casos (194). En dos estudios también se realizó la validación del modelo en una cohorte externa a la utilizada para el desarrollo (198,199).

Se realizaron simulaciones en 24 de los 32 estudios para determinar los regímenes de dosificación óptimos. La mayoría de los estudios utilizaron la relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 24 h versus la concentración mínima inhibitoria ($AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC) y/o el porcentaje de tiempo por encima de la CMI en el intervalo posológico (%T> MIC) como objetivo PK/PD. Varios estudios también utilizaron C_{min} como marcador predictivo del $AUC_{0\rightarrow24h}$ (77,109,125,197,199,200).

El modelo estructural final, los parámetros farmacocinéticos, la variabilidad del modelo y las covariables probadas y retenidas se resumen en la Tabla 10. En los estudios que incluyeron la vía de administración oral, la absorción fue descrita mediante un proceso de primer orden. La mediana del valor de K_a fue de 1.22 (0.192-1.91) h^{-1}. En dos estudios, se fijó el valor de K_a al reportado en la literatura de 0.583 h^{-1} (125,194), y se incluyó un parámetro de retraso en la absorción (T_{lag}) en dos modelos (190,200). La biodisponibilidad oral fue >90% independientemente de la formulación, con excepción de un modelo desarrollado en pacientes con fibrosis quística en el que la biodisponibilidad fue del 85.1%, posiblemente debido a la malabsorción característica de este grupo de pacientes (195).

En adultos, la farmacocinética poblacional de linezolid se describió mediante un modelo monocompartimental en 15 estudios (77,108,109,125,188,191,194,196,197,199,200,202,203,207,212) y por un modelo bicompartimentimental en 13 estudios (128,187,189,190,192,193,195,198,201,204–206,211,213). Los modelos PopPK con datos escasos (principalmente esquemas de muestreo utilizando únicamente C_{max} y C_{min}) tendieron a ajustarse a un modelo monocompartimental debido a la falta de puntos de muestreo, mientras que los modelos con datos ricos se ajustaban mejor a un modelo bicompartimental. La mediana del valor estimado (rango) del volumen de distribución fue de 45.1 (20.2-284.4) L. La eliminación se describió principalmente como un proceso lineal con la excepción de 3 estudios (204,206,213). Además, dos estudios incluyeron una inhibición del CL a lo largo del tiempo (190,195). La mediana del valor estimado (rango) para el CL fue 6.2 L/h (2.5-11.2) L/h. Los valores típicos fueron calculados para un paciente con un peso total de 70 kg y un aclaramiento de creatinina de 80 ml/min.

En la población pediátrica, tres modelos ajustaron sus datos a un modelo monocompartimental con eliminación lineal (208–210), mientras que en un trabajo se

USC DE COMPOSTELA

desarrolló un modelo bicompartimental (211). La mediana (rango) del valor estimado de CL fue de 0.119 L/h/kg (0.0676-0.12 L/h/kg) y el Vd fue de 0.782 L/kg (0.385-0.836 L/kg).

La IIV fue descrita mediante un modelo exponencial en todos los casos y fue relativamente alta. En adultos, la mediana de los valores (rango) de la IIV en CL y V (o Vc) fueron 41.7 % (12.7-108.2 %) y 34.9 % (8.89-142.1 %), respectivamente. En tres estudios, se incluyó un parámetro de IOV en el CL con medianas del valor (rango) de 33.3% (16.1-64.7%) (187,196,213). En la población pediátrica, los valores de IIV fueron similares entre los diferentes modelos con valores medianos (rango) de 38.7% (37-52.5%) y 32% (28.1-55.8%) para CL y V, respectivamente.

En cuanto a la variabilidad residual, se utilizó un modelo de error proporcional en 14 estudios (125,187,191,195,197,200–202,204,206,207,211–213) con medianas de los valores (rango) de 16.1% (4.76-53.9%), se utilizó un modelo de error aditivo en dos trabajos (194,209) con medianas de valores (rango) de 1.28 mg/L (1.13-1.43 mg/L), y se utilizó un modelo de error combinado en 16 estudios (77,108,109,128,188–190,193,196–199,203,205,208,210) con medianas de valores (rango) de 16.5% (4.13-56.4%) y 0.255 mg/L (0.005-1.43 mg/L) para el modelo de error proporcional y aditivo, respectivamente.

Se testaron muchos factores como posibles covariables de los parámetros farmacocinéticos. Las covariables significativas identificadas con mayor frecuencia en el CL fueron el peso, la función renal (ClCr o TFGe), técnicas de reemplazo renal y función hepática (presencia de cirrosis, trasplante de hígado/ resección, actividad de protrombina y valor LiMAx), mientras que el peso, el peso corporal magro, y la superficie corporal y peritonitis se identificaron como covariables de Vd. En la población pediátrica, el peso y el ClCr se identificaron como covariables de CL. Además, la PNA también fue una covariable significativa en la CL en un modelo popPK realizado en bebés prematuros (209) y el valor de AST en un modelo realizado en pacientes pediátricos críticos (211).

Tabla 9. Resumen de las estimaciones de los parámetros estructurales, el modelo de variabilidad y las covariables testadas y retenidas de los modelos incluidos

Estudio	Modelo PK estructural	Parámetros PK	Modelo de variabilidad	Covariables testadas	Covariables retenidas
Matsumoto et al. (214)	Monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden.	$K_a = 0.583$ h-1 $CL = 0.0258 * CL_{CR} + 2.03$ L/h $V = 27.6$ L	$BSV\ CL = 30.5\%$ $Prop\ REE = 21.5\%$	Edad, WT, CR, ClCr, BUN	CL: ClCr
Sasaki et al. (194)	Monocompartimental con eliminación lineal	$K_a = 0.583\ h^{-1}$ $CL = 2.85 * \left(\frac{CL_{CR}}{60.9}\right)^{0.618} * 0.472^{CIR}$ L/h $V = 33.6 * \left(\frac{WT}{57.9}\right)$ L donde CIR = 1 si el sujeto tiene cirrosis, sino CIR = 0.	$BSV\ CL = 35.2\%$ $BSV\ V = 30.8\%$ $Add\ REE = 1.43\ mg/L$	Edad, WT, CR, ClCr, TBIL, CIR	CL: ClCr, CIR V: WT
Tsuji et al. (128)	Bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden.	$F = 0.922$ $K_a = 0.192\ h^{-1}$	$BSV\ CL = 36.9\%$ $BSV\ V_c = 142.1\%$ $BSV\ V_p = 5\%$	Edad, WT, ClCr, AST, ALT	CL: Edad, WT, ClCr Vc: WT Vp: WT

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		$CL = \left(1.86 * e^{-0.0205*(Edad-69)} + 1.44 * RF\right) * \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$ L/h $V_c = 22.9 * \left(\frac{WT}{70}\right)$ L $V_p = 24.7 * \left(\frac{WT}{70}\right)$ L $Q = 10.9 * \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$ L/h Donde $RF = \frac{CL_{CR}}{CL_{CR,STD}}$ siendo ClCr,STD un valor estándar de ClCr de 100 ml/min/70kg	$BSV\ Q = 182.2\%$ $Add\ REE = 0.251\ mg/L$ $Prop\ REE = 56.4\%$		Q: WT
Crass et al. (109)	Monocompartimental con eliminación lineal	$K_a = 1.4\ h^{-1}$ $CL = 3.43 + 3.19 * (BSA - 1.89) - 0.0242 * (Edad - 40) * Ageind + 1.77 * \left(\frac{eGFR}{80}\right)$ L/h $V = 42.9 * e^{0.901*(BSA-1.89)}$ L donde Edadind = 1 si el sujeto es mayor de 40 años y Edadind = 0 si es menor	$BSV\ CL = 49.9\%$ $BSV\ V = 17.8\%$ $Add\ REE = 1.43\ mg/L$ $Prop\ REE = 27.1\%$	Edad, sexo, WT, BSA, HT, CR, TFGe, UCI	CL: Edad, BSA, eGFR V: BSA
Zhang et al. (197)	Monocompartimental con eliminación de primer orden.	$CL = 2.68 * \left(\frac{PA}{48.07}\right)^{0.84} * \left(\frac{CL_{CR}}{99.3}\right)^{0.36}$ L/h $V = 58.34$ L	$BSV\ CL = 15.47\%$ $BSV\ V = 8.89\%$ $Prop\ REE = 18.5\%$	Edad, sexo, WT, BMI, HT, CRCL, BUN, ALT, AST, GGT, FA, TBIL, DBIL, HB, PLT, ALB, TBA, INR, PA, UA	CL: ClCr, PA
Xie et al. (187)	Bicompartimental con eliminación lineal	$CL = 7.8 * \left(1 - 0.0331 * (Age - 60)\right) * \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$ L/h $V_c = 14.3 * \left(\frac{WT}{70}\right)$ L $V_p = 23.8 * \left(\frac{WT}{70}\right)$ L $Q = 65.1 * \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$ L/h	$BSV\ CL = 66.9\%$ $BSV\ V_c = 43.5\%$ $IOV\ CL = 16.1\%$ $Prop\ REE = 15.9\%$	Edad, sexo, WT, CRCL, ALB, ALT, AST, TBIL, sepsis severity	CL: Edad, WT Vc: WT Vp: WT Q: WT
Soraluce et al. (198)	Bicompartimental con eliminación de primer orden	$CL = 2.62 + \left(4.35 * \frac{CL_{CR}}{44}\right) + (Sc * Qef)$ L/h $V_c = 16.1$ L $V_p = 29.1$ L $Q = 72.3$ L/h	$BSV\ CL = 98.7\%$ $BSV\ V_c = 66.6\%$ $Add\ REE = 0.26\ mg/L$ $Prop\ REE = 16\%$	Edad, sexo, WT, HT, BMI, CR, ClCr, GLU, HB, HCT, ALB, TP, TBIL, AST, ALT, Sc, Qef	CL: ClCr, Sc, Q_{ef}
Wang et al. (199)	Monocompartimental con eliminación lineal	$CL = 5.60 * \left(\frac{CL_{CR}}{61}\right)^{0.386}$ L/h $V = 43.4\ L$	$BSV\ CL = 63.9\%$ $BSV\ V = 17.6\%$ $Add\ REE = 0.055\ mg/L$ $Prop\ REE = 36.2\%$	Edad, sexo, WT, HT, AST, ALT, TBIL, DBIL, CR, ClCr, TRRC, SOFA, APACHE II	CL: ClCr
Alghamdi et al. (200)	Monocompartimental con retraso en la absorción y absorción y eliminación de primer orden	$T_{lag} = 0.341\ h$ $K_a = 1.65\ h^{-1}$ $CL/F = 6.32 * \left(\frac{CL_{CR}}{97}\right)^{0.449}$ L/h $V/F = 40.6 * \left(\frac{WT}{63}\right)$ L	$BSV\ T_{lag} = 88.2\%$ $BSV\ K_a = 70.7\%$ $BSV\ CL/F = 36.8\%$ $BSV\ V/F = 10.9\%$ $Prop\ REE = 25.9\%$	Edad, sexo, WT, BMI, fat-free mass, ClCr, type of disease, site	CL/F: ClCr V/F: WT
Töpper et al. (77)	Monocompartimental con eliminación lineal	$CL = 5.71$ L/h $V = 41.1$ L	$BSV\ CL = 108.2\%$ $BSV\ V = 53.7\%$	Edad, WT, TFGe, ALB, TBIL	NA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

			$Add\ REE = 0.589\ mg/L$ $Prop\ REE = 16.5\%$		
Swoboda et al. (193)	Bicompartimental con eliminación lineal	$CL = (0.159 * WT) + (\text{Fdia} * \text{Dialisis}) * (1 - F_{LS} * LS)$ L/h $V_c = (0.273 * WT)$ L $V_p = (0.271 * WT)$ L $Q = (0.369 * WT)$ L/h Donde Fdia es el factor de terapia con diálisis y Dialisis = 1 o 0, con o sin diálisis, respectivamente. FLS = 1 si el paciente fue sometido a trasplante/resección hepática.	$BSV\ CL = 51\%$ $BSV\ V_c = 21\%$ $Add\ REE = 0.285\ mg/L$ $Prop\ REE = 4.13\%$	Edad, sexo, WT, BMI, APACHE II, SOFA, liver transplantation/resection, CR, dialysis	CL: WT, diálisis, resección/trasplante hepático Vc: WT Vp: WT Q: WT
Fiaccadori et al. (192)	Bicompartimental con eliminación lineal	$CL_{\text{con}-dialisis} = 6$ L/h $CL_{\text{sin}-dialisis} = 4.4$ L/h $V_c = 45.91$ L $V_p = \text{NA}$	$BSV\ CL_{on-dialysis} = 11.0\%$ $BSV\ CL_{off-dialysis} = 12.7\%$ $BSV\ V_c = 14.2\%$	NA	NA
Wicha et al. (196)	Monocompartimental con eliminación de primer orden	$CL_{no-renal} = 4.41 * \left(\frac{WT}{57.9}\right)^{0.75} * \left(\frac{LiMAx}{221.5}\right)^{0.388}$ L/h $CL_{renal} = 0.919 * [1 + 0.0208 * (CL_{CR} - 45.6)]$ L/h $CL_{dialisis} = 1.26$ L/h $V = 33.8 * \left(\frac{WT}{57.9}\right)$ L	$BSV\ CL_{non-renal} = 33.6\%$ $BSV\ CL_{renal} = 62.2\%$ $IOV\ CL_{non-renal} = 33.3\%$ $IOV\ CL_{renal} = 56.4\%$ $IOV\ CL_{dialysis} = 64.7\%$ $Add\ REE = 0.1\ mg/L$ $Prop\ REE = 10\%$	Edad, sexo, WT, BMI, ClCr, TBIL, INR, AST, ALT, GGT, PCHE, GLDH, LiMAx	CLno-renal: WT, LiMAx CLrenal: ClCr V: WT
Abe et al. (191)	Monocompartimental con absorción de primer orden y eliminación lineal	$K_a = 0.583$ h-1 $CL = 1.28 * \left(\frac{WT}{69.5}\right)^{1.91} + 0.0788 * (110 - Edad) * (1 - \text{Edad}C) + 0.078 * 52 * \text{Edad}C$ L/h $V = 47 * \left(\frac{WT}{69.5}\right)^{0.903}$ L Donde EdadC = 1 si el sujeto es > 58 años	$BSV\ K_a = 180.8\%$ $BSV\ CL = 46.6\%$ $BSV\ V = 25.9\%$ $Prop\ REE = 8.14\%$	Edad, sexo, WT, ethnicity	CL: WT, Edad V: WT
Keel et al. (195)	Bicompartimental con inhibición del aclaramiento tiempo-dependiente	$F = 0.851$ $K_a = 1.91 * [1 + 0.0474 * (LBW - 53.3)]$ h-1 $CL = 9.54 * [1 + 0.0335 * (LBW - 53.3)]$ L/h $V_c = 26.8$ L $V_p = 17.3$ L $Q = 104$ L/h $K_{IC} = 0.0005$ L/h $RCLF = 32.1$ % $IC_{50} = 0.38$ mg/L	$BSV\ F = 23.0\%$ $BSV\ CL = 36.3\%$ $BSV\ V_p = 85.8\%$ $BSV\ RCLF = 58.3\%$ $Prop\ REE = 22.4\%$	WT, HT, LBW	Ka: LBW CL: LBW
Whitehouse et al. (189)	Bicompartimental con eliminación lineal	$CL = (0.0487 * WT)$ L/h $V_c = (0.634 * WT)$ L	$BSV\ CL = 48.1\%$ $BSV\ V_c = 22.4\%$ $BSV\ V_p = 146.0\%$	Edad, sexo, WT, HT, ClCr, RRT	CL: WT Vc: WT

		$V_p = 240$ L $Q = 7.48$ L/h	$Add\ REE = 2.34\ mg/L$ $Prop\ REE = 19.0\%$		
Plock et al. (190)	Bicompartimental con retraso en la absorción and eliminación lineal con inhibición del aclaramiento tiempo-dependiente	$T_{lag} = 1.27$ h $K_a = 1.81$ h-1 $CL = 11.1$ L/h $V_c = 20.0$ L $V_p = 28.9$ L $Q = 75.0$ L/h $K_{IC} = 0.0019$ L/h $RCLF = 76.4$ % $IC_{50} = 0.1$ mg/L	$BSV\ K_a = 72.4\%$ $BSV\ CL = 41.7\%$ $BSV\ V_c = 40.1\%$ $BSV\ V_p = 34.8\%$ $BSV\ RCLF = 11.8\%$ $Add\ REE = 0.292\ mg/L$ $Prop\ REE = 8.96\%$	NA	NA
Boak et al. (108)	Monocompartimental con tres compartimentos de retraso en la absorción y eliminación lineal	$T_{lag} = 1.15$ h $T_{abs1/2} = 0.172$ h $CL = (\frac{WT}{65})^{0.75} * (RF_i * 2.17 + 4.55)$ L/h $V = 44.3 * (\frac{WT}{65})$ L Donde $RFi = \frac{eGFR}{eGFR_{STD}}$	$BSV\ T_{lag} = 60\%$ $BSV\ T_{abs1/2} = 14.7\%$ $BSV\ CL = 48.9\%$ $BSV\ V = 3.6\%$ $Add\ REE = 0.309\ mg/L$ $Prop\ REE = 22.5\%$	NA	CL: ClCr, WT V: WT
Imperial et al. (213)	Bicompartimental con eliminación Michaelis-Menten	$K_a = 1.1$ h-1 $CL_{int} = 7.9$ L/h $K_m = 16$ mg/L $V_c = 49$ L $V_p = 14$ L $Q = 0.8$ L/h	$IOV\ CL_{int} = 26\%$ $BSV\ K_a = 85\%$ $BSV\ CL_{int} = 18\%$ $BSV\ V_c = 32\%$ $Prop\ REE = 14.1\%$	Edad, sexo, WT, BMI, estado VIH	NA
Fang et al. (212)	Monocompartimental con eliminación lineal	$K_a = 0.753\ h^{-1}$ $F = 0.806$ $CL = 2.93 + 2.33 * (\frac{CL_{CR}}{73}) + 0.685 * (\frac{WBC}{9.63})$ L/h $V = 97.5 - 1.42 * ALB$ L	$BSV\ CL = 32.4\%$ $BSV\ V = 33.6\%$ $Prop\ REE = 16.1\%$	Edad, sexo, WT, HT, WBC, HB, PLT, TBIL, ALB, ALT, AST, CR, ClCr	CL: ClCr V: ALB
Ide et al. (201)	Bicompartimental con tres parámetros diferentes de aclaramiento según función renal y TRRC	$CL_{preserveda} = 6.36$ L/h $CL_{disfunción} = 2.06$ L/h $CL_{CRRT} = 2.74$ L/h $V_c = 19.6$ L $V_p = 22.4$ L $Q = 26.4$ L/h	$BSV\ CL_{preserved} = 75.2\%$ $BSV\ CL_{dysfunction} = 41.8\%$ $BSV\ CL_{CRRT} = 60.1\%$ $BSV\ V_c = 61.7\%$ $BSV\ V_p = 36.2\%$ $BSV\ Q = 46.3\%$ $Prop\ REE = 5.8\%$	NA	NA
Tietjen et al. (203)	Monocompartimental con eliminación lineal	$K_a = 0.679\ h^{-1}$ $F = 1$ $CL = 7.69 * (\frac{WT}{61})^{0.75}$ L/h $V = 45.2 * (\frac{WT}{61})$ L	$IOV\ K_a = 143.7\%$ $BSV\ CL = 34.1\%$ $Add\ REE = 0.214\ mg/L$ $Prop\ REE = 5.08\%$	Edad, sexo, WT, HT, AST, ALT, WBC, RBC, PLT, ClCr, medicaciones concomitantes	CL: WT V: WT
Tsuji et al. (202)	Monocompartimental con eliminación lineal	$CL = 0.00327 * WT * eGFR^{0.428} * HB^{0.502} * 0.283$ (si ALT >100 UI/L) L/h $V = 1.31 * WT$ L	$BSV\ CL = 31.3\%$ $BSV\ V = 33.9\%$ $Prop\ REE = 21.6\%$	Edad, sexo, WT, duración de la administración, CR, ALT, HB, PLT, TFGe.	CL: WT, TFGe, HB, ALT V: WT
Abdelwahab et al. (188)	Monocompartimental con absorción lineal, cinco compartimentos de tránsito y eliminación lineal	$K_a = 1.22\ h^{-1}$ $F = 1$ $MTT = 0.528$ h $CL/F = 3.57 * (\frac{WT}{56})^{0.75}$ L/h $V = 40.2 * (\frac{WT}{56})$ L	$IOV\ K_a = 78.5\%$ $IOV\ MTT = 56.8\%$ $IOV\ F = 78.5\%$ $BSV\ CL = 37.1\%$ $Add\ REE = 0.651\ mg/L$ $Prop\ REE = 9.53\%$	Edad, sexo, WT, ClCr, HIV status	CL: WT V: WT

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Minichmayr et al. (204)	Bicompartimental con eliminación no lineal por inhibición del aclaramiento tiempo-dependiente	$K_a = 1.41\ h^{-1}$ $F = 1$ $F_{FQ} = 0.828$ $CL_{sanos} = 7.67 * (1 + 0.00835 * (CLCR - 80)$ L/h $CL_{sépticos} = 11.2 * (1 + 0.00835 * (CLCR - 80)$ L/h $CL_{diabéticos} = 6.35 * (1 + 0.00835 * (CLCR - 80)$ L/h $CL_{FQ} = 6.87 * (1 + 0.00835 * (CLCR - 80)$ L/h $V_c = 22.7$ L $V_p = 19.9 * (\frac{WT}{69.5})$ L $Q = 57.9 * (\frac{WT}{69.5})$ L/h $K_{IC} = 0.0017$ L/h $RCLF = 51.3$ % $IC_{50} = 0.48$ mg/L	$BSV\ K_a = 118\%$ $BSV\ F = 4.1\%$ $BSV\ CL = 40.1\%$ $BSV\ V_c = 36.6\%$ $BSV\ V_p = 39.4\%$ $BSV\ RCLF = 6.45\%$ $Prop\ REE = 15.7\%$	Edad, sexo, tipo de paciente, ClCr, AST, ALT, PCR, PLT, BSD	F: tipo de paciente CL: tipo de paciente, ClCr Vp: WT Q: WT
Taubert et al. (205)	Bicompartimental con absorción y eliminación lineal	$K_a = 1.72\ h^{-1}$ $CL = 7.92 * \left(\frac{fibrinogeno}{13}\right)^{0.04} * \left(\frac{lactate}{1.91}\right)^{-0.21} * 1.82\ (si\ SDRA)$ $V_c = 15 * \left(\frac{WT}{76}\right)^{1.31} * 1.53$ (si $peritonitis$) L $V_p = 26.55$ L $Q = 65.59$ L/h	$BSV\ CL = 58\%$ $BSV\ V_c = 37\%$ $Add\ REE = 0.005\ mg/L$ $Prop\ REE = 33.91\%$	WT, HT, ClCr, PCR, lactato, SDRA, peritonitis	CL: lactato, fibrinógeno, ARDS Vc: WT, peritonitis
Ehmann et al. (206)	Bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal	$CL = \left(8.92 + \frac{C_P * V_{max}}{C_p + K_m}\right) * (1 + 0.00805 * (\text{TAM} - 75)$ L/h $V_c = 17 * (\frac{LBW}{51.9})$ L $V_p = 33.4 * (\frac{LBW}{51.9})$ L $Q = 62.4 * (\frac{LBW}{51.9})^{0.75}$ L/h $V_{max} = 45.9$ mg/h $K_m = 2.93$ mg/L	$BSV\ CL = 66.7\%$ $BSV\ V_c = 42.1\%$ $BSV\ V_p = 16.7\%$ $BSV\ Q = 46.8\%$ $BSV\ K_m = 46.8\%$ $Prop\ REE = 4.56\%$	LBW, FM, TAM, FC, estado anestésico	CL: MAP Vc: LBW Vp: LBW Q: LBW
Blackman et al. (207)	Monocompartimental con eliminación lineal	$CL = [(5.1 * 0.066^{CIR}) + 1.6] * (\frac{WT}{140})^{1.12}$ L/h $V = 64.3 * \left(\frac{WT}{140}\right)^{1.67}$ L Donde CIR = 1 si el sujeto tiene cirrosis.	$BSV\ CL = 25\%$ $BSV\ V = 21\%$ $Prop\ REE = 37.4\%$	Edad, WT, BMI, CR, ALT, AST, TBIL, CIR	CL: WT, CIR V: WT
Yang et al. (211)	Bicompartimental con eliminación lineal	$CL = 2.34 * \left(\frac{WT}{15}\right)^{0.8} * \left(\frac{AST}{45.9}\right)^{-0.16}$ L/h $V_c = 5.22$ L $V_p = 28.79$ L $Q = 7.14 * (\frac{WT}{15})^{1.09}$ L/h	$BSV\ CL = 52.51\%$ $BSV\ V_c = 55.78\%$ $BSV\ Q = 53.45\%$ $Prop\ REE = 53.85\%$	Edad, sexo, WT, BMI, ALB, ALT, AST, ClCr, TBIL, DBIL	CL: WT, AST Q: WT
Thibault et al. (209)	Monocompartimental con eliminación lineal	$CL = 0.181 * \left(\frac{WT}{1.4}\right)^{0.405} * \left(\frac{PNA}{0.07}\right)^{0.831}$ L/h $V = 1.17 * \left(\frac{WT}{1.4}\right)^{0.801}$ L	$BSV\ CL = 38.3\%$ $Add\ REE = 1.13\ mg/L$	PMA, PNA, GA, WT, sexo, AST, ALT, CR, tratamiento con rifampicina	CL: WT, PNA V: WT

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Li et al. (208)	Monocompartimental con eliminación de primer orden	$CL = 1.31 * \left(\frac{\ln WT}{2.4}\right)^{0.83} * \left(\frac{\ln eGFR}{4.89}\right)^{0.6}$ L/h $V = 4.24 * \left(\frac{\ln WT}{2.4}\right)^{0.86}$ L	$BSV\ CL = 39.1\%$ $BSV\ V = 28.1\%$ $Add\ REE = 0.02\ mg/L$ $Prop\ REE = 16.48\%$	Edad, WT, HT, BSA, BUN, CR, UA, CYS-C, TBIL, AST, GGT, TFGe	CL: WT, TFGe V: WT
Garcia-Prats et al. (210)	Monocompartimental con eliminación lineal	$K_a = 0.77\ h^{-1}$ $CL/F = 4.73 * \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75}$ L/h $V/F = 54.8 * \left(\frac{WT}{70}\right)$ L	$BSV\ CL/F = 37.0\%$ $BSV\ V/F = 32.0\%$ $Add\ REE = 0.78\ mg/L$ $Prop\ REE = 25.0\%$	Edad, sexo, WT, HT, etnia, estatus VIH, vía de administración (oral vs SNG), formulación, tratamientos concomitantes	CL/F: WT V/F: WT

ALB albúmina, *FA* fosfatasa alcalina, *ALT* alanina aminotransferasa, *APACHE II* Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II, *SDRA* síndrome de distrés respiratorio agudo, *AST* aspartato aminotransferasa, *IMC* índice de masa corporal, *BSA* área de superficie corporal, *BSV* variabilidad interindividual, *BSD* descriptores del tamaño corporal, *BUN* nitrógeno ureico en sangre, *CIR* cirrosis hepática, *CL* aclaramiento, CL_{int} aclaramiento intrínseco Michaelis-Menten, *CR* creatinina sérica, *PCR* proteína C reactiva, *TRRC* terapias de reemplazo renal continuo, *CYS-C* cistatina C sérica, *DBIL* bilirrubina directa, *TFGe* tasa de filtrado glomerular estimado, *F* biodisponibilidad, *FM* masa grasa, *GA* edad gestacional, *GGT* gamma-glutamil transpeptidasa, *GLDH* glutamato deshidrogenasa, *GLU* glucosa, *HB* hemoglobina, *HCT* hematocrito, *HD* hemodiálisis, *HT* altura, IC_{50} concentración en el compartimento de inhibición que provoca un 50% de la inhibición máxima, *UCI* unidad de cuidados intensivos, *INR* international normalized ratio, *IOV* variabilidad interocasión, K_a constante de absorción, K_{IC} constante de inhibición del compartimento, K_m constante de Michaelis-Menten, *LBW* peso magro, *LiMAx* test maximum liver function capacity, *TAM* tensión arterial media, *MTT* tiempo medio de tránsito, *SNG* sonda nasogástrica, *PA* actividad de protrombina, *PCHE* pseudocolinesterasa, *PLT* recuento de plaquetas, *PMA* edad post-menstrual, *PNA* edad post-natal, *Q* aclaramiento intercompartimental, *Qef* flujo del efluente, *RBC* recuento de glóbulos rojos, *RCLF* fracción máxima de aclaramiento que no puede ser inhibida tras la administración infinita de dosis, *RRT* terapias de reemplazo renal, *Sc* coeficiente de tamizado, *SOFA* escala Sequential Organ Failure Assessment, $T_{abs1/2}$ vida media de absorción, *TBA* ácidos biliares totales, *TBIL* bilirrubina total, T_{lag} tiempo de retraso en la absorción, *TP* proteínas totales, *UA* ácido úrico, *Vc* volumen de distribución central, V_{max} ratio máximo de eliminación, *Vp* volumen de distribución periférico, *WBC* recuento de glóbulos blancos, *WT* peso.

Tabla 10. Resumen del tipo de datos, software utilizado, métodos de evaluación y resultados de las simulaciones de Monte Carlo

Estudio	Muestras		Modelado			Simulaciones	
	Por sujeto	En total	Datos	Software	Métodos de evaluación	Resultados	Target
Matsumoto et al. (214)	2	88	Datos dispersos (pico y valle) de un estudio observacional	NONMEM	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (VPC)	600 mg/día: para CMI ≤ 1 mg/L o CMI = 2 mg/L y CLCR<30 ml/min. Alternativa terapéutica si CMI = 4 mg/L	C_{min}: 3.6-8.2 mg/L $AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC ≥ 100
Sasaki et al. (194)	2.7	135	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (case deletion diagnostics)	1200 mg/día: alcanza target para CMI ≤ 2 mg/L 600 mg/día: alto riesgo de trombocitopenia si CLCR <10 ml/min o cirrosis.	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC > 100
Tsuji et al. (128)	6.1	493	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (pcVPC)	NA	NA
Crass et al. (109)	2.2	1309	Datos dispersos de TDM de rutina	NONMEM	Interna avanzada (pcVPC)	300 mg q12h para CLCR <60 ml/min 450-600 mg q8h para CLCR ≥ 90 ml/min	C_{min}: 2-8 mg/L
Zhang et al. (197)	3.6	163	Datos ricos de un estudio PK	Phoenix NLME	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (pcVPC)	300 mg q12h para PA≤40% o CLCR <10 ml/min 400 mg q24h para PA≤20%	C_{min}: 2-8 mg/L $AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC = 80-100

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Xie et al. (187)	NA	NA	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC, NPDE, SIR)	600 mg/día: bajo PTA con alto peso y baja edad incluso para CMI ≤ 1 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC > 100 %T>MIC = 100
Soraluce et al. (198)	7.8	311	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (VPC) Validación externa	1200 mg/día en PC aumenta PTA hasta >85% para CMI ≤ 2 mg/L.	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC > 80 %T>MIC = 100
Wang et al. (199)	1.5	241	Datos dispersos (pico y valle) de un estudio observacional	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC, NPDE) Validación externa	CLCR 40-80 ml/min: 600 mg q12h para CMI ≤ 2 mg/L. CLCR 80-120 ml/min: 600 mg q12h para CMI ≤ 1 mg/L. 900 mg q12h para CMI = 2 mg/L. CLCR >120 ml/min: 600 mg q6h o 2400 mg en PC para CMI ≤ 1 mg/L. No régimen óptimo para CMI = 4 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC > 80 %T>MIC > 85 $C_{min,ss}$ < 10 mg/L
Alghamdi et al. (200)	4.9	508	Datos ricos de un estudio PK	Monolix	Interna básica (GOF, bootstrap) Interna avanzada (VPC)	Pacientes con TB: 300 mg/día para CMI = 0.125 mg/L 450-600 mg/día para CMI = 0.25 mg/L 900-1200 mg/día para CMI = 0.5 mg/L No régimen óptimo para CMI > 1 mg/L	$fAUC_{0\rightarrow24h}$/MIC > 119 $C_{min,ss}$ = 2-7 mg/L
Töpper et al. (77)	3.6	71	Datos dispersos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	NA	$AUC_{0\rightarrow24h}$ = 200-400 mg·h/L C_{min} = 2-10 mg/L
Swoboda et al. (193)	NA	NA	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF)	No diferencias significativas entre ED y no ED. Bajo PTA para CMI = 4 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC %T>MIC
Fiaccadori et al. (192)	44.4	222	Datos ricos de un estudio PK	WinNonMix	Interna básica (GOF)	NA	NA
Wicha et al. (196)	1.8	51	Datos dispersos (valle) de un estudio observacional	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	NA	NA
Abe et al. (191)	5.6	2539	Datos ricos de estudios fase II/III	NONMEM	Interna básica (GOF, bootstrap)	NA	NA
Keel et al. (195)	22	176	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF)	1200 mg/día alcanzan altas CFRs para CMI <2 mg/L.	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC ≥ 83

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

					Interna avanzada (VPC)	Dosis más altas o administradas más frecuentemente pueden ser requeridas para CMI ≥ 2 mg/L	
Whitehouse et al. (189)	7	196	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF)	600 mg q12h alcanza 90% T>CMI, y $AUC_{0\rightarrow24h}$/CMI = 100 en el 76% de infecciones por *S. aureus*, 75.4% de *Enterococcus spp.* y 95.8% de *CoNS*	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC = 100 %T>MIC
Plock et al. (190)	34.6	1176	Datos ricos de linezolid libre de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	NA	NA
Boak et al. (108)	3.9	161	Datos ricos de un estudio PK	S-ADAPT	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC, NPDE)	NA	NA
Imperial et al. (213)	NA	NA	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC, bootstrap)	Pacientes con TB: 300 mg q12h para CMI = 0.125 mg/L 600 mg q12h para CMI = 0.5 mg/L 1200 mg q24h para CMI = 1 mg/L (PTA 86%)	fAUC/MIC > 119 %fT > MIC
Fang et al. (212)	1.8	270	Datos dispersos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC, bootstrap)	NA	NA
Ide et al. (201)	NA	NA	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna avanzada (VPC, bootstrap)	600 mg q24h para CMI < 2 mg/L si insuficiencia renal o TRRC, 600mg q12h si función renal normal Para CMI = 2 mg/L, 600mg q12h si insuficiencia renal o TRRC, 800mg q12h si función renal normal Para CMI = 4 mg/L, no hay régimen óptimo	$AUC_{0\rightarrow24h}$/MIC ≥ 80 %T>MIC = 100
Tietjen et al. (203)	6.3	244	Datos ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	Pacientes con TB: 300 mg q12h para CMI = 0.25 mg/L (PTA >90%) 450-600 mg q12h para CMI = 0.5 mg/L (PTA ~90%) 600 mg q12h para CMI = 1 mg/L (PTA 72%)	$fAUC_{0\rightarrow24h}$/MIC = 119
Tsuji et al. (202)	4.9	68	Datos dispersos	NONMEM	Interna básica (GOF)	NA	NA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

			(valle) de un estudio PK		Interna avanzada (bootstrap)		
Abdelwahab et al. (188)	3.6	444	Datos dispersos y ricos de un estudio PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (pcVPC)	Pacientes con TB: 300 mg q24h para CMI = 0.25 mg/L 600 mg q24h para CMI = 0.5 mg/L 1200 mg q24h para CMI = 1 mg/L	$fAUC_{0\rightarrow24h}/MIC$ = 119 Cmin <2 mg/L
Minichmayr et al. (204)	31.3	1598	Datos ricos de 3 ensayos clínicos	NONMEM	Interna básica (GOF, case-deletion diagnostics) Interna avanzada (bootstrap, VPC)	Dosis estándar alcanza bajo PTA en pacientes con función renal conservada, paraemost septic patients. Alto PTA con régimenes intensificados (dosis de carga, PC) para CLCR<100mL/min y CMI<2mg/L	AUC_{0-24h} = 100 %T>MIC = 99
Taubert et al. (205)	32[a]	NA	Datos ricos de un ensayo clínico	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (bootstrap)	Dosis estándard potencialmente insuficiente para CMI = 2 mg/L, principalmente si SDRA, pero también con ↑peso, ↑fibrinógeno y ↓lactato	$AUC_{0\rightarrow12h}$ > 100 mg·h/L
Ehmann et al. (206)	11	329	Datos ricos de un ensayo clínico	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (bootstrap, VPC)	↓PTA con ↑peso magro. 600 mg q12h para CMI ≤ 1 mg/L 900-1200 mg q12h para CMI = 2 mg/L No régimen óptimo para CMI = 4 mg/L	%fT>MIC > 95% fAUC/MIC > 80
Blackman et al. (207)	4	44	Datos dispersos de un estudio PK	Pumas	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	600 mg q12h para CMI <1 mg/L 600 mg q8/12h para CMI = 1 mg/L 600 mg q6h para CMI = 1 mg/L y peso 140-190kg 600 mg q8h para CMI = 2 mg/L 600 mg q12h para CMI = 2 mg/L y peso 140-175kg No régimen óptimo para CMI = 4 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}/MIC\geq100$ %T>MIC >85 C_{min} <8.06 mg/L
Yang et al. (211)	3.9	246	Datos ricos de un estudio PK	Phoenix NLME	Interna básica (GOF) Interna avanzada (pcVPC, bootstrap)	10 mg/kg q8h para CMI ≤ 1 mg/L 15 mg/kg q6h para CMI = 2 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}/MIC\geq80$
Thibault et al. (209)	3	78	Datos dispersos (valle, pico y 2-3h post-admón) de TDM de rutina	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (bootstrap, VPC)	8 mg/kg q8h para CMI = 1 mg/L 12 mg/kg q8h para CMI ≥ 2 mg/L No régimen óptimo para CMI = 4 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}/MIC$ > 80 $AUC_{0\rightarrow24h}$ < 300
Li et al. (208)	1.2	135	Datos dispersos (valle y pico)	NONMEM	Interna básica (GOF)	10 mg/kg q8h para CMI = 0.5 mg/L	$AUC_{0\rightarrow24h}/MIC \geq 80$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

			de un estudio PK		Interna avanzada (bootstrap, VPC, NPDE)	10-20 mg/kg q8h para CMI = 1 mg/L 15-20 mg/kg q8h para CMI = 2 mg/L No régimen óptimo para CMI = 4 mg/L	
Garcia-Prats et al. (210)	NA	NA	Datos ricos de 2 estudios PK	NONMEM	Interna básica (GOF) Interna avanzada (VPC)	Dosificación por bandas de peso, 5-7 kg: 80 mg/día; 7-10 kg: 120 mg/día; 10-16 kg: 150 mg/día; 16-24 kg: 220 mg/día; 24-31 kg: 280 mg/día; 31-35 kg: 300 mg/día; 35-44 kg: 400 mg/día; >44 kg: 600 mg/día	AUC_{0-24h} = 110

AUC área bajo la curva, CFR fracción acumulada de respuesta, CLCR aclaramiento de creatinina, CMI concentración mínima inhibitoria, C_{min} concentración mínima, $C_{min,ss}$ concentración mínima en estado estacionario, CoNS Coagulase-negative staphylococci, fAUC área bajo la curva de linezolid libre, GOF goodness-of-fit, LBW peso magro, LD enfermedad hepática, NA no disponible, NPDE normalized prediction distribution errors, PA actividad de protrombina, pcVPC prediction-corrected visual predictive check, PK farmacocinética, PTA probabilidad de alcanzar el target, SIR sampling importance resampling, TDM monitorización terapéutica de fármacos, VPC visual predictive check

Función renal alterada

Los estudios iniciales de la farmacocinética de linezolid realizados en pacientes con disfunción renal o enfermedad renal terminal (ESRD), incluyendo aquellos que requirieron hemodiálisis, sugirieron que no era necesario ajustar la dosis debido a los perfiles de concentración similares observados en comparación con los de sujetos sanos (215). Sin embargo, varios estudios posteriores correlacionaron la disminución de la función renal con concentraciones elevadas de linezolid y sus metabolitos, así como con la aparición de reacciones adversas (104–106,109,113–115,216,217).

En 2003, *Meagher et al.* publicaron el primer modelo popPK que identificó la función renal como una covariable significativa del aclaramiento total de linezolid (no incluido en los resultados). Descubrieron que el ClCr y el peso corporal ideal explicaban el 16 % del aclaramiento promedio total de linezolid (218).

A pesar de que la eliminación renal de linezolid inalterado es de aproximadamente el 30%, el impacto de la función renal podría ser mayor de lo esperado a priori. Según *Matsumoto et al.*, el aclaramiento previsto osciló entre 2.2 L/h y 6.5 L/h, una diferencia casi tres veces mayor comparando el valor más bajo de ClCr hasta el más alto (6.3 – 173.1 ml/min) (214). También se propuso un rango objetivo de C_{min} de 3.6 a 8.2 mg/L. El límite inferior se determinó en base a la concentración mínima requerida para alcanzar un objetivo de AUC_{0-24h}/CMI >100 para la CIM más alta observada en su hospital (2 mg/L). El límite superior se estimó en base a la C_{min} asociada con una probabilidad del 50% de desarrollar trombocitopenia, aspecto que fue tiempo-dependiente En consecuencia, en el modelo realizado por *Tsuji et al.* en pacientes con peso bajo y disfunción renal, la CL osciló entre 1.8 y 3.8 L/h, una diferencia de ~2 veces (202). Además, *Ide et al.*, estudiaron pacientes sépticos con y sin insuficiencia renal y

observaron grandes diferencias entre los valores típicos de CL entre esas poblaciones (2.06 vs 6.36 L/h) (201), valores que fueron muy similares a los predichos por *Matsumoto et al*. Una influencia aún mayor de la función renal fue reportada por *Sasaki et al.*, en un modelo en el que el CL previsto osciló entre 1 y 8.1 L/h; sin embargo, algunos de los pacientes también padecían cirrosis hepática (194). Además, se deben considerar otros factores como el menor peso de la población japonesa, ya que los valores de aclaramiento no renal podrían ser inferiores a los esperados, aumentando la influencia de la función renal en el aclaramiento total.

Otros autores que evaluaron la influencia de la función renal fueron *Boak et al*., quienes desarrollaron un modelo farmacocinético-toxicodinámico, en el que el aclaramiento de creatinina fue una covariable significativa sobre el aclaramiento total de linezolid. Según el $AUC_{0->24h}$ promedio de su población, el 90%, el 50% y el 7% de los pacientes habrían alcanzado el objetivo de $AUC_{0->24h}$/CMI>100 para valores de CIM de 1, 2 y 4 mg/L, respectivamente (108).

Tsuji et al. desarrolló además un modelo farmacocinético-toxicodinámico, en el que se midieron las concentraciones de linezolid total y libre. La función renal, la edad y el peso corporal total fueron covariables significativas del aclaramiento de linezolid. Los autores concluyeron que la función renal afectó significativamente al aclaramiento renal de linezolid y la edad afectó ligeramente al aclaramiento no renal. Se propuso la inhibición de la formación de plaquetas como principal mecanismo de trombocitopenia. Los valores medios de CL renal y no renal fueron 1.44 L/h y 1.86 L/h, lo que respalda la posibilidad de una mayor influencia de la función renal en el aclaramiento total de linezolid en pacientes japoneses (128). Alternativamente, *Crass et al.* desarrollaron un análisis popPK para identificar una estrategia de dosificación alternativa en la insuficiencia renal. Con la dosificación estándar, solo el 33% de los pacientes con eGFR <60 ml/min alcanzarían concentraciones mínimas terapéuticas (2-8 mg/L), principalmente debido a la mayor probabilidad de niveles supraterapéuticos. Por ello, los autores sugirieron reducir la dosis en este grupo de pacientes a 300 mg cada 12 horas para aumentar el PTA hasta un 65%. Además, también sugirieron aumentar la dosis a 450 a 600 mg cada 8 horas en pacientes con una TFGe ≥ 90 ml/min para asegurar un PTA ≥90% (109). Es importante señalar que las diferencias entre los valores medios del aclaramiento de linezolid no renal y renal fueron mayores (3.43 L/h/1,89 m^2 frente a 1.77 L/h/1,89 m^2, respectivamente) en comparación con los estudios antes mencionados.

En la misma línea, *Wang et al.* también desarrollaron un modelo que propone ajustes de dosis basados en su CLCR. El exponente de CLCR sobre el CL total fue de 0,36, indicando la gran influencia de la función renal, mismo valor reportado por *Zhang et al.* (197). Propusieron la necesidad de dosis más altas de linezolid en función renal normal y de infusión continua de 2.400 mg cada 24 h en el caso de aclaramiento renal aumentado. Ninguno de los regímenes resultó ser óptimo para una CIM = 4 mg/L (199).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Otro punto importante a tener en cuenta es que la mayoría de los modelos popPK testaron diferentes marcadores de la función renal como una covariable potencial, ya sea como concentración de creatinina, ClCr o TFG; sin embargo, menos de la mitad (12 de 29) terminaron incluyéndola como una covariable significativa en su modelo. La mayoría se realizaron en pacientes japoneses o en poblaciones con otras comorbilidades importantes, como insuficiencia hepática.

En conclusión, la función renal parece ser un factor relevante que influye en la exposición a linezolid, ya que ClCr y TFG se han identificado como covariables del aclaramiento de linezolid en varios modelos popPK publicados. En pacientes con aclaramiento renal disminuido, se esperan concentraciones más altas de linezolid, lo que provocaría un mayor riesgo de sobreexposición. Por el contrario, en pacientes con aclaramiento renal aumentado, se esperarían concentraciones más bajas de linezolid, lo que provocaría un mayor riesgo de infraexposición. Las características fisiopatológicas de la población también podrían afectar significativamente al impacto relativo del aclaramiento renal sobre el aclaramiento total de linezolid. Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Por otro lado, pueden ser necesarias dosis más altas en pacientes con eGFR superior a 90 ml/min.

Terapias de reemplazo renal

Debido a su bajo peso molecular, baja unión a proteínas y Vd relativamente bajo, es probable que linezolid se elimine mediante hemodiálisis intermitente (IHD) y TRRC. *Brier et al.* evaluaron el impacto de la CI en los parámetros de pK de linezolid. (no incluido en los resultados), quienes describieron un aumento aparente en el aclaramiento oral de 4,59 L/h en los días sin diálisis a 7,8 L/h en los días con diálisis. A pesar de eliminar el 30% de la dosis en una sesión de diálisis, no se consideró necesaria ninguna recomendación posológica, pero sí una dosis suplementaria durante la primera sesión de hemodiálisis (HD)(215).

Fiaccadori et al. informaron una eliminación sustancial de linezolid durante la CI (32,3%) y la diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED) (33.9%), mientras que la hemodiálisis veno-venosa continua (CVVHD) eliminó el 17.5% de la dosis. Se observaron concentraciones subterapéuticas de linezolid, especialmente con TRRC y SLED.

También se evaluó el impacto de los diferentes TRRC. *Meyer et al.* (no incluido en los resultados) realizó un estudio de dosis múltiples en pacientes anúricos en estado crítico sometidos a hemofiltración venovenosa continua (CVVH) con membranas de polisulfona altamente permeables. Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables a los de sujetos sanos y pacientes sin insuficiencia renal, lo que respalda la dosis estándar de 600 mg dos veces al día en estos pacientes (219).

Swoboda et al. analizaron las diferencias en los parámetros popPK en pacientes sépticos con función renal normal en comparación con pacientes sépticos anúricos sometidos a diálisis prolongada. Concluyeron que las concentraciones plasmáticas de

linezolid pueden reducirse a valores subterapéuticos durante la DE. Los pacientes sépticos con y sin diálisis prolongada (DE) pueden requerir dosis más altas. El peso corporal, los antecedentes de trasplante o resección de hígado y la diálisis fueron covariables significativas (193).

Roger et al. analizaron las diferencias entre CVVH y hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVHDF) (no incluida en los resultados). No se encontraron diferencias estadísticas en términos de aclaramiento, sin embargo, el CLCVVHDF medio fue un 20,5% mayor que el CLCVVH (5,9 frente a 4,5 L/h). El aumento de peso y la disminución de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) se asociaron con un mayor aclaramiento de linezolid. La puntuación SOFA refleja el nivel de disfunción orgánica de diferentes sistemas midiendo varios parámetros fisiológicos. Los relacionados con el sistema cardiovascular (presión arterial media y necesidad de agentes vasoactivos) y la función hepática (concentración de bilirrubina) probablemente sean los que más contribuyen a la alteración del aclaramiento de linezolid, debido a la disminución del gasto cardíaco y la posterior excreción renal, y a la disminución del metabolismo de linezolid. Los autores concluyeron que los pacientes sometidos a CVVH y CVVHDF tienen un PTA bajo en dosis estándar, especialmente con un peso corporal > 90 kg y una CIM ≥ 2 mg/L (220).

Por el contrario, *Ide et al.* también consideró las diferencias entre los pacientes sépticos que se sometieron a TRRC (8 con CVVHDF y 2 con CVVHD). Las diferencias entre el aclaramiento de linezolid en pacientes con disfunción renal y aquellos sometidos a TRRC no fueron tan grandes como en los estudios anteriores (2.06 L/h frente a 2.74 L/h). Los autores sugirieron que la dosis baja de TRRC podría haber tenido un impacto en los valores más bajos de CL observados (201).

En resumen, las terapias de reemplazo renal que incluyen IHD, CVVH, CVVHDF y SLED parecen eliminar cantidades significativas de linezolid, alrededor del 30% de la dosis. Los parámetros y la duración de la TRR también podrían desempeñar un papel importante en el aclaramiento total de linezolid y deberían considerarse. Se observaron concentraciones subterapéuticas de linezolid con más frecuencia que concentraciones supraterapéuticas en este subgrupo de pacientes, particularmente en aquellos con mayor peso corporal y CMI, en los que podrían requerirse dosis más altas.

Insuficiencia hepática

Según ficha técnica, la dosis recomendada de linezolid para insuficiencia hepática leve a moderada es de 600 mg dos veces al día. Sin embargo, esta recomendación se basó en un único estudio con sólo 7 pacientes. Aunque no se encontraron diferencias estadísticas en términos de concentraciones y parámetros farmacocinéticos, puede ser controvertido afirmar que no son necesarios ajustes de dosis para esta población dadas las limitaciones del pequeño tamaño muestral de dicho estudio (221). Además, en ficha técnica no se incluyen recomendaciones de dosis para aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave.

Al igual que en el caso de la insuficiencia renal, los estudios post comercialización observaron altas concentraciones de linezolid y una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática. *Ikuta et al.* reportaron una incidencia en el caso de la trombocitopenia del 48,8%, siendo la insuficiencia hepática crónica el único factor de riesgo significativo (222). *Zhang et al.* encontró una incidencia del 57,1% de trombocitopenia en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica (223). Además, en un estudio de casos y controles realizado por *Luque et al.*, en el 76,9% de los sujetos analizados se observaron valores de C_{min} supraterapéuticos, sin embargo, el límite superior del rango terapéutico objetivo (10 mg/L) era superior al recomendado actualmente (7 mg/L) (40,86). La mediana de C_{min} en estado estacionario fue de 20.6 mg/L y fue similar entre los diferentes grados de insuficiencia hepática. La cirrosis hepática fue el único factor de riesgo asociado con niveles supraterapéuticos (OR 11.4) y alrededor de la mitad de los pacientes experimentaron toxicidad hematológica (53,8%). La trombocitopenia clínicamente relevante (<100 x 10^3 plaquetas/μL) se asoció significativamente con valores de C_{min} elevados (23.6 frente a 4 mg/L) e hiperlactacidemia (19.9 frente a 3.4 mg/L) (224).

Como se mencionó anteriormente, *Sasaki et al.* identificaron que la presencia de cirrosis hepática implica una reducción media del 45% en el aclaramiento total de linezolid. Sin embargo, en este estudio sólo se incluyeron 4 pacientes con cirrosis hepática (clase C de Child-Pugh) (194). *Swoboda et al.* también identificó que el trasplante o la resección de hígado fue un factor importante que afectó el aclaramiento de linezolid, con una disminución del 60% (193).

Se desarrollaron dos modelos popPK específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. *Wicha et al.* utilizaron la prueba de capacidad máxima de función hepática (LiMAx), cuyo objetivo es determinar la función hepática mediante la evaluación de la actividad CYP1A2 midiendo la proporción de ^{13}C y ^{12}C exhalados después de una inyección intravenosa de metacetina marcada con ^{13}C (225,226). En primer lugar, evaluaron por separado el aclaramiento renal (CL_{renal}) y el aclaramiento no renal ($CL_{non\text{-}renal}$), en los que el aclaramiento de creatinina y el valor de LiMAx fueron covariables significativas, respectivamente. Sin embargo, al analizar el CL total de linezolid, el valor de LiMAx fue la única covariable significativa. Los pacientes con valores de LiMAx <100 μg/kg/h tenían un alto riesgo de sobreexposición a linezolid (196).

Recientemente, *Zhang et al.* desarrollaron un modelo popPK para mejorar la dosificación en este subgrupo de pacientes. La mayoría de los pacientes de este estudio fueron diagnosticados con insuficiencia hepática o cirrosis, clase C de Child-Pugh (66,7%). El ClCr y la actividad de protrombina (PA) fueron covariables significativas en CL. En pacientes con PA <20%, la probabilidad estimada de niveles mínimos supraterapéuticos fue del 64.4%. Los autores sugirieron que 300 mg administrados cada 12 h alcanzarían el objetivo de PK/PD de $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI > 80 en el 91.9 % de los pacientes, incluso para valores de CIM altos de 4 mg/L (197).

Aunque el metabolismo de linezolid se produce a través de oxidación mediada por vías no enzimáticas, el hígado parece desempeñar un papel clave en el aclaramiento de linezolid. Los estudios observacionales encontraron concentraciones más altas de linezolid y mayores tasas de toxicidad hematológica en pacientes con insuficiencia hepática. Al desarrollar modelos popPK en esta población, una de las principales limitaciones es encontrar marcadores fiables de la función hepática. Los modelos publicados consideraron la presencia de cirrosis, la actividad de protrombina y el novedoso enfoque LiMax como covariables. En esta población se observaron valores reducidos de aclaramiento de linezolid y altas tasas de sobreexposición. Se propusieron reducciones de dosis para alcanzar el objetivo de PK/PD incluso para valores de CMI altos.

Pacientes con edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en el desarrollo del fármaco concluyeron que la edad no alteraba los parámetros farmacocinéticos y que no serían necesarios ajustes de dosis en este grupo de pacientes (227). Sin embargo, algunos estudios observacionales reportaron un efecto significativo de la edad sobre los parámetros farmacocinéticos de linezolid. En un estudio observacional retrospectivo realizado por *Cattaneo et al.* se observó una correlación entre la edad, la creatinina sérica y los valores de C_{min} de linezolid. Los pacientes de edad avanzada, particularmente los mayores de 80 años, tenían un mayor riesgo de sobreexposición (116). Posteriormente, los autores informaron que concentraciones mínimas crecientes se correlacionaban con la edad, con un aumento del 30% por cada década de vida a partir de los 50 años. Este estudio tuvo una limitación importante que podría llevar a una sobreestimación del efecto de la edad sobre los niveles de linezolid, que fue la ausencia de información sobre el aclaramiento renal (228).

Abe et al. realizaron un análisis popPK para determinar la influencia de la edad y el peso corporal. La eliminación disminuyó a medida que aumentó la edad desde aproximadamente los 60 años. Se observó una diferencia de exposición de 3.5 veces entre un paciente de ≥ 80 años con un peso corporal ≤ 50 kg y otro de < 60 años y ≥ 50 kg (191). *Xie et al.* también observaron una correlación inversa entre la edad y el aclaramiento de linezolid (187) y *Tinelli et al.* llevaron a cabo un estudio específico sobre esta población. En la primera medición de C_{min} todos los sujetos tenían niveles mínimos supraterapéuticos. Después de reducir la dosis a 300 mg cada 12 horas, el 85% de los valores de C_{min} determinados posteriormente estuvieron dentro del rango terapéutico (229). Recientemente, *Cheng et al.* también encontraron concentraciones más altas en pacientes de edad avanzada, lo que además se correlacionó con la toxicidad hematológica (230).

A pesar de que no existen recomendaciones de dosificación específicas para la población de edad avanzada, la edad parece ser un factor importante que afecta a la exposición a linezolid. Esto podría estar relacionado con algunos factores relacionados

con la edad que afectan la exposición al linezolid. Los cambios en la composición corporal de los pacientes de edad avanzada pueden disminuir el Vd. Además, la función renal y hepática empeora, disminuyendo el aclaramiento. Es importante mencionar que la edad fue probada como una covariable potencial en la mayoría de los modelos, sin embargo, solo fue significativa en los previamente citados. Esto podría explicarse por el hecho de que otras covariables, como el peso corporal o la función renal, podrían explicar la disminución de los valores de aclaramiento mejor que la edad del paciente.

En resumen, el aumento de la edad, particularmente por encima de los 60 años, se correlacionó con mayores concentraciones y toxicidad de linezolid. Podrían ser necesarias reducciones de dosis, especialmente en pacientes con menor peso corporal y con otras comorbilidades asociadas.

Pacientes con sobrepeso y obesidad

La relación entre el aclaramiento de linezolid y el peso corporal se ha documentado en varios estudios, algunos de ellos centrados en pacientes con sobrepeso y obesidad. *Cojutti et al.* desarrollaron un modelo popPK en el que se observaron mayores valores de CL y un $AUC_{0\text{-}24h}$ más bajo en pacientes con obesidad de grado III frente a pacientes con sobrepeso (no incluido en los resultados). La TFGe fue la única covariable significativa en CL, mientras que el peso corporal fue covariable en el Vd, tanto central como periférico. Los autores propusieron una posología de 450 mg cada 8 horas cuando la TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m^2. Sin embargo, cuando la CMI es ≥ 2 mg/L, la mayoría de los regímenes probados dieron lugar a valores de PTA bajos, exceptuando la posología de 600 mg cada 8 horas, la cual suponía un riesgo alto e inaceptable de sobreexposición (>65%) (231).

En el modelo popPK de *Xie et al.*, las simulaciones concluyeron que administrar dosis estándar a pacientes obesos conduciría a valores bajos de PTA, especialmente en pacientes < 60 años, lo que estaba en línea con los hallazgos de *Cojutti et al.* (187). Además, *Ehmann et al.* realizaron un estudio comparando el PTA de pacientes obesos y no obesos candidatos para una intervención quirúrgica. En los pacientes obesos se observó una menor exposición a linezolid. Curiosamente, el descriptor del tamaño corporal que mejor se relacionó con la distribución fue el peso corporal magro, y se encontró que la presión arterial media (PAM) estaba correlacionada con el aclaramiento de linezolid. Los autores propusieron un aumento de la dosis, intervalos de dosificación más cortos y/o prolongar las administraciones hasta 4 horas para maximizar el PTA, especialmente cuando la CMI = 2 mg/L. Ninguno de los regímenes probados logró un PTA adecuado cuando la CMI = 4 mg/L (206). A diferencia de *Ehmann et al.*, en el modelo de *Blackman et al.* el peso total fue el descriptor que más influyó en los parámetros PK, especialmente el Vd. Sin embargo, los resultados de las simulaciones arrojaron conclusiones similares, ya que se estimó un PTA bajo para una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CMI ≥ 2 mg/l. De hecho, 600 mg cada 8 h podrían alcanzar el PTA óptimo para una CIM = 2 mg/L, pero no en el caso de 4 mg/L (207).

En resumen, los pacientes con sobrepeso y obesidad experimentaron una menor exposición al linezolid y parecían tener un mayor riesgo de fracaso del tratamiento. Tanto el aclaramiento como el volumen de distribución de linezolid podrían aumentar en pacientes con sobrepeso y obesidad. Vd se escaló alométricamente a WT en todos los modelos; sin embargo, se utilizaron tanto el peso corporal ideal (IBW) como el peso corporal total (TBW) como descriptores del tamaño corporal. Es posible que se requieran dosis más altas en esta población, y el riesgo de fracaso terapéutico es mayor a medida que disminuye la edad y cuando los valores de CMI son ≥ 2 mg/L. Las dosis necesarias para alcanzar los objetivos de PK/PD podrían generar un alto riesgo de sobreexposición para los valores de CMI más altos.

Fibrosis quística

Keel et al. estudiaron la farmacocinética de linezolid en 8 pacientes diagnosticados con fibrosis quística basándose en un modelo popPK publicado previamente que incluía un compartimento de inhibición teórico para explicar la eliminación no lineal de linezolid a lo largo del tiempo (190). Sólo el peso total magro fue una covariable significativa para la CL en este estudio. Se calculó el CL tras la primera dosis y tras un período de tratamiento de 9 días, con una reducción media del 38.9%, de 9.7 a 6.1 L/h. Los valores medios de los parámetros fueron similares a los registrados en sujetos sanos, excepto la biodisponibilidad (85% vs 100%), posiblemente debido a la malabsorción característica de este grupo de pacientes (195).

Pacientes críticos

Se sabe que los pacientes críticos sufren de alteraciones farmacocinéticas y fisiológicas clínicamente relevantes que pueden alterar las concentraciones del fármaco, comprometiendo el éxito terapéutico. Además, la alta prevalencia de infecciones graves con altas tasas de mortalidad sigue representando un desafío, y el linezolid desempeña un papel crucial, dado que hasta el 50% de las infecciones del torrente sanguíneo en las unidades de cuidados críticos son causadas por bacterias grampositivas (232,233). Por tanto, optimizar la exposición a linezolid es un elemento clave en este grupo de pacientes.

Algunos estudios observaron una gran variabilidad interindividual (IIV) en la exposición a linezolid en pacientes críticos. *Dong et al.* señalaron que en este grupo se observaron propiedades PK/PD de linezolid muy variables (234). En la misma línea, *Zoller et al.* reportaron diferencias de hasta 100 veces en los valores de C_{min} (de <0.13 a 14.49 mg/L) y $AUC_{0\text{-}24h}$ (50.1 a 453.9 mg·h/L). También se observó una alta variabilidad intraindividual, ya que solo el 17% de los pacientes alcanzaron concentraciones mínimas dentro del rango deseado durante todo el período del estudio. Es importante

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

destacar que una gran proporción de los pacientes tenían valores de C_{min} y AUC_{0-24h} de linezolid por debajo del rango terapéutico objetivo (235). Por el contrario, la mayoría de los pacientes con concentraciones fuera de rango lo fueron por situarse por encima del límite superior en el trabajo de *Pea et al.*, en el cual describen su experiencia tras 10 años de monitorización farmacocinética de linezolid (117). Esto podría explicarse por las diferencias en el objetivo de C_{min}, 2-7 mg/L en comparación con 2-10 mg/L en el estudio de *Zoller et al*. También se observó una disminución de la unión a proteínas en pacientes con hipoalbuminemia (236,237) y no linealidad del CL a lo largo del tiempo (238).

Topper et al. desarrollaron un modelo popPK en pacientes quirúrgicos críticos. A pesar de que no se realizaron simulaciones posológicas, se observó una alta IIV (108.2% en el CL y 53.7% en el Vd) y la mayoría de los pacientes sufrieron infra- o sobreexposición a linezolid. Los autores propusieron el posible papel de las interacciones farmacológicas (DDI) para explicar parcialmente la alta variabilidad, especialmente debido al tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y levotiroxina (77).

Recientemente, *Soraluce et al.* desarrollaron un modelo popPK en pacientes críticos, incluidos aquellos sometidos a terapias de reemplazo renal continuo (TRRC). El aclaramiento de creatinina fue la única covariable significativa en el CL. El aclaramiento extracorpóreo se calculó multiplicando el flujo del efluente (Qef) por el coeficiente de tamizado (Sc). El Sc medio fue de 0.8 y no varió según la técnica o membrana empleada. El objetivo de PK/PD no se alcanzó en muchos pacientes, especialmente cuando se trataron infecciones con CMI de 2 y 4 mg/L. Los autores propusieron una infusión continua de 50 mg/h, dado que el 85% de los pacientes alcanzaría el objetivo de C_{ss}>CMI para valores de 2 mg/L. Sin embargo, para valores de CIM de 4 mg/L, sólo el 50% de los pacientes alcanzarían el objetivo incluso con la administración en perfusión continua (198). *Taubert et al.* encontraron covariables significativas interesantes en el CL de linezolid que pueden reflejar la enfermedad y el estado fisiopatológico de los pacientes críticos: el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), los valores de fibrinógeno y los valores de lactato. Por un lado, el lactato puede reflejar inversamente la perfusión de los diferentes órganos y la estabilidad hemodinámica y, por otro lado, el fibrinógeno puede reflejar indirectamente la función hepática. No obstante, la covariable más relevante fue el SDRA, cuya presencia aumentaría el CL de linezolid en un 82%. Los autores propusieron que la gran cantidad de especies reactivas de oxígeno presentes en los pulmones de los pacientes con SDRA podrían ser el mecanismo subyacente (205). *Wang et al.* desarrollaron un modelo popPK para realizar ajustes de dosis de acuerdo con los valores ClCr. Los valores medios de CL y Vd fueron muy similares a los reportados por *Soraluce et al*. En base a las simulaciones realizadas, propusieron una posología de 600 mg cada 12 horas para ClCr ~40 ml/min, 600-900 mg cada 12 horas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

para ClCr ~80 ml/min y una perfusión continua de 2400 mg/día en pacientes con aclaramiento renal aumentado.

En resumen, los pacientes críticos parecen tener un alto riesgo tanto de infra- como de sobreexposición debido a los cambios fisiopatológicos experimentados por esta población, en la que el logro del objetivo PK/PD es particularmente relevante dada la alta prevalencia de infecciones graves con alta tasas de mortalidad. Se ha encontrado que las covariables relacionadas con el estado fisiopatológico de estos pacientes se correlacionan con el aclaramiento de linezolid, como el diagnóstico de SDRA o los niveles de lactato y fibrinógeno; sin embargo, es necesario investigar más en la significación de estos aspectos. Es posible que se requieran dosis de linezolid más altas que la estándar en pacientes con aclaramiento renal aumentado, sometidos a terapias de reemplazo renal continua o cuando se tratan infecciones con valores de CMI altos. También se ha propuesto la perfusión continua como estrategia para maximizar la PTA cuando la CMI ≥ 2 mg/L.

Pacientes con tuberculosis

Además de las infecciones por grampositivos, el linezolid también se usa ampliamente para tratar las infecciones causadas por micobacterias, como la tuberculosis, especialmente para el tratamiento en infecciones por cepas resistentes. Se utilizan dosis menores, pero por períodos de tiempo más largos.

Se realizaron tres modelos popPK en pacientes con tuberculosis (188,200,203), que diferían principalmente en términos de los objetivos PK/PD y los resultados de PTA de las simulaciones debido a diferencias en los valores de CMI.

Se observó una gran variabilidad en los valores de CL de linezolid. En el modelo de *Abdelwahab et al.* (188) desarrollado en pacientes sudafricanos, el CL fue de 3.57 L/h, que fue considerablemente menor que los 6.06 L/h reportados por *Alghamdi et al.* (200) y los 7.69 L/h reportados por *Tietjen et al.* (203). Dado que el resto de las características iniciales eran similares, la etnia podría tener una influencia significativa, ya que la mayoría de los pacientes en el modelo de *Abdelwahab et al.* eran negros o mestizos.

En consecuencia, *Abdelwahab et al.* sugirieron que un régimen de 600 mg diarios sería suficiente para alcanzar el objetivo de PK/PD en la población sudafricana, mientras que *Tietjen et al.* propusieron un régimen de 600 mg dos veces al día. En la misma línea, *Alghamdi et al.* predijo que dosis diarias de 900-1200 mg garantizarían la eficacia, pero potencialmente con más riesgo de toxicidad.

Pacientes pediátricos

Un estudio de fase I de dosis única que incluyó a 58 niños de edades comprendidas entre 3 meses y 16 años encontró diferencias significativas en la exposición a linezolid. Los valores medios de CL y Vd fueron mayores que los observados en adultos. Como resultado, la exposición a linezolid medida por el AUC normalizado por la dosis fue

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

del 35% del valor medio en adultos (3.72 mg·h/L frente a 10.51 mg·h/L por mg/kg de linezolid). Se observó una correlación no lineal entre el aclaramiento y la edad, y los niños <40 meses tuvieron los valores más altos de aclaramiento. En base de estos datos, los autores sugirieron 10 mg/kg cada 8 a 12 horas en esta población (239).

Posteriormente se realizaron otros ensayos en diferentes subpoblaciones pediátricas. Un estudio en recién nacidos y lactantes, de edad posnatal (PNA) ≤ 3 meses, encontró que la farmacocinética de linezolid varía sustancialmente en la primera semana de vida dependiendo de la PNA. Los bebés prematuros de menos de 7 días tuvieron valores de eliminación similares a los de los adultos, mientras que los bebés de más de 7 días tuvieron valores que fueron aproximadamente tres veces mayores (240). Los datos combinados de otros tres ensayos que incluyeron niños también encontraron una eliminación de linezolid dependiente de la edad. Mientras que los adolescentes tenían valores similares a los de los adultos, los niños pequeños tenían aclaramientos más altos, hasta 3 veces, y consecuentemente, un $AUC_{0\text{-}24h}$ menor y vidas medias más cortas. Finalmente, un análisis farmacocinético poblacional de datos de un ensayo de Fase III informó que dosis de 10 mg/kg cada 8 horas en niños menores de 12 años dieron como resultado una exposición a linezolid similar a la exposición en adultos que recibieron 600 mg cada 12 horas (241).

Un modelo popPK de *Li et al.* realizado en pacientes pediátricos de 0 a 12 años, identificó el peso corporal y la TFG como covariables significativas en el aclaramiento de linezolid. También observaron riesgo de infradosificación en niños tratados con 10 mg/kg cada 8 horas para una CMI ≥ 2 mg/L. Los autores sugirieron aumentar las dosis hasta 15 a 20 mg/kg cada 8 horas en esta población (208).

Una evaluación farmacocinético-farmacodinámica realizada por *Cojutti et al.* (no incluido en los resultados) reveló valores subóptimos de C_{min} y $AUC_{0\text{-}24h}$ con la dosis recomendada de 10 mg/kg cada 8 horas en casi la mitad de los pacientes. Además, valores de PTA ≥90% para un ratio $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI>100 solo se alcanzaría para CMI ≤ 1 mg/L. Serían necesarias dosis de hasta 15 mg/kg cada 8 horas para una CIM = 2 mg/L, mientras que ninguno de los regímenes de dosificación probados aseguró un PTA aceptable para una CIM = 4 mg/L. En cuanto a las covariables significativas, ninguna de las características demográficas ni la función renal se correlacionaron con los valores de C_{min}, mientras que la medicación concomitante (fenobarbital, dexametasona, IBP y amiodarona) representaron dos tercios de la variabilidad (90).

García-Prats et al. desarrollaron un modelo popPK para determinar la dosis óptima para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en niños. El peso total se correlacionó significativamente con el aclaramiento de linezolid. Propusieron una dosis de linezolid una vez al día en función de diferentes rangos de peso, que oscilaban entre 80 mg para niños que pesaban entre 5 y 7 kg hasta 600 mg para los que pesaban más de 44 kg. El objetivo de exposición fue un $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = 110 mg·h/L basándose en datos de adultos (242).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

También se desarrolló un modelo popPK en recién nacidos prematuros. *Thibault et al.* encontraron que la PNA y el peso total se correlacionaban significativamente con el aclaramiento de linezolid. Serían necesarias dosis de hasta 12 mg/kg cada 8 horas para lograr un PTA ≥ 90% para una CIM = 2 mg/L. Ninguno de los regímenes probados alcanzó suficiente PTA para una CIM = 4 mg/L (243).

Finalmente, *Yang et al.* realizaron un modelo en pacientes críticos pediátricos en el que el peso y los valores de AST fueron covariables significativas de CL. Se estimó que dosis más altas de hasta 15 mg/kg cada 6 h eran necesarias para tratar patógenos con CMI = 2 mg/L (211).

En resumen, el aclaramiento de linezolid parece variar sustancialmente en la población pediátrica. En los bebés prematuros, se encontró que la PNA era la principal covariable que influye en la CL, cuyos valores oscilaban entre los registrados en adultos cuando tenían <7 días de edad hasta 3 veces superior a estos mismos valores en los bebés prematuros de >7 días de edad, posiblemente debido a la maduración de los órganos metabolizadores, principalmente el hígado. Este aclaramiento mayor se mantiene en los niños más pequeños, pero luego parece disminuir hasta la edad adolescente, donde se alcanzan valores similares a los de los adultos. Se sugirieron dosis superiores a la estándar en niños más pequeños y cuando se trataban patógenos con valores de CMI elevados.

Por tanto, nos encontramos en un escenario donde se han publicado 32 modelos de linezolid con las características descritas previamente. Para realizar la **selección del modelo farmacocinético para su validación e implementación clínica**, se fue siguiendo **algoritmo de decisión secuencial**:

1. Selección de los potenciales modelos en función de las características de la población. Dado que el objetivo es la implementación clínica del MIPD de linezolid en pacientes críticos sépticos, se seleccionaron aquellos que fueron desarrollados en esta población, quedándonos con los siguientes 11 modelos:

Tabla 11. Modelos de linezolid desarrollados en pacientes críticos

Estudio	Sexo (h/m)	Tipo de sujeto	País/etnia	Edad	Peso	Características	Tipo de infección	Vía de admón
Xie et al. (187)	15 (9/6)	Pacientes	China	64.5 [56.2-71]	123.37 ± 16.77	Pacientes adultos críticos obesos diagnosticados de neumonía por MRSA	Infección probable o confirmada por MRSA	IV
Soraluce et al. (198)	No TRRC: 17 (13/4) TRRC: 23 (16/7)	Pacientes	España	No TRRC: 72 (22-85) TRRC: 68 (37-79)	No TRRC: 71 [60 - 95] TRRC: 74 [55 - 110]	Pacientes adultos críticos sometidos o no a TRRC	Infección probable por gram positivos	IV
Wang et al. (199)	117 (34/83)	Pacientes	China	62 [19-90]	63 [43.8-115.0]	Pacientes adultos críticos	Infección probable o confirmada por gram positivos	IV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Töpper et al. (77)	20 (10/10)	Pacientes	Alemania	74 [25-86]	70 [43-131]	Pacientes críticos quirúrgicos o médicos	Neumonía nosocomial (38.9%) Infección intraabdominal (38.9%) Neumonía comunitaria (11.1%) ITU (11.1%)	IV
Swoboda et al. (193)	Septic: 5 (4/1)	Pacientes	Alemania	68.6 ±4.2	88.8 ±9.1	Pacientes críticos quirúrgicos sometidos o no a diálisis extendida	Infección post-quirúrgica por MRSA o VRE	IV
	Septic + ED: 10 (6/4)			57.2 ±11.9	97.4 ±19.4			
Fiaccadori et al. (192)	15 (7/8)	Pacientes	Italia	72.3 ±10.6	69.5 ±13.4	Pacientes críticos con insuficiencia renal o crónica sometidos a RRT	NA	IV
Wicha et al. (196)	LiMax <100: 11 (5/6)	Pacientes	Alemania	72.5 ±17	NA	Pacientes críticos quirúrgicos con o sin insuficiencia hepática	NA	IV
	LiMax = 100-199: 14 (7/7)			66.5 ±10.7				
	LiMax = 200-299: 9 (6/3)			61.3 ±15.7				
	LiMax > 300: 17 (13/4)			57.6 ±8.9				
Whitehouse et al. (189)	26 (17/9)	Pacientes	Reino Unido	59.5 [17-86]	NA	Pacientes adultos críticos	Infección probable o confirmada por gram positivos	IV
Ide et al. (201)	Función renal preservada: 8 (NA)	Pacientes	Japón	65.1 ± 14.5	57.8 ± 7.54	Pacientes adultos sépticos, con función renal preservada, insuficiencia renal, o sometidos a TRRC	Infección respiratoria (62.5%) Bacteriemia (12.5%) Mediastinitis (12.5%) Otros: (12.5%)	IV
	Insuficiencia renal: 9 (NA)			74.3 ± 11.3	53.4 ± 10.2		Infección respiratoria (44.4%) Bacteriemia (11.1%) Mediastinitis (11.1%) Otros: (33.3%)	
	TRRC: 10 (NA)			60.2 ± 16.1	58.7 ± 15.7		Infección respiratoria (50%) Bacteriemia (20%) Artritis séptica (20%) Otros (10%)	
Taubert et al. (205)	52 (33/19)	Pacientes	Alemania	58 [28-84]	76 [44-120]	Pacientes adultos críticos	Neumonía (67%) Peritonitis (17%) Otras (16%)	IV/VO
Blackman et al. (207)	11 (6/5)	Pacientes	EEUU	59.6 ± 13	141.3 [99.9-188.8]	Pacientes adultos críticos obesos	IPPB graves: Fascitis necrotizante (81.8%)	IV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.Eliminación de los modelos que no incluyan datos de TRRC. Dado que las TRRC tienen un impacto significativo en la exposición a linezolid y su uso en pacientes sépticos críticos es muy habitual, se seleccionaron los 3 modelos que incluyesen datos de TRRC.

Tabla 12. Modelos de linezolid desarrollados en pacientes críticos con datos de TRRC

Estudio	Sexo (h/m)	Tipo de sujeto	País/etnia	Edad	Peso	Características	Tipo de infección	Vía de admón
Soraluce et al. (198)	No TRRC: 17 (13/4) TRRC: 23 (16/7)	Pacientes	España	No TRRC: 72 (22-85) TRRC: 68 (37-79)	No TRRC: 71 [60 - 95] TRRC: 74 [55 - 110]	Pacientes adultos críticos sometidos o no a TRRC	Infección probable por gram positivos	IV
Fiaccadori et al. (192)	15 (7/8)	Pacientes	Italia	72.3 ±10.6	69.5 ±13.4	Pacientes críticos con insuficiencia renal o crónica sometidos a RRT	NA	IV
Ide et al. (201)	Función renal preservada: 8 (NA)	Pacientes	Japón	65.1 ± 14.5	57.8 ± 7.54	Pacientes adultos sépticos, con función renal preservada, insuficiencia renal, o sometidos a TRRC	Infección respiratoria (62.5%) Bacteriemia (12.5%) Mediastinitis (12.5%) Otros: (12.5%)	IV
	Insuficiencia renal: 9 (NA)			74.3 ± 11.3	53.4 ± 10.2		Infección respiratoria (44.4%) Bacteriemia (11.1%) Mediastinitis (11.1%) Otros: (33.3%)	
	TRRC: 10 (NA)			60.2 ± 16.1	58.7 ± 15.7		Infección respiratoria (50%) Bacteriemia (20%) Artritis séptica (20%) Otros (10%)	

3.Selección final del modelo para su validación en una cohorte propia. Finalmente, entre los 3 modelos que cumplieron los requisitos, se descartó en primer lugar el modelo de *Ide et al.* por haberse desarrollado en población asiática debido a las potenciales diferencias antropométricas, fisiopatológicas y metabólicas. El modelo de *Fiaccadori et al.* fue descartado porque no incluía datos de hemodiafiltración, posiblemente debido a que en el año de la publicación del artículo (2004) todavía no era una práctica tan extendida como lo es hoy en día. Por ello, el **modelo de *Soraluce et al.* fue el seleccionado para su validación en una cohorte propia**, ya que fue desarrollado en una población muy similar a la nuestra (UCIs de hospitales públicos españoles) e incluía datos de TRRC con las mismas técnicas y aparatos que los utilizados en nuestro centro.

2.2 VALIDACIÓN EXTERNA EN UNA COHORTE PROPIA DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE LINEZOLID EN PACIENTES SÉPTICOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes, 4 de ellos sometidos a terapias de reemplazo continuo con un total de 140 observaciones. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Resumen de características de los pacientes incluidos en la validación externa del modelo seleccionado.

Parámetro	Valor *media ± desviación estándar [rango]*
Datos demográficos	
Sexo (Masculino/Femenino)	6/7
Edad (años)	58.5 ± 16.19 [21 - 78]
Peso (kg)	80.5 ± 18.3 [45 - 120]
Altura (cm)	1.64 ± 0.09 [1.50 - 1.80]
IMC (kg/m^2)	30.45 ± 6.52 [15.6 - 37.0]
Datos bioquímicos	
Creatinina (mg/dL)	0.64 ± 0.65 [0.25 - 2.12]
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	134.8 ± 65.1 [35.7 - 236.11]
Glucosa (mg/dL)	139 ± 55.1 [97 – 298]
Hemoglobina (g/dL)	8.9 ± 1.3 [8.5 – 12.4]
Hematocrito (%)	27.1 ± 3.9 [25.3 – 36.7]
Albúmina (g/dL)	2.8 ± 0.6 [1.8 – 3.9]
Proteínas totales (g/dL)	5.8 ± 0.8 [4.7 – 7.4]
Bilirrubina total (mg/dL)	0.7 ± 0.4 [0.2 – 1.5]
Datos de terapia de reemplazo renal continuo	
Técnica **CVVHDF**	4/4
Flujo del efluente (L/h)	1.1 ± 0.2 [0.8 – 1.5]

Las curvas individuales de concentración-tiempo de los pacientes incluidos no sometidos a TRRC se muestran en la siguiente gráfica:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

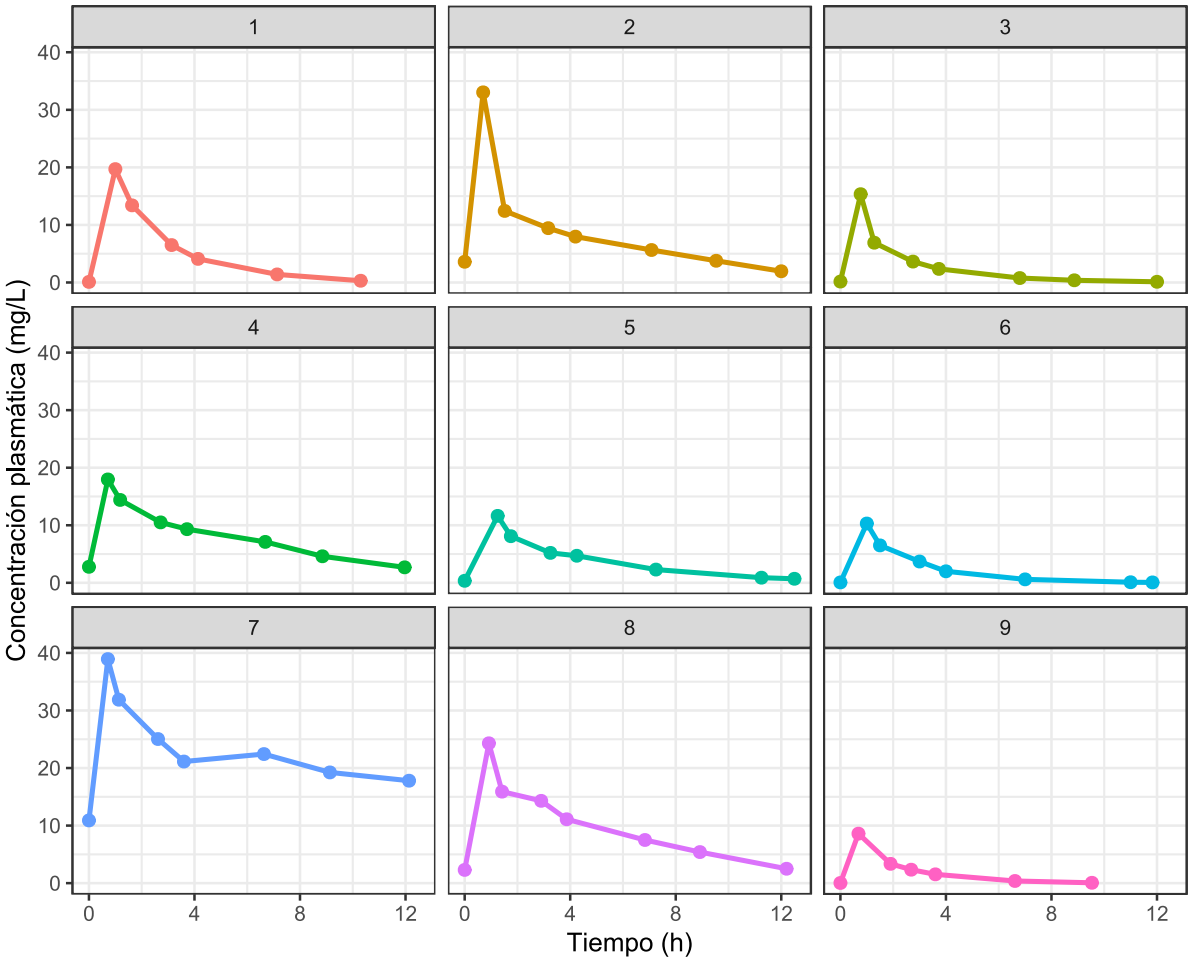


Figura 15. Gráfica con las curvas individuales de concentración-tiempo de los pacientes no sometidos a TRRC en la validación externa del modelo

Los valores de C_{min}, expresados como media (rango), fueron de 2.3 (0.03 – 17.9 mg/L), por lo que solo 3 de los 9 pacientes tuvieron valores dentro del rango terapéutico objetivo (2-7 mg/L). Con respecto al $AUC_{0\text{-}24h}$ se obtuvieron valores de 160.6 (34.96-530.62) mg·h/L.

Tabla 14. Características del modelo farmacocinético poblacional seleccionado de *Soraluce et al.*

Estudio	Sexo (h/m)	Tipo de sujeto	País/etnia	Edad	Peso	Características	Tipo de infección	Vía de admón
Soraluce et al. (198)	No TRRC: 17 (13/4) TRRC: 23 (16/7)	Pacientes	España	No TRRC: 72 (22-85) TRRC: 68 (37-79)	No TRRC: 71 [60 - 95] TRRC: 74 [55 - 110]	Pacientes adultos críticos sometidos o no a TRRC	Infección probable por gram positivos	IV

El modelo seleccionado (Tabla 14) se trata de un modelo bicompartimental que incluye 3 tipos de eliminación: renal, no renal y extracorpórea; presenta variabilidad interindividual (IIV) en el CL y el Vc modelada de forma exponencial, y error residual

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

combinado, proporcional y aditivo. Las ecuaciones del modelo se resumen a continuación:

$$CL_{no-renal} = 2.62\ L/h$$

$$CL_{renal} = 4.35 * \left(\frac{ClCr}{44}\right)\ L/h$$

$$CL_{CRRT} = Sc * Q_{ef}\ L/h$$

$$CL = (CL_{no-renal} + CL_{renal} + CL_{CRRT}) * e^{\eta CL} L/h$$

$$V_c = 16.2 * e^{\eta Vc} L$$

$$V_p = 29.0\ L$$

$$Q = 71.7\ L/h$$

Los valores de IIV (expresados como CV%) para el CL y el Vc son 98.7 y 66.6% respectivamente. Los valores del error residual aditivo y combinado son 0.26 mg/L y 16%, respectivamente.

El siguiente paso realizado fue estudiar la correlación entre la C_{min} y el $AUC_{0\text{-}12h}$ mediante regresión lineal para comprobar si, en nuestra cohorte de pacientes, existe una clara correlación entre ambos parámetros como para poder utilizarlo como marcador subrogado.

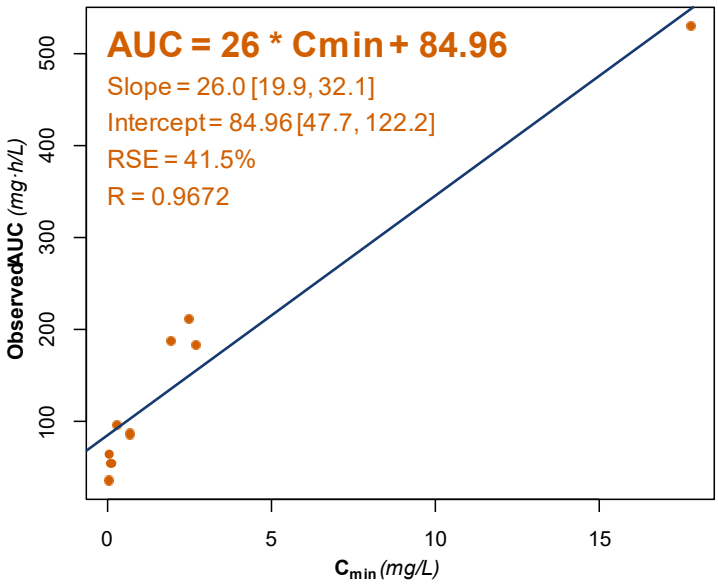


Figura 16. Gráfica con los resultados de la regresión lineal entre los valores de C_{min} y el $AUC_{0\text{-}12h}$

Aunque el coeficiente de correlación de Spearman parece mostrar buena correlación entre las C_{min} y el $AUC_{0\text{-}12h}$ (R=0.9672) existen varios aspectos limitantes. Por un lado, el *intercept* de la recta de regresión corta al eje de ordenadas en 84.96 mg·h/L,

sumado a que el error estándar relativo (RSE) es alto, nos indica que el uso únicamente del valor de C_{min} como marcador subrogado de la exposición total a linezolid medida como $AUC_{0\text{-}12h}$ nos pueden conducir a infra- o sobrestimación de la misma. Especialmente a concentraciones bajas, se observa una clara tendencia a sobreestimar los valores de $AUC_{0\text{-}12h}$.

Posteriormente, se comparó el $AUC_{0\text{-}12h}$ estimada por el modelo farmacocinético cuando se le daba información de una observación, en este caso el C_{min}, frente a la determinada por análisis no compartimental (NCA).

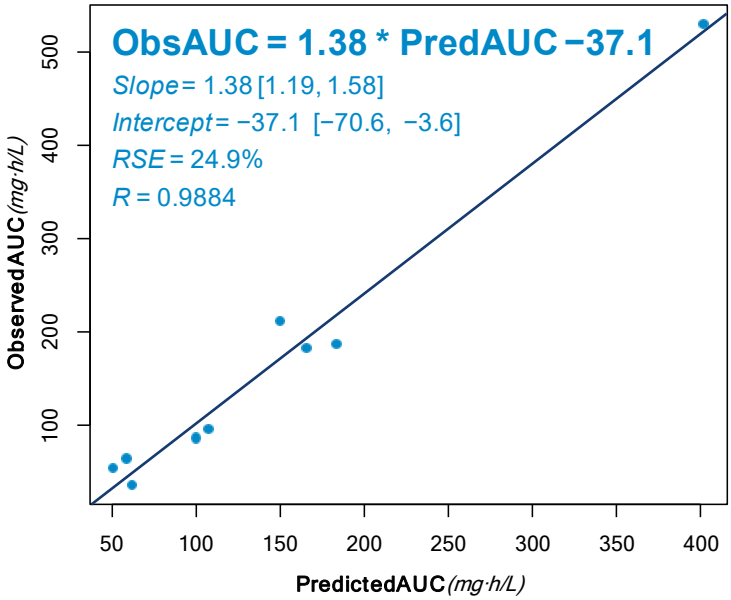


Figura 17. Gráfica con los resultados de la regresión lineal entre los valores de AUC0-12h predichos por el modelo utilizando el C_{min} y el $AUC_{0\text{-}12h}$ obtenido por NCA

En este caso observamos como la correlación entre los valores predichos y observados mejora, con una R=0.9884. Además, el valor de RSE es menor, 24.9%, y se observa una distribución de los puntos alrededor de la recta de regresión, lo que indica que no hay desviaciones sistemáticas en la predicción en todo el rango de exposición observado.

Finalmente, se comparó el $AUC_{0\text{-}12h}$ estimada por el modelo cuando se le daba información del C_{min} y 30 min post-perfusión, frente a la determinada por NCA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

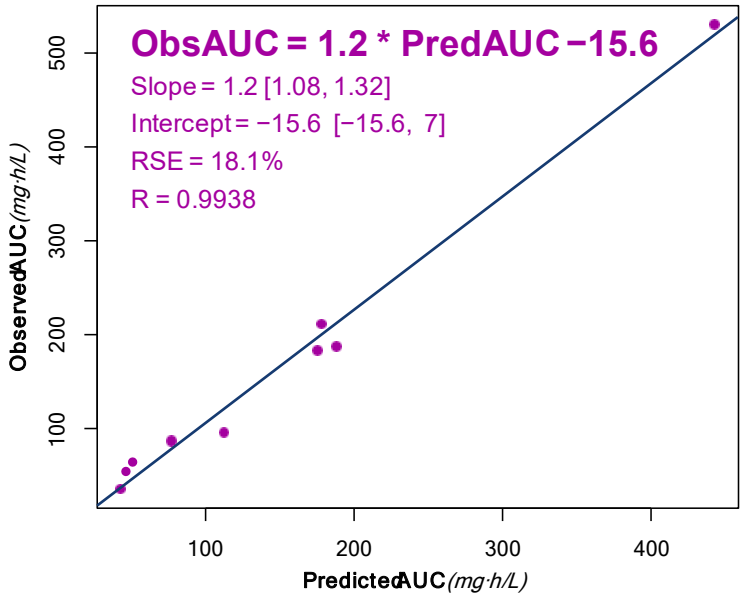


Figura 18. Gráfica con los resultados de la regresión lineal entre los valores de $AUC_{0\text{-}12h}$ predichos por el modelo utilizando C_{min} + 30 min post-perfusión y el $AUC_{0\text{-}12h}$ obtenido por NCA

En este último caso se observa una muy buena correlación entre el $AUC_{0\text{-}12h}$ predicho y el determinado por NCA. El coeficiente de correlación es 0.9938 y el valor de intercept es muy cercano a 0, -15.6.

Además, esta estrategia proporcionó el error estándar (SE) de las estimaciones de CL y V_c más bajo, lo que disminuye la incertidumbre de las predicciones realizadas.

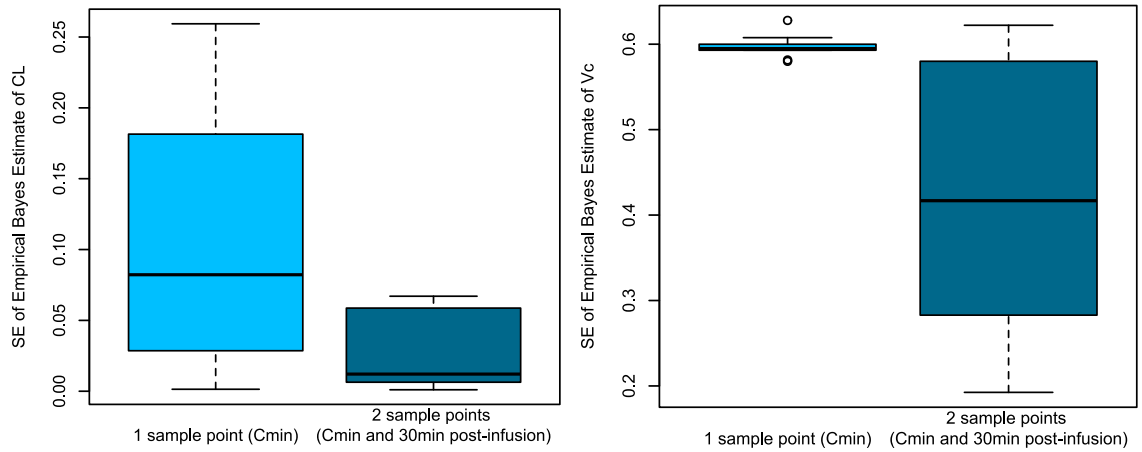


Figura 19. Error estándar (SE) de la estimación del CL (izquierda) y Vc (derecha) cuando se le proporciona la C_{min} al modelo (azul claro) o cuando se le proporciona C_{min} y 30 min post-perfusión (azul oscuro)

Sumado a esto, el valor de RSE también es bajo, lo que nos permite concluir que **el modelo seleccionado cuando se le proporcionan 2 observaciones (C_{min} y 30min post-perfusion) y las características del paciente (ClCr y TRRC en este caso) es capaz de estimar la exposición como $AUC_{0\text{-}12h}$ con alta exactitud y precisión.**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cálculo y validación del Sieving Coefficient (Sc)

Simultáneamente, en los pacientes sometidos a TRRC se estudió el s*ieving coefficient* (Sc), el parámetro que nos indica qué ratio de fármaco es eliminado a su paso por el hemofiltro. Se trata de un parámetro imprescindible para determinar de forma precisa el aclaramiento extracorpóreo mediante técnicas de TRRC, como hemos visto en la descripción del modelo estructural. Para su cálculo, se extrajeron muestras simultáneas en sangre y en el efluente del hemofiltro y posteriormente se calculó el Sc mediante la siguiente fórmula:

$$S_c = \frac{AUC_{0-12h_{EFLUENTE}}}{AUC_{0-12h_{PLASMA}}}$$

A continuación, se muestran los perfiles individuales de concentración-tiempo en plasma y en el efluente del hemofiltro (Figura 20) así como los parámetros para el cálculo del S_c (.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

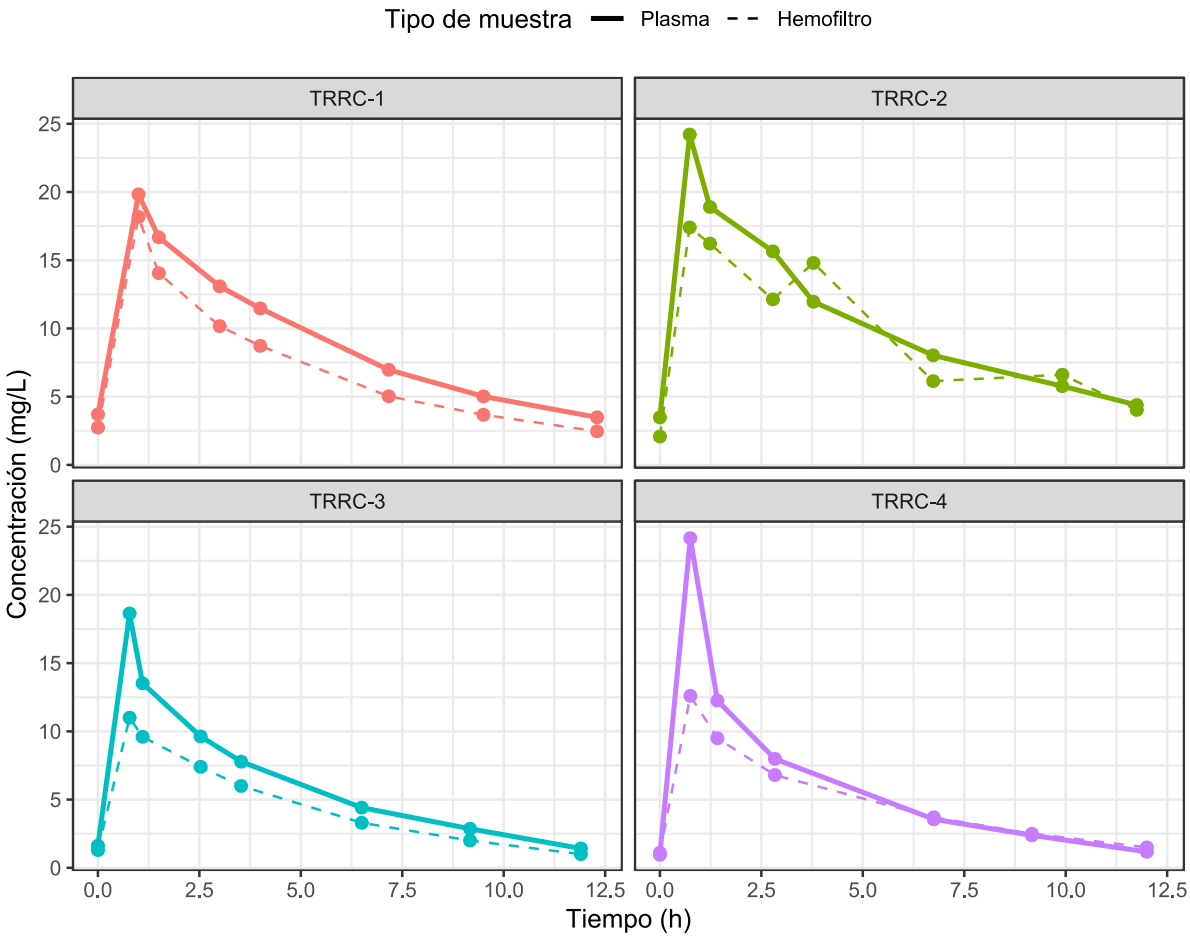


Figura 20. Gráficos individuales de los perfiles concentración-tiempo obtenidos en plasma y en el efluente del hemofiltro.

Tabla 15. Cálculo del Sieving Coefficient (Sc) en los pacientes sometidos a TRRC

Sujeto	Plasma $AUC_{0\text{-}12h}$ (mg·h/L)	Efluente del hemofiltro $AUC_{0\text{-}12h}$ (mg·h/L)	Sieving coefficient (Sc)
1	110.6	86.7	0.78
2	122.3	111.9	0.92
3	72.0	51.9	0.72
4	70.7	57.8	0.82

El resultado obtenido, expresado como mediana ± SD, fue de 0.8002 ± 0.08 concordante con el valor especificado en el modelo, 0.8.

Integración del modelo en el software PKPDrugs

Finalmente, tras la validación externa del modelo, se implementó el modelo en el software PKPDrugs, desarrollado por nuestro grupo de investigación para la aplicación clínica del MIPD, cuyo esquema general de funcionamiento se resume en la Figura 21:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

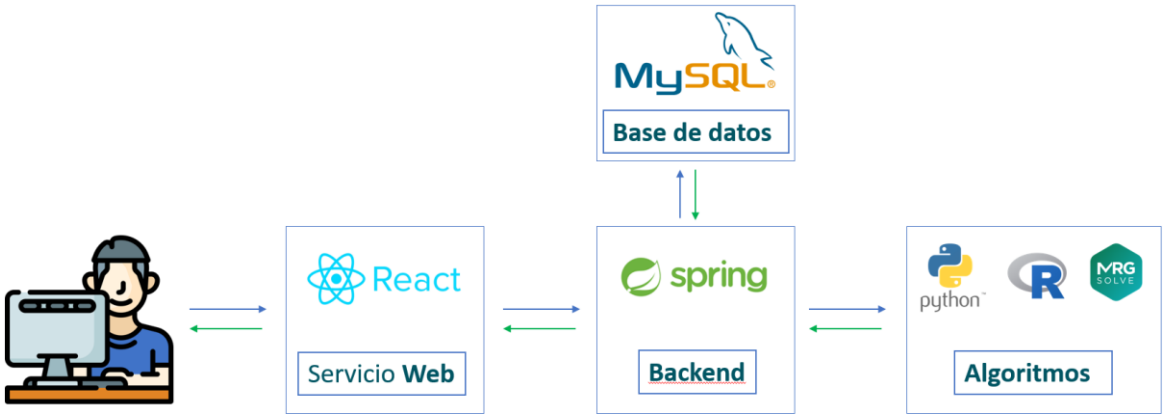


Figura 21. Esquema de la estructura de la aplicación PKPDrugs para la implementación clínica del MIPD

Figura 22. Pantalla de inicio del software PKPDrugs para la aplicación clínica de MIPD

Para ello, en primer lugar, se codificó la estructura y parámetros del modelo para ser incluido en la aplicación mediante el paquete de R *mrgsolve*, destinado a la estimación y simulación de curvas de concentración-tiempo en base a modelos nlme. El código del modelo es el siguiente:

```
$PROB
# Model: Soraluce A, Barrasa H et al.
  - Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing
Recommendation
  - Author: Soraluce A, Barrasa H, Asin-Prieto E, Sanchez-Izquierdo JA, Maynar J, Isla A, Rodriguez-Gascon A
  - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31936614/

$PARAM @annotated @covariates
CLCR: 44: Aclaramiento de creatinina (ml/min)
QEF: 0: Flujo del efluente del ultrafiltrado (L/h)

$PARAM @annotated
ETA1: 0: Parámetro de varianza para regresión bayesiana del CL
```

```
ETA2: 0: Parámetro de varianza para regresión bayesiana del V

$PKMODEL ncmt=2, trans=4, depot=FALSE

$CMT @annotated
CENT: Central (mg/L) [ADM, OBS]
PERIPH: Periférico (mg/L)

$MAIN
double CLR = 4.35 * (CLCR/44);
double CLNR = 2.62;
double CLEC = 0.8 * QEF;
double TVCL = CLR + CLNR + CLEC;
double TVV1 = 16.2;
double TVV2 = 29;
double TVQ = 71.7;

double CL = TVCL * exp(ETA1 + ETA(1));
double V1 = TVV1 * exp(ETA2 + ETA(2));
double Q = TVQ;
double V2 = TVV2;
double TVVD = TVV1 + TVV2;
double VD = V1 + V2;

$TABLE
double IPRED = (CENT/V1);
double DV = IPRED * (1 + EPS(1)) + EPS(2);

$CAPTURE DV TVCL TVVD TVQ

$CAPTURE @annotated
CL: Aclaramiento (L/h)
VD: Volumen de distribución (L)
Q: Aclaramiento intercompartimental (L)

$OMEGA 0.628 0.356

$SIGMA
0.16 // Error proporcional EPS(1)
0.260 // Error aditivo EPS(2)
```

Posteriormente se incluyó el modelo en el aplicativo mediante el asistente especialmente diseñado para capturar automáticamente su estructura y parámetros, así como adaptar la interfaz de la aplicación al mismo. Primeramente, cargamos el archivo con el código del modelo previamente descrito, así como una descripción que incluya el nombre, vía de administración y la referencia bibliográfica (Figura 23).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

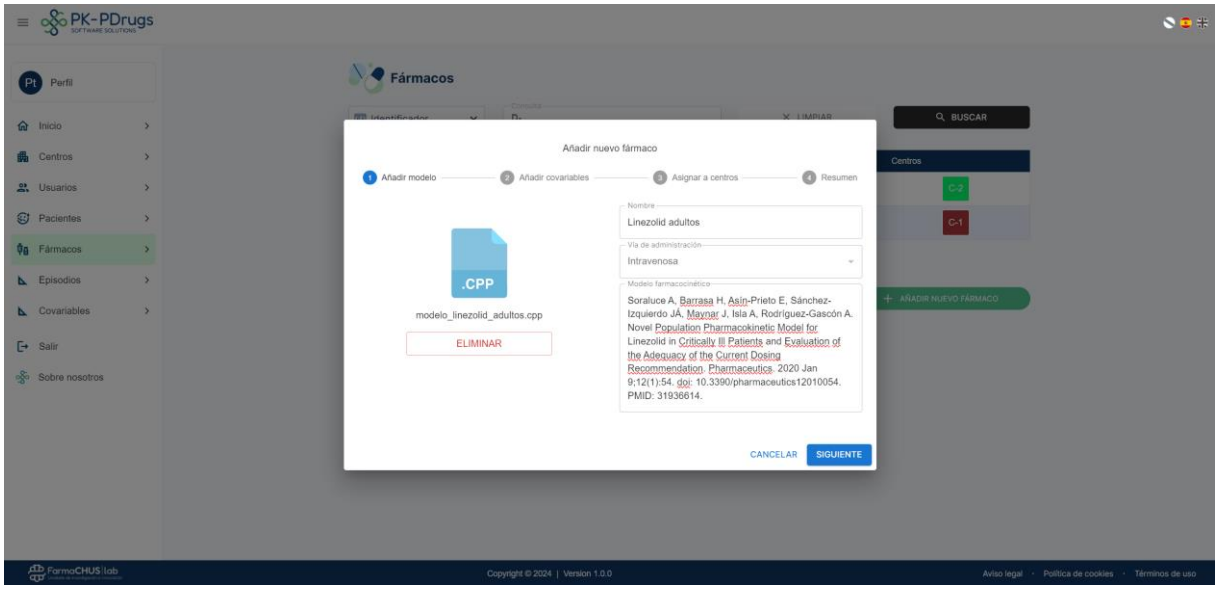


Figura 23. Captura de la primera fase de incorporación del archivo con el código del modelo, así como su descripción en nuestro aplicativo PKPDrugs

Posteriormente, el software detectó automáticamente las covariables y los parámetros estadísticos del modelo. En nuestro caso podemos comprobar como las covariables significativas del modelo: el ClCr, y el Qef en aquellos pacientes sometidos a TRRC son incorporadas automáticamente. Además, incluye los parámetros estadísticos de IIV: ETA1 es la varianza en el CL, y ETA2 es la varianza en V_1.

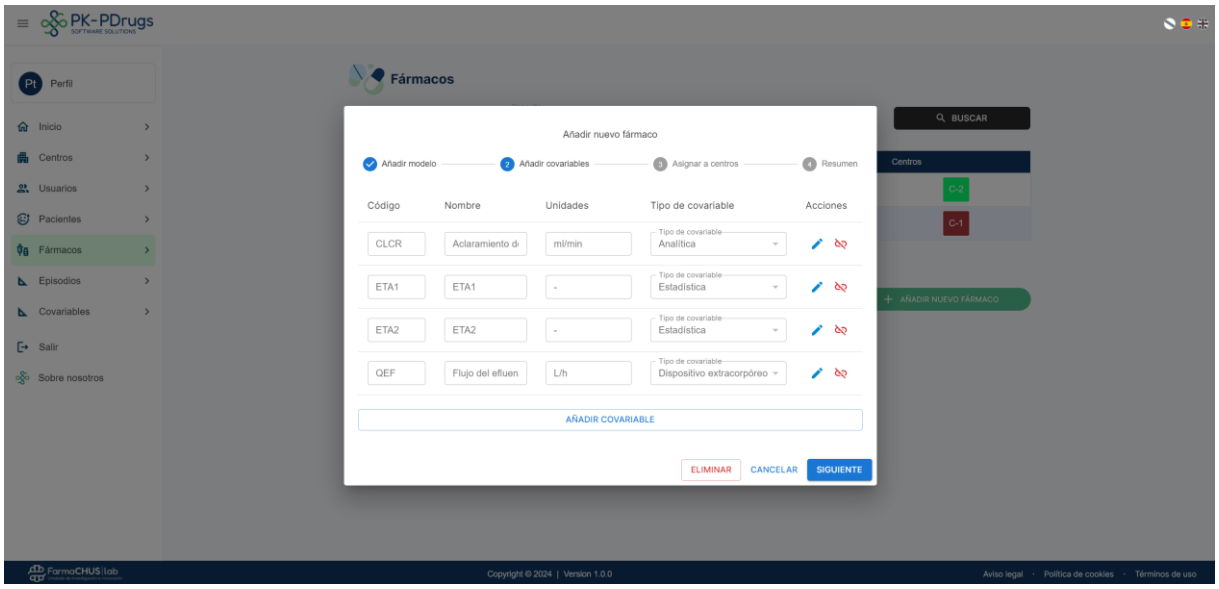


Figura 24. Captura de la segunda fase de incorporación del modelo en el aplicativo PKPDrugs donde se comprueban las covariables y los parámetros estadísticos de variabilidad interindividual.

Finalmente, tras asignar el modelo al centro o centros que lo vayan a utilizar, se obtendrá una interfaz donde se resumen las características del modelo y se confirma su incorporación exitosa a la plataforma (Figura 25).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

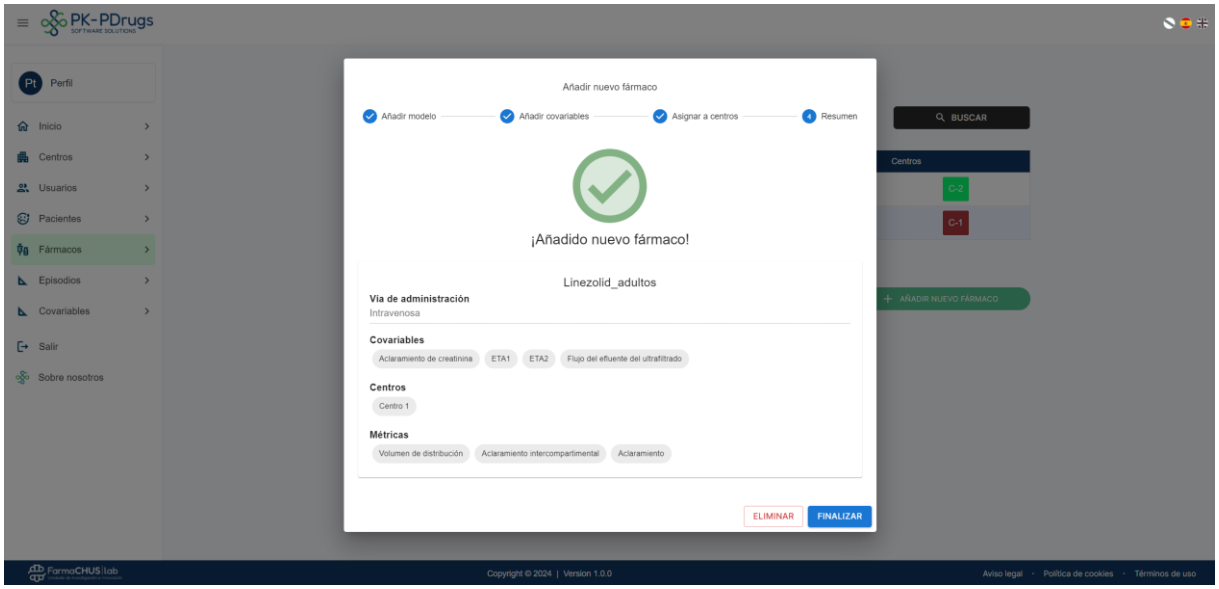


Figura 25. Captura de la última fase de incorporación del modelo en el aplicativo PKPDrugs donde se resumen las principales características del modelo y se indica su incorporación exitosa.

Datos de monitorización 2022-2023

Desde este momento, el modelo se comenzó a utilizar en la plataforma para llevar a cabo MIPD en este grupo de pacientes. La implementación de MIPD de linezolid en nuestro centro se lleva a cabo desde 2022 utilizando la herramienta PKPDrugs con resultados muy satisfactorios que se resumen a continuación:

En el año 2022 se llevó a cabo la monitorización farmacocinética en 19 pacientes, con un total de 69 muestras analizadas. En la primera monitorización farmacocinética, 14 de los 19 pacientes (73.7%) tenía concentraciones mínimas fuera del rango terapéutico objetivo. En aquellos pacientes que se hizo recomendación posológica basada en el modelo y se realizaron nuevos controles, el 85% de ellos obtuvo niveles terapéuticos en la siguiente monitorización. Además, en 5 pacientes que recibieron tratamientos largos de más de dos semanas, se obtuvieron concentraciones terapéuticas durante todo el tratamiento.

En el año 2023 se llevó a cabo la monitorización farmacocinética en 57 pacientes, con un total de 242 muestras analizadas. En la primera monitorización farmacocinética, 41 de los 57 pacientes (71.9%) tenía concentraciones mínimas fuera del rango terapéutico objetivo. En aquellos pacientes que se hizo recomendación posológica basada en el modelo y se realizaron nuevos controles, el 82% de ellos obtuvieron niveles terapéuticos en la siguiente monitorización. Además, en 11 pacientes que recibieron tratamientos largos de más de dos semanas, se obtuvieron concentraciones terapéuticas durante todo el tratamiento.

El resumen general de todos los pacientes monitorizados hasta el momento se muestra en la Figura 26.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 26. Porcentaje de pacientes con concentraciones de linezolid en rango en la primera monitorización versus monitorizaciones posteriores tras la recomendación posológica

En el siguiente vídeo se puede ver un ejemplo completo de monitorización de un paciente que recibe linezolid utilizando nuestro software PKPDrugs mediante el uso del modelo previamente validado e implementado en el aplicativo:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.3 DISEÑO Y PUESTA EN MARCHA DE UN ENSAYO CLÍNICO INDEPENDIENTE PARA DEMOSTRAR LA SUPERIORIDAD DE LA DOSIFICACIÓN PERSONALIZADA DE LINEZOLID EN BASE A PARÁMETROS PK/PD FRENTE A LA DOSIFICACIÓN ESTÁNDAR.

Se llevaron a cabo los objetivos descritos en el T1. En primer lugar, se redactó el protocolo del ensayo clínico, la hoja de información al paciente y los diferentes modelos de consentimiento informado, los cuáles se detallan a continuación:

1. Protocolo del ensayo

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Protocolo Ensayo Clínico

*Estudio **SePkLIN**: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con **Se**psis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada **Pk**/Pd versus dosificación estándar de **LIN**ezolid*

Promotor

Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS)

Investigador Coordinador

Anxo Fernández Ferreiro

CONFIDENCIAL

La información incluida en este documento es propiedad exclusiva de Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Se prohíbe la reproducción total o parcial, incluidas las publicaciones o representaciones relacionadas con los resultados del estudio, sin el consentimiento expreso del promotor.

Título del Protocolo:	Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de Linezolid.
Nombre del Protocolo:	Estudio SePkLin
Número EUDRACT:	2022-000144-30
Versión:	0.8
Fecha:	12 de enero de 2022
Producto Investigacional:	Linezolid
Fase del Estudio:	Fase IV
Promotor:	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS) Hospital Clínico, Edificio D, 1ª Planta. Travesía da Choupana S/N, 15706 Santiago de Compostela

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

He leído este protocolo y acepto supervisar y dirigir la realización de este ensayo de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, el consentimiento informado, de los procedimientos del Comité Ético, las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y la Declaración de Helsinki.

Número EUDRACT: 2022-000144-30

Título del Protocolo: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de Linezolid.

Fecha: TBD

Firma del promotor *Fecha*

Nombre

Firma del coordinador del ensayo *Fecha*

Nombre

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

TABLA DE CONTENIDOS

1.0 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO..... 132

1.1.Background

1.2.Justificación

2.0 OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO 135

2.1Objetivo primario

2.2Objetivo(s) secundarios

3.0 DISEÑO DEL ESTUDIO..... 136

3.1Diseño general del estudio

3.2Esquema del estudio

4.0 POBLACIÓN DE ESTUDIO 137

4.1Criterios de Inclusión

4.2Criterios de Exclusión

4.3 Retirada de pacientes del tratamiento o del ensayo

4.4 Duración prevista del estudio

4.5 Finalización del Ensayo Clínico

5.0 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO..... 138

5.1Procedimientos de screening

5.2Procedimientos diagnóstico y de tratamiento del estudio

5.3Evaluación de la eficacia del tratamiento

5.4Procedimientos para evaluar seguridad

5.5Esquema de visitas del estudio

6.0 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO 143

6.1Aleatorización

6.2Enmascaramiento

6.3Adherencia al tratamiento

6.4Retirada de los sujetos por falta de cumplimiento

6.5Medicación permitida durante el estudio

6.6Medicación prohibida

6.7Medicación de rescate durante el estudio

7.0 EVALUACIONES DEL ESTUDIO..... 143

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.1Exámenes médicos

7.2Visitas del ensayo

8.0 FARMACOVIGILANCIA 148

8.1 Definiciones

8.1.1 Acontecimientos adversos

8.1.2 Acontecimientos adversos graves

8.1.3 Acontecimientos adversos no graves

8.1.4 Acontecimientos adversos inesperados

8.2 Evaluación de la causalidad e intensidad

8.2.1 Evaluación de la relación de causalidad

8.2.2 Evaluación de la intensidad

8.3 Retirada de sujetos debido a acontecimientos adversos

8.4 Registro, notificación y seguimiento

8.4.1 Obligaciones del investigador

8.4.2 Notificación de los acontecimientos adversos

8.4.3 Notificación de un acontecimiento adverso grave

9.0 PROCEDIMIENTOS DE MONITORIZACIÓN 151

10.0 ETIQUETADO 151

11.0 ASPECTOS ÉTICOS 151

11.1 Consideraciones Generales

11.2 Aprobación del Comité Ético

11.3 Consentimiento Informado

11.4 Confidencialidad del paciente

11.5 Política de publicación

12.0 ENSAYO DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN 152

13.0 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS 153

13.1 Manejo de Datos

13.2 Mantenimiento de los registros

14.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 154

14.1 Determinación del tamaño de la muestra

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

14.2 Población de análisis
14.3 Análisis características demográficas y basales
14.4 Análisis de eficacia
14.5 Análisis de seguridad
14.6 Evaluación económica
15.0 BIBLIOGRAFÍA 156
ANEXO 1. ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO 161
ANEXO 2. PROCEDIMIENTO RECOMENDACIÓN POSOLÓGICA EN EL GRUPO CON INTERVENCIÓN 161
ANEXO 3. ESCALAS E ÍNDICES DE VALORACIÓN CLÍNICA 163
ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÒN/CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE 165

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
Acrónimo	Definición
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AUC	Area Under the Curve
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEIm	Comités Éticos de Investigación con medicamentos
CI	Consentimiento Informado
Cl	Aclaramiento
ClCr	Aclaramiento de Creatinina
Cmax	Concentración máxima
CMI	Concentración mínima inhibitoria
Cmin	Concentraciones valle
Css,avg	Concentraciones medias en estado estacionario
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVVHD	Hemofiltración venovenosa continua
CVVHDF	Hemodiafiltración venovenosa continua
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A5	Citocromo P450 3A5
CYP450	Citocromo P450
ECMO	Oxigenación por Membrana Extracorpórea
ECOFF	Epidemiologic cutoff values
eCRD	Cuaderno Recogida de Datos electrónico
EOT	End of Treatment
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HD	Hemodiálisis
IATDMCT	International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology
ICH	International Conference on Harmonization
IP	Investigador Principal
ISAC	International Society of Antimicrobial Chemotherapy
MI	Medicamento en investigación
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
PROA	Plan de Refuerzo, Orientación y Apoyo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Qef	Flujo de efluente
RR	Riesgo Relativo
SARM	Staphylococcus aureus meticilin-resistente
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
TOC	Test of Cure
TRRC	Terapia de Reemplazo Renal Continuo
UFC	Unidades formadoras de colonias
V	Volumen de distribución
VM	Ventilación Mecánica

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. *Programación de pacientes según día y hora de inicio de tratamiento con linezolid 138*
Tabla 2. *Programación diaria de selección de pacientes según día de trabajo de la semana 139*
Tabla 3. *Procedimientos durante las visitas del estudio* _____ *143*
Tabla 4. *Inhibidores de la glicoproteína P* _____ *145*
Tabla 5. *Inductores de la glicoproteína P* _____ *145*
Tabla 6. *Definiciones causalidad de los acontecimientos adversos* _____ ***¡Error! Marcador no definido.***
Tabla 7. *Definiciones de la intensidad clínica de los acontecimientos adversos* _____ ***¡Error! Marcador no definido.***

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN DEL PROTOCOLO

TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO	Estudio SePkLin: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de Linezolid
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	EudraCT 2022-000144-30
IDENTIDFICACIÓN DEL PROMOTOR	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Hospital Clínico, Edificio D, 1ª Planta. Travesía da Choupana S/N, 15706 Santiago de Compostela
COORDINADORES DEL ENSAYO	Dr. Anxo Fernández Ferreiro Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Rúa da Choupana, s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña
CENTROS PREVISTOS	Véase el ANEXO 1
COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Véase el ANEXO 1
NOMBRE Y PUESTO DE LAS PERSONAS A CARGO DE LA MONITORIZACIÓN	Las labores de monitorización serán asumidas por monitores de la Plataforma de Investigación Clínica Independiente.
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	Los antimicrobianos son una causa común tanto de fallo terapéutico como de toxicidad farmacológica, por lo que es necesario adoptar un enfoque proactivo para que se dosifiquen correctamente, maximizar su eficacia y prevenir los efectos adversos no deseados. Cuando se ha definido un umbral de exposición que predice la eficacia y toxicidad del fármaco, se puede realizar una monitorización terapéutica para asegurar que la exposición al fármaco se mantenga en el rango considerado como óptimo. Un reciente artículo de posicionamiento de diferentes sociedades científicas (ESICM, ESCMID, IATDMCT e ISAC) sitúa al linezolid como uno de los antibióticos en los que se recomienda su monitorización PK/PD. Esta recomendación se basa, en gran parte, en los estudios observacionales previamente descritos, sin embargo, estos por sí solos no son adecuados para proporcionar una base científica lo suficientemente sólida como para adoptar una medida de acción reguladora a la hora de indicar una dosificación personalizada. La realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen prospectivamente la eficacia y utilidad clínica, así como económica, de los métodos de pronóstico bayesianos en los que se soporta la medicina personalizada con base PK/PD, es fundamental para sentar las bases de su uso en la práctica clínica con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes. Por otra parte, es sabido que los ensayos clínicos pueden no reflejar adecuadamente los resultados en vida real. Por ello, se preconiza el diseño de ensayos pragmáticos, los cuales muestran la efectividad de la intervención en vida real y grupos de pacientes más amplios. Este hecho puede ser particularmente importante en la evaluación de los antibióticos, ya

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	que el resultado de la infección no solo depende del tratamiento en sí, sino de las características de los pacientes, el origen y la gravedad de la infección, el microorganismo y los diferentes aspectos del tratamiento clínico. En consecuencia, se propone un ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado para demostrar en vida real que la dosificación personalizada de linezolid en base a parámetros PK/PD en pacientes sépticos es más eficaz y segura que la dosificación convencional a dosis estándar.
DISEÑO DEL ESTUDIO	Ensayo clínico fase IV pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos y sin enmascaramiento para demostrar la superioridad de la individualización posológica del linezolid con base PK/PD versus la dosificación estándar.
OBJETIVO PRIMARIO	El objetivo primario del estudio es demostrar la superioridad de la dosificación personalizada de linezolid en base a PK/PD evaluando la incidencia de trombopenia en ambos grupos de tratamiento.
OBJETIVOS SECUNDARIOS	- Demostrar una mayor eficacia de la dosificación personalizada analizando la tasa de supervivencia, la tasa de curación clínica y microbiológica, la duración del ingreso y los días libres de terapias de soporte (agentes vasopresores, terapias de reemplazo renal, oxigenación extracorpórea) frente a la dosificación convencional. - Analizar de forma específica la seguridad evaluando la gravedad de los episodios de toxicidad hematológica (trombopenia y anemia) y la necesidad de transfusiones de plaquetas y concentrados de hematíes. - Estudiar el coste-utilidad de la dosificación personalizada mediante el análisis de la calidad de vida de los pacientes a través de cuestionarios validados - Analizar el porcentaje de pacientes que alcanza los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos objetivo de concentración y de cociente $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI y %T>CMI. - Validar biomarcadores farmacogenéticos que puedan estar asociados con la exposición al fármaco, su eficacia, su seguridad y la respuesta al tratamiento.
NUMERO DE SUJETOS	N=692
CRITERIOS DE SELECCIÓN	Pacientes ingresados con sepsis que requieran terapia antibiótica con linezolid. **Criterios de Inclusión**: - Pacientes adultos (18 años o más) a tratamiento con linezolid. - Diagnóstico de sepsis (escala SOFA ≥ 2 puntos o en caso de disfunción orgánica crónica, aumento de 2 puntos respecto a la puntuación basal). - Que hayan iniciado tratamiento antibiótico con linezolid según práctica clínica habitual. **Criterios de Exclusión**: - Interrupción del tratamiento antes de la primera muestra de sangre. - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. - Alergia o hipersensibilidad conocida a linezolid. - Los pacientes serán excluidos si ya están en cualquier otro ensayo de intervención.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les ofrecerá participar en el ensayo clínico. Para ello, deberán firmar el consentimiento informado en las 96 horas posteriores al inicio del tratamiento con linezolid.
PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	Linezolid
GRUPO CONTROL U OTROS BRAZOS DE TRATAMIENTO	**Grupo control**: Linezolid a dosis estándar **Grupo intervención**: Linezolid a dosis estándar convencional durante al menos cuatro administraciones y ajuste de dosis en base a monitorización de niveles plasmáticos en dosis sucesivas.
DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS SUJETOS EN EL ESTUDIO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	El reclutamiento tendrá una duración de 36 meses y con un seguimiento de 28 días por paciente reclutado. Los sujetos permanecerán en el estudio: Screening: +/- 4 días. Tratamiento: hasta 28 días Seguimiento: hasta 2 meses.
MEDICACIÓN CONCOMITANTE	NA
EVALUACIÓN DE EFICACIA	La evaluación de eficacia se realizará mediante la evaluación de la curación clínica. Se hará una primera evaluación a día +7, una evaluación 24 horas tras finalizar el tratamiento con linezolid (end-of-treatment, EOT) y otra entre 7-10 días tras la última dosis de linezolid (test de curación o test-of-cure, TOC).
CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	Se realizará la evaluación de la curación microbiológica. Adicionalmente, se valorará la tasa de recurrencia (recidivas y reinfecciones) hasta el día 28. Se define como recidiva la reaparición de síntomas de infección junto con cultivo positivo para el mismo microorganismo aislado en el cultivo inicial en un paciente con curación clínica en la visita de curación. La reinfección se define de manera similar, pero con aislamiento de una cepa distinta a la inicial. Además, se evaluará: - Mortalidad por todas las causas a los 14 y 28 días. - Evolución de los valores diarios en la escala SOFA. - Número de días desde el ingreso en unidad de críticos hasta ser dado de alta en la unidad. - Número de días desde el ingreso hospitalario hasta el alta. - Número de días que el paciente evitó recibir agentes vasopresores. - Número de días que el paciente evitó recibir ventilación mecánica. - Número de días que el paciente evitó terapias de reemplazo renal. - Número de días que el paciente evitó uso de membrana de oxigenación extracorpórea.
OTRAS EVALUCIONES	Farmacocinéticas/farmacodinámicas: se evaluarán cada 3±1 días según cronograma de extracción de muestras: - Porcentaje de pacientes en rango terapéutico: se evaluará el porcentaje de pacientes en rango terapéutico, 2-7 mg/L. - Porcentaje de pacientes que alcanzan el parámetro PK/PD objetivo: $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI > 100 y %T>CMI > 85% Farmacogenéticas: Los sujetos serán analizados para variantes polimórficas de un solo nucleótido (SNP) o inserciones-deleciones (indels) para los genes MDR1, CYP3A4 y CYP3A5.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD	La evaluación de los resultados de seguridad se realizará mediante la evaluación de la incidencia de trombopenia, anemia y otros efectos adversos.
ANÁLISIS INTERMEDIOS PLANIFICADOS	NA
ESTADÍSTICA	
Plan de análisis primario	Las características demográficas y basales se resumirán para cada grupo de estudio utilizando estadísticas descriptivas. Para las variables continuas se presentarán datos de número de observaciones, media, desviación estándar, mínimo y máximo o, mediana y rango intercuartílico, en función del ajuste de la variable a una distribución normal. Las variables discretas se presentarán con frecuencia y porcentaje. Se realizarán los test de inferencia oportunos, en función de la naturaleza de las variables. Las variables de eficacia se resumirán en cada grupo de tratamiento utilizando estadísticas descriptivas. Se compararán ambos brazos en base a las dos variables principales de eficacia, la curación clínica y la microbiológica. Para determinar diferencias entre los brazos a estudio, se aplicará el test exacto de Fisher y otras técnicas de inferencia estadística que se determinarán en función de la naturaleza de las variables a estudio. Se contemplará controlar por sexo, edad u otras variables que pudieran ser relevantes. La prueba estadística se realizará a un nivel de significancia bilateral de 0.05. Si p-valor <0.05, se realizará una comparación por pares entre los brazos del estudio, con los valores de p resultantes ajustados utilizando el Método de Bonferroni. Todos los valores p se redondearán a tres decimales. Los valores faltantes se imputarán utilizando múltiples Ecuaciones encadenadas de imputación. Se harán análisis por subgrupo en función del foco de la sepsis. Los acontecimientos adversos, se resumirán por grupo de tratamiento utilizando técnicas de estadística descriptiva. Se llevará a cabo un análisis multivariante con el fin de identificar los factores significativos determinantes de la seguridad y de determinar perfiles de seguridad. Se determinarán los riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95% [RR (IC95%)]. Se harán análisis por subgrupo en función del foco de la sepsis.
Justificación del tamaño muestral	Alrededor del 19.6% de los pacientes tratados con Linezolid (p1=0.196) con dosificación convencional, tienen riesgo de trombopenia y se estima que este porcentaje disminuirá hasta un 3.3% (p2=0.033) en los pacientes con dosificación TDM. Se decide llevar a cabo un estudio aleatorizado con dos grupos balanceados (w1=0.5) y se establece un límite de superioridad del 10% (ε=+0.10). Será necesario incluir 294 pacientes en el grupo de referencia y 294 en el experimental, totalizando 588 pacientes para asegurarse una potencia del 80% (pow=1-β=0.80) para poder concluir superioridad con un nivel de significación del 5% (α=0.05). Teniendo en cuenta además que el porcentaje de abandonos será de alrededor del 15% (ab=0.15), será necesario reclutar 346 individuos en cada grupo, calculándose un tamaño de muestra final de 692 individuos (N=692).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.0 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO

1.1. Background

1.1.1. *Epidemiologia y patogénesis de la sepsis*

La sepsis se produce como consecuencia de una respuesta inadecuada del organismo ante una infección y causa fallo multiorgánico con compromiso vital [1]. La incidencia es de 104 casos por 100.000 habitantes al año [2] y su mortalidad oscila desde el 30% en los pacientes con sepsis hasta el 50 % en caso de shock séptico. Se estima que en España fallecen cada año 17.000 personas por sepsis, más que por cáncer de mama, colon o páncreas [3,4]. Tradicionalmente los gérmenes gram negativos han sido los principales causantes de sepsis bacteriana, pero en los últimos años la aparición de terapias inmunosupresoras y la generalización de catéteres y dispositivos endovasculares ha aumentado la incidencia de sepsis por bacterias gram positivas, especialmente estafilocos.

1.1.2. *Tratamiento de la sepsis y papel de Linezolid*

Los focos de infección más frecuentes de la sepsis son de origen respiratorio, urinario, digestivo y sanguíneo, los cuales constituyen el 85% por los casos [1,2]. El tratamiento antibiótico empírico debe administrarse lo antes posible en la primera hora tras el diagnóstico e individualizarse en función del foco de infección, del patrón local de resistencias y de las características del paciente (alergias, estado inmunitario, comorbilidades, colonización por microorganismos multirresistentes y disfunción hepática o renal) [5,6]. De acuerdo con las guías de práctica clínica actuales, linezolid forma parte del tratamiento empírico del paciente con sepsis o shock séptico de origen respiratorio o de piel y partes blandas cuando se sospeche la presencia de Staphylococcus aureus meticilin-resistente (SARM) [7–11] u otros microorganismos gram positivos multirresistentes. También forma parte del tratamiento empírico de la infección intraabdominal grave o postoperatoria con factores de riesgo de mala evolución [12,13] y en tratamientos dirigidos frente a microorganismos sensibles [11].

1.1.3. *Parámetros PK/PD de eficacia y seguridad del Linezolid*

Debido a que la sepsis es una patología tiempo dependiente es de gran importancia la selección adecuada del antimicrobiano y, además, garantizar una adecuada exposición al mismo [5,14]. En este sentido, la farmacometría, definida como la relación entre la dosis (concentración) y la respuesta del paciente al mismo, cobra especial interés en el tratamiento de la sepsis.

Eficacia: existe una relación lineal entre las concentraciones valle (Cmin) y el área bajo la curva en 24 horas de linezolid y, por ello, los niveles valle pueden utilizarse como predictor de la exposición al fármaco [15–17]. Además, es vital interpretar este valor en el contexto infeccioso, incorporando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de este antibiótico frente al microorganismo aislado. Se ha propuesto un ratio de $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI > 100 para maximizar la eficacia y prevenir la aparición de resistencias

[18,19]. Toxicidad: niveles valle superiores a 7.5-8 mg/L se correlacionan significativamente con la aparición de efectos adversos [20] entre los que destacan la toxicidad medular (trombocitopenia y anemia), neuropatía periférica, toxicidad mitocondrial (acidosis láctica) y neuropatía óptica [21].

Por todo ello, se ha propuesto un intervalo terapéutico objetivo para las concentraciones valle de linezolid en estado estacionario entre 2-7 mg/L [22]. A pesar de que los ensayos pivotales de linezolid han concluido que no se requiere realizar ajustes posológicos para alcanzar este intervalo terapéutico objetivo, diversos estudios post-comercialización en vida real han demostrado alteraciones significativas de los parámetros PK y una alta variabilidad interindividual de las concentraciones de linezolid, especialmente en subgrupos de poblaciones como el paciente crítico, con insuficiencia renal y/o hepática, obeso, de bajo peso, anciano, pediátrico, etc. que pueden comprometer la eficacia y la seguridad del tratamiento y, consecuentemente, afectar de forma muy relevante al diseño de esquemas de dosificación en estos subgrupos de pacientes [23–25].

1.1.4. *Evidencia que soporta la pauta estándar versus personalización dosis*

Evidencia que soporta la aplicación de pauta estándar: La posología convencional de linezolid a dosis estándar (600 mg cada 12 horas) está basada en varios ensayos de búsqueda de dosis realizados en voluntarios sanos. Los valores de Cmin y las concentraciones medias en estado estacionario (Css,avg) determinadas, fueron consideradas eficaces, sin observarse correlación entre efectos adversos o alteraciones en los parámetros de laboratorio y las concentraciones de linezolid [26–28]. En cuanto a las poblaciones especiales, en insuficiencia hepática leve-moderada se observó un aumento de 1.3 veces del AUC y de la semivida frente al grupo control, pero sin diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones entre ambos grupos. En pacientes con insuficiencia renal, se estudió su perfil farmacocinético frente a voluntarios sanos. Los valores de AUC fueron ligeramente superiores y con mayor variabilidad interindividual en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (127±66 vs 110±22 mg·h/L) [29]. En el caso de la población anciana, se llevó a cabo un ensayo de dosis única en 14 voluntarios sanos frente a un grupo control de pacientes jóvenes. En este estudio no se demostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos, aunque sí mayor variabilidad interindividual [30]. En base a estos estudios, no se recomendó ajuste posológico en la ficha técnica del medicamento para estos grupos de pacientes.

Evidencia que soporta la aplicación de la medicina personalizada: En los ensayos clínicos fase III, la incidencia de efectos adversos hematológicos reportada fue solo del 2.4% para trombopenia, 5.4% para anemia y del 0.8% para neutropenia [31]. Sin embargo, estudios postcomercialización en vida real han mostrado una incidencia de efectos adversos hematológicos significativamente mayores. Babcock et al. [32] observaron una incidencia de trombopenia de 23.8%, en consonancia con el 24.5%

reportado por Grau et al. [33]. Asimismo, se ha demostrado que, con la dosis convencional, cerca del 50% de los pacientes obtienen concentraciones fuera del rango terapéutico, siendo el riesgo de sobredosificación (36%) mucho mayor que de infradosificación (16%) [15,34]. En poblaciones especiales se ha visto este efecto de forma mucho más acusada. En insuficiencia renal hay acumulación de linezolid con el consecuente aumento de la toxicidad [20,35–37]. Crass et al. indican que, con la dosificación convencional, el 60% de los pacientes con ClCr <60 ml/min alcanzan concentraciones con riesgo de toxicidad asociada principalmente a trombopenia [38] [39]. La insuficiencia hepática es un factor de riesgo de sobredosificación y toxicidad. Luque et al. observaron que el 76,9% pacientes con cirrosis hepática tenían niveles supraterapéuticos [40–42]. Por otra parte, se ha visto que la edad tiene un papel relevante en la exposición al fármaco [43–45]. Así, las concentraciones aumentan un 30% por cada década de vida a partir de los 50 años con valores medios de 5.8 mg/L en pacientes <50 años hasta 16.6 mg/L en pacientes >90 años [46].

Al contrario que los anteriores, la obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo para no alcanzar el parámetro PK/PD de eficacia [45]. Esto se debe a que los pacientes obesos presentan mayores aclaramientos, mayor volumen de distribución y menores concentraciones de linezolid frente a pacientes con peso corporal normal [44,47–50]. Por último, en el paciente crítico se ha visto una gran variabilidad inter e intrainvidual en las concentraciones [24]. En un estudio prospectivo, Zoller et al. observaron rangos de valores de Cmin entre 0.13-14.49 mg/L, lo que suponen diferencias del orden de 100 veces. Solo el 17% de estos pacientes tuvieron valores óptimos de Cmin durante los 4 días que duró la monitorización [24,51].

1.1.5. *Biomarcadores de exposición al linezolid*

Existe una marcada variación interpersonal en la eficacia y toxicidad de los antimicrobianos y, actualmente, no existen herramientas capaces de predecir la respuesta a estos medicamentos en pacientes con sepsis de forma precisa. El linezolid es un antibiótico que se elimina principalmente de forma inalterada en orina. Sin embargo, puede sufrir reacciones de oxidación para dar lugar a sus principales metabolitos sin aparentemente colaboración del CYP450 [52]. Como consecuencia, cabría esperar que la presencia de polimorfismos en este citocromo, no tengan impacto alguno sobre la farmacocinética del fármaco. No obstante, a pesar de que las evidencias son limitadas, existe literatura que apunta hacia un posible papel de CYP3A4/CYP3A5, en donde la presencia de polimorfismos podría llegar a modificar los niveles de linezolid en sangre [53]. Adicionalmente se ha descrito una posible influencia de polimorfismos en el gen MDR1, codificador para la glucoproteína-P, relacionada con la resistencia a fármacos que podría explicar posibles faltas de eficacia al tratamiento antimicrobiano [54].

Adaptar la estrategia de tratamiento para que sea la más adecuada para una persona de forma individual y en un momento concreto, requiere la evaluación

objetiva de diversas características, las cuales podrían ser traducidas en herramientas de apoyo a la decisión para la selección de dosis en función del perfil farmacogenético que podría determinar la exposición al fármaco.

1.2.Justificación

Es necesario comprender la relación de la exposición sistémica a los antimicrobianos con su eficacia y toxicidad. Los antimicrobianos son una causa común tanto de fallo terapéutico como de toxicidad farmacológica, por lo que es necesario adoptar un enfoque proactivo para que se dosifiquen correctamente, maximizar su eficacia y prevenir los efectos adversos no deseados [55]. Cuando se ha definido un umbral de exposición que predice la eficacia y toxicidad del fármaco, se puede realizar una monitorización terapéutica para asegurar que la exposición al fármaco se mantenga en el rango considerado como óptimo. Un reciente artículo de posicionamiento de diferentes sociedades científicas (ESICM, ESCMID, IATDMCT e ISAC) sitúa al linezolid como uno de los antibióticos en los que se recomienda su monitorización PK/PD [22]. Esta recomendación se basa, en gran parte, en los estudios observacionales previamente descritos, sin embargo, estos por sí solos no son adecuados para proporcionar una base científica lo suficientemente sólida como para adoptar una medida de acción reguladora a la hora de indicar una dosificación personalizada.

La realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen prospectivamente la eficacia y utilidad clínica, así como económica, de los métodos de pronóstico bayesianos en los que se soporta la medicina personalizada con base PK/PD, es fundamental para sentar las bases de su uso en la práctica clínica con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes [56]. Por otra parte, es sabido que los ensayos clínicos pueden no reflejar adecuadamente los resultados en vida real. Por ello, se preconiza el diseño de ensayos pragmáticos, los cuales muestran la efectividad de la intervención en vida real y grupos de pacientes más amplios [57]. Este hecho puede ser particularmente importante en la evaluación de los antibióticos, ya que el resultado de la infección no solo depende del tratamiento en sí, sino de las características de los pacientes, el origen y la gravedad de la infección, el microorganismo y los diferentes aspectos del tratamiento clínico.

En consecuencia, se propone un ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado para demostrar en vida real que la dosificación personalizada de linezolid en base a parámetros PK/PD en pacientes sépticos es más eficaz y segura que la dosificación convencional a dosis estándar.

2.0 OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO

El objetivo general de este estudio es evaluar la eficacia, seguridad, y rentabilidad de la aplicación de la medicina personalizada con base farmacocinética-farmacodinámica

en pacientes con sepsis que reciban tratamiento con linezolid frente a la pauta estándar. Además, otro objetivo del presente estudio es la validación de biomarcadores farmacogenéticos que puedan orientar de manera precoz sobre la exposición que tendrá el paciente al fármaco.

2.1 Objetivo primario

El objetivo primario del estudio es demostrar la superioridad de la dosificación personalizada de linezolid en base a PK/PD evaluando la incidencia de trombopenia en ambos grupos de tratamiento.

2.2 Objetivo(s) secundarios

- Demostrar una mayor eficacia de la dosificación personalizada analizando la tasa de supervivencia, la tasa de curación clínica y microbiológica, la duración del ingreso y los días libres de terapias de soporte (agentes vasopresores, terapias de reemplazo renal, oxigenación extracorpórea) frente a la dosificación convencional.
- Analizar de forma específica la seguridad evaluando la gravedad de los episodios de toxicidad hematológica (trombopenia y anemia) y la necesidad de transfusiones de plaquetas y concentrados de hematíes.
- Estudiar el coste-utilidad de la dosificación personalizada mediante el análisis de la calidad de vida de los pacientes a través de cuestionarios validados.
- Analizar el porcentaje de pacientes que alcanza los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos objetivo de concentración, cociente $AUC_{0\text{-}24h}$/CMI y %T>CMI.
- Validar biomarcadores farmacogenéticos que puedan estar asociados con la exposición al fármaco, su eficacia, su seguridad y la respuesta al tratamiento.

3.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1 Diseño general del estudio

Ensayo clínico fase IV pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos y sin enmascaramiento para demostrar la superioridad de la individualización posológica del linezolid con base PK/PD versus la dosificación estándar. Se aleatorizarán un total de 692 pacientes. El reclutamiento tendrá una duración de 36 meses y con un seguimiento de 28 días por paciente reclutado.

En el reclutamiento de pacientes, participan las áreas sanitarias que más población abarcan en Galicia (A Coruña y Santiago), participando como centros el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Plataformas transversales de apoyo: El Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela dará el soporte principal al ensayo con la Plataforma de Investigación Clínica Independiente (PICI), la Plataforma Biobanco y la Plataforma propia de farmacocinética (PKPDrugs). Por otra parte, también se contará con la colaboración de la Plataforma INNOPHARMA (EU-OPENSCREEN) de la Universidad de Santiago de Compostela.

3.2 Esquema del estudio

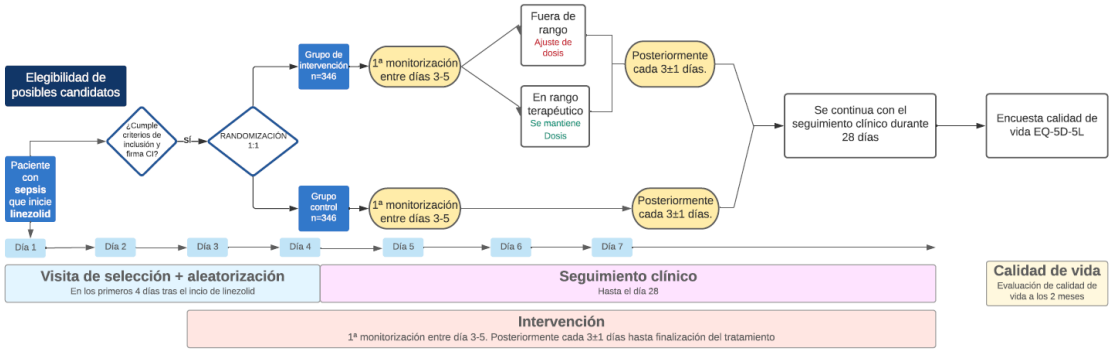


Figura 1. Esquema del estudio

4.0 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La identificación de los pacientes elegibles (pacientes ingresados con sepsis que requieran terapia antibiótica con linezolid) se realizará diariamente por personal clínico del centro.

4.1 Criterios de Inclusión

1. Pacientes adultos (18 años o más) a tratamiento con linezolid.
2. Diagnóstico de sepsis (escala SOFA ≥ 2 puntos o en caso de disfunción orgánica crónica, aumento de 2 puntos respecto a la puntuación basal).
3. Que hayan iniciado tratamiento antibiótico con linezolid según práctica clínica habitual.

4.2 Criterios de Exclusión

4. Interrupción del tratamiento antes de la primera muestra de sangre.
5. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Alergia o hipersensibilidad conocida a linezolid.
7. Los pacientes serán excluidos si ya están en cualquier otro ensayo de intervención.

A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les ofrecerá participar en el ensayo clínico. Para ello, deberán firmar el consentimiento informado en las 96 horas posteriores al inicio del tratamiento con linezolid.

4.3 Retirada de pacientes del tratamiento o del ensayo

Al inicio del estudio, el investigador debe intentar obtener todos los datos de contacto relevantes del paciente, p.ej. teléfonos de domicilio y oficina, familiares o conocidos, médico de cabecera, así como cualquier otra medida útil de acuerdo con el paciente para facilitar el contacto con el paciente, en caso de ser necesario.

Antes de la aleatorización, un paciente será retirado del estudio cuando el investigador sepa que no se verifica un criterio de inclusión / exclusión.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4 Duración prevista del estudio
El reclutamiento tendrá una duración de 36 meses.

4.5 Finalización del Ensayo Clínico
El ensayo clínico finalizará cuando el último paciente realice la última visita.

5.0 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

5.1 Procedimientos de screening
Diariamente, los farmacéuticos asociados a cada servicio clínico detectarán los inicios de tratamiento con linezolid. Este procedimiento se realizará siguiendo la práctica clínica habitual de los centros dentro del programa PROA. Una vez identificados los pacientes, se contactará con los investigadores de los servicios clínicos responsables. Estos procederán al posible reclutamiento con la visita de selección. Se obtendrá el consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Se podrán seleccionar pacientes que lleven como máximo 4 días de tratamiento con linezolid.

5.2 Procedimientos diagnóstico y de tratamiento del estudio
Linezolid será administrado conforme a lo establecido a continuación:

a.**Grupo control**: Los pacientes recibirán la dosis estándar fijada por la ficha técnica y guías de práctica clínica (600 mg/c12h) durante todo el tratamiento.
b.**Grupo de intervención**: Los pacientes recibirán la dosis estándar convencional durante al menos cuatro administraciones (tiempo requerido para poder obtener concentraciones en estado estacionario y por tanto poder realizar ajustes personalizados). Justo antes de la siguiente administración matinal de linezolid, se tomarán las muestras sanguíneas para poder realizar el análisis y realizar un ajuste personalizado de la posología, que se hará efectiva en la siguiente administración. La primera monitorización se realizará, como máximo en el 5º día de tratamiento (10ª dosis). Posteriormente, se realizarán las determinaciones farmacocinéticas cada 3±1 días hasta finalización del tratamiento. Ver en el ANEXO 2 la metodología que se utilizará para realizar la intervención de dosificación personalizada.

Debido a que se trata de un ensayo clínico pragmático, se han adaptado las visitas a la práctica clínica habitual y a los días y horarios en los que se puede realizar la determinación de linezolid. En la tabla 1 se detalla cuándo se realizará la primera monitorización según el día de la semana que se haya iniciado el tratamiento con linezolid y la periodicidad de la misma.

Tabla 1. Programación de pacientes según día y hora de inicio de tratamiento con linezolid

DIA DE INICIO LINEZOLID	HORA	1ª DETERMINACION	PERIODICIDAD
LUNES	Antes de las 12:00	JUEVES (7ª dosis)	LUNES-JUEVES
	Después de las 12:00	VIERNES (8ª dosis)	MARTES-VIERNES

MARTES	Antes de las 12:00	VIERNES (7ª dosis)	MARTES-VIERNES
	Después de las 12:00	VIERNES (6ª dosis)	MARTES-VIERNES
MIERCOLES	Antes de las 12:00	VIERNES (5ª dosis)	MARTES-VIERNES
	Después de las 12:00	LUNES (10ª dosis)	LUNES-JUEVES
JUEVES	Antes de las 12:00	LUNES (9ª dosis)	LUNES-JUEVES
	Después de las 12:00	LUNES (8ª dosis)	LUNES-JUEVES
VIERNES	Antes de las 12:00	LUNES (7ª dosis)	LUNES-JUEVES
	Después de las 12:00	MARTES (8ª dosis)	MARTES-VIERNES
SABADO	Antes de las 12:00	MARTES (7ª dosis)	MARTES-VIERNES
	Después de las 12:00	MARTES (6ª dosis)	MARTES-VIERNES
DOMINGO	Antes de las 12:00	JUEVES (9ª dosis)	LUNES-JUEVES
	Después de las 12:00	JUEVES (8ª dosis)	LUNES-JUEVES

Dado que la técnica para la determinación de linezolid solo está disponible de lunes a viernes, se propone el siguiente esquema de selección diaria de pacientes, resumido en la Tabla 2.

Tabla 2. Programación diaria de selección de pacientes según día de trabajo de la semana

DIA DE TRABAJO	INICIADO LINEZOLID DESDE	HASTA	1ª DETERMINACIÓN	PERIODICIDAD
LUNES	VIERNES 12:00	SABADO 23:59	MARTES	MARTES-VIERNES
MARTES	DOMINGO 00:00	LUNES 12:00	JUEVES	LUNES-JUEVES
MIERCOLES	LUNES 12:00	MIERCOLES 12:00	VIERNES	MARTES-VIERNES
JUEVES	MIERCOLES 12:00	JUEVES 12:00	LUNES	LUNES-JUEVES
VIERNES	JUEVES 12:00	VIERNES 12:00	LUNES	LUNES-JUEVES

5.3 Evaluación de la eficacia del tratamiento

La evaluación de los resultados clínicos de eficacia se realizará mediante la evaluación de la curación clínica. Se hará una primera evaluación a día +7, una evaluación 24 horas tras finalizar el tratamiento con linezolid (end-of-treatment, EOT) y otra entre 7-10 días tras la última dosis de linezolid (test de curación o test-of-cure, TOC). Ver Figura 1.

Se definirá la curación clínica como: a) Curación: resolución de todos los signos y síntomas clínicos de la infección, sin recurrencia. b) Mejoría: resolución moderada de los signos y síntomas de la infección, sin necesidad de añadir ningún antibiótico adicional al tratamiento. c) Fallo: persistencia/progresión de los signos y síntomas basales de la infección, nuevos hallazgos clínicos y/o necesidad de tratamiento antibiótico adicional. d) Indeterminado: en circunstancias que se excluyan de la clasificación anterior. Al tratarse de un ensayo pragmático, el tratamiento de linezolid puede prolongarse en el tiempo, superando el periodo de seguimiento establecido de 28 días. En esos casos el seguimiento del paciente, se realizará hasta posibilitar la visita del test de curación.

Curación microbiológica: La evaluación de los resultados microbiológicos de eficacia se realizará mediante la evaluación de la curación microbiológica. Se tomarán muestras para cultivos en la visita de curación tras finalizar el tratamiento antibiótico para definir la curación microbiológica. En el caso de bacteriemia: Se realizarán hemocultivos cada 48-72 horas (aunque el paciente esté afebril) hasta documentar su negativización. En el caso de infección urinaria: es de esperar que una reducción de la

carga bacteriana en orina hasta < 1 x 103 UFC/ml se acompañe de una resolución de los signos y síntomas clínicos de la infección urinaria sin aparición de nuevos síntomas.

Otras variables de eficacia:

- **Tasa de recurrencia (recidivas y reinfecciones) hasta el día 28**: Se define como recidiva la reaparición de síntomas de infección junto con cultivo positivo para el mismo microorganismo aislado en el cultivo inicial en un paciente con curación clínica en la visita de curación. La reinfección se define de manera similar, pero con aislamiento de una cepa distinta de la inicial.
- **Mortalidad**: se evaluará la mortalidad por todas las causas a los 14 y 28 días.
- **Cambios en la escala SOFA**: evolución de los valores diarios en la escala SOFA.
- **Duración del ingreso en unidad de críticos**: número de días desde el ingreso en unidad de críticos hasta ser dado de alta de la unidad.
- **Duración del ingreso hospitalario**: número de días desde el ingreso hospitalario hasta el alta.
- **Días libres de tratamiento con agentes vasopresores**: número de días que el paciente evitó recibir agentes vasopresores.
- **Días libres de ventilación mecánica**: número de días que el paciente evitó ventilación mecánica.
- **Días libres de terapias de reemplazo renal**: número de días que el paciente evitó terapias de reemplazo renal.
- **Días libres de terapias extracorpóreas**: número de días que el paciente evitó uso de membrana de oxigenación extracorpórea.

Otras variables PK/PD-gen

Farmacocinéticas/farmacodinámicas: se evaluará cada 3±1 días según cronograma de extracción de muestras.

- **Porcentaje de pacientes en rango terapéutico**: se evaluará el porcentaje de pacientes en rango terapéutico, 2-7 mg/L.
- **Porcentaje de pacientes que alcanzan el parámetro PK/PD objetivo**: se evaluará el porcentaje de pacientes que alcanzan el parámetro PK/PD objetivo de $AUC_{0\rightarrow 24h}$/CMI ≥100 y %T>CMI. Cuando no se disponga de cultivo microbiológico y su correspondiente CMI se utilizará el valor de ECOFF definido por la EUCAST.

Resultados farmacogenéticos: El ADN de los participantes del estudio se obtendrá de sangre periférica, utilizando métodos estándar. Los sujetos serán analizados para variantes polimórficas de un solo nucleótido (SNP) o inserciones-deleciones (indels) para los genes MDR1, CYP3A4 y CYP3A5. Los análisis se realizarán utilizando pruebas de Taqman en el QuantStudio 12K Flex mediante un ensayo de 60 biomarcadores con OpenArray custom (Applied Biosystems, Foster City, California).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4 Procedimientos para evaluar seguridad

La evaluación de los resultados clínicos de seguridad se realizará mediante la evaluación de la incidencia de trombopenia, anemia y otros efectos adversos. Las medidas de seguridad realizadas para cada visita o período de tratamiento se indican en la Figura 1.

1) Trombopenia: a) Incidencia de trombopenia: se estudiará la incidencia de trombopenia, definida como un recuento de plaquetas por debajo del 75% del valor basal del paciente, en cualquier momento del período de seguimiento. La trombopenia se evaluará los días en los que se realiza la analítica sanguínea según lo establecido en el protocolo. b) Severidad de la trombopenia: en los pacientes con trombopenia, se realizará la evaluación de la gravedad en base a los cuatro grados que establece la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Además, se estudiará la evolución temporal de la gravedad según los cambios en el grado de severidad a lo largo del período de seguimiento. c) Necesidad de transfusión de plaquetas: se registrará la necesidad de transfusión de pools de plaquetas y la cantidad durante todo el período de seguimiento.

2) Anemia: a) Incidencia de anemia: se estudiará la incidencia de anemia, definida como una caída mayor a 2 g/dL en la concentración de hemoglobina desde su valor basal sin otra causa que lo justifique (p.ej.: evento hemorrágico). b) Severidad de la anemia: en los pacientes que presenten anemia, se realizará la evaluación de su gravedad según los criterios CTCAE previamente mencionados. c) Necesidad de transfusión de concentrado de hematíes: se registrará la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes y su cantidad durante todo el período de seguimiento.

3) Otros efectos adversos: Incidencia de otros efectos adversos. Se hará especial hincapié en la monitorización de la toxicidad mitocondrial (acidosis láctica), neuropatía periférica y neuritis óptica. Así mismo, se realizarán los correspondientes estudios necesarios para su confirmación: monitorización de lactato y pH sérico en la toxicidad mitocondrial, realización de electromiografía en la neuropatía periférica y realización de examen oftalmológico cuando se sospeche neuritis óptica. Siempre que se detecte cualquier reacción adversa atribuible al fármaco se aplicará el algoritmo de Karch-Lasagna para verificar la causalidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.5 Esquema de visitas del estudio

Tabla 3. Procedimientos durante las visitas del estudio

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8	Día *	Día **	Día 60
REGISTRO DE VARIABLES											
Edad, sexo, raza, altura, APACHE II, Charlson	X										
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X			
Tª, TA, Balance hídrico	X	X	X	X	X	X	X	X			
SOFA, GLASGOW	X	X	X	X	X	X	X	X			
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X			
Terapias de soporte (agentes vasopresores, VM, TRR, ECMO)	X	X	X	X	X	X	X	X			
EXTRACCIÓN DE MUESTRAS											
Muestra para Genética	X										
Analítica sanguínea para laboratorio	X	X	X	X	X	X	X	X			
Muestra para determinar linezolid ± recomendación posológica	X	X	X	X	X	X	X	X			
Muestra para Microbiología	X	X	X	X	X	X	X	X			
EVALUACIÓN DE SEGURIDAD											
Examen físico y valoración de los parámetros analíticos	X	X	X	X	X	X	X	X			
EVALUACIÓN CURACIÓN CLÍNICA											
Evaluación día +7*											
Evaluación End-of-Treatment (EOT)**									X		
Evaluación Test-of-Cure (TOC)**										X	
EVALUACIÓN CALIDAD DE VIDA											
Cuestionario de calidad de vida											X

**La evaluación de la curación clínica a día +7 no se puede señalar exactamente en ninguna visita porque depende del día y hora de la fecha de inicio del tratamiento.*

***Con las visitas de EOT y TOC pasa algo similar, ya que dependen de la fecha de finalización del tratamiento, por eso no está especificado en la tabla los días a los que corresponden.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.0 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

6.1 Aleatorización

En el caso de cumplir todos los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y haber firmado el CI, se incluirán en el ensayo y se procederá a aleatorización. Todos los sujetos que ingresen al estudio serán asignados aleatoriamente a 1 de los 2 grupos, en una proporción de 1: 1, utilizando un método aleatorio generado por computadora.

6.2 Enmascaramiento

No existen técnicas de enmascaramiento, ya que se trata de un estudio abierto. Por tanto, tampoco es aplicable ningún procedimiento de rotura del ciego.

6.3 Adherencia al tratamiento

No aplica.

6.4 Retirada de los sujetos por falta de cumplimiento

No aplica.

6.5 Medicación permitida durante el estudio

No aplica.

6.6 Medicación prohibida

No aplica.

6.7 Medicación de rescate durante el estudio

Los pacientes serán tratados bajo los protocolos terapéuticos establecidos en cada centro si se precisase medicación de rescate.

7.0 EVALUACIONES DEL ESTUDIO

7.1 Exámenes médicos

Signos vitales

El investigador documentará la temperatura corporal, la presión arterial (posición sentada después de 10 minutos de descanso) el balance hídrico del sujeto de estudio en cada visita.

Historial médico relevante / Condiciones médicas actuales

Se registrarán el historial médico relevante y las condiciones médicas actuales no relacionadas con la indicación del estudio (si corresponde).

Examen físico

El investigador procederá con un examen clínico de rutina que incluirá la valoración del aspecto general, de la piel, cuello (incluido tiroides), ojos, oídos, nariz, garganta, espalda, ganglios linfáticos, extremidades, etc. y también sistema cardiovascular,

sistema respiratorio, sistema nervioso. El investigador evaluará los hallazgos significativos acontecidos después del inicio del fármaco del estudio para determinar la relación causal con el mismo. Estos acontecimientos se registrarán primero en los documentos originales y se transcribirán a la sección correspondiente del formulario de registro de casos (eCRD).

Evaluaciones de laboratorio

Se utilizarán los laboratorios clínicos de los centros participantes para el análisis de todas las muestras recolectadas. Si la anomalía de laboratorio induce signos o síntomas clínicos que requieren intervención terapéutica o diagnósticos adicionales, entonces el diagnóstico o la condición médica deben ingresarse en la sección de Acontecimientos Adversos del CRD del paciente. Si la anomalía de laboratorio es la razón principal de una hospitalización imprevista o si cumple con la categoría de gravedad de un acontecimiento adverso, entonces se debe seguir el procedimiento para la notificación rápida de acontecimientos adversos graves (AAG). Del mismo modo, si la anomalía de laboratorio lleva a la interrupción del estudio, se debe realizar un seguimiento del paciente hasta que la anomalía se resuelva o se estabilice.

Hematología, bioquímica de sangre / suero (incluida la prueba de embarazo en suero).

Bioquímica de sangre / suero; Las muestras de sangre para bioquímica se tomarán en todas las visitas y al finalizar el estudio. Se evaluarán los siguientes parámetros: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, proteína C reactiva y procalcitonina.

Hematología; Las muestras de sangre para las investigaciones hematológicas se tomarán en todas las visitas y al finalizar el estudio. Se registrarán los siguientes parámetros analíticos en cada visita: Hemograma: leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, neutrófilos linfocitos, reticulocitos y cayados.

Coagulación; se registrarán los siguientes parámetros analíticos en cada visita: tiempo de protrombina, INR, TTPA.

Estudio del hierro; se registrarán los siguientes parámetros analíticos en cada visita: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina.

Gasometría; se registrarán los siguientes parámetros analíticos en cada visita: pH, bicarbonato y lactato.

Muestras biológicas durante el seguimiento clínico:

1. ***Extracción de muestras de sangre***: las extracciones sanguíneas necesarias para la determinación de linezolid se harán coincidir con las extracciones destinadas a la realización de pruebas de laboratorio clínico, siempre que sea posible según el horario de administración, más una muestra 30 minutos tras terminar la perfusión de linezolid o 2 horas después de su administración oral. Las analíticas serán extraídas los días en los que haya que realizar la determinación de linezolid, cada 3

± 1 días, o con mayor frecuencia según criterios clínicos. En la visita final a día 28, se realizará una última determinación del nivel Cmin linezolid y una analítica final. En la visita 1 se extraerá una muestra adicional para el estudio genético.

2. ***Muestras para Microbiología***: El procesamiento de las muestras para cultivo se realizará siguiendo los protocolos del Servicio de Microbiología (UNE-EN-ISO 9001:2015). El procedimiento específico se detalla en el apartado de descripción de actividades.

Medicación concomitante

Se registrará si el sujeto durante el tratamiento con linezolid ha recibido la siguiente medicación concomitante:

- **Inhibidores o inductores de la glicoproteína P:**

Tabla 4. Inhibidores de la glicoproteína P

INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA-P				
Antiarrítmicos				
Amiodarona	Dronedarona	Proprafenona	Quinidina	Quinina
Macrólidos			Azoles	
Claritromicina	Eritromicina	Azitromicina	Ketoconazol	Itraconazol
Inmunosupresores		Antagonistas del calcio		
Tacrolimus	Ciclosporina	Amlodipino	Verapamilo	Diltiazem
Inhibidores de la proteasa (IP)		Fármacos para la fibrosis quística		
Ritonavir	Cobicistat*	Ivacaftor	Teracaftor	
Inhibidores de tirosin kinasa (ITK)				
Capmatinib	Fostamatinib	Lapatinib	Neratinib	Osimertinib
Tepotinib	Vemurafenib	Tucatinib		
Fármacos para la hepatitis C				
Daclatasvir	Velpatasvir	Glecaprevir	Pibrentasvir	Ledipasvir
Ombitasvir	Paritaprevir			
Otros				
IBPs	Diosmina	Ranolazina	Ticagrelor	Carvedilol

Tabla 5. Inductores de la glicoproteína P

INDUCTORES DE LA GLICOPROTEINA-P				
Apalutamida	Carbamazepina	Fenitoína	Fosfenitoína	Levotiroxina
Lorlatinib	Rifampicina	Hierba de San Juan		

- **Agentes vasopresores**: se registrará el uso (variable dicotómica si/no) y la duración de tratamiento vasopresor con cualquier de los siguientes fármacos (noradrenalina, adrenalina, dopamina, dobutamina, vasopresina).

Otras evaluaciones clínicas

- Escala SOFA
- Escala APACHE II
- Índice de Comorbilidad de Charlson actualizado (que incluye las siguientes Infarto de miocardio, Insuficiencia cardiaca congestiva, Enfermedad vascular periférica, Enfermedad cerebrovascular, Demencia, Enfermedad Pulmonar Crónica, Patología del tejido Conectivo, Enfermedad ulcerosa, Patología hepática ligera, Patología hepática moderada o grave, Diabetes, Diabetes con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

lesión orgánica, Hemiplejía, Patología renal (moderada o grave), Neoplasias, Leucemias, Linfomas malignos. Metástasis Sólida, SIDA).

7.2 Visitas del ensayo

Todos los datos recopilados se almacenarán en un cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD). Los procedimientos a realizar en las visitas del estudio, las cuales coincidirán con las visitas asistenciales de los pacientes, serán los siguientes:

VISITA de selección y aleatorización

Una vez identificados los pacientes por los farmacéuticos asociados a cada servicio clínico, se contactará con los investigadores de los servicios clínicos responsables. Estos procederán al posible reclutamiento con la visita de selección. Se obtendrá el consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Se podrán seleccionar pacientes que lleven como máximo 4 días de tratamiento con linezolid. Para los pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión (y si no se cumple ningún criterio de exclusión), se asignará al azar la paciente a uno de los 2 grupos de tratamiento, con una probabilidad del 50% para cada uno de ellos.

VISITA 1:

Seguimiento clínico:

1. Se recopilarán los datos de edad, sexo, raza y altura.
2. Se evaluará la severidad de la enfermedad mediante la escala APACHE II.
3. Se registrarán al ingreso las siguientes comorbilidades del paciente y se evaluarán mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson.
4. Se registrará la temperatura media, la tensión arterial media y el balance hídrico.
5. Se evaluará la disfunción orgánica mediante la escala SOFA.
6. Se evaluará el estado de consciencia del paciente mediante la escala Glasgow.
7. Se registrará el uso y duración de dispositivos de ventilación mecánica.
8. Se registrarán el uso y duración de dispositivos extracorpóreos tales como las terapias de reemplazo renal (HD, CVVHD, CVVHDF) y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). En el caso de las terapias de reemplazo renal continuo (CVVHD, CVVHDF) se registrará también el flujo de efluente (Qef) el día de la visita.
9. Se registrarán como una variable dicotómica si el paciente recibió o no algún tratamiento antibiótico en los 10 días previos al inicio del tratamiento con linezolid.
10. Se registrará la medicación concomitante que reciba el sujeto.
11. Para la evaluación de acontecimientos adversos, se realizará un examen físico en cada visita, y una valoración de los parámetros analíticos que puedan determinar las principales reacciones adversas esperadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Extracción de muestras:

1. Se extraerá una muestra sanguínea para análisis genético.
2. Se extraerá una muestra sanguínea para análisis en laboratorio de las siguientes pruebas: hemograma, bioquímica, coagulación, estudio del hierro y gasometría.
3. Se extraerán las muestras necesarias para Microbiología según el foco de infección.
4. Se extraerán las muestras sanguíneas para determinar la concentración de linezolid.

VISITAS 2 a 8:

Seguimiento clínico:

1. Se registrará la temperatura media, la tensión arterial media y el balance hídrico.
2. Se evaluará la disfunción orgánica mediante la escala SOFA.
3. Se evaluará el estado de consciencia del paciente mediante la escala Glasgow.
4. Se registrará el uso y duración de dispositivos de ventilación mecánica.
5. Se registrarán el uso y duración de dispositivos extracorpóreos tales como las terapias de reemplazo renal (HD, CVVHD, CVVHDF) y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). En el caso de las terapias de reemplazo renal continuo (CVVHD, CVVHDF) se registrará también el flujo de efluente (Qef) el día de la visita.
6. Se registrarán como una variable dicotómica si el paciente recibió o no algún tratamiento antibiótico en los 10 días previos al inicio del tratamiento con linezolid.
7. Se registrará la medicación concomitante que reciba el sujeto.
8. Para la evaluación de acontecimientos adversos, se realizará un examen físico en cada visita, y una valoración de los parámetros analíticos que puedan determinar las principales reacciones adversas esperadas.

Extracción de muestras:

1. Se extraerá una muestra sanguínea para análisis en laboratorio de las siguientes pruebas: hemograma, bioquímica, coagulación, estudio del hierro y gasometría.
2. Se extraerán las muestras necesarias para Microbiología según el foco de infección.
3. Se extraerán las muestras sanguíneas para determinar la concentración de linezolid.

VISITAS EOT/TOC

La evaluación EOT (end-of-treatment) se realizará 24 horas tras finalizar el tratamiento con linezolid y la visita TOC (test de curación o test-of-cure) entre 7-10 días tras la última dosis de linezolid.

VISITA Día +60

Evaluación de calidad de vida mediante la cumplimentación del cuestionario EQ-5D-5L.

8.0FARMACOVIGILANCIA

Las tareas de farmacovigilancia las asumirá la Plataforma de Investigación Clínica del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Al tratarse de un estudio de bajo nivel de intervención, los efectos adversos esperados son los que se reflejan en la ficha técnica del fármaco (Anexo 6).

8.1 Definiciones

8.1.1 Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier experiencia no deseable que afecte a un paciente durante un ensayo o estudio clínico, se considere o no relacionada con el producto en investigación.

8.1.2 Acontecimientos adversos graves

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es el que pone en peligro la vida del paciente o produce la muerte, causa una incapacidad persistente o requiere prolongar la hospitalización del paciente. Los siguientes efectos siempre se consideran graves:

- Muerte
- Efecto relacionado con una sobredosis de producto
- Anafilaxia
- Ictericia (incluso leve)
- Trastornos oftalmológicos
- Efectos graves sobre el sistema nervioso central
- Embarazo

Aparte de estos, las anomalías congénitas y las neoplasias malignas se considerarán siempre graves.

8.1.3 Acontecimientos adversos no graves

Un acontecimiento adverso no grave es cualquier acontecimiento adverso que no cumple con ninguno de los criterios anteriores.

8.1.4 Acontecimientos adversos inesperados

Un acontecimiento adverso inesperado es una experiencia que no esté descrita en el manual del investigador (por su naturaleza, gravedad o frecuencia).

8.2 Evaluación de la causalidad e intensidad

Todos los acontecimientos adversos, ya sean observados por el investigador, obtenidos al interrogar al paciente o informados voluntariamente por él, se registrarán en el eCRD con los siguientes datos: duración, patrón, gravedad, relación con el producto

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de ensayo, tratamiento, acciones tomadas en relación con el producto en estudio y resultados.

8.2.1 Evaluación de la relación de causalidad

El investigador que informa el acontecimiento determinará la relación causal de un acontecimiento adverso con el MI de acuerdo con las siguientes definiciones:

Tabla 6. Definiciones causalidad de los acontecimientos adversos

Definitiva	Sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del MI, así como un patrón de respuesta conocido del IMP bajo evaluación y que no puede ser razonablemente atribuido a otros factores como el estado de salud del sujeto u otros tratamientos terapéuticos o fármacos concomitantes administrados al sujeto, además de uno o más de los siguientes: - Aparece inmediatamente después de la administración de MI; - Mejora después de la interrupción del MI; - Reaparece al volver a administrarse.
Probable	Sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del MI, así como un patrón de respuesta conocido del MI bajo evaluación, aunque no puede explicarse razonablemente por otros factores como el estado de salud del sujeto u otros tratamientos terapéuticos o fármacos concomitantes administrados.
Posible	Sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del MI y / o un patrón de respuesta conocido del MI bajo evaluación, aunque puede ser atribuido a otros factores como el estado de salud del sujeto u otros tratamientos terapéuticos o fármacos concomitantes administrados.
Condicional	Probablemente se deba a otros factores, como el estado de salud del sujeto, tratamientos o los fármacos concomitantes administrados al sujeto y no sigue ningún patrón de respuesta conocido del fármaco en evaluación.
No relacionado	Está claramente relacionado con otros factores, como el estado de salud del sujeto, tratamientos o los fármacos concomitantes administrados al sujeto.
No evaluable	La relación causal no se puede evaluar porque la información es insuficiente o contradictoria y no se puede completar ni verificar.

En ausencia de información sobre una posible causalidad por parte del investigador que informa el acontecimiento, el promotor hará todo lo posible para obtener la evaluación de la causalidad del investigador si no se menciona en el documento fuente original.

El promotor no debe degradar la evaluación de causalidad del investigador. En el caso de que el promotor no esté de acuerdo con la valoración de causalidad realizada por el investigador, el informe del acontecimiento adverso deberá recoger la opinión de ambas fuentes.

8.2.2 Evaluación de la intensidad

El investigador que informa el acontecimiento adverso determinará la intensidad clínica de acuerdo con las siguientes definiciones:

Tabla 7. Definiciones de la intensidad clínica de los acontecimientos adversos

Leve	Acontecimiento adverso trivial, apenas significativo, de corta duración que no afecta sustancialmente la vida normal del sujeto.
Moderado	Acontecimiento adverso que provoca cierto grado de malestar que interfiere con las actividades habituales del sujeto
Severo	Acontecimiento adverso que interfiere con la capacidad de trabajo o que interfiere con las actividades diarias del sujeto

En ausencia de información sobre la evaluación de la intensidad clínica del acontecimiento adverso informado por parte del investigador, el promotor hará todo lo posible para obtener la evaluación de la intensidad del investigador si no se menciona en el documento fuente original.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8.3 Retirada de sujetos debido a acontecimientos adversos

Se procederá a la retirada del sujeto del ensayo clínico y a la suspensión del fármaco si se desarrolla toxicidad o se produce un efecto adverso potencialmente atribuible al fármaco según criterio del médico investigador.

8.4 Registro, notificación y seguimiento

8.4.1 Obligaciones del investigador

El investigador debe registrar en el eCRD cualquier acontecimiento adverso (grave o no grave), clasificado como relacionado con la medicación del estudio o no, que se produzca en un sujeto de un ensayo clínico.

8.4.2 Notificación de los acontecimientos adversos

Al tratarse de un ensayo de bajo nivel de intervención, este estudio no prevé la aparición de ningún efecto adverso distinto a los recogidos en la ficha técnica del fármaco. Se recogerán mediante registros en la historia clínica de cada paciente los acontecimientos adversos que puedan surgir coma parte de la práctica clínica habitual.

En caso de detectar alguna reacción adversa, se procederá a su registro y comunicación. Los acontecimientos adversos se recogerán a partir de la cuidadosa observación clínica del paciente, análisis de laboratorio, comunicación espontánea del paciente o su representante legal, y también mediante un interrogatorio abierto.

De cada acontecimiento se recogerá su intensidad, duración (inicio y remisión), relación temporal con la administración del fármaco, necesidad de tratamiento o medidas terapéuticas adoptadas (ninguna, interrupción del tratamiento, tratamiento específico), la evolución (remisión completa, secuelas, persistencia o no tras la suspensión de la administración, o reaparición con la readministración del producto) y posibles causas alternativas.

El investigador principal comunicará los acontecimientos adversos al promotor del estudio, quién a su vez, informará a las autoridades sanitarias en un plazo máximo de 15 días. Los acontecimientos adversos que ocurran durante el período de observación, se consideren o no relacionados con la medicación en ensayo, deben ser comunicados al promotor/coordinador del estudio en las 24 horas siguientes. El promotor notificará todas las sospechas de RAGI (Reacciones adversas graves e inesperadas) a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al CEIC y a la Comunidad Autónoma de Galicia de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en España. En caso de acontecimientos adversos que no sean graves o inesperados, la información referente a ellos se recogerá en forma tabulada al final del ensayo clínico o coincidiendo con los análisis intermedios.

8.4.3 Notificación de un acontecimiento adverso grave

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Si el investigador conoce la existencia de un acontecimiento adverso grave o inesperado que haya presentado un paciente en cualquier momento del estudio o del seguimiento, deberá comunicarlo en el plazo de 24 horas (días laborables).

Nota: notificar a cualquier SAE mediante el formulario de Notificación de acontecimiento adversos graves no exime al investigador de completar toda la información relacionada con el AA en la sección específica del eCRD.

9.0PROCEDIMIENTOS DE MONITORIZACIÓN

Se realizarán visitas de seguimiento periódicas durante el ensayo por un monitor externo totalmente ajeno al equipo del investigador para asegurar que se está siguiendo el protocolo y las BPC. Los monitores podrán revisar los documentos fuente para confirmar que los datos recopilados en los eCRD son precisos. El investigador y la institución garantizan el acceso directo a los documentos fuente a los monitores y las autoridades reguladoras competentes para su verificación.

El centro puede estar sujeto a revisión por parte del Comité de Ética, auditoría de garantía y / o inspección por parte de las autoridades reguladoras competentes.

10.0ETIQUETADO

No aplica.

11.0ASPECTOS ÉTICOS

11.1 Consideraciones Generales

El ensayo debe realizarse de acuerdo con los requisitos documentados en la Declaración de Helsinki (18a Asamblea Médica Mundial, 1964) revisada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2008) y Fortaleza (2013).

11.2 Aprobación del Comité Ético

Antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, se obtendrá el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación de Galicia, así como la autorización por parte de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario, así como la conformidad de los centros participantes.

11.3 Consentimiento Informado

El investigador o la persona designada es responsable de obtener el consentimiento informado por escrito de los pacientes que participan en este estudio después de una explicación adecuada de sus objetivos, métodos, beneficios esperados y riesgos potenciales.

Ningún paciente será incluido en el estudio sin haber recibido la información pertinente y sin haber firmado previamente el formulario de consentimiento informado (ANEXO 4). Asimismo, se informará al paciente que la participación en el estudio es totalmente voluntaria, y que podrá decidir no participar o cambiar su

decisión de hacerlo y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin alterar la relación con su médico ni producir prejuicio alguno en su tratamiento.

11.4 Confidencialidad del paciente

El equipo investigador y el promotor de este estudio, se comprometen expresamente a no revelar la identidad de los pacientes tratados y a respetar las normas de confidencialidad sobre los datos e información a los que tengan acceso al participar en el ensayo.

Toda la información obtenida como resultado de este estudio se considerará confidencial. El investigador solo puede informar sobre el desarrollo y los resultados del estudio al promotor, CI y las Autoridades Competentes.

11.5 Política de publicación

Resultados y publicaciones:

Una vez finalizado el análisis estadístico, el promotor preparará el informe final en colaboración con los investigadores que participaron en el estudio. Los resultados se comunicarán al CEIm y a las autoridades competentes. El promotor se compromete a facilitar a los investigadores que así lo soliciten una versión resumida de los resultados obtenidos, al final del proyecto.

Todos los resultados obtenidos son propiedad exclusiva del promotor. Los investigadores se comprometen a no realizar ninguna publicación total o parcial sobre los resultados de este ensayo sin el consentimiento expreso y por escrito del mismo.

12.0ENSAYO DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN

De acuerdo a lo que establece el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos en el artículo 2, punto 1º, apartado j, se cumplen los supuestos para que sea autorizado de bajo nivel intervención:

1º) Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.

2º) Según el protocolo del ensayo clínico:

1º Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

2º El uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

3º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

USC
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

13.0CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

13.1 Manejo de Datos

Se completará un Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (eCRD, consulte el ANEXO 5) para cada sujeto inscrito en el estudio clínico. El investigador revisará, aprobará y firmará / fechará cada CRD completado; la firma del investigador sirve como testimonio de la responsabilidad del investigador de garantizar que todos los datos clínicos y de laboratorio incluidos en el CRD sean completos, precisos y auténticos.

Los datos fuente son los hallazgos y observaciones clínicos, los datos de pruebas y de laboratorio, y otra información contenida en los documentos fuente. Los documentos fuente son los registros originales (y copias certificadas de los registros originales); incluidos, entre otros, registros médicos del hospital, cuadros del médico o del consultorio, notas del médico o de enfermería, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de dispensación de farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, radiografías, etc. Cuando corresponda, la información registrada en el eCRD deberá coincidir con los datos fuente registrados en los documentos fuente.

13.2 Mantenimiento de los registros

El promotor y el investigador mantendrán registros de acuerdo con la legislación local para incluir:

9. Correspondencia relacionada con el protocolo del ensayo clínico; incluidas copias del formulario enviado al CEIm y AC, listas de investigadores actuales, informes de progreso, aviso de retiro o disposición de MI y falta de obtención de informes de consentimiento informado, correspondencia con el CEIm (incluidas las notificaciones de aprobación) relacionada con el protocolo clínico; incluyendo copias de informes de acontecimientos adversos e informes anuales o provisionales.
10. Versiones actuales y anteriores del protocolo del ensayo clínico aprobado por el CEIm y los correspondientes formularios de consentimiento aprobados por el CEIm.
11. Acuerdos de investigadores firmados y las páginas de firmas de protocolo de ensayo clínico.
12. Currículum vitae (investigador y subinvestigadores).
13. Certificados de capacitación requerida (p. Ej., Protección de sujetos humanos, buenas prácticas clínicas, etc.) para el investigador y los subinvestigadores enumerados.
14. Valor (es) / rango (es) normal (es) para procedimientos o pruebas médicos / de laboratorio / técnicos incluidos en el protocolo clínico.
15. Listado de aleatorización.

USC DE COMPOSTELA

16. Hojas de consentimiento informado firmados.
17. Cuadernos de Recogida de Datos, firmados y fechados por el investigador.
18. Documentos fuente o copias certificadas de los documentos fuente.
19. Informes de visitas de seguimiento.
20. Copias de la correspondencia entre el investigador y el promotor a los subinvestigadores, incluidas las notificaciones de información sobre acontecimientos adversos.
21. Registros de inscripción y selección de sujetos.
22. Lista de códigos de identificación del sujeto.
23. Registro de muestras biológicas retenidas.
24. Informe final del estudio clínico.

14.0ANÁLISIS ESTADÍSTICO

14.1 Determinación del tamaño de la muestra

Se desea demostrar que el ajuste de la dosis del Linezolid es eficaz para disminuir el riesgo de toxicidad del fármaco, en términos de trombopenia. Consultando bibliografía se sabe que alrededor del 19.6% de los pacientes tratados con Linezolid (p1=0.196) con dosificación convencional, tienen riesgo de trombopenia y se estima que este porcentaje disminuirá hasta un 3.3% (p2=0.033) en los pacientes con dosificación TDM. Se decide llevar a cabo un estudio aleatorizado con dos grupos balanceados (w1=0.5) y se establece un límite de superioridad del 10% (ε=+0.10). Será necesario incluir 294 pacientes en el grupo de referencia y 294 en el experimental, totalizando 588 pacientes para asegurarse una potencia del 80% (pow=1-β=0.80) para poder concluir superioridad con un nivel de significación del 5% (α=0.05). Teniendo en cuenta además que el porcentaje de abandonos será de alrededor del 15% (ab=0.15), será necesario reclutar 346 individuos en cada grupo, calculándose un tamaño de muestra final de 692 individuos (N=692). La justificación formal del tamaño de la muestra se ha realizado empleando el efecto esperado de la intervención en la variable principal, que es la que se empleará para responder al objetivo principal. El tamaño de muestra calculado se asume también como válido para responder al resto de los objetivos específicos que se plantean (eficacia y coste utilidad). Es un tamaño de muestra lo suficientemente elevada como para realizar los análisis de las variables de eficacia sin riesgo de incurrir en el error tipo II o de que se produzca una disminución de la potencia que no permita encontrar diferencias significativas en caso de que las haya.

14.2 Población de análisis

El estudio de eficacia se llevará a cabo sobre toda la población clínicamente evaluable, en la que el linezolid haya sido prescrito como terapia dirigida o en aquellos casos donde se haya prescrito como terapia empírica con posterior confirmación microbiológica de la susceptibilidad del agente etiológico al fármaco. Asimismo, solo

USC DE COMPOSTELA

se evaluarán aquellos pacientes que hayan recibido al menos cuatro días de tratamiento con linezolid, dado que es la duración mínima de tratamiento considerada en la mayoría de guías de práctica clínica para evaluar la respuesta a un antibiótico. El estudio de seguridad, se llevará a cabo sobre toda la población clínicamente evaluable que haya recibido al menos 4 días de tratamiento con linezolid.

14.3 Análisis características demográficas y basales

Se resumirán para cada grupo de estudio utilizando estadísticas descriptivas. Para las variables continuas se presentarán datos de número de observaciones, media, desviación estándar, mínimo y máximo o, mediana y rango intercuartílico, en función del ajuste de la variable a una distribución normal. Las variables discretas se presentarán con frecuencia y porcentaje. Se realizarán los test de inferencia oportunos, en función de la naturaleza de las variables.

14.4 Análisis de eficacia

Las variables de eficacia se resumirán en cada grupo de tratamiento utilizando estadísticas descriptivas. Se compararán ambos brazos en base a las dos variables principales de eficacia, la curación clínica y la microbiológica. Para determinar diferencias entre los brazos a estudio, se aplicará el test exacto de Fisher y otras técnicas de inferencia estadística que se determinarán en función de la naturaleza de las variables a estudio. Se contemplará controlar por sexo, edad u otras variables que pudieran ser relevantes. La prueba estadística se realizará a un nivel de significancia bilateral de 0.05. Si p-valor <0.05, se realizará una comparación por pares entre los brazos del estudio, con los valores de p resultantes ajustados utilizando el Método de Bonferroni. Todos los valores p se redondearán a tres decimales. Los valores faltantes se imputarán utilizando múltiples Ecuaciones encadenadas de imputación. Se harán análisis por subgrupo en función del foco de la sepsis.

14.5 Análisis de seguridad

Los acontecimientos adversos, definidos en el apartado de variables, serán evaluadas desde la inclusión del paciente en el estudio hasta los 28 días que dura el seguimiento. Se resumirá por grupo de tratamiento utilizando técnicas de estadística descriptiva. Además, se realizarán resúmenes por gravedad y relación con el fármaco en estudio. Los acontecimientos adversos graves que conducen a una interrupción prematura del tratamiento serán enumerados y descritos en detalle. Finalmente, se llevará a cabo un análisis multivariante con el fin de identificar los factores significativos determinantes de la seguridad y de determinar perfiles de seguridad. Se determinarán los riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95% [RR (IC95%)]. Se harán análisis por subgrupo en función del foco de la sepsis.

14.6 Evaluación económica

La evaluación económica se realizará mediante un análisis de coste-utilidad. El cálculo de los costes sanitarios se realizará según el Decreto 221/2012, de 31 de octubre,

por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias publicado en el Diario Oficial de Galicia (DOGA). Para el estudio de la utilidad de la intervención se analizará la calidad de vida de los pacientes utilizando el cuestionario EuroQol EQ-5D-5L.

15.0BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
2. Esteban A, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007 May;35(5):1284
3. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
4. Suarez D, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):444-52.Ferrer et al., Crit. Care Med. 2014, 42, 1749–1755.
5. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014 Aug;42(8):1749-55.
6. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
7. Stevens DL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.Montravers et al., Curr. Opin. Infect. Dis. 2016, 29, 131–138.
8. Montravers P, Snauwaert A, Welsch C. Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. 2016 Apr;29(2):131-8.
9. Torres A, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3):1700582.Metlay et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019, 200, e45–e67.
10. Metlay JP et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.

11. Liu C, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146. Epub 2011 Jan 4. Erratum in: Clin Infect Dis. 2011 Aug 1;53(3):319.
12. Sartelli M, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. World J Emerg Surg. 2017 May 4;12:22.Solomkin et al., Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2010, 50, 133–164.
13. Metlay JP et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
14. Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589-96. Pea et al., J. Antimicrob. Chemother. 2012, 67, 2034–2042.
15. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. 2012 Aug;67(8):2034-42.
16. Alffenaar JW, et al. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Ther Drug Monit. 2010 Feb;32(1):97-101.Srinivas et al., Drugs RD 2016, 16, 69–79.
17. Srinivas NR, Syed M. Applicability of a Single Time Point Strategy for the Prediction of Area Under the Concentration Curve of Linezolid in Patients: Superiority of Ctrough- over Cmax-Derived Linear Regression Models. Drugs R D. 2016 Mar;16(1):69-79.
18. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). Antimicrob Agents Chemother. 2002 Nov;46(11):3484-9. Rayner et al., Clin. Pharmacokinet. 2003, 42, 1411–1423.
19. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet. 2003;42(15):1411-23.
20. Matsumoto K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. Int J Antimicrob Agents. 2014 Sep;44(3):242-7. Cattaneo et al., Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016, 12, 533–544.
21. Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 May;12(5):533-44.
22. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug

Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC), Intensive Care Med. 2020, 46, 1127–1153.
23. Tsuji Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. Br J Clin Pharmacol. 2017 Aug;83(8):1758-1772.
24. Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? Int J Antimicrob Agents. 2016 Dec;48(6):728-731.
25. Cai Y, et al Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Expert Opin Investig Drugs. 2013 Mar;22(3):309-15.
26. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1129-40.
27. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51(5):1239-46.
28. Pawsey et al., Glasgow, 1996.
29. Brier ME, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfnction. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Sep;47(9):2775-80.
30. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jan;57(11):793-7.
31. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. 2009 Sep;59 Suppl 1:S59-74.
32. Babcock et al., Infect. Dis. Clin. Pract. 2002, 11, 198–204.
33. Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Alvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2005 Aug;56(2):440-1.
34. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017 Oct;121(4):303-308.
35. Cattaneo D, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. 2013 Jun;41(6):586-9.
36. Tsuji Y, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. J Infect Chemother. 2011 Feb;17(1):70-5.
37. Cossu AP, Musu M, Mura P, De Giudici LM, Finco G. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jan;70(1):23-8.

38. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jul 25;63(8):e00605-19
39. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh PR. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42(1):66-72.
40. Ikuta S, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected patients after digestive surgery. J Infect Chemother. 2011 Jun;17(3):388-91.
41. Luque S, et al. Linezolid Dosing in Patients With Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. Ther Drug Monit. 2019 Dec;41(6):732-739.
42. Slatter JG, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos. 2001 Aug;29(8):1136-45.
43. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Feb;47(2):548-53.
44. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. J Clin Pharmacol. 2009 Sep;49(9):1071-8.
45. Xie F, et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2019 Mar 1;74(3):667-674.
46. Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, Clementi E. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? Clin Pharmacokinet. 2021 May;60(5):603-609.
47. Tsuji Y, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient. Scand J Infect Dis. 2012 Aug;44(8):626-9.
48. Mersfelder TL, Smith CL. Linezolid pharmacokinetics in an obese patient. Am J Health Syst Pharm. 2005 Mar 1;62(5):464, 467.
49. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlichek DH, Citron DM, Tyrrell KL, Goldstein EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. Ann Pharmacother. 2005 Mar;39(3):427-32.
50. Tsuji Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. 2013 Sep;53(9):967-73.
51. Zoller M, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care. 2014 Jul 10;18(4):R148.
52. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. Clin Ther. 2001 Mar;23(3):356-91.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

53. Baldelli S, Montrasio C, Cheli S, Viganò O, Bini T, Egidi M, Cattaneo D. Case of Suboptimal Linezolid Exposure: Is There a Role for Pharmacogenetics? Ther Drug Monit. 2020 Apr;42(2):347-348.
54. Allegra S, et al. A Common mdr1 Gene Polymorphism is Associated With Changes in Linezolid Clearance. Ther Drug Monit. 2018 Oct;40(5):602-609.
55. Downes KJ, Goldman JL. Too Much of a Good Thing: Defining Antimicrobial Therapeutic Targets to Minimize Toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2021 Apr;109(4):905-917.
56. Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. J Pharm Pharmacol. 2017 May;69(5):514-524.
57. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):454-63.
58. Nelson RE,et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. Clin Infect Dis. 2021 Jan 29;72(Suppl 1):S17-S26.
59. EU Action on Antimicrobial Resistance. 2017. https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_en, 2020.
60. J. Binns, "Action at a Global Level," https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/action-at-a-global-level_en, 2020.
61. The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, JPIAMR, https://www.jpiamr.eu/.
62. Ministerio de Ciencia e Innovación. "Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2021–2027." (2020).
63. Gobierno de España. Estrategia Española de desarrollo sostenible. 2002.
64. World Health Organization. "Antimicrobial resistance." https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance, 2020.
65. CDC, "What Exactly is Antibiotic Resistance?" https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html#4_actions

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 1. ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

CENTROS PARTICIPANTES

- Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
- Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO RECOMENDACIÓN POSOLÓGICA EN EL GRUPO CON INTERVENCIÓN

La toma de muestras de sangre para la determinación de linezolid se realizarán durante la ronda matutina de la administración de linezolid. Se determinará la Cmin (inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis de linezolid) y la Cmax (30 minutos tras finalizar la perfusión intravenosa o 2 horas tras la administración oral). Se medirán las concentraciones de fármaco total en plasma mediante autoanalizador (Architect® o Alinity®) disponible en cada centro. En el grupo de intervención (PK), el análisis se realizará y se informará el mismo día. En el grupo de control (no-PK) se recolectarán muestras de sangre según el mismo esquema de muestreo, y se analizarán de manera retrospectiva y sin informar.

Intervención en dosificación: NONMEM (versión 7, San Francisco, California), se utilizará como plataforma de soporte de decisiones clínicas para evaluar regímenes de dosificación individualizados.

El modelo de farmacocinética poblacional en el que nos apoyaremos es Soraluce A et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 2020, el cual ha sido desarrollado por investigadores del equipo y validado en nuestra población.

Dicho modelo contiene la información poblacional de los parámetros farmacocinéticos de aclaramiento (Cl) y el volumen de distribución (V) e incluyen:

- <u>Parámetros estadísticos de efectos fijos:</u>
  - Valores medios del Cl y el V en la población
  - Impacto de las covariables (aclaramiento de creatinina…) en dichos parámetros.
- <u>Parámetros estadísticos de efectos aleatorios:</u>
  - Variabilidad interindividual: varianza de la distribución del Cl y el V en la población.
  - Variabilidad residual: varianza de la distribución en las observaciones.

Dicha información ha sido implementada en NONMEM para realizar las recomendaciones posológicas en el grupo de intervención según consta en la Figura 1. En primer lugar, se extraerán las muestras sanguíneas correspondientes la

concentración mínima y máxima de la administración correspondiente. Si la concentración mínima está en rango terapéutico, 2-7 mg/L, se recomendará mantener la dosificación.

En caso contrario, se recopilan los datos antropométricos, analíticos, posológicos y las concentraciones de linezolid. Esta información del paciente junto con los parámetros estadísticos fijos y aleatorios del modelo serán procesadas en NONMEM para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente (aclaramiento y volumen de distribución) mediante regresión bayesiana. Los ficheros generados por NONMEM serán interpretados mediante el software estadístico R (versión 4.0.4, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

A partir de dichos parámetros individuales y la precisión de su estimación podremos simular curvas de concentración-tiempo que alcanzaría nuestro paciente a partir de diferentes esquemas posológicos. Con ello, determinaremos la dosis y la frecuencia de administración de linezolid con la que el paciente tiene mayor probabilidad de alcanzar el rango terapéutico (2-7 mg/L) y los parámetros PK/PD objetivo ($AUC_{0\text{-}24h}$/CMI>100 y un %T>CMI >85%). Cuando no se disponga de cultivo microbiológico y su correspondiente CMI se utilizará el valor de ECOFF definido por la EUCAST

Tras ello se emitirá un informe farmacocinético que contendrá la recomendación posológica. Este proceso se repetirá cada 3±1 días hasta la finalización del tratamiento antibiótico.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 3. ESCALAS E ÍNDICES DE VALORACIÓN CLÍNICA

Sistema de valoración de la gravedad **APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)**

APS	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Tª rectal (ºC)	> 40.9	39 – 40.9	38.5 – 38.9	36 – 38.4	**34 – 35.9**	32 – 33.9	30 – 31.9	<30	< 30
TAM	> 159	130- 159	110 – 129		**70 – 109**		50 – 69		< 50
FC	> 179	140 – 179	110 – 129		**70 – 109**		55 – 69	40 – 54	< 40
FR	> 49	35 – 49		25 – 34	**12 – 24**	10 – 11	6 – 9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350 – 499	200 – 399		**< 200**				
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)					**> 70**	61 – 70		60 – 60	< 56
pH arterial	> 7.69	7.60 – 7.69		7.50 – 7.59	**7.33 – 7.49**		7.25 – 7.32	7.15 – 7.24	< 7.15
Sodio (mmol/L)	> 179	160 – 179	155 – 159	150 – 154	**130 – 149**		120 – 129	111 – 119	< 111
Potasio (mmol/L)	> 6.9	6.0 – 6.9		5.5 – 5.9	**3.5 – 5.4**	3.0 – 3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina* (mg/dL)	> 3.4	2 – 3.4	1.5 – 1.9		**0.6 – 1.4**		< 0.6		
Hematocrito (%)	> 59.9		50 – 59.9	46 – 49.9	**30 – 45.9**		20 – 29.9		< 20
Leucocitos ($x10^3/\mu L$)	> 39.9		20 -39.9	15 – 19.9	**3 – 14.9**		1 – 2.9		< 1
Suma de puntos APS									

Total APS (A)	
15 – GCS (B)	

Edad	Puntuación
≤44	0
44 – 54	2
55 – 64	3
65 – 74	5
≥75	6

Enfermedad crónica	
Postoperatorio programado	2
Postoperatorio urgente o médico	5

Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)

TOTAL PUNTOS APACHE II (A+B+C+D)	

Enfermedad crónica:
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático
Cardiovascular: disnea o angina de reposo (clase IV NYHA)
Respiratorio: EPOC grave con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar
Renal: diálisis crónica
Inmunológico: tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia crónica
*Creatinina: Doble puntuación si FRA

EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *FC* frecuencia cardíaca, *FR* frecuencia respiratoria, *FRA* fracaso renal agudo, *GCS* Glasgow Coma Score, *NYHA* New York Heart Association, *Tª* temperatura, *TAM* tensión arterial media.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sistema de valoración de la disfunción orgánica **SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

	Puntuación SOFA				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiratorio: Po2/FiO2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal: Creatinina/Diuresis	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
Hepático: Bilirrubina	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	≥ 12
Cardiovascular: TAM o Fármacos	No hipotensión	TAM < 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina	Dopamina > 5 o NA ≤ 0.1	Dopamina > 15 o NA > 0.1
Hematológico: Plaquetas	> $150x10^3$	≤ $150x10^3$	≤ $100x10^3$	≤ $50x10^3$	≤ $20x10^3$
Neurológico: GCS	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6

Respiratorio: pO2/FiO2 en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.
Renal: creatinina en mg/dL. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.
Hepático: bilirrubina en mg/dL.
Cardiovascular: TAM (Tensión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. NA: noradrenalina o adrenalina en mcg/kg/min.
Neurológico: GCS (Glasgow Coma Score)

Índice de comorbilidad de **Charlson**

Comorbilidad	**Puntuación**
Cardiopatía isquémica	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad reumática	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Hipertensión arterial	1
Diabetes Mellitus	2
Hemiplejía o paraplejía	2
Enfermedad renal	2
Tumores malignos	2
Enfermedad hepática moderada/grave	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

Índice de **Glasgow**

Respuesta motriz	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Se retira al dolor	4
Flexiona al dolor (decorticación)	3
Extiende al dolor (descerebración)	2
Sin respuesta	1
Apertura ocular	
Espontánea	4
A órdenes verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
Respuesta verbal	
Orientado	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO	Estudio SePkLin: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd
CÓDIGO DEL PROMOTOR	Estudio SePkLin
PROMOTOR	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Hospital Clínico, Edificio D, 1ª Planta. Travesía da Choupana S/N, 15706 Santiago de Compostela
INVESTIGADOR COORDINADOR	Dr. Anxo Fernández Ferreiro
CENTRO	❑ Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Travesía da Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela ❑ Complexo Hospitalario Universitario de A Crouña. Avenida de As Xubias, 84, 15006, A Coruña

INTRODUCCION

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación y autorizado por la Dirección Asistencial del centro implicado, de acuerdo a la legislación vigente, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y según los principios éticos de la última revisión de la Declaración de Helsinki adoptada por la Organización Mundial de la Salud, por las que se regulan los proyectos de investigación. Este estudio está promovido por la Fundación Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (FIDIS).

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si quiere o no participar en este estudio. Lea esta hoja informativa con atención y pregunte a su médico cualquier duda o solicítele cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre, si quiere o no participar en este estudio. Antes de aceptar la participación en este estudio, debe leer este documento de Hoja de Información y Consentimiento Informado y realizar todas las preguntas que considere necesarias al personal del estudio. El personal del estudio está para facilitarle la comprensión, de modo que pueda elegir la opción más acertada para usted. También puede consultar a su médico de cabecera u otros especialistas, así como a su familia o amigos, antes de decidirse a participar en el estudio.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuando haya leído esta información y si desea participar en el estudio, ha de firmar por duplicado el formulario de consentimiento que se encuentra al final de este documento. Usted se llevará a su casa una copia de la hoja de información al paciente y una copia del consentimiento informado firmado.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en este estudio ya que su médico ha considerado que debe ser tratado para su infección un antibiótico llamado linezolid.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. En caso de que no decida participar en el estudio, usted recibiría igualmente el tratamiento con linezolid, a la dosis fija de 600 miligramos cada 12 horas, tal y como se especifica en el siguiente apartado.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Con este estudio se pretende valorar la eficacia y tolerabilidad de dos formas distintas de administrar Linezolid.

Linezolid es un tratamiento antibiótico de eficacia ampliamente contrastada que ante una infección debe administrarse lo antes posible. La forma habitual de administrar linezolid es 600 mg cada 12 horas. Sin embargo, un reciente artículo de diferentes sociedades científicas sitúa al linezolid como uno de los antibióticos en los que se recomienda su monitorización mediante la valoración de los niveles del fármaco en sangre (farmacocinética). Esta estrategia forma parte de la medicina personalizada en la que el ajuste de la dosis de los medicamentos está guiado por la farmacocinética y que parece tener efecto beneficioso sobre la eficacia y seguridad del tratamiento. Este hecho puede ser particularmente importante en la evaluación de los antibióticos, ya que el resultado de la infección no solo depende del tratamiento en sí, sino de las características de los pacientes, el origen y la gravedad de la infección, el microorganismo y los diferentes aspectos del tratamiento. El objetivo de este estudio es confirmar los efectos de la optimización del tratamiento según las concentraciones plasmáticas.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio clínico se realiza en varios centros y se ha estimado una participación de 692 pacientes como usted.

En este estudio habrá dos grupos distintos de tratamiento. Uno de ellos recibirá la dosis estándar fijada por ficha técnica (600 mg cada 12 horas) durante todo el tratamiento. En el otro se comenzará administrando esta dosis estándar y entre el 3º-5º día de tratamiento y previo a la dosis matinal se tomará una muestra sanguínea para

poder determinar los niveles de linezolid en sangre y realizar un ajuste personalizado de la forma de administrar las dosis siguientes. Se asignará al azar, con la misma probabilidad (50%) de caer en uno de los dos grupos de tratamiento.

La duración del estudio será de +/-60 días. El número de visitas dependerá del número de días de antibiótico que precise para curarse de su infección.

En caso de que usted acceda a participar, el médico verificará que usted es un posible candidato, le informará del estudio y si está de acuerdo con lo expuesto, otorgará al médico su consentimiento firmando el Consentimiento Informado que viene a continuación.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

La duración del estudio será de 60 días en este periodo deberá realizar distintas visitas a su médico. A continuación, se detallan los procedimientos que se realizarán en cada visita, cualquier duda, consulte con su médico.

Visita selección y aleatorización: El médico comprobará que usted es un posible candidato para participar en el estudio y le entregará esta Hoja de Información al Paciente para su lectura. Si usted está de acuerdo con lo expuesto en esta hoja, firmará su consentimiento al final de la misma. Una vez firmado, su médico le facilitará información del estudio, revisará si cumple con los criterios de selección, recopilará datos (edad, peso, altura, historial médico / quirúrgico, medicamentos actuales y anteriores), le medirá la temperatura, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. También le realizará un examen clínico de rutina y le programará la realización de una analítica de sangre en la que se obtendrán adicionalmente una muestra para genética, para determinar los niveles de linezolid en sangre y para microbiología.

Visitas 1 a ± 8: A todos los pacientes, una vez confirmada su participación en el estudio, en todas estas visitas se les hará una serie de evaluaciones en función del grupo asignado:

- Examen clínico rutinario valorando la temperatura, tensión arterial y balance hídrico.
- Su médico revisará los tratamientos que esté tomando o que ha tomado desde la visita anterior.
- Se le realizará la obtención de muestras de sangre para determinar los niveles de linezolid en sangre y para microbiología.
- Se le realizarán una serie de exploraciones que permitirán calcular unas puntuaciones para ver la evolución de su infección.
- Su médico registrará todos los posibles efectos secundarios que haya podido presentar desde la anterior visita, por lo que será muy importante que comente al médico del estudio todos los efectos adversos por muy leves que hayan sido.

Visitas EOT (End of treatment) / TOC (Test of Cure):

Estas visitas deberán realizarse el día posterior a la finalización del tratamiento de estudio. Tanto si completa estudio como si interrumpe el estudio de forma anticipada:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Se le medirá el peso, la altura, la temperatura, frecuencia cardiaca y la tensión arterial.
- Su médico revisará los tratamientos que esté tomando o que ha tomado desde la visita anterior.
- Se le realizará la obtención de muestras de sangre para determinar los niveles de linezolid en sangre y para microbiología.
- Se le realizarán una serie de exploraciones que permitirán calcular unas puntuaciones para ver la evolución de su infección.
- Su médico registrará todos los posibles efectos secundarios que haya podido presentar desde la anterior visita, por lo que será muy importante que comente al médico del estudio todos los efectos adversos por muy leves que hayan sido.

Visita día 60:

- En la última visita (a los dos meses) se la facilitará un cuestionario en el que se le realizarán unas preguntas sobre su calidad de vida.

Las muestras de sangre para la determinación farmacocinética serán analizadas en los Servicios de Farmacia del su centro hospitalario (CHUS o CHUAC). Las muestras de farmacogenética serán analizadas en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) si su centro es el CHUS, y por la empresa HealthInCode (Marineda BC, Av. de Arteixo, 43, Local 1A, 15008 A Coruña) si su centro es el CHUAC.

En todo caso, las muestras obtenidas serán conservadas anonimizadas en la colección C.0007134, cuyo responsable es el investigador principal del estudio (Dr. Anxo Fernández Ferreiro), y que está registrada en el Instituto de Salud Carlos III dependiente el Ministerio de Ciencia e Innovación o eliminadas, según usted lo decida.

INVESTIGACIÓN EN EL ESTUDIO

Debido a su proceso infeccioso su médico ha considerado que debe recibir un tratamiento antibiótico llamado linezolid. Éste le será administrado por un médico u otro profesional sanitario mediante goteo (por perfusión dentro de una vena) o por vía oral. La dosis normal para adultos (18 años o mayores) es de 600 mg de linezolid dos veces al día. La duración normal del tratamiento es de 10-14 días, pero puede prolongarse hasta 28 días.

El objetivo de este estudio llamado de "baja intervención" es determinar si el ajuste de la dosis de dicho antibiótico en función de la cantidad de fármaco que usted tenga en sangre permite mejorar la eficacia y la seguridad del mismo. En dicho estudio los procedimientos no plantean riesgo adicional o carga para la seguridad de los sujetos en comparación con la práctica clínica normal.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al igual que todos los medicamentos, linezolid puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas sufran efectos indeseados (efectos secundarios). Al

tratarse de un estudio de baja intervención, los efectos indeseados que pueden aparecer son los detallados en la ficha técnica de Linezolid.

Informe inmediatamente a su médico o enfermera si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos mientras está en tratamiento con linezolid:

- Reacciones de la piel como piel roja, dolorida y escamosa (dermatitis), erupción, picor o hinchazón particularmente alrededor de la cara y cuello. Esto puede ser un signo de una reacción alérgica y puede ser necesario interrumpir el tratamiento con linezolid.
- Problemas de visión como visión borrosa, cambios en la visión de los colores, dificultad para ver con claridad o si nota que se reduce su campo visual.
- Diarrea grave que contiene sangre y/o mucosidad (colitis asociada a antibióticos incluida colitis pseudomembranosa), que en circunstancias muy raras podrían dar lugar a complicaciones que pueden llegar a poner en peligro la vida.
- Náuseas o vómitos repetidos, dolor abdominal o respiración rápida.
- Se han comunicado casos de ataques epilépticos o convulsiones en pacientes en tratamiento con linezolid. Debe indicar a su médico si experimenta agitación, confusión, delirio, rigidez, temblor, descoordinación y convulsiones mientras está también en tratamiento con antidepresivos llamados ISRS.

Es importante que notifique <u>todos los síntomas o efectos secundarios</u> que experimente <u>tan pronto como ocurran</u>, independientemente de que crea que están o no, provocados por los fármacos del estudio.

Responsabilidades del paciente:

- Preguntar al médico del estudio sobre cualquier cosa que no haya entendido.
- Cumplir con las visitas y procedimientos del estudio, según le indique su médico.
- Seguir las instrucciones de su médico con respecto al tratamiento.
- Informar a su médico del estudio de cualquier lesión, enfermedad o acontecimiento adverso que le suceda durante el estudio, incluso si piensa que no están relacionadas con éste.
- Excepto en caso de urgencia, no modificar la medicación que está tomando, ni tomar otros medicamentos o "plantas medicinales" sin consultar antes con el médico del estudio.
- Comunicar a su médico cualquier cambio de teléfono o dirección o de dato de contacto.

POSIBLES BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

Con los resultados del presente estudio clínico, se podrá conocer mejor el beneficio de administrar el tratamiento antibiótico con linezolid en función de las concentraciones en sangre del fármaco para cada paciente, posiblemente mejorando tanto la eficacia como la seguridad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin embargo, es posible que usted no obtenga un beneficio directo. En cualquier caso, la información obtenida con este estudio podrá ser de utilidad para la comunidad científica, y contribuye a mejorar las futuras posibilidades de tratamiento.

SEGURO

Usted quedaría cubierto por el seguro de responsabilidad civil del centro, al tratarse de un Ensayo Clínico de Bajo Nivel de intervención, de acuerdo con lo establecido en el RD 1090/2015.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Tanto el promotor como el centro, se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea. Para obtener más información sobre la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal, consulte el Apéndice 1.

¿Para qué se utilizarán mis datos?

Sus datos se utilizarán según lo planeado en este estudio, así como dentro de las actividades de investigación relacionadas necesarias para este programa de desarrollo de medicamentos con el fin de:

- Comprender cómo funcionan el medicamento del estudio y medicamentos similares en el organismo (es decir, evaluar el modo de acción del medicamento del estudio),
- Comprender mejor la enfermedad estudiada y los problemas de salud asociados,
- Publicar los resultados de la investigación en revistas científicas o utilizarlos con fines educativos.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico, en el que ni el centro, ni el equipo de investigación que participa en el mismo, incluido el investigador, no recibirá compensación económica por parte del promotor.

Por último, debe saber que no está previsto que se le abonen a usted honorarios por su participación en el estudio.

OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

La participación en este estudio conlleva la obtención de muestras adicionales de sangre. De conformidad con lo que establece la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regula la utilización de muestras biológicas en investigación, al firmar este documento usted acepta que se utilicen las muestras que se obtendrán para las finalidades del presente estudio, estudiar marcadores farmacogenéticos que puedan estar asociados con la exposición al fármaco, su eficacia, su seguridad y la respuesta al tratamiento.

Las muestras serán analizadas inmediatamente según el protocolo, excepto las muestras para genética, que serán almacenadas a -80ºC para su análisis a posteriori. Se utilizará un código para identificar su muestra y no se utilizará ningún dato suyo que pueda desvelar su identidad. Únicamente el médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar la muestra con usted.

Posteriormente, si usted otorga su consentimiento, las muestras serán conservadas en las instalaciones del Grupo de Farmacología Clínica del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), situados en la planta -2 del Hospital Clínico.

Los datos que se deriven en el futuro de la utilización de estas muestras se trataran del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio.

La cesión de muestras biológicas para este estudio es gratuita y voluntaria. Esto supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que pudieran derivarse del resultado de la investigación biomédica.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de sus familiares, se le notificará. En caso que fuera necesario contactar con usted, se utilizarían los datos que constan en su historia clínica. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen éstos, para lo que puede marcar la casilla que se encuentra en el formulario de consentimiento.

Asimismo, en caso que se realicen análisis genéticos no se le comunicarán ni a usted ni a su médico los resultados que se obtuvieran, aunque usted tiene derecho a solicitarlos dirigiéndose al médico del estudio. Tenga en cuenta que, al tratarse de estudios de investigación exploratorios, no proporcionarán información útil ni se podrán utilizar para guiar su tratamiento ni para diagnóstico.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier información nueva referente al medicamento en estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el mismo, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si esto ocurre, es posible que le pidamos que firme un formulario de consentimiento revisado.

Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por el producto en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con

Dr./Dra.: Dr. Anxo Fernández Ferreiro Teléfono: 981951423
Servicio.: Farmacia

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Apéndice 1. PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL RELATIVO AL DOCUMENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CI DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Estudio SePkLin: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd
CÓDIGO DEL PROMOTOR	Estudio SePkLin
PROMOTOR	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Hospital Clínico, Edificio D, 1ª Planta. Travesía da Choupana S/N, 15706 Santiago de Compostela
INVESTIGADOR COORDINADOR	Dr. Anxo Fernández Ferreiro
CENTRO	❑ Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Travesía da Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela ❑ Complexo Hospitalario Universitario de A Crouña. Avenida de As Xubias, 84, 15006, A Coruña

¿Quién es responsable?

La Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS) es el promotor de este estudio.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables de sus respectivos tratamientos, correspondiendo a cada uno de ellos las obligaciones derivadas de su actividad. El centro es el responsable de todos los datos que figuren en la historia y que puedan identificarle y el promotor de los que se recogen en este estudio de forma codificada (pseudonimizada).

La función del responsable del tratamiento de datos es asegurarse de que su información se utilice correctamente, en particular aplicando las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar que los datos se tratan de acuerdo con la normativa de aplicación.

El promotor y el centro cumplirán la normativa de protección de datos:

- El Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos
- La Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDPGDD) y cualquier otra norma de desarrollo.>> Siexistenempresasde"localización"depacientes"gestióndepagosy desplazamientos" serían encargados del tratamiento, y se listarían en este apartado del Apéndice.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

¿Qué ocurre con la confidencialidad?

En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Durante su participación en el estudio se le identificará mediante un código y ni el investigador, ni el hospital transferirán al promotor información alguna que pueda identificarle directamente.

La lista que relaciona el código de identificación con los datos que le identifican (nombre, apellido, número de historia clínica…) se guardan de manera confidencial en su centro sanitario.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio /colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y personal autorizado por el promotor cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

¿Durante cuánto tiempo se guardarán sus datos?

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del mismo.

El Centro, el investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio según los plazos legales establecidos en la normativa. El promotor y el investigador durante al menos 25 años tras la finalización del estudio (según normativa de ensayos clínicos) y el centro durante el tiempo necesario para proporcionarle una adecuada asistencia (según normativa que regula la historia clínica).

¿Qué derechos tengo?

Con respecto a sus datos, tiene los siguientes derechos que podrá ejercer ante el investigador principal y/o centro:

Puede preguntar en cualquier momento qué datos se están guardando (derecho de acceso), quién los usa y con qué fin; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso.

Puede solicitar recibir una copia de los datos personales proporcionados por usted para transmitirlos a otras personas (portabilidad).

Puede corregir los datos personales proporcionados por usted y limitar el uso de datos que sean incorrectos (derecho de rectificación y supresión).

Puede oponerse al uso de sus datos personales o restringirlo (derecho de oposición).

En relación a los derechos sobre sus datos personales, le recordamos que existen algunas limitaciones con objeto de garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del promotor y los requisitos de autorización de medicamentos. Si decide dejar de participar en el ensayo o retirar su consentimiento sobre el tratamiento de sus datos no se podrán eliminar aquellos datos recogidos hasta ese momento. Debe saber que si decide retirar el consentimiento sobre el tratamiento de sus datos podría determinar su cese en la participación en el ensayo.

Para proteger sus derechos, utilizaremos la menor cantidad posible de información. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Promotor o del Centro que considere que vulnera sus derechos en materia de protección de datos.

¿Con quién contacto?

Puede contactar con el delegado de protección de datos de su centro, o bien, contactar con el delegado de protección de datos del promotor.

Datos de contacto del investigador principal o del delegado de protección de datos (DPD) del Centro o institución: delegado.proteccion.datos.fidis.santiago@sergas.es

¿Cómo se comunicarán los resultados?

El promotor publicará los resultados del estudio a través del Registro Español de Estudios Elínicos (https://reec.aemps.es/reec/public/web.html) y el EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

Salvaguardas para la protección de sus datos personales

Se adoptarán las medidas de protección apropiadas para proteger los datos codificados durante y después del ensayo, entre ellas:

- El acceso a los datos codificados quedará limitado a personas sujetas a obligaciones de confidencialidad (incluida la obligación de no intentar volver a identificar a los pacientes ni descodificar los datos clínicos).
- Los datos codificados se protegerán con medidas de seguridad para evitar su alteración, pérdida y accesos no autorizados y podrán aplicarse medidas adicionales que eviten la identificación.
- Se aplicará una evaluación de impacto de protección de datos para identificar y mitigar los posibles riesgos para la privacidad, en su caso, asociados a cada investigación científica.
- Los datos codificados no se compartirán con fines de comercialización directa ni para otros fines que no sean obligaciones legales o que no se consideren investigación científica de conformidad con la legislación vigente en materia de protección de datos.

En particular, no se utilizarán para tomar decisiones sobre futuros servicios que se le pudieran ofrecer, como un seguro.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. Modelos de consentimiento informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de LINezolid. Estudio SePkLin.**

Yo, _____

- *Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.*
- *Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.*

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepto que sean:

- □ Eliminados.
- □ Pseudonimizados para usos futuros en otras investigaciones, en la colección C.0007134, cuyo responsable es el investigador principal del estudio, el Dr. Anxo Fernández Ferreiro. Las muestras serán conservadas en las instalaciones del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), situados en la planta -2 del Hospital Clínico.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a utilizar mis muestras en investigaciones que: ……

Para cualquier duda puede ponerse en contacto con el investigador principal del estudio a través del correo electrónico: anxo.fernandez.ferreiro@sergas.es o en el teléfono 981951423.

Firmado: El/la participante	Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y apellidos:	Nombre y apellidos:
Fecha:	Fecha:

V0.3 03/05/2022

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de LINezolid. Estudio SePkLin.**

Yo, _____,
representante legal de _____

- *Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, y pude hablar con: _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.*
- *Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presto libremente mi conformidad para que participe en el estudio.*

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepto que sean:

- □ Eliminados.
- □ Pseudonimizados para usos futuros en otras investigaciones, en la colección C.0007134, cuyo responsable es el investigador principal del estudio, el Dr. Anxo Fernández Ferreiro. Las muestras serán conservadas en las instalaciones del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), situados en la planta -2 del Hospital Clínico.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a utilizar mis muestras en investigaciones que: ……

Para cualquier duda puede ponerse en contacto con el investigador principal del estudio a través del correo electrónico: anxo.fernandez.ferreiro@sergas.es o en el teléfono 981951423.

Firmado: El/la representante legal	Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y apellidos:	Nombre y apellidos:
Fecha:	Fecha:

V0.3 03/05/2022

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(para los casos en los que el participante no puede leer/escribir)

El testigo imparcial tendrá que identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador.

TÍTULO: **Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de LINezolid. Estudio SePkLin.**

Yo, _____,
como testigo imparcial, afirmo que, en mi presencia, se le leyó a: _____
_____ la hoja de información al paciente del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio. Comprendió que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- *Accede a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presta libremente su conformidad para participar en el estudio.*

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepta que sean:

- □ Eliminados.
- □ Pseudonimizados para usos futuros en otras investigaciones, en la colección C.0007134, cuyo responsable es el investigador principal del estudio, el Dr. Anxo Fernández Ferreiro. Las muestras serán conservadas en las instalaciones del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), situados en la planta -2 del Hospital Clínico.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a utilizar mis muestras en investigaciones que: ……

Para cualquier duda puede ponerse en contacto con el investigador principal del estudio a través del correo electrónico: anxo.fernandez.ferreiro@sergas.es o en el teléfono 981951423.

Firmado: El/la representante legal	Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y apellidos:	Nombre y apellidos:
Fecha:	Fecha:

Toda la documentación requerida fue enviada al CEIC y a la AEMPS para solicitar la aprobación y autorización del ensayo.

1. Autorización del CEIC

SERVIZO GALEGO DE SAÚDE

Xacobeo 21·22

2022/140

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del ensayo clínico:

Nº EudraCT: 2022-000144-30
Título: Estudio SePkLIN: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de LINezolid
Código del promotor: SePkLin
Código de Registro: 2022/140
Promotor: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela
Versión/fecha del protocolo y Hoja de Información al Paciente: versión 0.8 de 12/05/2022 y HIP/CI V0.3 03/05/2022

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

1. El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015. Podrán realizarse versiones lingüísticas de los documentos aprobados mencionados, siendo responsabilidad del promotor garantizar al CEIm que se trata de una traducción fiel de los documentos aprobados por el CEIm.
2. Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
3. El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
4. El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

CEIm de Galicia
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. Autorización de la AEMPS

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela
Travesía da Choupana s/n
15706 Santiago de Compostela (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorizacion del Ensayo clinico Nº EudraCT **2022-000144-30** y título **Estudio SePkLin: Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con Sepsis para evaluar la seguridad y eficacia de la dosificación personalizada Pk/Pd versus dosificación estándar de LINezolid.**

Promotor: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela
Travesía da Choupana s/n
15706 Santiago de Compostela (España)

Fecha de solicitud válida: 17/03/2022

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado y CALIFICARLO como de bajo nivel de intervención.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.
Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de la firma: 16/06/2022
Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS:https://localizador.aemps.es
CSV: XDRGGR63FA

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Paralelamente a estas tareas, se **diseñó y programó el CRDe**, el cual se muestra a continuación:

1. Visita de **screening**

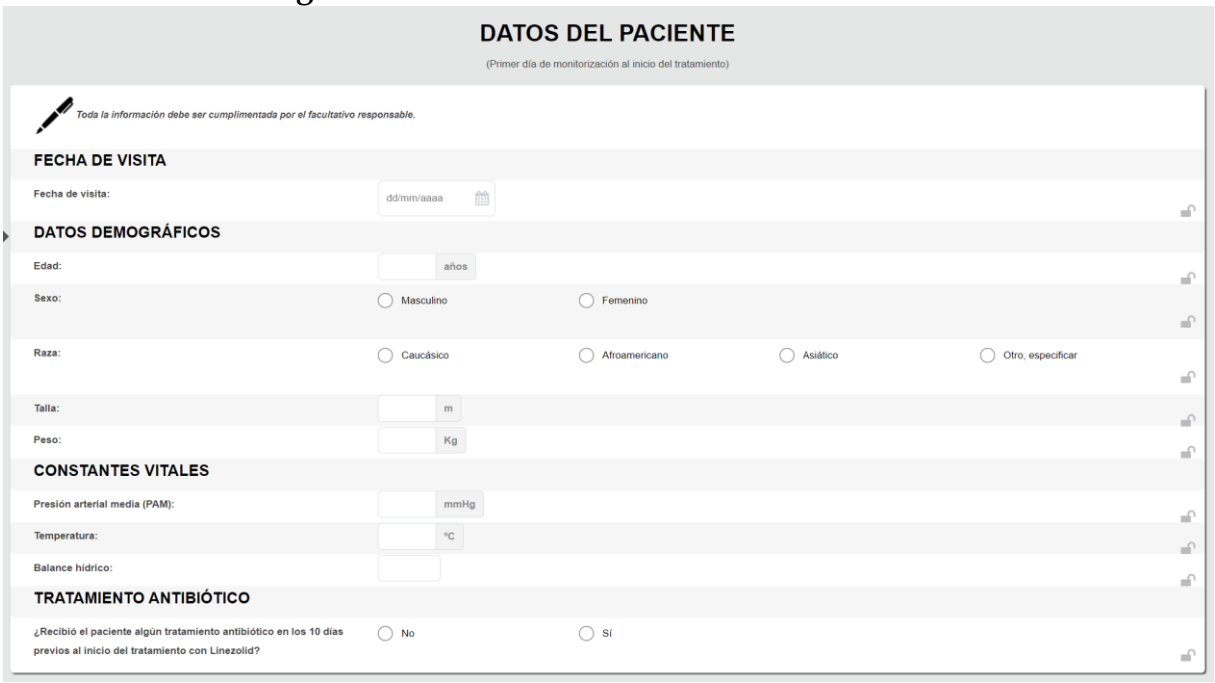
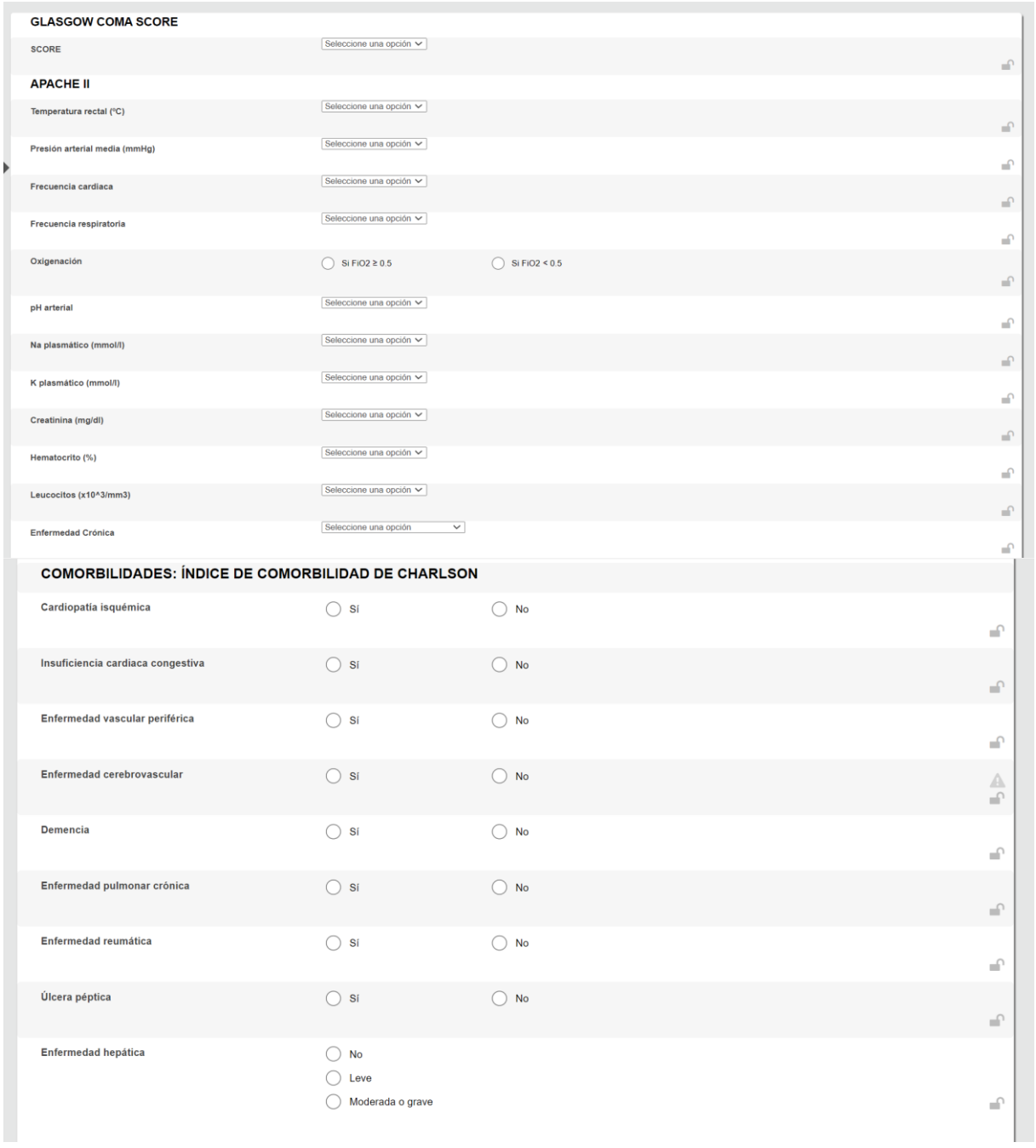


Figura 27. Formulario de recogida de datos de la visita de screening

2. Procedimiento a registrar en cada visita: **escalas**



GLASGOW COMA SCORE

SCORE — Seleccione una opción

APACHE II

Temperatura rectal (ºC) — Seleccione una opción

Presión arterial media (mmHg) — Seleccione una opción

Frecuencia cardiaca — Seleccione una opción

Frecuencia respiratoria — Seleccione una opción

Oxigenación — Si FiO2 ≥ 0.5 / Si FiO2 < 0.5

pH arterial — Seleccione una opción

Na plasmático (mmol/l) — Seleccione una opción

K plasmático (mmol/l) — Seleccione una opción

Creatinina (mg/dl) — Seleccione una opción

Hematocrito (%) — Seleccione una opción

Leucocitos (x10^3/mm3) — Seleccione una opción

Enfermedad Crónica — Seleccione una opción

COMORBILIDADES: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Cardiopatía isquémica — Sí / No

Insuficiencia cardiaca congestiva — Sí / No

Enfermedad vascular periférica — Sí / No

Enfermedad cerebrovascular — Sí / No

Demencia — Sí / No

Enfermedad pulmonar crónica — Sí / No

Enfermedad reumática — Sí / No

Úlcera péptica — Sí / No

Enfermedad hepática — No / Leve / Moderada o grave

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

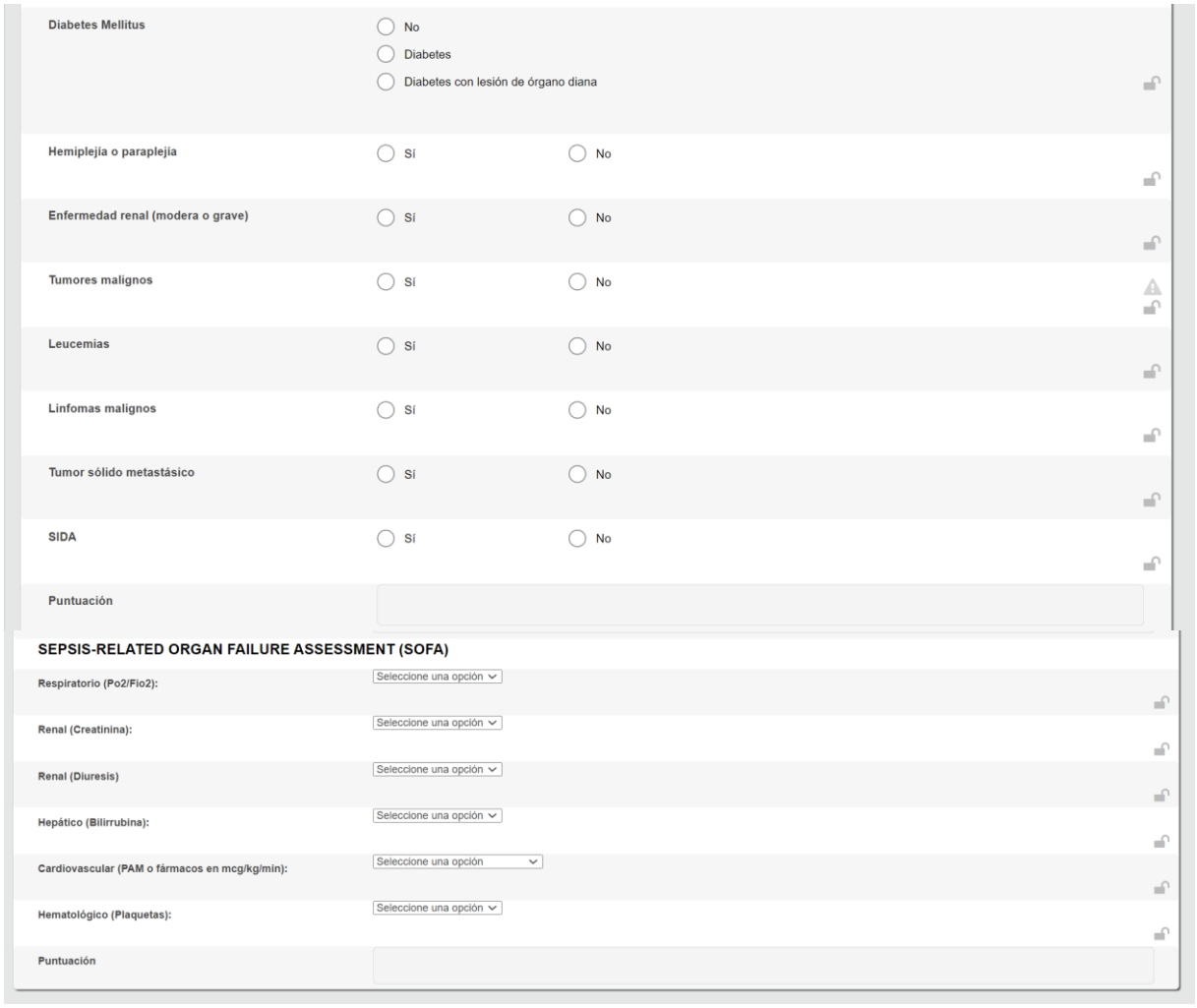
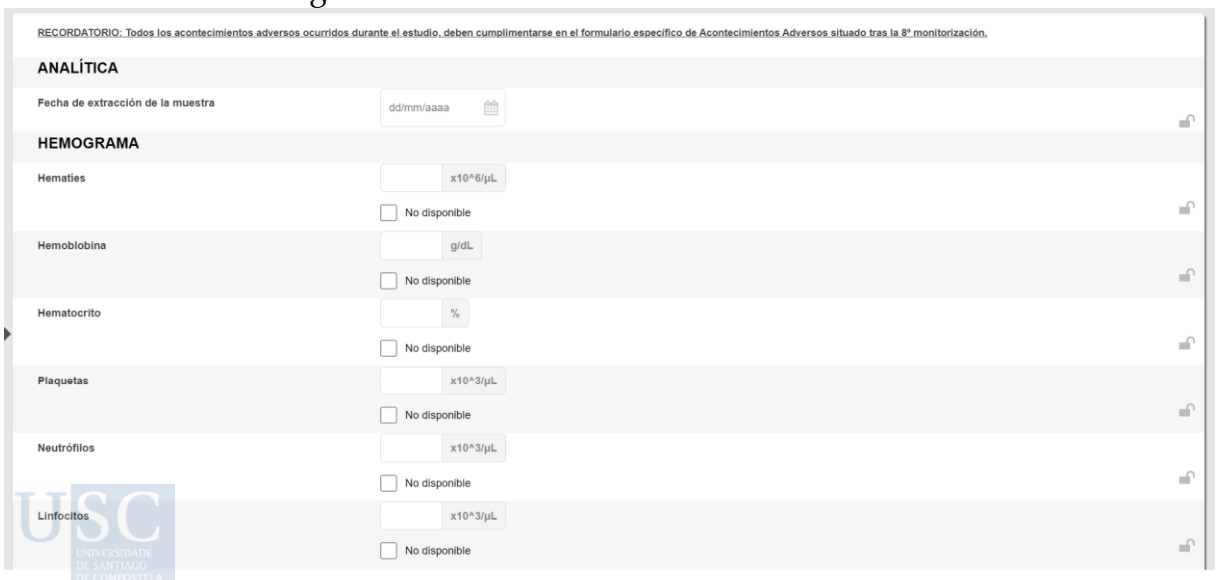


Figura 28. Formulario de registro de escalas con calculadoras incorporadas

3. Procedimiento a registrar en cada visita: **datos analíticos**



BIOQUÍMICA

Creatinina	mg/dL	No disponible
Urea	mg/dL	No disponible
Sodio	mmol/L	No disponible
Potasio	mmol/L	No disponible
Bilirrubina total	mg/dL	No disponible
AST/GOT	UI/L	No disponible
ALT/GPT	UI/L	No disponible
GGT	UI/L	No disponible
Fosfatasa alcalina	IU/L	No disponible
Albúmina	g/dL	No disponible
PCR	mg/dL	No disponible
Procalcitonina	ng/mL	No disponible
IL-6	pg/mL	No disponible

COAGULACIÓN

INR		No disponible
TTPA	seg	No disponible
TP		No disponible

GASOMETRÍA

PH		No disponible
Bicarbonato	mmol/L	No disponible
Lactato	mmol/L	No disponible

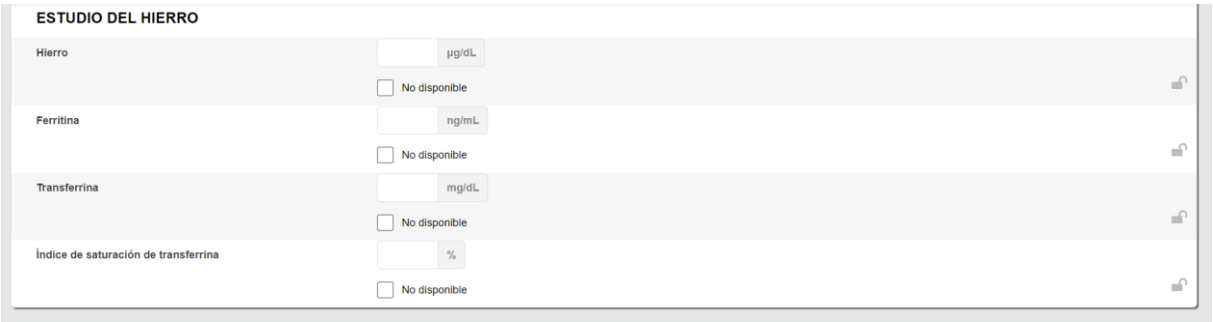


Figura 29. Formulario de registro de parámetros analíticos

4. Procedimiento a registrar en cada visita: **datos farmacocinéticos**

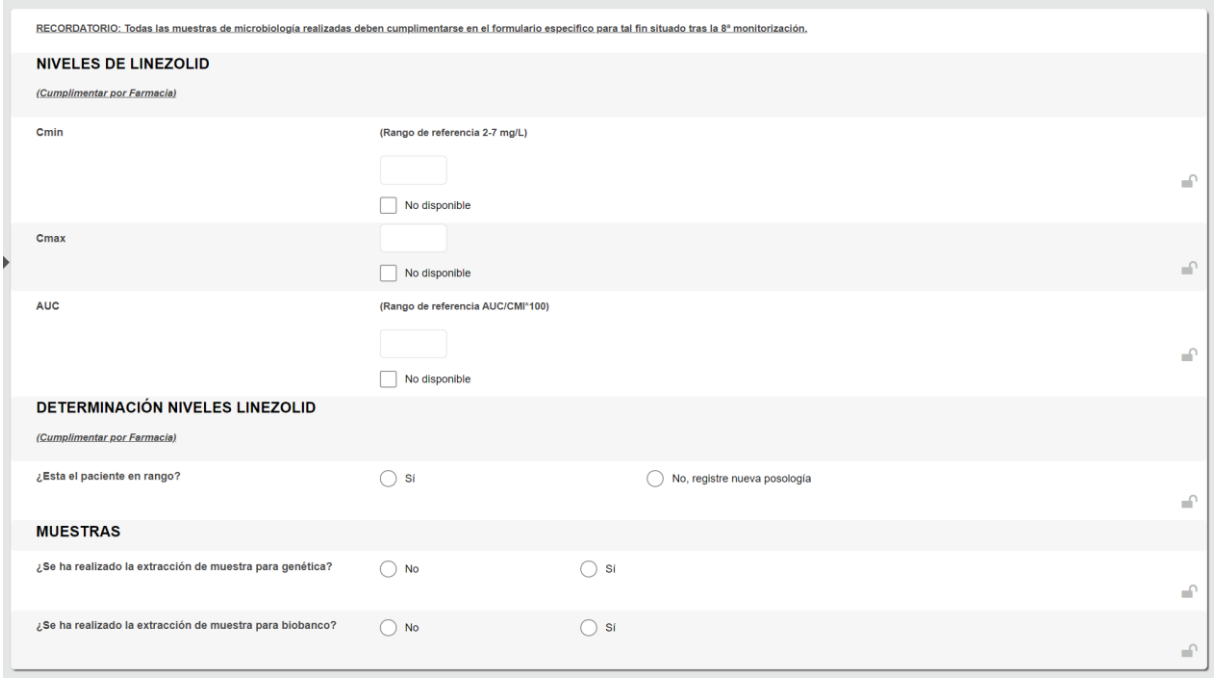


Figura 30. Formulario de registro de parámetros farmacocinéticos y recomendaciones posológicas

5. Procedimiento a registrar en cada visita: **medicación concomitante**

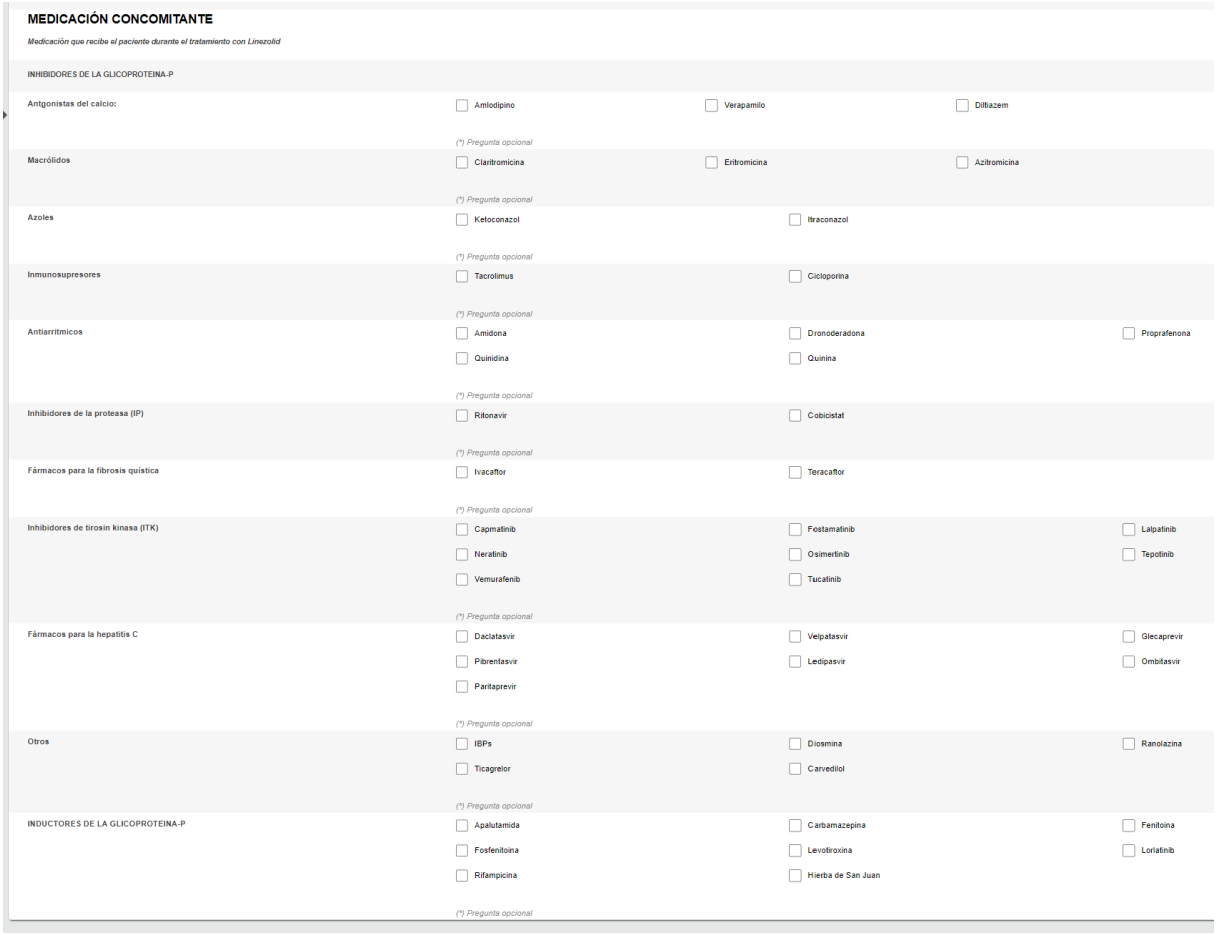
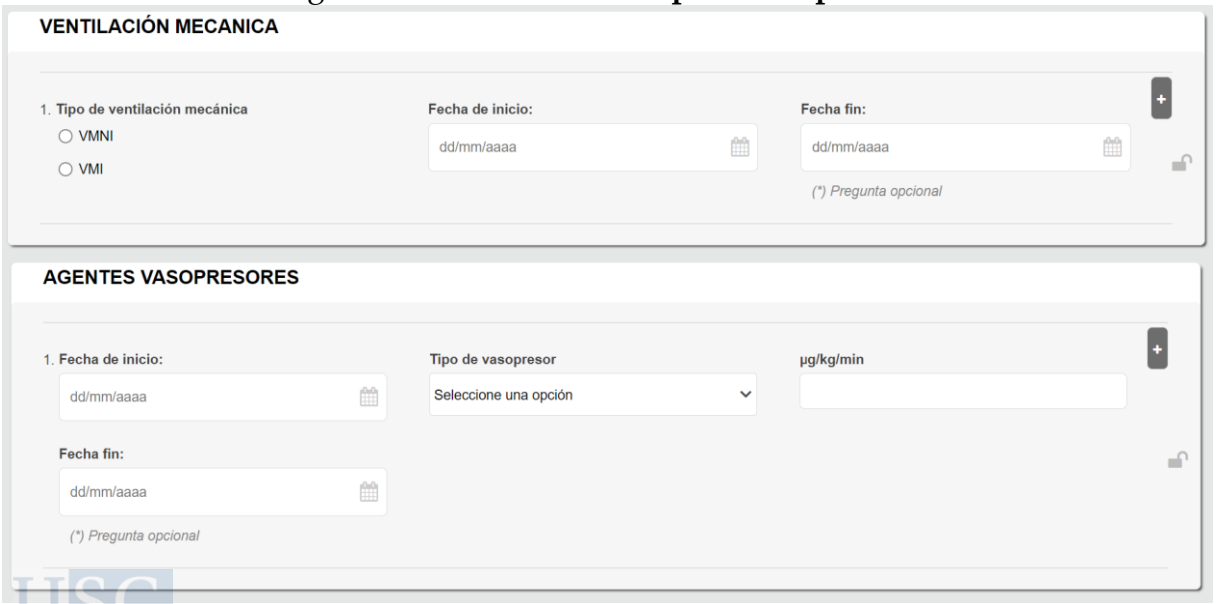


Figura 31. Formulario de registro de la medicación concomitante con potencial relevancia clínica de interacción con linezolid

6. Procedimiento a registrar en cada visita: **terapias de soporte**



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

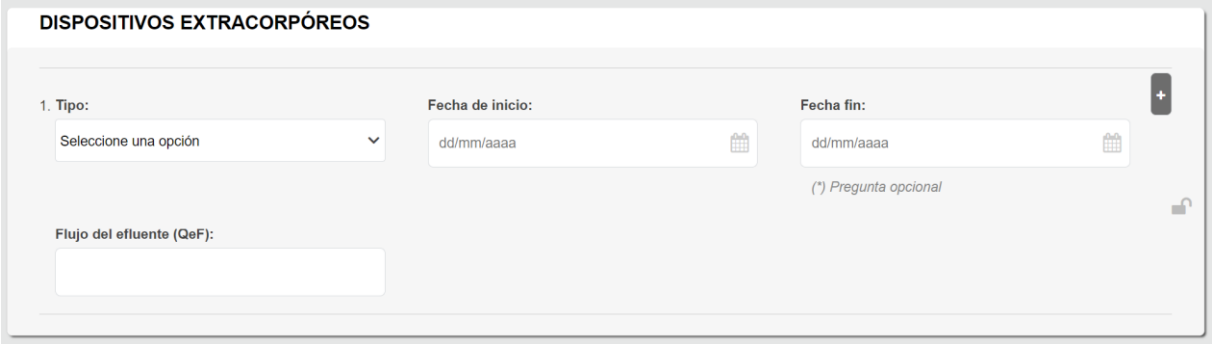


Figura 32. Formulario de registro de terapias de soporte (ventilación mecánica, agentes vasopresores y dispositivos extracorpóreos)

7. Procedimiento a registrar en cada visita: **efectos adversos**

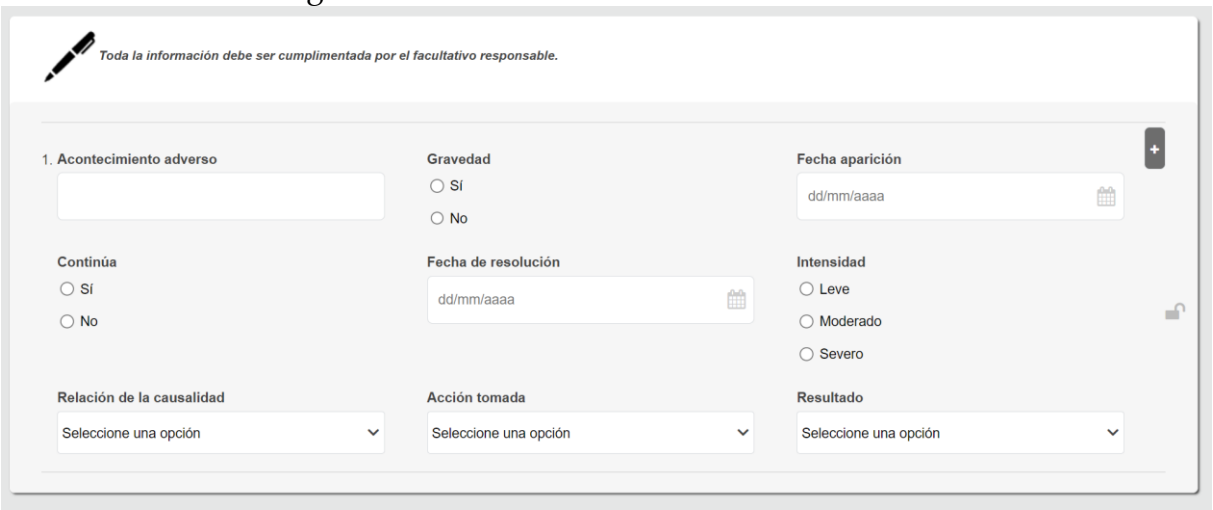


Figura 33. Formulario de registro de efectos adversos

8. Procedimiento a registrar en cada visita: **cultivos microbiológicos**

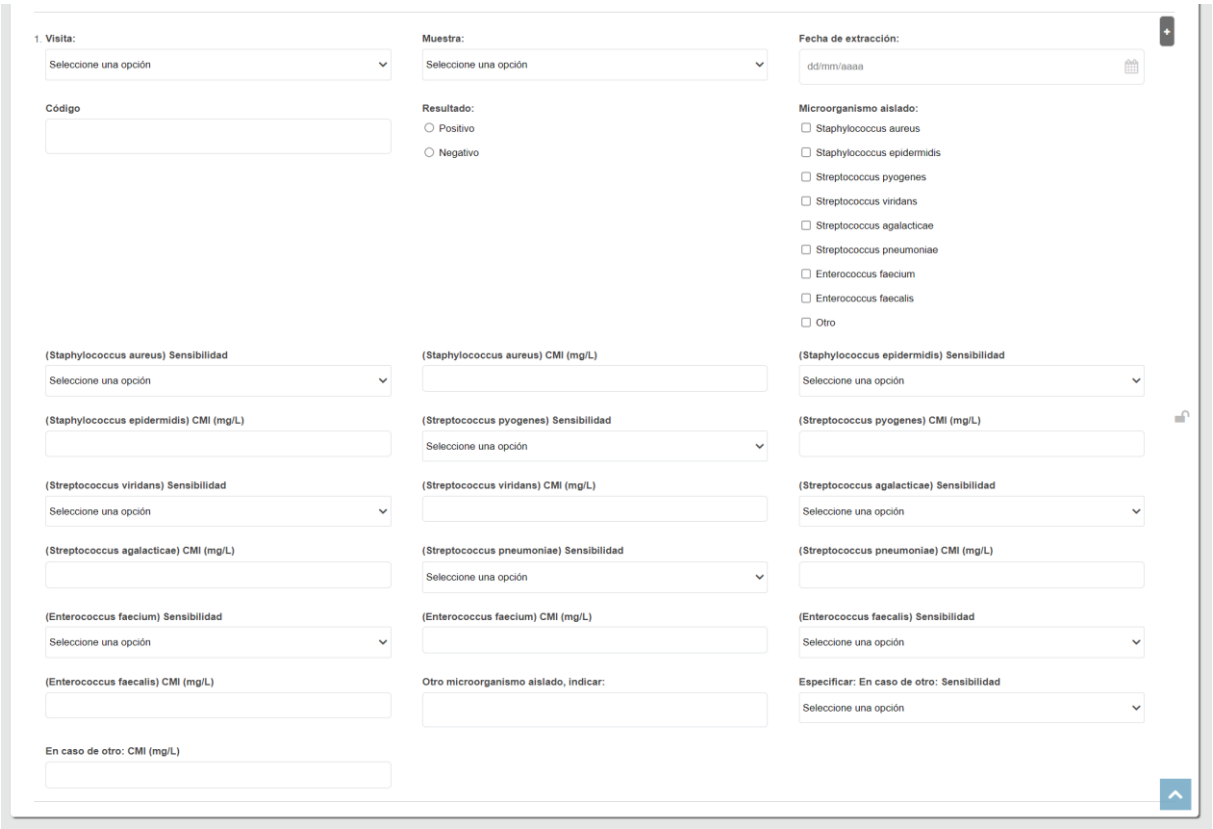


Figura 34. Formulario de registro de cultivos microbiológicos

Asimismo, también se registró el ensayo en el Registro Español de Ensayos Clínicos (REEC) y en la European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT).

a. EudraCT: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000144-30/ES

b. REEC: https://reec.aemps.es/reec/estudio/2022-000144-30

Finalmente, la visita de inicio del ensayo fue realizada el 15/02/2024.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CONCLUSIONES

En esta Tesis Doctoral se han llevado a cabo estrategias de implementación de la medicina de precisión en los campos de la salud mental y las enfermedades infecciosas mediante el desarrollo, validación e implementación de modelos farmacocinéticos poblacionales, lo que ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

Por un lado, con respecto al **ámbito de la salud mental**, podemos concluir que:

1. El modelo farmacocinético poblacional desarrollado de aripiprazol y dehidroaripiprazol en pacientes que recibieron aripiprazol inyectable de larga duración es el primer modelo capaz de caracterizar correctamente la exposición a ambos compuestos.
    1.1 El peso del paciente es el factor determinante de la constante de absorción de aripiprazol, los cuales están inversa- y exponencialmente correlacionados, sin haber diferencias en función del sitio de inyección.
    1.2 La eliminación de aripiprazol está determinada por el fenotipo metabolizador del CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del mismo. La eliminación de dehidroaripiprazol no se ve influenciada por las variables las estudiadas.
    1.3 En los parámetros derivados de exposición al fármaco, el fenotipo metabolizador del CYP2D6 y el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de dicho citocromo, muestran un impacto clínicamente relevante en la concentración mínima, concentración máxima y el área bajo la curva, pero no en el ratio pico-valle. De forma opuesta, el peso solo muestra impacto clínicamente relevante en el ratio pico-valle en casos de pesos extremos. Ningún factor afecta de forma significativa a la exposición a dehidroaripiprazol.
    1.4 Las simulaciones de Monte Carlo llevadas a cabo proporcionan las posologías *a priori* con mayor probabilidad de alcanzar los rangos terapéuticos de referencia en función de las características antropométricas y farmacogenéticas del paciente teniendo en cuenta la variabilidad interindividual observada en nuestra población.
    1.5 El enfoque de modelado farmacocinético poblacional muestra su utilidad para la aplicación de la dosificación de precisión guiada por modelos y minimiza los problemas asociados con las estrategias terapéuticas de ensayo-error que se llevan a cabo actualmente en la práctica clínica asistencial.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otro lado, con respecto a los resultados obtenidos en el **ámbito antiinfeccioso**, podemos concluir que:

2. El análisis de los modelos poblacionales publicados de linezolid permite identificar los factores que influyen en la exposición al fármaco, las poblaciones con riesgo de exposición inadecuada, y las posologías más adecuadas para cada subgrupo de pacientes.
    2.1 Los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, bajo peso y/o con edad avanzada tienen mayor riesgo de sobreexposición. Los pacientes jóvenes, con sobrepeso u obesidad, fibrosis quística o sometidos a terapias de reemplazo renal continuo tienen mayor riesgo de infraexposición. Los pacientes críticos, por su alta variabilidad interindividual, tienen mayor riesgo tanto de infra- como de sobrexposición.
    2.2 La monitorización terapéutica de linezolid está justificada en una gran proporción de pacientes para maximizar la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD deseado.
    2.3 El modelo de *Soraluce et al.* tiene unas características óptimas para su validación e implementación en la práctica clínica de nuestro centro, ya que fue desarrollado en una población muy similar a la nuestra y utilizando las mismas técnicas, aparatos y membranas en los pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal continuo.
3. La validación externa de la capacidad predictiva del modelo de linezolid seleccionado permite extraer las siguientes conclusiones:
    3.1 La utilización del valor de C_{min} como marcador subrogado de la exposición a linezolid expresada como $AUC_{0-\tau}$ puede dar lugar a infra- y sobrestimación de la misma, pudiendo afectar a decisiones con repercusión clínica.
    3.2 La aplicación de algoritmos Bayesianos utilizando el modelo validado y datos de C_{min} y 30 min post-perfusion permiten estimar con alta exactitud y precisión el $AUC_{0-\tau}$ del paciente.
    3.3 La integración del modelo en el aplicativo PKPDrugs ha permitido la implementación de la MIPD de linezolid en nuestro centro con resultados muy satisfactorios.
4. A pesar de que existen datos sobre las ventajas de la monitorización de linezolid, es necesario generar evidencia sobre la superioridad de la MIPD versus la dosificación estándar en términos de eficacia y seguridad.
    4.1 Se ha obtenido un diseño de ensayo clínico independiente, pragmático, fase IV, multicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos en el que se incluirán un total de 692 pacientes y que permitirá generar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

evidencia científica sobre el posicionamiento e importancia del MIPD frente a la dosificación estándar.

4.2 Se han obtenido todos los permisos y aprobaciones necesarias para su puesta en marcha tanto por parte de la AEMPS como del CEIMg.

4.3 Se dispone de logística e infraestructura necesaria para iniciar el reclutamiento de los pacientes, y con ello, se abre la puerta para nuevas líneas de investigación clínica independente en el ámbito de la MIPD.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIÓNS

Nesta Tese Doutoral leváronse a cabo estratexias de implementación da medicina de precisión os campos da saúde mental e as enfermidades infecciosas mediante o desenvolvemento, validación e implementación de modelos farmacocinéticos poboacionais, o que permitiu extraer as seguintes conclusións:

Por unha banda, con respecto ao **ámbito da saúde mental**, podemos concluír que:

1. O modelo farmacocinético poboacional desenvolto de aripiprazol e dehidroaripiprazol en pacientes que recibiron aripiprazol inxectable de longa duración foi capaz de caracterizar correctamente a exposición a ambos os compostos.
    1.1 O peso do paciente é o factor determinante da constante de absorción de aripiprazol, os cales están inversa- e exponencialmente correlacionados, sen haber diferenzas en función do sitio de inxección.
    1.2 A eliminación de aripiprazol está determinada polo fenotipo metabolizador do CYP2D6 e o tratamento concomitante con inhibidores potentes do mesmo. A eliminación de dehidroaripiprazol non se ve influenciada polas variables as estudadas.
    1.3 Nos parámetros derivados de exposición ao fármaco, o fenotipo metabolizador do CYP2D6 e o tratamento concomitante con inhibidores potentes de devandito citocromo, mostran un impacto clinicamente relevante na concentración mínima, concentración máxima e a área baixa a curva, pero non no cociente pico-val. De forma oposta, o peso só mostra impacto clinicamente relevante no cociente pico-val en casos de pesos extremos. Ningún factor afecta de forma significativa á exposición a dehidroaripiprazol.
    1.4 As simulacións de Monte Carlo levadas a cabo proporcionan as posoloxías *a priori* con maior probabilidade de alcanzar os rangos terapéuticos de referencia en función das características antropométricas e farmacoxenéticas do paciente tendo en conta a variabilidade interindividual observada na nosa poboación.
    1.5 O enfoque de modelado farmacocinético poboacional mostra a súa utilidade para a aplicación da dosaxe de precisión guiada por modelos e minimiza os problemas asociados coas estratexias terapéuticas de ensaio-erro que se levan a cabo actualmente na práctica clínica asistencial.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Doutra banda, con respecto aos resultados obtidos **no ámbito antiinfeccioso**, podemos concluír que:

2. A análise dos modelos poboacionais publicados de linezolid permite identificar os factores que inflúen na exposición ao fármaco, as poboacións con risco de exposición inadecuada, e as posologías máis adecuadas para cada subgrupo de pacientes.
    2.1 Os pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, baixo peso e/o con idade avanzada teñen maior risco de sobreexposición. Os pacientes novos, con sobrepeso ou obesidade, fibrose quística ou sometidos a terapias de substitución renal continua teñen maior risco de infraexposición. Os pacientes críticos, pola súa alta variabilidade interindividual, teñen maior risco tanto de infra- como de sobrexposición.
    2.2 A monitorización terapéutica de linezolid está xustificada nunha gran proporción de pacientes para maximizar a probabilidade de alcanzar o obxectivo PK/PD desexado.
    2.3 O modelo de *Soraluce et al.* ten unhas características óptimas para a súa validación e implementación na práctica clínica do noso centro, xa que foi desenvolto nunha poboación moi similar á nosa e utilizando as mesmas técnicas, aparellos e membranas nos pacientes sometidos a terapias de substitución renal continua.
3. A validación externa da capacidade preditiva do modelo de linezolid seleccionado permite extraer as seguintes conclusións:
    3.1 A utilización do valor de C_{min} como marcador subrogado da exposición a linezolid expresada como $AUC_{0-\tau}$ pode dar lugar a infra- e sobrestimación da mesma, podendo afectar a decisións con repercusión clínica.
    3.2 A aplicación de algoritmos Bayesianos utilizando o modelo validado e datos de C_{min} e 30 min post-perfusion permiten estimar con alta exactitude e precisión o $AUC_{0-\tau}$ do paciente.
    3.3 A integración do modelo no aplicativo PKPDrugs permitiu a implementación da MIPD de linezolid no noso centro con resultados moi satisfactorios.
4. A pesar de que existen datos sobre as vantaxes da monitorización de linezolid, é necesario xerar evidencia sobre a superioridade da MIPD versus a dosaxe estándar en termos de eficacia e seguridade.
    4.1 Obtívose un deseño de ensaio clínico independente, pragmático, fase IV, multicéntrico, aleatorizado e controlado de grupos paralelos no que se incluirán un total de 692 pacientes e que permitirá xerar evidencia científica sobre o posicionamento e importancia do MIPD fronte á dosificación estándar.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2 Obtivéronse todos os permisos e aprobacións necesarias para a súa posta en marcha tanto por parte da AEMPS como do CEIMg.

4.3 Disponse de loxística e infraestrutura necesaria para iniciar o recrutamento dos pacientes, e con iso, ábrese a porta para novas liñas de investigación clínica independente no ámbito da MIPD.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIONS

In this Doctoral Thesis, strategies for the implementation of precision medicine in the fields of mental health and infectious diseases have been carried out through the development, validation and implementation of population pharmacokinetic models, which has allowed the following conclusions to be drawn:

On the one hand, with respect to **the field of mental health**, we can conclude that:

1. The population pharmacokinetic model developed of aripiprazole and dehydroaripiprazole in patients receiving long-acting injectable aripiprazole was able to correctly characterize exposure to both compounds.
    1.1 The patient's weight is the determining factor of the absorption rate constant of aripiprazole, which are inversely and exponentially correlated, with no differences depending on the injection site.
    1.2 The elimination of aripiprazole is determined by the CYP2D6 metabolizing phenotype and concomitant treatment with strong CYP2D6 inhibitors. The elimination of dehydroaripiprazole is not influenced by the variables studied.
    1.3 In the drug exposure derived parameter, the CYP2D6 metabolizing phenotype and concomitant treatment with potent inhibitors of this cytochrome show a clinically relevant impact on the minimum concentration, maximum concentration and the area under the curve, but not on the peak-to-trough ratio. On the contrary, weight only shows a clinically relevant impact on the peak-to-trough ratio in cases of extreme weights. No factor significantly affects dehydroaripiprazole exposure.
    1.4 The Monte Carlo simulations carried out provide the *a priori* dosages with the greatest probability of achieving the therapeutic reference ranges based on the anthropometric and pharmacogenetic characteristics of the patient, taking into account the interindividual variability observed in our population.
    1.5 The population pharmacokinetic modeling approach shows its usefulness for the application of model-informed precision dosing and minimizes the problems associated with trial-error therapeutic strategies currently carried out in clinical care practice.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

On the other hand, with respect to the results obtained in the **anti-infective field**, we can conclude that:

2. The analysis of published population models of linezolid allows us to identify the factors that influence exposure to the drug, the populations at risk of inappropriate exposure, and the most appropriate dosages for each subgroup of patients.
    2.1 Patients with kidney failure, liver failure, low weight and/or advanced age are at greater risk of overexposure. Patients who are young, overweight or obese, have cystic fibrosis, or are undergoing continuous renal replacement therapies are at greater risk of underexposure. Critically ill patients, due to their high interindividual variability, are at greater risk of both under- and overexposure.
    2.2 Therapeutic monitoring of linezolid is justified in a large proportion of patients to maximize the probability of achieving the desired PK/PD target.
    2.3 The model of *Soraluce et al.* has optimal characteristics for its validation and implementation in the clinical practice of our hospital, since it was developed in a population very similar to ours and using the same techniques, devices and membranes in patients undergoing continuous renal replacement therapies.
3. The external validation of the predictive performance of the selected linezolid model allows the following conclusions to be drawn:
    3.1 The use of the C_{min} value as a surrogate marker of exposure to linezolid expressed as $AUC_{0-\tau}$ may lead to under- and overestimation and affect decisions with clinical repercussions.
    3.2 The application of Bayesian algorithms using the validated model and C_{min} and 30 min post-perfusion data allow the patient's $AUC_{0-\tau}$ to be estimated with high accuracy and precision.
    3.3 The integration of the model in the PKPDrugs software has allowed the implementation of the linezolid MIPD in our center with very satisfactory results.
4. Although there are data on the advantages of linezolid monitoring, evidence needs to be generated on the superiority of MIPD versus standard dosing in terms of efficacy and safety.
    4.1 An independent, pragmatic, phase IV, multicenter, randomized and controlled clinical trial design with parallel groups has been obtained in which a total of 692 patients will be included and which will allow generating scientific evidence on the positioning and importance of the MIPD compared to the dosage.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4 All the approvals necessary for its implementation have been obtained from both the AEMPS and the CEIMg.

4.5 The necessary logistics and infrastructure are available to begin the recruitment and with this, the door is opened for new lines of independent clinical research in the field of MIPD.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

BIBLIOGRAFÍA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

BIBLIOGRAFÍA

1. whitehouse.gov [Internet]. 2016 [citado 6 de marzo de 2024]. Precision Medicine: Health Care Tailored to You. Disponible en: https://obamawhitehouse.archives.gov/blog/2016/02/25/precision-medicine-health-care-tailored-you
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 15 de marzo de 2001;344(11):783-92.
3. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 9 de octubre de 2003;349(15):1423-32.
4. Stekler J, Maenza J, Stevens C, Holte S, Malhotra U, McElrath MJ, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. AIDS Lond Engl. 12 de junio de 2006;20(9):1269-74.
5. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med. mayo de 2001;7(5):201-4.
6. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. Clin Pharmacol Ther. mayo de 2019;105(5):1095-105.
7. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. [Internet]. 2018. Abilify Maintena 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113882002/FT_113882002.html.pdf
8. Challenge WGPS. Medication without harm. World Health Organ [Internet]. 2017 [citado 6 de marzo de 2024]; Disponible en: https://www.bpsassessment.com/wp-content/themes/bpspsa/assets/Downloads/2.%20The%20third%20Global%20Patient%20Safety%20Challeng.pdf
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [citado 4 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596
10. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Lond Engl. 15 de diciembre de 2012;380(9859):2163-96.
11. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 3 de enero de 2009;373(9657):31-41.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 14 de septiembre de 2013;382(9896):951-62.
13. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WVR, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. Curr Diab Rep. junio de 2010;10(3):209-16.
14. Reddy MS. Insight and Psychosis. Indian J Psychol Med. 2015;37(3):257-60.
15. Cropley VL, Klauser P, Lenroot RK, Bruggemann J, Sundram S, Bousman C, et al. Accelerated Gray and White Matter Deterioration With Age in Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1 de marzo de 2017;174(3):286-95.
16. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. Patient Prefer Adherence. 2013;7:1171-80.
17. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. CNS Drugs. diciembre de 2013;27(12):1021-48.
18. Tam YK. Individual variation in first-pass metabolism. Clin Pharmacokinet. octubre de 1993;25(4):300-28.
19. Gomeni R, Heidbreder C, Fudala PJ, Nasser AF. A model-based approach to characterize the population pharmacokinetics and the relationship between the pharmacokinetic and safety profiles of RBP-7000, a new, long-acting, sustained-released formulation of risperidone. J Clin Pharmacol. octubre de 2013;53(10):1010-9.
20. Zuidema J, Pieters FAJM, Duchateau GSMJE. Release and absorption rate aspects of intramuscularly injected pharmaceuticals. Int J Pharm. 1 de noviembre de 1988;47(1):1-12.
21. Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL, Forrest ML, Davies NM. Flip-flop pharmacokinetics--delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. Ther Deliv. mayo de 2011;2(5):643-72.
22. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphs L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. Innov Clin Neurosci. julio de 2012;9(7-8):17-23.
23. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. Schizophr Bull. abril de 2018;44(3):603-19.

USC DE COMPOSTELA

24. Fernandes V, Al-Sukhni M, Lawson A, Chandler G. Lithium Prescribing and Therapeutic Drug Monitoring in Bipolar Disorder: A Survey of Current Practices and Perspectives. J Psychiatr Pract. septiembre de 2020;26(5):360-6.
25. Vella T, Mifsud J. Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. J Pharm Pharmacol. junio de 2014;66(6):747-59.
26. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. Pharmacopsychiatry. marzo de 2022;55(2):73-86.
27. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. enero de 2018;51(1-02):9-62.
28. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
29. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JÁ, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward*. Crit Care Med. mayo de 2007;35(5):1284-9.
30. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 29 de agosto de 2013;369(9):840-51.
31. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomà G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. Intensive Care Med. marzo de 2011;37(3):444-52.
32. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. agosto de 2014;42(8):1749-55.
33. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
34. Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. Determination of antibiotic dosage adjustments in patients with renal impairment: elements for success. J Antimicrob Chemother. 1 de noviembre de 2010;65(11):2285-90.
35. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. J Pharm Pract. diciembre de 2014;27(6):545-53.
36. Govaerts PJ, Claes J, van de Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. Toxicol Lett. agosto de 1990;52(3):227-51.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

37. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis. enero de 1987;155(1):93-9.
38. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care Lond Engl. 29 de marzo de 2019;23(1):104.
39. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 19 de mayo de 2020;77(11):835-64.
40. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. junio de 2020;46(6):1127-53.
41. Watling SM, Kisor DF. Population pharmacokinetics: development of a medical intensive care unit-specific gentamicin dosing nomogram. Ann Pharmacother. febrero de 1993;27(2):151-4.
42. Lee J, Yoon S, Shin D, Han H, An H, Lee J, et al. Predictive performance of gentamicin dosing nomograms. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1097-106.
43. Tsubaki T, Chandler MH. Evaluating new and traditional methods for aminoglycoside dosing in patients with various degrees of renal function. Pharmacotherapy. 1994;14(3):330-6.
44. Wicha SG, Märtson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. Clin Pharmacol Ther. abril de 2021;109(4):928-41.
45. Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy. Curr Drug Metab. febrero de 2007;8(2):109-36.
46. Darwich AS, Polasek TM, Aronson JK, Ogungbenro K, Wright DFB, Achour B, et al. Model-Informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 6 de enero de 2021;61:225-45.
47. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. octubre de 2018;58 Suppl 10:S10-25.
48. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Mol Basel Switz. 20 de agosto de 2018;23(8):2087.

49. Toja-Camba FJ, Gesto-Antelo N, Maroñas O, Echarri Arrieta E, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, et al. Review of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics in Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics. Pharmaceutics. 23 de junio de 2021;13(7):935.
50. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. Curr Neuropharmacol. 14 de noviembre de 2017;15(8):1192-207.
51. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. Patient Relat Outcome Meas. 2014;5:43-62.
52. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. Schizophr Res. octubre de 2013;150(1):281-8.
53. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. In vitro pharmacology of aripiprazole, its metabolite and experimental dopamine partial agonists at human dopamine D2 and D3 receptors. Eur J Pharmacol. 15 de octubre de 2011;668(3):355-65.
54. White MM, Walker DK, Howington LL, Cheek DJ. Pharmacogenomics and Psychiatric Nursing. Issues Ment Health Nurs. febrero de 2019;40(2):194-8.
55. Bousman CA, Hopwood M. Commercial pharmacogenetic-based decision-support tools in psychiatry. Lancet Psychiatry. junio de 2016;3(6):585-90.
56. Vermeulen A, Piotrovsky V, Ludwig EA. Population pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients with acute episodes associated with bipolar I disorder. J Pharmacokinet Pharmacodyn. abril de 2007;34(2):183-206.
57. Albitar O, Harun SN, Zainal H, Ibrahim B, Sheikh Ghadzi SM. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review. BioMed Res Int. 2020;2020:9872936.
58. Zhou D, Bui KH, Li J, Al-Huniti N. Population pharmacokinetic modeling of quetiapine after administration of seroquel and seroquel XR formulations to Western and Chinese patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. J Clin Pharmacol. noviembre de 2015;55(11):1248-55.
59. Kim JR, Seo HB, Cho JY, Kang DH, Kim YK, Bahk WM, et al. Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients. Br J Clin Pharmacol. diciembre de 2008;66(6):802-10.
60. Jeon JY, Chae SW, Kim MG. Population pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Korean subjects. Int J Clin Pharmacol Ther. abril de 2016;54(4):293-304.
61. Wang X, Raoufinia A, Bihorel S, Passarell J, Mallikaarjun S, Phillips L. Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Analysis for Aripiprazole

USC DE COMPOSTELA

Once Monthly in Subjects With Schizophrenia. Clin Pharmacol Drug Dev. febrero de 2022;11(2):150-64.
62. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother. diciembre de 1998;42(12):3251-5.
63. Dresser LD, Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. Pharmacotherapy. junio de 1998;18(3):456-62.
64. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. Antimicrob Agents Chemother. octubre de 1997;41(10):2132-6.
65. Beringer P, Nguyen M, Hoem N, Louie S, Gill M, Gurevitch M, et al. Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Linezolid in Hospitalized Patients Given Enteral Feedings. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2005;49(9):3676-81.
66. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. Biopharm Drug Dispos. abril de 2001;22(3):91-7.
67. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. J Clin Pharmacol. diciembre de 1999;39(12):1277-82.
68. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1129-40.
69. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Linezolid following Multiple Oral Doses. Antimicrob Agents Chemother. 1 de junio de 2001;45(6):1843-6.
70. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. J Antimicrob Chemother. noviembre de 2002;50(5):747-50.
71. Li Y, Huang H, Dong W, Lan T, Fan J, Wen S, et al. Penetration of linezolid into bone tissue 24 h after administration in patients with multidrug-resistant spinal tuberculosis. PLoS ONE [Internet]. 3 de octubre de 2019 [citado 27 de abril de 2021];14(10). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776296/
72. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother. mayo de 2002;46(5):1475-80.
73. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

external ventricular drains. Antimicrob Agents Chemother. enero de 2007;51(1):379-82.
74. Villani P, B. Regazzi M, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal Fluid Linezolid Concentrations in Postneurosurgical Central Nervous System Infections. Antimicrob Agents Chemother. marzo de 2002;46(3):936-7.
75. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. Int J Antimicrob Agents. noviembre de 2014;44(5):409-15.
76. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(12):1849-59.
77. Töpper C, Steinbach CL, Dorn C, Kratzer A, Wicha SG, Schleibinger M, et al. Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions. Ther Drug Monit. octubre de 2016;38(5):573-8.
78. Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. septiembre de 2000;28(9):1014-7.
79. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. agosto de 2001;29(8):1136-45.
80. Baldelli S, Montrasio C, Cheli S, Viganò O, Bini T, Egidi M, et al. Case of Suboptimal Linezolid Exposure: Is There a Role for Pharmacogenetics? Ther Drug Monit. abril de 2020;42(2):347-8.
81. Allegra S, Di Paolo A, Cusato J, Fatiguso G, Arrigoni E, Danesi R, et al. A Common mdr1 Gene Polymorphism is Associated With Changes in Linezolid Clearance. Ther Drug Monit. octubre de 2018;40(5):602-9.
82. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother. mayo de 2003;51 Suppl 2:ii17-25.
83. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. Antimicrob Agents Chemother. noviembre de 2010;54(11):4605-10.
84. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. septiembre de 2009;59 Suppl 1:S59-74.
85. Egle H, Trittler R, Kümmerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations? Clin Pharmacol Ther. mayo de 2005;77(5):451-3.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

86. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. 1 de agosto de 2012;67(8):2034-42.
87. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased Serum Linezolid Levels in a Critically Ill Patient Receiving Concomitant Linezolid and Rifampin. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2007;27(3):476-9.
88. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. J Clin Pharmacol. febrero de 2011;51(2):229-36.
89. Pea F, Cadeo B, Cojutti PG, Pecori D, Bassetti M. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. Ther Drug Monit. octubre de 2014;36(5):687-9.
90. Cojutti P, Maximova N, Crichiutti G, Isola M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. J Antimicrob Chemother. enero de 2015;70(1):198-206.
91. Cojutti P, Crapis M, Bassetti M, Hope W, Pea F. Linezolid underexposure in a patient co-treated with venlafaxine. Eur J Clin Pharmacol. octubre de 2015;71(10):1285-6.
92. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. J Clin Pharmacol. mayo de 2001;41(5):552-62.
93. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. Antimicrob Agents Chemother. junio de 2003;47(6):1824-31.
94. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorpan HBr. J Clin Pharmacol. mayo de 2001;41(5):563-72.
95. Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WCM, Uges DRA, van der Werf TS, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. Eur Respir J. diciembre de 2013;42(6):1614-21.
96. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1129-40.
97. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

antibiotic, in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother. mayo de 2003;51(5):1239-46.
98. Pawsey S, Daley-Yayes P, Wajszczuk C. U-100766 safety, toleration and pharmacokinetics after oral and intravenous administration. En Glasgow; 1996.
99. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2003;47(9):2775-80.
100. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. Eur J Clin Pharmacol. enero de 2002;57(11):793-7.
101. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. septiembre de 2009;59 Suppl 1:S59-74.
102. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. mayo de 2007;26(5):353-6.
103. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. junio de 2011;17(3):382-7.
104. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents. 1 de octubre de 2006;28(4):345-51.
105. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de enero de 2006;42(1):66-72.
106. Morata L, De la Calle C, Gómez-Cerquera JM, Manzanedo L, Casals G, Brunet M, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations. Expert Opin Pharmacother. junio de 2016;17(9):1183-7.
107. Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Alvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. 1 de agosto de 2005;56(2):440-1.
108. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, Paterson DL, Spelman D, Khumra S, et al. Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid. Antimicrob Agents Chemother. abril de 2014;58(4):2334-43.
109. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother. agosto de 2019;63(8).
110. Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. Clin Ther. octubre de 2009;31(10):2126-33.
111. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de marzo de 2002;34(5):695-8.
112. Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R. Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de agosto de 2002;35(3):348-9.
113. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. Antimicrob Agents Chemother. julio de 2007;51(7):2559-63.
114. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. septiembre de 2013;68(9):2128-33.
115. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. junio de 2013;41(6):586-9.
116. Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? Int J Antimicrob Agents. diciembre de 2016;48(6):728-31.
117. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? Basic Clin Pharmacol Toxicol. octubre de 2017;121(4):303-8.
118. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. agosto de 2012;67(8):2034-42.
119. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? Basic Clin Pharmacol Toxicol. octubre de 2017;121(4):303-8.
120. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: Crit Care Med. junio de 2006;34(6):1589-96.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

121. Alffenaar JWC, Kosterink JGW, van Altena R, van der Werf TS, Uges DRA, Proost JH. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Ther Drug Monit. febrero de 2010;32(1):97-101.
122. Srinivas NR, Syed M. Applicability of a Single Time Point Strategy for the Prediction of Area Under the Concentration Curve of Linezolid in Patients: Superiority of Ctrough- over Cmax-Derived Linear Regression Models. Drugs RD. marzo de 2016;16(1):69-79.
123. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). Antimicrob Agents Chemother. noviembre de 2002;46(11):3484-9.
124. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet. 2003;42(15):1411-23.
125. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. Int J Antimicrob Agents. septiembre de 2014;44(3):242-7.
126. Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. mayo de 2016;12(5):533-44.
127. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. junio de 2020;46(6):1127-53.
128. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. Br J Clin Pharmacol. agosto de 2017;83(8):1758-72.
129. Cai Y, Chai D, Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Wang R, Bai N, et al. Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Expert Opin Investig Drugs. marzo de 2013;22(3):309-15.
130. Babcock H, Fraser V. Clinical Experience with Linezolid: A Case Series of 53 Patients. Infect Dis Clin Pract. 1 de mayo de 2002;11:198-204.
131. Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Alvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. agosto de 2005;56(2):440-1.
132. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. junio de 2013;41(6):586-9.
133. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Kobayashi T, Sadoh S, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. febrero de 2011;17(1):70-5.
134. Cossu AP, Musu M, Mura P, De Giudici LM, Finco G. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. Eur J Clin Pharmacol. enero de 2014;70(1):23-8.
135. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother. agosto de 2019;63(8).
136. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de enero de 2006;42(1):66-72.
137. Ikuta S ichi, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected patients after digestive surgery. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. junio de 2011;17(3):388-91.
138. Luque S, Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L, Campillo N, Martínez-Casanova J, et al. Linezolid Dosing in Patients With Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. Ther Drug Monit. 2019;41(6):732-9.
139. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. agosto de 2001;29(8):1136-45.
140. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patients Treated in a Compassionate-Use Program. Antimicrob Agents Chemother. febrero de 2003;47(2):548-53.
141. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. J Clin Pharmacol. septiembre de 2009;49(9):1071-8.
142. Xie F, Mantzarlis K, Malliotakis P, Koulouras V, Degroote S, Koulenti D, et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia. J Antimicrob Chemother. 1 de marzo de 2019;74(3):667-74.
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

143. Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, et al. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? Clin Pharmacokinet. 12 de noviembre de 2020;
144. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Sadoh S, Kobayashi T, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient. Scand J Infect Dis. agosto de 2012;44(8):626-9.
145. Mersfelder TL, Smith CL. Linezolid pharmacokinetics in an obese patient. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 de marzo de 2005;62(5):464, 467.
146. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlichek DH, Citron DM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. Ann Pharmacother. marzo de 2005;39(3):427-32.
147. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Morita K, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. septiembre de 2013;53(9):967-73.
148. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care Lond Engl. 10 de julio de 2014;18(4):R148.
149. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. Clin Ther. marzo de 2001;23(3):356-91.
150. Baldelli S, Montrasio C, Cheli S, Viganò O, Bini T, Egidi M, et al. Case of Suboptimal Linezolid Exposure: Is There a Role for Pharmacogenetics? Ther Drug Monit. abril de 2020;42(2):347-8.
151. Allegra S, Di Paolo A, Cusato J, Fatiguso G, Arrigoni E, Danesi R, et al. A Common mdr1 Gene Polymorphism is Associated With Changes in Linezolid Clearance. Ther Drug Monit. octubre de 2018;40(5):602-9.
152. Downes KJ, Goldman JL. Too much of a good thing: defining antimicrobial therapeutic targets to minimize toxicity. Clin Pharmacol Ther [Internet]. [citado 15 de febrero de 2021];n/a(n/a). Disponible en: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.2190
153. Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. J Pharm Pharmacol. 2017;69(5):514-24.
154. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. N Engl J Med. 4 de agosto de 2016;375(5):454-63.
155. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 26 de junio de 2013;2(6):e50.
156. T Baron K. mrgsolve: Simulate from ODE-Based Models [Internet]. 2023. Disponible en: https://github.com/metrumresearchgroup/mrgsolve

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

157. Marier JF, Teuscher N, Mouksassi MS. Evaluation of covariate effects using forest plots and introduction to the coveffectsplot R package. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. octubre de 2022;11(10):1283-93.
158. Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. J Pharmacokinet Pharmacodyn. octubre de 2007;34(5):711-26.
159. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. AAPS J. junio de 2011;13(2):143-51.
160. Comets E, Brendel K, Mentré F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. Comput Methods Programs Biomed. mayo de 2008;90(2):154-66.
161. Li YQ, Chen KF, Ding JJ, Tan HY, Yang N, Lin YQ, et al. External evaluation of published population pharmacokinetic models of polymyxin B. Eur J Clin Pharmacol. diciembre de 2021;77(12):1909-17.
162. Cai X, Li R, Sheng C, Tao Y, Zhang Q, Zhang X, et al. Systematic external evaluation of published population pharmacokinetic models for tacrolimus in adult liver transplant recipients. Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci. 30 de marzo de 2020;145:105237.
163. Huang S, Ding Q, Yang N, Sun Z, Cheng Q, Liu W, et al. External evaluation of published population pharmacokinetic models of posaconazole. Front Pharmacol. 30 de septiembre de 2022;13:1005348.
164. Hart XM, Hiemke C, Eichentopf L, Lense XM, Clement HW, Conca A, et al. Therapeutic Reference Range for Aripiprazole in Schizophrenia Revised: a Systematic Review and Metaanalysis. Psychopharmacology (Berl). noviembre de 2022;239(11):3377-91.
165. Sherwin CMT, Kiang TKL, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods. Clin Pharmacokinet. 1 de septiembre de 2012;51(9):573-90.
166. Kim H, Han S, Cho YS, Yoon SK, Bae KS. Development of R packages: 'NonCompart' and 'ncar' for noncompartmental analysis (NCA). Transl Clin Pharmacol. marzo de 2018;26(1):10-5.
167. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F]fallypride PET study. Am J Psychiatry. agosto de 2008;165(8):988-95.
168. Li A, Ji S, Yue W, Yan H, Dong F, Ruan C, et al. Development of a population pharmacokinetic model of olanzapine for Chinese health volunteers and patients with schizophrenia. BMJ Open. 17 de agosto de 2018;8(8):e020070.
169. Steen NE, Aas M, Simonsen C, Dieset I, Tesli M, Nerhus M, et al. Serum levels of second-generation antipsychotics are associated with cognitive function in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

psychotic disorders. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. septiembre de 2017;18(6):471-82.
170. Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, et al. Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit. abril de 2012;34(2):188-92.
171. Lin SK, Chen CK, Liu YL. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. diciembre de 2011;31(6):758-62.
172. Hwang TJ, Lo WM, Chan HY, Lin CF, Hsieh MH, Liu CC, et al. Fast Versus Slow Strategy of Switching Patients With Schizophrenia to Aripiprazole From Other Antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. diciembre de 2015;35(6):635-44.
173. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. Ther Drug Monit. octubre de 2009;31(5):575-8.
174. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. Am J Psychiatry. septiembre de 2007;164(9):1411-7.
175. Hart XM, Schmitz CN, Gründer G. Molecular Imaging of Dopamine Partial Agonists in Humans: Implications for Clinical Practice. Front Psychiatry. 2022;13:832209.
176. Wang Y, Wang X, Harlin M, Larsen F, Panni M, Yildirim M, et al. An alternative start regimen with aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia: population pharmacokinetic analysis of a single-day, two-injection start with gluteal and/or deltoid intramuscular injection. Curr Med Res Opin. noviembre de 2021;37(11):1961-72.
177. Ding Q, Huang S, Sun Z, Chen K, Li X, Pei Q. A Review of Population Pharmacokinetic Models of Posaconazole. Drug Des Devel Ther. 2022;16:3691-709.
178. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. Clin Pharmacokinet. junio de 2022;61(6):789-817.
179. Abdel Jalil MH, Abdullah N, Alsous MM, Saleh M, Abu-Hammour K. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the paediatric population. Br J Clin Pharmacol. julio de 2020;86(7):1267-80.
180. Methaneethorn J. Population Pharmacokinetic Analyses of Lithium: A Systematic Review. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. febrero de 2018;43(1):25-34.
181. Shi C, Xiao Y, Mao Y, Wu J, Lin N. Voriconazole: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses. Clin Pharmacokinet. junio de 2019;58(6):687-703.
182. Raoufinia A, Peters-Strickland T, Nylander AG, Baker RA, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole Once-Monthly 400 mg: Comparison of Pharmacokinetics,

Tolerability, and Safety of Deltoid Versus Gluteal Administration. Int J Neuropsychopharmacol. 1 de abril de 2017;20(4):295-304.
183. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. Eur J Clin Pharmacol. diciembre de 2007;63(12):1147-51.
184. Kubo M, Koue T, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism. Drug Metab Pharmacokinet. octubre de 2007;22(5):358-66.
185. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Nemoto K, et al. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit. febrero de 2011;33(1):21-4.
186. Kirschbaum KM, Müller MJ, Malevani J, Mobascher A, Burchardt C, Piel M, et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2008;9(3):212-8.
187. Xie F, Mantzarlis K, Malliotakis P, Koulouras V, Degroote S, Koulenti D, et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia. J Antimicrob Chemother. 1 de marzo de 2019;74(3):667-74.
188. Abdelwahab MT, Wasserman S, Brust JCM, Dheda K, Wiesner L, Gandhi NR, et al. Linezolid Population Pharmacokinetics in South African Adults with Drug-Resistant Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 17 de noviembre de 2021;65(12):e0138121.
189. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. J Antimicrob Chemother. marzo de 2005;55(3):333-40.
190. Plock N, Buerger C, Joukhadar C, Kljucar S, Kloft C. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. octubre de 2007;35(10):1816-23.
191. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. J Clin Pharmacol. septiembre de 2009;49(9):1071-8.
192. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. mayo de 2006;21(5):1402-6.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

193. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag HG, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. Eur J Clin Pharmacol. marzo de 2010;66(3):291-8.
194. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. Antimicrob Agents Chemother. mayo de 2011;55(5):1867-73.
195. Keel RA, Schaeftlein A, Kloft C, Pope JS, Knauft RF, Muhlebach M, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral linezolid in adults with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. julio de 2011;55(7):3393-8.
196. Wicha SG, Frey OR, Roehr AC, Pratschke J, Stockmann M, Alraish R, et al. Linezolid in liver failure: exploring the value of the maximal liver function capacity (LiMAx) test in a pharmacokinetic pilot study. Int J Antimicrob Agents. 1 de octubre de 2017;50(4):557-63.
197. Zhang SH, Zhu ZY, Chen Z, Li Y, Zou Y, Yan M, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Patients with Liver Dysfunction. Antimicrob Agents Chemother. 21 de mayo de 2020;64(6):e00133-20.
198. Soraluce A, Barrasa H, Asín-Prieto E, Sánchez-Izquierdo JÁ, Maynar J, Isla A, et al. Novel Population Pharmacokinetic Model for Linezolid in Critically Ill Patients and Evaluation of the Adequacy of the Current Dosing Recommendation. Pharmaceutics. 9 de enero de 2020;12(1).
199. Wang X, Wang Y, Yao F, Chen S, Hou Y, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics of Linezolid Dose Adjustment for Creatinine Clearance in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Open-Label, Observational Study. Drug Des Devel Ther. 2021;15:2129-41.
200. Alghamdi WA, Al-Shaer MH, An G, Alsultan A, Kipiani M, Barbakadze K, et al. Population Pharmacokinetics of Linezolid in Tuberculosis Patients: Dosing Regimen Simulation and Target Attainment Analysis. Antimicrob Agents Chemother. 21 de septiembre de 2020;64(10):e01174-20.
201. Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. Int J Antimicrob Agents. mayo de 2018;51(5):745-51.
202. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Morita K, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. J Clin Pharmacol. septiembre de 2013;53(9):967-73.
203. Tietjen AK, Kroemer N, Cattaneo D, Baldelli S, Wicha SG. Population pharmacokinetics and target attainment analysis of linezolid in multidrug-resistant tuberculosis patients. Br J Clin Pharmacol. 7 de octubre de 2021;
204. Minichmayr IK, Schaeftlein A, Kuti JL, Zeitlinger M, Kloft C. Clinical Determinants of Target Non-Attainment of Linezolid in Plasma and Interstitial Space Fluid: A

Pooled Population Pharmacokinetic Analysis with Focus on Critically Ill Patients. Clin Pharmacokinet. junio de 2017;56(6):617-33.
205. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, et al. Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2016;60(9):5254-61.
206. Ehmann L, Simon P, Busse D, Petroff D, Dorn C, Huisinga W, et al. Risk of target non-attainment in obese compared to non-obese patients in calculated linezolid therapy. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. septiembre de 2020;26(9):1222-8.
207. Blackman AL, Jarugula P, Nicolau DP, Chui SH, Joshi M, Heil EL, et al. Evaluation of Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Obese Patients with Severe Skin and Soft Tissue Infections. Antimicrob Agents Chemother. 20 de enero de 2021;65(2):e01619-20.
208. Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Linezolid in Pediatric Patients. Antimicrob Agents Chemother. abril de 2019;63(4).
209. Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. Pediatr Infect Dis J. enero de 2019;38(1):82-8.
210. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, Garcia-Cremades M, Winckler J, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. PLoS Med. abril de 2019;16(4):e1002789.
211. Yang M, Zhao L, Wang X, Sun C, Gao H, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Critically Ill Pediatric Patients. Antimicrob Agents Chemother. 8 de febrero de 2021;AAC.02504-20.
212. Fang J, Zhang XS, Zhang CH, Zhou ZY, Han L, Wang YX, et al. Model Based Identification of Linezolid Exposure–toxicity Thresholds in Hospitalized Patients. Front Pharmacol. 2021;12:2390.
213. Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 4 de octubre de 2021 [citado 9 de noviembre de 2021];(ciab699). Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciab699
214. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. Int J Antimicrob Agents. septiembre de 2014;44(3):242-7.
215. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother. septiembre de 2003;47(9):2775-80.

216. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. junio de 2011;17(3):382-7.
217. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents. agosto de 2010;36(2):179-81.
218. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patients Treated in a Compassionate-Use Program. Antimicrob Agents Chemother. febrero de 2003;47(2):548-53.
219. Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, Karth GD, Heinz G, Locker GJ, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. J Antimicrob Chemother. julio de 2005;56(1):172-9.
220. Roger C, Muller L, Wallis SC, Louart B, Saissi G, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. J Antimicrob Chemother. febrero de 2016;71(2):464-70.
221. Hendershot P, Jungbluth G, Cammarata S. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999;44:Suppl. A: 55.
222. Ikuta S ichi, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, Beppu N, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected patients after digestive surgery. J Infect Chemother. 1 de enero de 2011;17(3):388-91.
223. Zhang YM, Yu W, Zhou N, Li JZ, Xu LC, Xie ZY, et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid. Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT. junio de 2015;14(3):287-92.
224. Luque S, Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L, Campillo N, Martínez-Casanova J, et al. Linezolid Dosing in Patients With Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. Ther Drug Monit. diciembre de 2019;41(6):732-9.
225. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. Ann Surg. julio de 2009;250(1):119-25.
226. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. Crit Care Lond Engl. 31 de octubre de 2013;17(5):R259.
227. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. Eur J Clin Pharmacol. enero de 2002;57(11):793-7.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

228. Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, et al. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? Clin Pharmacokinet. 12 de noviembre de 2020;
229. Tinelli M, Gervasoni C, Piazza M, Terzi R, Cozzi V, Maffezzini E, et al. Is it time to revise linezolid dose in elderly patients? Eur J Clin Pharmacol. octubre de 2017;73(10):1335-6.
230. Cheng CN, Wu CC, Kuo CH, Wang CC, Wang JT, Lin YT, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients- therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. enero de 2021;120(1 Pt 2):466-75.
231. Cojutti P, Pai MP, Pea F. Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients. Clin Pharmacokinet. agosto de 2018;57(8):989-1000.
232. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care. 17 de diciembre de 2008;12(6):R158.
233. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. junio de 2018;44(6):925-8.
234. Dong H, Wang X, Dong Y, Lei J, Li H, You H, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. Int J Antimicrob Agents. octubre de 2011;38(4):296-300.
235. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care Lond Engl. 10 de julio de 2014;18(4):R148.
236. Yagi T, Naito T, Doi M, Nagura O, Yamada T, Maekawa M, et al. Plasma exposure of free linezolid and its ratio to minimum inhibitory concentration varies in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents. octubre de 2013;42(4):329-34.
237. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. junio de 2016;12(6):595-600.
238. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. Antimicrob Agents Chemother. julio de 2006;50(7):2455-63.
239. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Blumer JL, Reed MD, James LP, Jacobs RF, et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. Pediatr Infect Dis J. diciembre de 2000;19(12):1178-84.
240. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, Hopkins NK, Welshman IR, Grzebyk RP, et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. Clin Pharmacol Ther. noviembre de 2003;74(5):413-22.

241. Vo M, Rubino CM, Cirincione BB, Bruss J, Jungbluth GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of data from a phase III trial of linezolid IV/PO for the treatment of resistant gram-positive bacterial infections in children. Clin Pharmacol Ther. 2003;73(2):P74-P74.
242. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, Garcia-Cremades M, Winckler J, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. PLoS Med. abril de 2019;16(4):e1002789.
243. Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. Pediatr Infect Dis J. enero de 2019;38(1):82-8.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

APÉNDICE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

APÉNDICE

1. CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara que no existe ningún conflicto de intereses respecto de la Tesis Doctoral.

2. ESTUDIOS CLINICOS

En la presente Tesis Doctoral se llevaron a cabo dos estudios clínicos. El primero de ellos se trató de estudio clínico prospectivo con 93 pacientes con el objetivo de desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional no lineal de efectos mixtos de aripiprazol y su metabolito activo dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol intramuscular de larga duración. El segundo de los estudios clínicos se llevó a cabo en 13 pacientes sépticos ingresados en unidades de críticos, con el objetivo de validar la capacidad predictiva de un modelo seleccionado de linezolid, integrarlo en el software PKPDrugs e implementar en la práctica clínica asistencia la dosificación de precisión basada en modelos de linezolid. Ambos estudios se realizaron conforme con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos normativos aplicables. Los estudios se llevaron a cabo según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki. La obtención, tratamiento, conservación y cesión de los datos y muestras se hará conforme al Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011. Los protocolos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de Galicia (CEIm) con el código de registro 2020/486. El comité cumple con los requisitos legales vigentes aplicables al Comité de Ética en Investigación, siguiendo los Estándares de Buenas Prácticas Clínicas.

3. FINANCIACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis ha sido parcialmente financiada por Axencia Galega Innovación (Grupos de Referencia Competitiva IN607A2023/04 y Excelencia N607D2023/05).

El doctorando agradece la financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) por el contrato personal CM20/00135.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. ARTÍCULOS DERIVADOS DE ESTA TESIS

En cumplimiento de la normativa para estudios de doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela en el "Reglamento dos estudos de doutoramento na USC, DOG de 16 de septiembre de 2020", se proporciona información sobre los artículos incluidos en este trabajo y las revistas que los publicaron. En particular, se proporciona el nombre de los autores, el título de las revistas, el año de publicación de cada artículo, la editorial, el enlace tipo DOI, el Factor de Impacto de la Revista y el cuartil del Journal Citation Reports, información relevante en materia de derechos de autor y uso de los artículos y la contribución del autor en las publicaciones.

TÍTULO: Towards precision medicine of long-acting aripiprazole through population pharmacokinetic modelling.

AUTORES Y FILIACIÓN: *Enrique Bandín-Vilar[a,b,c], Francisco José Toja-Camba[a,b,c], María Vidal-Millares[d], María José Durán-Maseda[d], Marta Pou-Álvarez[d], Ana Castro-Balado[a,b,c], Olalla Maroñas[e,f,g,h], Almudena Gil-Rodríguez[e,h], Ángel Carracedo[f,g,h,i], Irene Zarra-Ferro[a,b], Dolors Soy[j,k], Anxo Fernández-Ferreiro[a,b], Víctor Mangas-Sanjuan[l,m], Cristina Mondelo-García[a,b]*

[a] *Pharmacy Department, University Clinical Hospital Santiago de Compostela (CHUS), Spain*
[b] *Clinical Pharmacology Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Spain*
[c] *Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Santiago de Compostela (USC), Spain*
[d] *Psychiatry Department, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela, Spain*
[e] *Genomic Medicine Group CIMUS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 15782, Spain*
[f] *Galician Foundation of Genomic Medicine, Foundation of Health Research Institute of Santiago de Compostela (FIDIS), SERGAS, Santiago de Compostela, Spain*
[g] *Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain*
[h] *Pharmacogenomics and drug discovery, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Spain*
[i] *Genetics group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Spain*
[j] *Pharmacy Department Division of Medicines, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain*
[k] *Department of Pharmacology, Toxicology and Chemical Therapeutics, School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain*
[l] *Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology, University of Valencia, Valencia, Spain*

[m] *Interuniversity Research Institute for Molecular Recognition and Technological Development, Polytechnic University of Valencia - University of Valencia, Valencia, Spain*

REVISTA: Psychiatry Research

AÑO: *2024*

EDITORIAL: Elsevier Ireland Ltd. / ISSN: 0165-1781 / EISSN: 1872-7123

ACCESO: https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115721

REFERENCIA: *Bandín-Vilar E, Toja-Camba FJ, Vidal-Millares M, Durán-Maseda MJ, Pou-Álvarez M, Castro-Balado A, Maroñas O, Gil-Rodríguez A, Carracedo Á, Zarra-Ferro I, Soy D, Fernández-Ferreiro A, Mangas-Sanjuan V, Mondelo-García C. Towards precision medicine of long-acting aripiprazole through population pharmacokinetic modelling. Psychiatry Res. 2024 Mar;333:115721. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115721. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38245977.*

FACTOR DE IMPACTO DE LA REVISTA: *11.3 (D1, 9/155, Psiquiatría)*

INFORMACIÓN SOBRE COPYRIGHT Y USO: "Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights"

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR: El doctorando ha participado en la determinación de concentraciones de fármaco y metabolito en UHPLC-MS/MS, en el desarrollo de modelo farmacocinético-farmacogenético poblacional, en la validación externa del modelo, en la realización de simulaciones posológicas, en el análisis estadístico y en la redacción del manuscrito.

TÍTULO: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid

AUTORES Y FILIACIÓN: *Enrique Bandín-Vilar[1,2,3], Laura García-Quintanilla[1,2,3], Ana Castro-Balado[1,2,3], Irene Zarra-Ferro[1,2], Miguel González-Barcia[1,2], Manuel Campos-Toimil[4], Víctor Mangas-Sanjuan[5,6], Cristina Mondelo-García[1,2], Anxo Fernández-Ferreiro[1,2]*

[1]Pharmacy Department, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (SERGAS), Travesía da Choupana, 15706, Santiago de Compostela, Spain.
[2]Clinical Pharmacology Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain.
[3]Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, Spain.
[4]Physiology and Pharmacology of Chronic Diseases (FIFAEC), Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.
[5]Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology, University of Valencia, Valencia, Spain. victor.mangas@uv.es.
[6]Interuniversity Research Institute for Molecular Recognition and Technological Development, Polytechnic University of Valencia - University of Valencia, Valencia, Spain. victor.mangas@uv.es.
[7]Pharmacy Department, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (SERGAS), Travesía da Choupana, 15706, Santiago de Compostela, Spain. crismondelo1@gmail.com.
[8]Clinical Pharmacology Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain. crismondelo1@gmail.com.
[9]Pharmacy Department, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (SERGAS), Travesía da Choupana, 15706, Santiago de Compostela, Spain. anxordes@gmail.com.
[10]Clinical Pharmacology Group, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain.

REVISTA: Clinical Pharmacokinetics

AÑO: *2022*

EDITORIAL: Springer Nature / ISSN: 0312-5963 / EISSN: 1179-1926

ACCESO: https://doi.org/10.1007/s40262-022-01125-2

REFERENCIA: *Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, Mangas-Sanjuan V, Mondelo-García C, Fernández-Ferreiro A. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. Clin Pharmacokinet. 2022 Jun;61(6):789-817. doi: 10.1007/s40262-022-01125-2. Epub 2022 Jun*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

14. Erratum in: Clin Pharmacokinet. 2023 Sep;62(9):1331. PMID: 35699914; PMCID: PMC9192929.

FACTOR DE IMPACTO DE LA REVISTA: En el momento de publicación del artículo, la revista tenía un FI de *5,57 (Q1; 42/361, Farmacia y Farmacología)*

INFORMACIÓN SOBRE COPYRIGHT Y USO: La editorial Springer Nature ha proporcionado autorización para la reproducción de los contenidos del artículo incluidos en esta tesis doctoral con el número de licencia: 574091102270.

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR: La aportación del estudiante de doctorado de esta Tesis fue esencial en todos los artículos incluidos. El candidato contribuyó a la revisión bibliográfica, a la evaluación de los modelos farmacocinéticos y las recomendaciones posológicas y de la redacción del manuscrito.

5. AUTORÍA DE LAS FIGURAS

El autor declara que todas las figuras no referenciadas de esta Tesis son de autoría propia, creadas con BioRender.com y Canva.com.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo la implementación clínica de la medicina de precisión en base a la dosificación guiada por modelos farmacocinéticos no lineales de efectos mixtos, en dos campos clave. Por un lado, en el campo de la **salud mental** se ha desarrollado el primer modelo farmacocinético-farmacogenético de aripiprazol y dehidroaripiprazol en pacientes a tratamiento con aripiprazol intramuscular de larga duración. En el campo de las **enfermedades infecciosas**, se llevó a cabo la revisión de los modelos de linezolid, se seleccionó el óptimo para su validación en una cohorte propia de pacientes críticos sépticos, y finalmente se implementó la dosificación de precisión en la práctica clínica gracias a su integración en nuestro software PKPDrugs. Finalmente se ha diseñado y puesto en marcha un ensayo clínico independiente para demostrar la superioridad de su dosificación personalizada de linezolid frente a la dosificación estándar.