

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



**MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE TIGECICLINA EN
PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA E INFECCIÓN GRAVE**

MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIAGADA

**ACTIVIDAD FORMATIVA EQUIVALENTE PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA**

Director de Tesis: Dr. Luis Quiñones Sepúlveda

2022

Agradecimientos

En estas líneas quiero agradecer a mi familia y amigos quienes me acompañaron durante este gran proceso, compartiendo aprendizajes, dificultades y alegrías.

A los docentes del programa magister,

Especialmente al Dr. Luis Quiñones, quien fuera mi tutor de tesis y quien me motivó a iniciar y llevar con éxito este programa.

Al equipo de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universidad de Chile,

A todos los jefes técnicos de la UPC, gracias por apoyo personal y humano, gracias por confiar en mí y creer en este proyecto.

Al Hospital Clinic de Barcelona

Agradezco profundamente a la Dra. Dolors Soy, quien de manera generosa compartió sus conocimientos, su experiencia y su tiempo. A la Dra. Carla Bastida quien me acompañó día a día en este proceso.

Gracias a todos por ayudarme a crecer profesionalmente y por mostrarme que el conocimiento y profesionalismo va de la mano de grandes personas, de buenas personas.

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
1 Introducción	7
1.1 <i>Enfermedad hepática</i>	7
1.2 <i>Clasificación de la enfermedad hepática</i>	8
1.3 <i>Alteraciones farmacocinéticas en pacientes con enfermedad hepática</i>	9
1.4 <i>Infecciones bacterianas y shock séptico</i>	10
1.5 <i>Tigeciclina</i>	12
1.6 <i>Farmacocinética</i>	14
2 Objetivos	18
2.1 <i>Objetivo general</i>	18
2.2 <i>Objetivos específicos (actividades AFE)</i>	18
3 Metodología para el desarrollo de competencias	19
3.1 <i>Estancia formativa en un centro de referencia</i>	19
3.2 <i>Incorporación al equipo farmacéutico HCB y formación en farmacocinética</i>	19
3.3 <i>Formación en farmacocinética poblacional</i>	19
4 Metodología del desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina	20
4.1 <i>Diseño de estudio</i>	20
4.2 <i>Selección de pacientes</i>	20
4.3 <i>Datos demográficos y clínicos</i>	20
4.4 <i>Dosis y esquema de toma de muestra</i>	21
4.5 <i>Metodología analítica</i>	21
4.6 <i>Análisis farmacocinético poblacional</i>	21

4.7	<i>Selección de covariables.....</i>	22
4.8	<i>Evaluación del modelo</i>	22
5	Resultados: Modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina	24
5.1	<i>Características de la población estudiada.....</i>	25
5.2	<i>Descripción de las concentraciones séricas de tigeciclina.....</i>	26
5.3	<i>Análisis farmacocinético poblacional.....</i>	27
5.4	<i>Evaluación interna del modelo final.....</i>	30
6	Discusión.....	31
7	Conclusiones.....	33
8	Competencias adquiridas.....	34
8.1	<i>Estancia formativa en un centro de referencia para el desarrollo de la actividad.....</i>	34
8.2	<i>Actividades realizadas en el centro hospitalario.....</i>	34
8.3	<i>Formación en farmacocinética clínica y farmacocinética poblacional.....</i>	34
8.4	<i>Presentaciones en congresos</i>	35
8.5	<i>Descripción de competencias adquiridas</i>	35
9	Conclusiones de la actividad formativa equivalente.....	36
10	Bibliografía.....	37
11	Anexos.....	42
11.1	<i>Anexo I: Estancia formativa en España</i>	42
11.2	<i>Anexo II: Certificado de realización de estancia formativa en Hospital Clinic de Barcelona</i>	43
11.3	<i>Anexo III: Certificado de actividades</i>	44
11.4	<i>Anexo IV: Resultados preliminares</i>	45

Resumen

La dosificación de fármacos en pacientes con enfermedad hepática se basa principalmente en la clasificación *Child-Pugh*, sin embargo, esta no establece una correlación específica entre la función hepática y los cambios farmacocinéticos, por lo que no es posible asegurar que los ajustes de dosis basadas en esa clasificación consideren la amplia variabilidad de la población con patología hepática.

Tigeciclina es un antimicrobiano de amplio espectro que se emplea en el tratamiento de infecciones graves en pacientes críticos. Su farmacocinética puede verse alterada en pacientes con cirrosis, especialmente por su alta unión a proteínas plasmáticas y la presencia de un tercer espacio, provocando toxicidad o subdosificación.

El objetivo de este trabajo fue, a través del análisis poblacional, describir las características farmacocinéticas de tigeciclina en pacientes con cirrosis descompensada e infecciones bacterianas graves, identificar factores de variabilidad y obtener un modelo farmacocinético que permita posteriormente optimizar las pautas de dosificación de este medicamento.

Se incluyeron 20 pacientes en el estudio y se obtuvo un total de 99 muestras de concentraciones séricas de tigeciclina. Un modelo farmacocinético lineal de dos compartimentos es el que mejor describió los datos de concentración-tiempo. Los parámetros farmacocinéticos (promedio \pm desviación estándar) fueron: $14,8 \pm 11$ L/h para aclaramiento plasmático (CL), $38,4 \pm 24$ L/h para aclaramiento intercompartimental (Q) y, $63,7 \pm 14$ L y 233 ± 30 L para volumen de distribución aparente central (V1) y periférico (V2), respectivamente. Se identificó la puntuación MELD como una covariable que influye de forma significativa en el CL de tigeciclina, y las proteínas séricas totales como un modificador del V1.

Identificamos dos nuevas covariables que influyen en la farmacocinética de tigeciclina en pacientes con cirrosis descompensada: la puntuación MELD que influye en el aclaramiento y, las proteínas séricas totales que influyen en el volumen de distribución. Esto facilitará poder establecer recomendaciones de dosis para alcanzar los objetivos terapéuticos, teniendo en cuenta las diferentes covariables clínicas y la concentración mínima del patógeno.

Abstract

Drug dosing in patients with liver disease is mainly based on the Child-Pugh classification, however, this classification does not establish a specific correlation between liver function and pharmacokinetic changes and is not possible to ensure that dose adjustments based on this classification consider the wide variability of the population with liver disease.

Tigecycline is a broad-spectrum antimicrobial used in the treatment of severe infections in critically ill patients. Its pharmacokinetic can be altered in patients with cirrhosis, especially due to its high binding to plasma proteins and the presence of a third space, which can lead to both toxicity and risk of underdosing

The aim of this work was, through population analysis, to describe the pharmacokinetic characteristics of tigecycline in patients with decompensated cirrhosis and severe bacterial infections, to identify factors of variability and to obtain a pharmacokinetic model that will allow, subsequently, to optimize the dosing patterns of this drug.

Twenty patients were included in the study and a total of 99 tigecycline serum concentration samples were obtained. Data were best described by a two-compartment linear model, the pharmacokinetic parameters (mean \pm standard deviation) were: 14.8 ± 11 L/h for clearance (CL), 38.4 ± 24 L/h for intercompartmental clearance (Q) and, 63.7 ± 14 L and 233 ± 30 L for central (V1) and peripheral (V2) volume of distribution, respectively. MELD score was identified as a covariate significantly influencing tigecycline CL, and serum total protein significantly affected V1.

We identified two new covariates influencing tigecycline pharmacokinetics in patients with decompensated cirrhosis: MELD score influencing clearance and, serum proteins influencing volume of distribution. This will facilitate the establishment of dose recommendations to achieve therapeutic goals, considering the different clinical covariates and the minimum concentration of the pathogen.

1 Introducción

El hígado cumple un papel clave en las funciones de síntesis y los procesos metabólicos. Su ubicación anatómica y estructura vascular permite un acceso a los nutrientes y xenobióticos que son absorbidos desde el intestino y, de este modo, el hígado transforma y redistribuye los combustibles metabólicos como la glucosa y los ácidos grasos^{1,2}

Por otra parte, a través del control de la síntesis y la secreción de ácidos biliares, los desechos metabólicos producidos en el hígado pueden ser excretados de manera directa por medio de la bilis hacia la luz intestinal y posteriormente fuera del organismo³.

El hígado produce todas las proteínas plasmáticas excepto las γ -globulinas. Además de la síntesis de proteínas de la coagulación y transporte (albúmina), el hígado produce las proteínas consideradas como reactantes de fase aguda, las que intervienen en los procesos inflamatorios agudos y crónico. Uno de los aspectos más importantes para medir la funcionalidad hepática es precisamente la capacidad de sintetizar proteínas⁴.

1.1 Enfermedad hepática

Las causas de enfermedad hepática (EH) son múltiples, pero en general se presentan en tres patrones: hepatocelular, colestásico u obstructivo y mixto. La enfermedad hepatocelular, se caracteriza por procesos de inflamación y necrosis hepática, mientras que la enfermedad colestásica se caracteriza por la disminución del flujo biliar⁵.

La cirrosis hepática es consecuencia de la enfermedad crónica del hígado, esta se define de manera anatómica por la presencia de nódulos de regeneración, que son resultados del daño celular provocado por el proceso de fibrosis. Independiente de la causa inicial, el cambio estructural causado por la fibrosis da lugar a una alteración de la masa hepatocelular y en consecuencia una alteración en la función celular y una disminución del flujo sanguíneo⁶.

Se desconoce el momento exacto en que la fibrosis se vuelve irreversible, debido a que habitualmente se identifican las consecuencias clínicas del proceso de fibrosis, es decir, patologías como la hipertensión portal, los trastornos de coagulación, la hipoalbuminemia y

la encefalopatía portosistémica. Las extensas y complejas funciones del hígado, sumado a las distintas presentaciones de la enfermedad, hacen que el soporte o tratamiento no sean fáciles de abarcar, y por ello, la insuficiencia hepática en etapas avanzadas es incompatible con la vida.

1.2 Clasificación de la enfermedad hepática

Para la clasificación de la EH, se evalúa tanto el daño estructural como las manifestaciones clínicas. La biopsia hepática es el estándar para la evaluación y la estadificación de la EH. Sin embargo, al tratarse de un procedimiento muy invasivo, no puede utilizarse de forma generalizada en las primeras fases del diagnóstico⁷. Por esta razón, las manifestaciones clínicas son parte fundamental de la clasificación de la EH.

Se han desarrollado diferentes modelos pronóstico que consideran diversas variables del paciente y que son útiles para la estimación de la gravedad, establecer la sobrevida y determinar el riesgo ante ciertas intervenciones médicas⁸. De todas las puntuaciones desarrolladas, las que presentan una mayor aplicabilidad en la práctica clínica son la clasificación de *Child-Pugh* y el modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD: *Model for End-stage Liver Disease*)⁹.

La escala de *Child-Pugh* consiste en un sistema de puntuación de cinco criterios clínicos de la EH: bilirrubina, albumina, tiempo de protrombina, coeficiente internacional normalizado (INR), grado de ascitis y encefalopatía. Cada criterio es medido de 1 a 3, siendo el número 3 el que indica un mayor daño¹⁰. Los pacientes con una puntuación de 5 o 6 se clasifican como “Clase A” (cirrosis compensada), aquellos con puntaje de 7 a 9 se clasifican como “Clase B” (compromiso funcional significativo) y si el puntaje está entre 10 y 15 se clasifica como “Clase C” (cirrosis descompensada)¹⁰

Para el cálculo del puntaje MELD se utiliza el INR y los logaritmos naturales de las concentraciones de bilirrubina y creatinina en sangre¹¹. Estas variables son sencillas de obtener en la práctica clínica, por lo que se ha convertido en el más utilizado, especialmente para establecer la priorización en la adjudicación de órganos en las listas de trasplante hepático¹².

Tanto la clasificación *Child-Pugh* como MELD predicen la probabilidad de complicación de cirrosis y son confiables en la determinación del pronóstico de supervivencia en muchas hepatopatías. En la actualidad, dada la arbitrariedad de la clasificación *Child-Pugh* en algunos puntos de corte y la dificultad de interpretación en casos extremos, ha sido sustituida por la escala MELD⁹.

1.3 Alteraciones farmacocinéticas en pacientes con enfermedad hepática

La capacidad metabólica del hígado depende principalmente del flujo sanguíneo y la actividad enzimática, por lo tanto las condiciones que afectan estas variables modifican los procesos farmacocinéticos y con ello la respuesta terapéutica¹³.

En la EH aguda se producen cambios en la función hepatocelular, mientras que en la enfermedad crónica se observa una alteración del flujo hepático. Estos cambios pueden ocurrir por separado o de manera conjunta y cuando ambas alteraciones están presentes, los efectos en la farmacocinética son sinérgicos y no simplemente aditivos¹⁴.

La cirrosis hepática tiene como consecuencia la reducción del flujo sanguíneo, del número de hepatocitos y la actividad metabólica¹⁵. Por otra parte, la disminución de la unión a proteínas plasmáticas observada en estos pacientes altera los parámetros de distribución y eliminación de los fármacos¹³.

La importancia de las alteraciones mencionadas anteriormente en la función hepática puede variar según la etiología de la cirrosis, y existe una marcada variación interindividual en la tasa de progresión de la enfermedad^{16,17}.

También debemos considerar que las características fisicoquímicas de cada fármaco son determinantes para entender las alteraciones farmacocinéticas que ocurren. Los fármacos hidrófilos, a diferencia de los fármacos lipófilos, pueden tener un aumento en el volumen de distribución debido a la presencia de ascitis o tercer espacio¹¹. Sin embargo, en aquellos fármacos lipófilos, con un significativo metabolismo hepático y excreción biliar, el aclaramiento total se ve disminuido provocando una acumulación que puede llevar a toxicidad¹⁸.

Las agencias regulatorias tales como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), solicitan a los laboratorios farmacéuticos que establezcan, cuando sea necesario, ajustes de dosis en la enfermedad hepática con alguna de las escalas o clasificaciones utilizadas en estos pacientes¹⁵. Sin embargo, los ajustes propuestos en la ficha técnica, pueden llevar tanto a una subdosificación, como a concentraciones potencialmente tóxicas¹⁶. Por esta razón, es necesario seguir investigando para generar pautas de dosificación en este grupo de pacientes.

1.4 Infecciones bacterianas y shock séptico

La *sepsis* es un trastorno orgánico grave, provocado por una respuesta desregulada del huésped ante una infección¹⁹. Esta respuesta lleva a una disminución de la perfusión y un menor aporte de oxígeno a los diferentes tejidos²⁰. El shock séptico se produce cuando el desbalance de oxígeno provoca trastornos circulatorios y metabólicos que, de no tratarse de manera adecuada, se asocian a un aumento de la mortalidad¹⁹.

En la enfermedad hepática, especialmente en los pacientes cirróticos, la respuesta inmune y la síntesis de proteínas antiinflamatorias se ve disminuida, lo que tiene un mayor impacto en la mortalidad comparada con los pacientes no cirróticos²¹.

Dentro de las recomendaciones para el manejo inicial de la *sepsis*, la rapidez en la administración y en la selección del antimicrobiano ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos²². Sin embargo, algunos cambios sistémicos y hemodinámicos que son sugerentes de *sepsis*, no son observables en pacientes cirróticos incluso en presencia de infección y el diagnóstico y el tratamiento en este tipo de pacientes se ve dificultado²¹.

El estudio “*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*”, que incluyó a 13796 pacientes críticos adultos, demostró que la prevalencia de la infección y de la mortalidad en pacientes cirróticos es mayor que en los no cirróticos²³. En estos pacientes, las enterobacterias son la principal causa de infección, lo que ha implicado un amplio uso de betalactámicos y quinolonas, provocando cambios en los patrones de resistencia y de las infecciones asociadas a bacterias multirresistentes²⁴.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la profilaxis con norfloxacino ha significado un incremento de 2,7 veces el riesgo de desarrollo de infecciones causadas por agentes multirresistentes y 4 veces el riesgo de infecciones causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)²⁴²⁵.

Las estrategias de tratamiento o profilaxis antimicrobianas deben adaptarse a la presencia o ausencia de factores de riesgo de agentes multirresistentes. Esto requiere el uso de antibióticos de amplio espectro, activos contra bacterias con resistencias específicas. En aquellas infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE, el uso combinado de carbapenémicos y tigeciclina en altas dosis, es una alternativa efectiva para el tratamiento de estos casos²⁶.

Considerando esta realidad es necesario el desarrollo de estrategias que permitan la optimización de las alternativas antimicrobianas como la tigeciclina, tanto en la selección como en la dosificación para estas poblaciones tan específicas²⁷.

1.5 Tigeciclina

La tigeciclina es la primera glicilciclina de amplio espectro, es una molécula pequeña con un peso molecular de 585 g/mol, de naturaleza iónica e hidrófila. Su acción bacteriostática se produce inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S²⁸.

Los estudios *in vitro* demuestran que tiene buena actividad frente a un gran número de bacterias que se encuentran comúnmente en infecciones respiratorias, incluyendo patógenos resistentes a múltiples antibióticos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina, *Enterococcus* resistente a la vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas, entre otros²⁹.

La tigeciclina supera los dos mecanismos claves de resistencia a las tetraciclinas (bombas de flujo de salida y protección ribosomal) y no se ve afectada por otros mecanismos de resistencia, como las bacterias productoras de BLEE³⁰. Dado su amplia actividad antibacteriana *in vitro*, la tigeciclina también es un agente adecuado para las infecciones complicadas, causadas por agentes multirresistentes, en pacientes críticos³¹.

1.5.1 Farmacocinética de tigeciclina

La farmacocinética de tigeciclina ha sido descrita en varias especies animales, caracterizándose por un bajo aclaramiento total, un elevado volumen de distribución y una larga semivida de eliminación³². Debido a su baja biodisponibilidad, tigeciclina debe administrarse por vía parenteral³³.

El perfil farmacocinético en humanos se estableció inicialmente, en un estudio de fase I con una dosis única ascendente, en estos pacientes, se observó un volumen de distribución de 7 a 10 L/kg, un aclaramiento total de 0,2 L/h y una semivida de eliminación aproximada de 40 horas³⁴. En consecuencia, este fármaco se distribuye rápidamente, tiene una alta penetración tisular y su eliminación es principalmente por vía biliar con una excreción renal inferior al 13%³⁵.

Los datos de concentración y tiempo en 5 estudios fase I, en administración de dosis única y dosis múltiple, se ajustaron a un modelo de 3 compartimentos y una cinética de eliminación de primer orden, mientras que en los análisis de datos reducidos, el modelo de 2 compartimentos es el que entrega la mejor estimación del $AUC_{(0-12)}$ para tigeciclina³⁶.

La influencia de la edad y el sexo sobre la farmacocinética, ha sido evaluada en estudios de dosis única de 100 mg de tigeciclina en individuos sanos, sin embargo, estas variables no ocasionan cambios significativos en el valor de los parámetros farmacocinéticos, lo que indica que no es necesario un ajuste de dosis basado en estas características³⁷.

1.5.2 Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de tigeciclina

En comparación a otros antimicrobianos, como los betalactámicos, existe poca información disponible sobre la relación PK/PD de las tetraciclinas²⁸. Si bien, la mayoría de las publicaciones describe a la tigeciclina a través de una farmacodinamia dependiente del tiempo sobre la CMI, es el índice de AUC/CMI el que mejor se relaciona y predice la actividad antimicrobiana²⁸, debido al efecto post antibiótico de este grupo terapéutico⁷.

Los análisis PK/PD en pacientes con infecciones complicadas de piel y partes blandas, indican que la relación $AUC/CMI \geq 17,9$ se relaciona con una mayor probabilidad de cura microbiológica y clínica⁷. En el caso de las infecciones intraabdominales la relación $AUC/CMI \geq 6,96$ es la más adecuada³⁸.

1.5.3 Farmacocinética de tigeciclina en pacientes con enfermedad hepática

La tigeciclina tiene un bajo metabolismo hepático, sin embargo, tiene una excreción principalmente biliar³⁹. Por esta razón, la alteración de los mecanismos de síntesis y transporte de ácidos biliares⁴⁰, la disminución de las proteínas plasmáticas y el aumento del volumen total de agua, provocan cambios significativos en la farmacocinética en los pacientes con EH, lo que sugiere una necesidad de ajustes de dosis de este antibiótico⁴¹.

El efecto de la disfunción hepática sobre la tigeciclina se analizó en un estudio de 25 pacientes. En dicho estudio, se observó que la semivida de eliminación y el $AUC_{(0-12h)}$ en pacientes con diferentes grados de EH fue mayor que en voluntarios sanos⁴².

Actualmente, para el ajuste de las dosis de tigeciclina en insuficiencia hepática, que se basa en la clasificación *Child-Pugh*, se recomienda una reducción de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática descompensada (*Child-Pugh C*)⁴³. Sin embargo, considerando que esta clasificación no está diseñada para establecer una correlación específica con los cambios farmacocinéticos, no es posible asegurar que esas recomendaciones sean las más adecuadas⁴⁴.

1.6 Farmacocinética

La farmacocinética describe el comportamiento de los fármacos y sus metabolitos en el organismo en términos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME)⁴⁵. Utilizando los datos de concentración de fármaco en la sangre, es posible caracterizar el cambio de las concentraciones en el tiempo y estimar los parámetros farmacocinéticos a través de modelos matemáticos. De esta manera la farmacocinética es fundamental para una adecuada prescripción y dosificación de los fármacos⁴⁶.

En las fases de desarrollo de un medicamento, el análisis farmacocinético incluye múltiples muestras tomadas a intervalos fijos en voluntarios sanos, que en la mayoría de los casos no están relacionados con los pacientes que reciben el fármaco en la práctica clínica⁴⁷.

Los pacientes con patologías como la cirrosis descompensada o en estado crítico no se incluyen en estos estudios, dejando una incertidumbre en la eficacia y seguridad de las dosis en este tipo de población⁴⁸. Por este motivo, la farmacocinética poblacional ha permitido un análisis estadístico a través de datos de la práctica clínica para obtener dosificaciones en este tipo de pacientes.

La farmacocinética poblacional es definida como el estudio y cuantificación de la variabilidad de las concentraciones de fármacos entre individuos que reciben una dosis estándar⁴⁹. Este tipo de análisis permite desarrollar modelos matemáticos en pacientes con diferentes características fisiopatológicas y con diferentes esquemas de dosificación⁵⁰.

Además, el análisis poblacional permite, con una pequeña cantidad de datos, cuantificar el impacto de las variables demográficas, fisiopatológicas y ambientales en los parámetros farmacocinéticos⁵¹. De manera global, los objetivos fundamentales del análisis poblacional son⁴⁵:

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en diferentes poblaciones.
- Identificar y evaluar cuantitativamente la relación entre los parámetros farmacocinéticos y los factores fisiopatológicos y clínicos.
- Evaluar cuantitativamente la variabilidad inter e intraindividual.

La variabilidad suele caracterizarse en términos de efectos fijos y aleatorios. Los efectos fijos corresponden a los valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos que están en función de las características de los pacientes, mientras que los efectos aleatorios cuantifican variabilidad farmacocinética⁵².

Los efectos aleatorios corresponden a la variabilidad interindividual, intraindividual, interocasión y residual (VR). La VR corresponde a aquella variabilidad que no se explica a través de las características de la población, sino que en errores como la especificación del modelo, técnica analítica, entre otras⁵³.

1.6.1 Construcción de un modelo farmacocinético poblacional

Existen diferentes tipos de metodologías para este análisis, una de las estrategias estadísticas más utilizadas es el análisis basado en la relación no lineal entre los distintos tipos de efectos de los parámetros farmacocinéticos poblacionales (NONMEM: *Non Linear Mixed Effect Model*)⁵¹. En este abordaje, se emplean todos los datos disponibles de una población determinada y se estima de manera simultánea el valor medio de los parámetros farmacocinéticos, la variabilidad interindividual y la variabilidad residual, lo que permite obtener estimaciones más exactas y precisas de los parámetros⁴⁵.

Para la construcción de un modelo farmacocinético poblacional es necesario desarrollar un modelo estructural y un modelo estadístico. Para el desarrollo de estos modelos podemos considerar las siguientes etapas⁵⁴:

- (I) Estimación del modelo estructural
- (II) Análisis y selección de covariables
- (III) Validación del modelo

1.6.2 Estimación del modelo estructural

El modelo estructural describe la evolución de las concentraciones predichas en función de los parámetros cinéticos individuales, cuantifica el valor de los diferentes parámetros y de esta manera, el modelo estructural predice el comportamiento farmacocinético para un individuo con características “típicas” en una población⁵⁵. A través de este modelo se cuantifica de forma estadística los parámetros de efectos fijos y aleatorios, sin considerar las covariables⁵⁶. Posteriormente, a través de un modelo estadístico se cuantifica la magnitud de la variabilidad de los parámetros y de la variabilidad residual⁵⁷.

1.6.3 Análisis y selección de covariables

Luego de estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales y cuantificar la variabilidad interindividual, el siguiente paso corresponde al estudio de las covariables, que tiene como objetivo identificar la influencia de múltiples variables categóricas y/o continua sobre los parámetros farmacocinéticos⁵⁸.

El modelo de covariables se construye añadiendo matemáticamente una por una las covariables relacionadas con el parámetro correspondiente y que tengan plausibilidad tanto fisiológica como terapéutica, de este modo se obtiene el modelo poblacional completo⁵⁶.

Es posible utilizar paquetes estadísticos computacionales que identifiquen rápidamente las covariables cuyos efectos en los parámetros farmacocinéticos resulten significativos⁵⁹.

1.6.4 Evaluación del modelo

En una siguiente etapa, se debe realizar una validación del modelo. La validación puede definirse como la evaluación de la predictibilidad del modelo final en términos de la precisión y robustez⁶⁰.

Existen varias herramientas para la validación de un modelo farmacocinético, dentro de los ejemplos más comunes podemos señalar la evaluación de los gráficos de bondad de ajuste, la plausibilidad de las estimaciones de los parámetros y su precisión, las técnicas de *bootstrap*, los perfiles de verosimilitud, los diagnósticos de eliminación de casos, las técnicas de *Jack-knife*⁴⁵, las comprobaciones visuales de la predicción (gráfico que compara el intervalo de predicción del 95% con los datos observados)⁶¹, la comprobación de la predicción posterior y la evaluación externa de los datos no incluidos en el análisis actual, entre otros⁵⁴.

No hay un modelo ni un método de ajuste único, tampoco hay consenso sobre un único enfoque estadístico para la validación de los modelos poblacionales; por lo tanto, la subjetividad desempeña un papel importante en la elección del modelo, la validación y la interpretación de los resultados⁶².

Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados, la falta de información sobre la dosificación en la disfunción hepática, las alteraciones farmacocinéticas en los pacientes que pueden llevar al fracaso terapéutico, la necesidad de antimicrobianos que permitan el tratamiento en infecciones complicadas causadas por bacterias multirresistentes y la farmacocinética poblacional como estrategia para el desarrollo de nuevos esquemas de dosificación para poblaciones específicas, el presente estudio tiene los siguientes objetivos:

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina en pacientes críticos cirróticos que permita optimizar las pautas posológicas en estos pacientes.

2.2 Objetivos específicos (actividades AFE)

1. Adquirir competencias en implementación de estudios de farmacocinética poblacional:
 - i. Diseñar bases de datos para el análisis farmacocinético
 - ii. Aplicar herramientas estadísticas computacionales para el diagnóstico e interpretación de resultados farmacocinéticos.
 - iii. Diseñar en conjunto a un equipo experto un análisis exploratorio de perfiles concentración-tiempo y estratificación de subgrupos de interés.
2. Comprender e implementar el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina:
 - i. Desarrollar un modelo farmacocinético estructural, que permita determinar la estructura compartimental, cinética de eliminación y cuantificación de la variabilidad interindividual.
 - ii. Evaluar la influencia de covariables (continuas y/o categóricas) sobre la variabilidad interindividual en las concentraciones séricas de tigeciclina,
 - iii. Desarrollar un modelo farmacocinético estadístico, a través del análisis de la varianza de los parámetros.
 - iv. Validación interna del modelo poblacional final para su posterior aplicación en la optimización de las pautas posológicas en pacientes con características similares

3 Metodología para el desarrollo de competencias

Durante el desarrollo del proyecto, se programaron y realizaron diferentes actividades con el fin de dar cumplimiento con los objetivos propuestos.

3.1 Estancia formativa en un centro de referencia

Durante el año 2019 se realizó en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB) bajo la tutela de la Dra. Dolors Soy Muner, especialista en Farmacia Hospitalaria, Doctora en Farmacia por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y actual jefe del Servicio de Farmacia del HCB. Las líneas de investigación que se desarrollan en el centro son el análisis de datos farmacocinéticos mediante un enfoque poblacional, desarrollo de modelos y el estudio de las relaciones PK/PD en diferentes escenarios.

3.2 Incorporación al equipo farmacéutico HCB y formación en farmacocinética

Durante los meses de enero a abril, se llevó a cabo un proceso de estudio supervisado, con el fin de consolidar los conocimientos básicos para el análisis farmacocinético.

3.3 Formación en farmacocinética poblacional

Durante el periodo de mayo a junio, se inició el estudio de los fundamentos y aplicación del análisis poblacional, a través de estudio tutelado, realización de cursos y asistencia a congresos.

4 Metodología del desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina

A partir de los datos disponibles concentraciones de tigeciclina, en el contexto de las líneas de investigación del equipo del HCB y con la aplicación de los conceptos incorporados, se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina en pacientes cirróticos críticos.

4.1 Diseño de estudio

Se desarrolló un estudio prospectivo y observacional en pacientes del HCB. La investigación fue aprobada por el comité local de ética y fue ejecutado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. Este estudio fue patrocinado por el Instituto de Salud Carlos III de España.

4.2 Selección de pacientes

Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años con diagnóstico de cirrosis hepática e indicación clínica de tratamiento con tigeciclina. Se excluyeron del estudio los pacientes con infección por VIH, enfermedad onco-hematológica o tratamiento de sustitución renal.

4.3 Datos demográficos y clínicos

Las características iniciales de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas del hospital. Los datos incluían: (i) características demográficas (edad, sexo, peso corporal total, altura), (ii) información bioquímica clínica, como creatinina sérica, aclaramiento de creatinina (estimado según la fórmula de *Cockcroft-Gault*), hemograma, proteínas séricas totales, albúmina sérica y bilirrubina total; (iii) descompensación hepática (ascitis, edema periférico, encefalopatía hepática); (iv) presencia y gravedad de la insuficiencia hepática aguda-crónica y puntuaciones de la función hepática (*Child-Pugh* y Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD)); (v) puntuaciones de gravedad: *Acute Physiological Assessment and Chronic Health evaluation* (APACHE II) y *Sequential Organ*

Failure Assessment (SOFA); y (vi) características y tasa de resolución de las infecciones bacterianas.

4.4 Dosis y esquema de toma de muestra

Los pacientes seleccionados recibieron tigeciclina de acuerdo con la práctica clínica. El medicamento fue administrado en infusión de 30 minutos. En condiciones de estado de equilibrio, es decir, después de la cuarta dosis, se obtuvieron muestras de sangre (5 mL) de una línea venosa en diferentes tiempos: 30 minutos antes de la administración del fármaco (pre-dosis), y 1 h, 2 h, 5 h y 8-12 h después de la administración del tigeciclina.

4.5 Metodología analítica

La concentración total de tigeciclina en fue determinada a través de técnicas cromatográficas [UPLC/MS/MS, (*Ultra-performance liquid chromatography tandem mass-spectrometry*)]. El límite de cuantificación para tigeciclina fue de 10 ng/mL.

4.6 Análisis farmacocinético poblacional

El modelado de efectos no lineales se realizó utilizando el programa computacional llamado NONMEM® v.7.4 (*Icon Development Solutions*), siguiendo una estrategia de tres pasos: selección del modelo poblacional base, selección de covariables y validación del modelo. Para la estimación de parámetros se utilizó el método de estimación condicional de primer orden con interacción (FOCE-I).

Con base en la inspección visual de los datos y en la revisión de la literatura, se exploraron modelos de uno y dos compartimentos con eliminación de primer orden durante el desarrollo del modelo estructural. Se evaluó la variabilidad interindividual (VII) para todos los parámetros farmacocinéticos. Se probaron modelos de error aditivo, proporcional y combinado para determinar la variabilidad residual (VR).

Se compararon los posibles modelos estructurales y la inclusión de las covariables utilizando el valor de la función objetivo (FO), calculado como -2 veces la probabilidad logarítmica. Los niveles de significancia de 0,05% y 0,01% denotaron mejoras significativas de ajuste

(disminución de la FO mayor que 3,841 y 6,64, respectivamente) para una diferencia de un parámetro (modelos anidados).

Se generaron los gráficos de bondad de ajuste para evaluar el ajuste de los datos tanto para el modelo base como para el modelo final. Los cambios en la precisión de la estimación de los parámetros fueron evaluados de acuerdo con el error relativo estándar (% RSE). El proceso de construcción del modelo se realizó utilizando el programa estadístico R v3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y el paquete Xpose4. Pearl-speak-NONMEM (PsN) v.3.7.3 se utilizó para la automatización en todo el proceso de modelado.

4.7 Selección de covariables

En un segundo paso, luego de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales y cuantificar la variabilidad interindividual, los datos demográficos y bioquímicos fueron evaluados como covariables en el modelo farmacocinético base para explicar la variabilidad interindividual.

La evaluación se realizó utilizando el enfoque del modelo de covariables escalonadas (SCM por sus siglas en inglés, *Stepwise-Covariate-Model*) y el modelo aditivo generalizado (GAM, por sus siglas en inglés, *Generalized Additive Model*). Las covariables se consideraron apropiadas si conducían a una mejora significativa en el ajuste del modelo.

Para evaluar el impacto en los parámetros farmacocinéticos, las covariables se evaluaron como una función lineal, proporcional o de potencia. La extensión de la contracción bayesiana (*Bayesian Shrinkage*), como una medida de la sobre parametrización del modelo, se evaluó para cada parámetro farmacocinético.

4.8 Evaluación del modelo

La validación interna del modelo farmacocinético poblacional fue evaluado a través de métodos gráficos, como el *Visual Predictive Check* (VPC) y estadísticos (*bootstrap*). El VPC se basó en 1000 perfiles de concentración-tiempo simulados del modelo farmacocinético final.

Se utilizó el análisis de *bootstrap* no paramétrico (con 1000 conjuntos de datos replicados) para construir los intervalos de confianza (IC) de los parámetros farmacocinéticos para evaluar la estabilidad y robustez del modelo final. Los valores medios (y los límites inferior y superior de los IC del 95%) de los parámetros obtenidos se compararon con los estimados a partir de los datos originales. Tanto el VPC como el *bootstrap* no paramétrico se implementaron en PsN.

5 Resultados: Modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina

Durante el desarrollo de esta etapa del proyecto, comenzó la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2. La pandemia tuvo como efecto el direccionamiento de las prioridades a nivel mundial. En un primer período se detuvo la actividad de investigación para priorizar la atención a pacientes y, posteriormente, con la llegada de virus a nuestro país, la priorización estuvo en la actividad asistencial-clínica en el Hospital clínico Universidad de Chile. Por lo tanto, este trabajo se retomó en enero del año 2021.

5.1 Características de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio a 20 pacientes con cirrosis e infecciones graves, todos ellos ingresados en la UCI. Dieciséis (80%) eran hombres con una mediana de 59 años [rango 51 - 67]. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en el momento de la toma de muestras

Características	Pacientes (n=20)	Valores de referencia
Edad (años), promedio±DE	59 ± 11	-
Hombres, n (%)	16 (80)	-
Diabetes mellitus, n (%)	6 (30)	-
Peso (kg), promedio±DE	75 ± 18	-
Altura(cm), promedio±DE	166 ± 9	-
IMC (kg/m ²), promedio±DE	27,3 ± 7,2	-
Obesidad, n (%)	5 (25)	-
Ascitis, n (%)	16 (80)	-
Encefalopatía hepática, n (%)	5 (25)	-
Creatinina sérica (mg/dL), promedio±DE	1,6 ± 0,8	[0,5 – 1,2]
CLCR (CG) (mL/min), promedio±DE	49 ± 25	[75 – 125]
Albumina (g/L), promedio±DE	29,6 ± 4,2	[35 – 50]
Proteínas totales (g/L), promedio±DE	55,5 ± 6,9	[63 – 82]
Admisión en UCI, n (%)	18 (90)	-
Escalas de enfermedad hepática		
Child–Pugh, A/B/C, n (%)	3/9/8 (15/45/40)	-
Child–Pugh (puntaje), promedio±DE	9 ± 2	-
MELD (puntaje), promedio ±DE	19,2 ± 9,065	-
Escalas de gravedad		
APACHE II, promedio±DE	17,4 ± 6,476	-
SOFA, promedio±DE	7,75 ± 3,582	-

IMC: índice de masa corporal; CLCR: aclaramiento de creatinina; CG: Cockcroft-Gault; UCI: unidad de cuidados intensivos; MELD: modelo de enfermedad hepática terminal; DE: desviación estándar.

5.2 Descripción de las concentraciones séricas de tigeciclina

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló utilizando los datos de 99 muestras de concentraciones séricas de tigeciclina. Las concentraciones oscilaron entre 0,0687 mg/L y 2,938 mg/L.

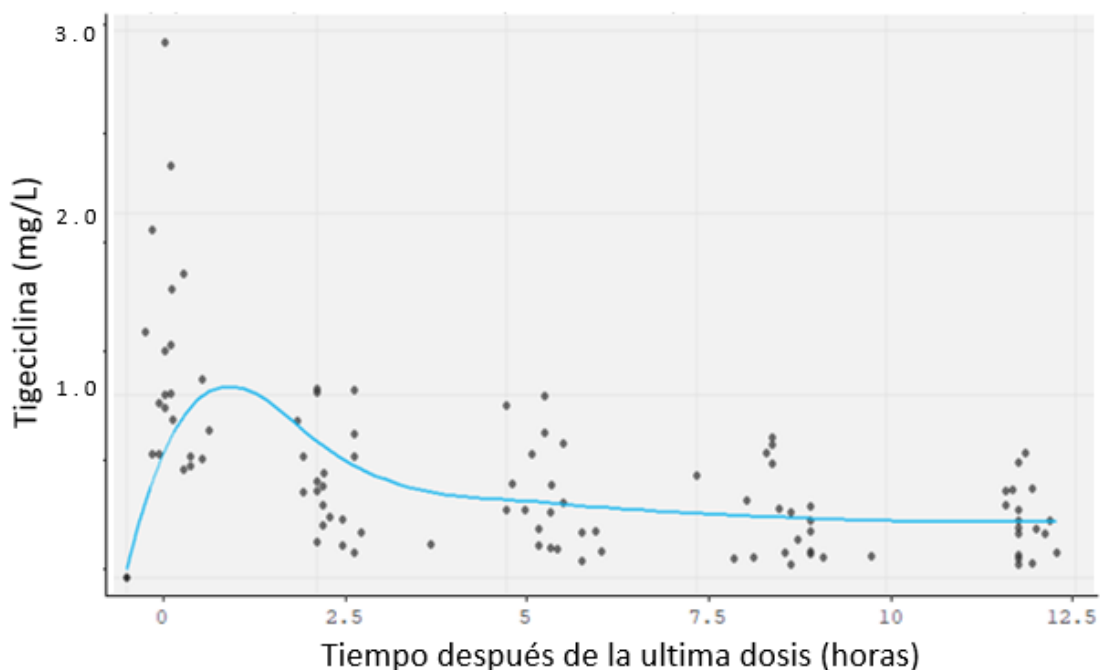


Figura 1: Gráfico de concentración (mg/L) frente al tiempo después de la dosis (horas). Los círculos representan las concentraciones observadas; la línea muestra la mediana del perfil de concentraciones frente al tiempo.

En la **Figura 1** se puede observar el gráfico de las concentraciones séricas de tigeciclina frente al tiempo después de la dosis. Este gráfico permite hacer una primera descripción de los datos de manera de obtener un primer enfrentamiento para el análisis farmacocinético poblacional.

5.3 Análisis farmacocinético poblacional

5.3.1 Modelo farmacocinético base

Los datos se ajustaron a un modelo lineal de dos compartimentos con variabilidad interindividual (VII) incorporada a los parámetros de aclaramiento total (CL) y volumen central de distribución (V1). La variabilidad residual se caracterizó por un modelo de error proporcional de 21,67% (expresado como coeficiente de variación).

5.3.2 Selección de covariables

Las covariables se evaluaron por separado para determinar su efecto sobre los parámetros farmacocinéticos antes de incluirlas en el modelo y se exploraron sus combinaciones. Las covariables como edad, sexo, aclaramiento de creatinina, albúmina, APACHE II, puntuación SOFA y clasificación *Child-Pugh* no influyeron significativamente en los parámetros farmacocinéticos (entendida como una reducción del valor de la función objetivo [$p < 0,05$]). En la **Tabla 2** se muestran los resultados en la disminución de la función objetivo para las covariables que influyeron de manera significativa en el modelo.

Tabla 2: Descripción del análisis de covariables

Covariable	OFV	d(OFV)
Modelo base	-278,809	---
Efecto sobre CL		
MELD	-290,169	-11,36 ^{b c}
Efecto sobre V1		
Proteínas totales	-282,737	-3,928 ^{b c}
Modelo final	-294,259	-4,09 ^{b d}

^a $p < 0,005$; ^b $p < 0,01$; ^c Comparado con el modelo base; ^d Comparado con modelo con efecto en CL; OFV, Valor de la función objetivo; d(OFV), diferencia en la función objetivo de dos modelos anidados; CL, aclaramiento de tigeciclina; V1, volumen central de distribución de tigeciclina.

5.3.3 Modelo final

La puntuación MELD influyó significativamente en el CL de tigeciclina, reduciendo la VII del 59,5% al 46,4%. Las proteínas séricas totales influyeron significativamente en la V1, lo que provocó una disminución de la VII del 60,2% al 51,5%. Los parámetros finales del modelo se expresaron a través de las siguientes ecuaciones:

$$CL (L/h) = 14,8 \times \left(\frac{MELD}{16} \right)^{-1,05}$$

$$V1 (L) = 63,7 \times \left(\frac{Proteínas\ séricas\ totales}{55} \right)^{-2,49}$$

; la puntuación MELD y las proteínas séricas totales se normalizan al valor medio de nuestra población (16 y 55 g/L respectivamente).

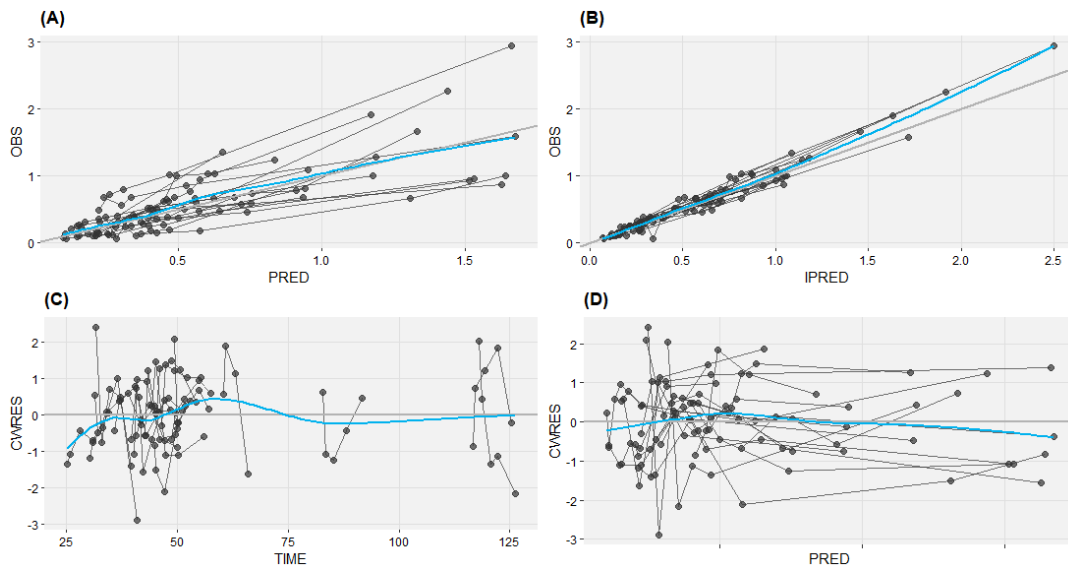


Figura 2: Gráficos de bondad de ajuste para el modelo final. (A) Gráfico de predicción poblacional de concentraciones (PRED) frente a las concentraciones de tigeciclina observadas (OBS); (B) Gráfico de las concentraciones individuales predichas (IPRED) frente a OBS; (C) Residuales ponderados condicionales (CWRES) frente al tiempo (TIME); (D) Residuales ponderados condicionales (CWRES) frente a PRED. Las concentraciones (OBS, PRED e IPRED) se expresan en mg/L y el tiempo (TIME) en horas.

En la **Figura 2** se muestran los gráficos de diagnóstico para el modelo final. Se puede observar que existe una buena concordancia entre los datos observados y los predichos, con una distribución simétrica en los gráficos CWRES. Los parámetros del modelo se estimaron con buena precisión y tuvieron niveles razonables de “*shrinkage*” (contracción) η y ϵ . En la **Tabla 3** se presenta un resumen de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 3: Estimaciones de los parámetros de la población para el modelo final y resultados del análisis *bootstrap*

	Parámetro	(%RSE), <i>shrinkage</i> [%]	media [95% CI]
CL (L/h)	14,8	11	14,5 [6,88 – 19,5]
θ_{MELD}	-1,05	29	-1,06 [-1,99 – 0,110]
V1 (L)	63,7	14	64,9 [46,8 – 83,5]
$\theta_{\text{prot_total}}$	-2,49	43	-2,32 [-4,85 – 0,198]
Q (L/h)	38,4	24	41,0 [29,2 – 72,3]
V ₂ (L)	233	30	279 [130 – 647]
VII_CL, CV (%)	46,6	20 [1]	47,8 [30,5 – 75,0]
VII_V1, CV (%)	50,2	18 [21]	49,5 [24,5 – 73,1]
Error Proporcional (%)	21,7	32 [15]	21,0 [14,8 – 27,2]

CL, valor típico de CL en la población; CV, coeficiente de variación; VII_CL, variabilidad interindividual asociada a CL; VII_V1, variabilidad interindividual asociada a V1; RSE, error estándar relativo; θ_{MELD} , influencia de la puntuación MELD en CL; Q, valor típico del aclaramiento intercompartimental en la población; V1 y V2, valor típico del volumen de distribución central y periférico en la población, respectivamente; $\theta_{\text{prot_total}}$, influencia de las proteínas séricas totales en V1.

5.4 Evaluación interna del modelo final

El gráfico de comprobación visual de la predicción (VPC) indicó una adecuada bondad de ajuste y un buen rendimiento predictivo del modelo final (**Figura 3**).

El valor de la mediana de las estimaciones de los parámetros del análisis bootstrap (**Tabla 3**) coincidía con las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95% eran razonablemente estrechos, lo que demuestra una precisión satisfactoria.

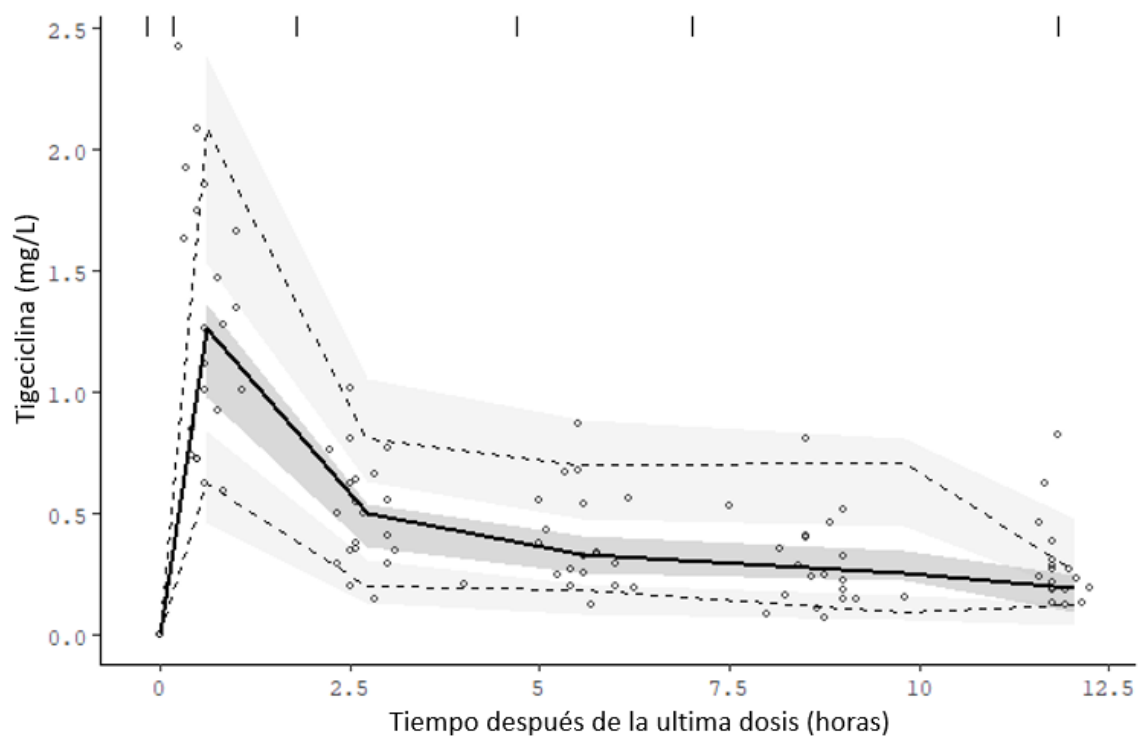


Figura 3: Gráficos de comprobación visual de predicción del modelo final. Se realizaron comparaciones entre los percentiles 5, 95 (líneas discontinuas) y 50 (línea sólida) de las concentraciones séricas de tigeciclina observadas (círculos abiertos) frente al tiempo después de la dosis (h) y el IC del 95% (área sombreada) obtenido a partir de 1000 simulaciones.

6 Discusión

Este estudio caracteriza la farmacocinética de tigeciclina en pacientes críticos con cirrosis descompensada. Dentro de lo que sabemos, éste es el primer estudio que caracteriza la farmacocinética de la tigeciclina en una población tan específica, es decir, en pacientes críticos con cirrosis descompensada e infecciones bacterianas graves.

Aunque en la ficha técnica del producto se recomienda el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro hepático moderado a grave⁴¹, este ajuste está propuesto según la clasificación de *Child-Pugh*, una variable categórica, que como se ha descrito, no relaciona directamente el deterioro en la función hepática con los cambios farmacocinéticos de la mayoría de los fármacos. Además, nuestra población de estudio está formada por pacientes en estado crítico, una subpoblación en la que se han sugerido altas dosis de tigeciclina para evitar el fracaso del tratamiento debido a la infradosificación⁶³.

Se han descrito modelos farmacocinéticos para tigeciclina en distintos tipos de pacientes, considerando variables como el aclaramiento de creatinina, el peso corporal total, el sexo, la superficie corporal total y el grado de obesidad (Tipo I, II, III) en el CL^{64 65 66}. Sin embargo, la optimización de dosis según variables continuas como MELD, no habían sido descritos anteriormente.

En general, los valores de los parámetros farmacocinéticos estimados de tigeciclina fueron concordantes con los descritos previamente en la población críticamente enferma⁶⁷⁻⁶⁹. No obstante, como se esperaba, el valor poblacional de CL resultó ser inferior en nuestra población cirrótica (14,8 L/h frente a 18,3-22,6 L/h^{69 67-69}). De acuerdo a la evidencia, existe una disminución del 25-55% en el aclaramiento de tigeciclina en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, lo que es coherente con el hecho de que el 60% de la tigeciclina se elimina por excreción biliar/fecal como fármaco inalterado⁷⁰.

Según nuestros resultados, el CL disminuiría en un 65% comparando un paciente con una puntuación MELD de 9 y 25. También encontramos grandes estimaciones de V1 y V2 que indican que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos. Por otra parte, la presencia de hipoproteinemia, a menudo observada en la población cirrótica, se traduce en una mayor

fracción de fármaco libre que se distribuye en el cuerpo, aumentando en consecuencia el volumen de distribución del fármaco.

El análisis de covariables identificó la puntuación MELD y las proteínas séricas totales como predictores estadísticamente significativos del CL y el V1 respectivamente. Al evaluar la importancia clínica de estas covariables para la exposición a la tigeciclina, encontramos una relación inversa entre la puntuación MELD y el CL, de modo que hay una disminución del CL de tigeciclina a medida que aumentan los valores de la puntuación MELD.

Confirmamos que es necesario tener en cuenta la función hepática para la dosificación de la tigeciclina, y que la puntuación MELD, proporciona una variable más precisa que la puntuación *Child-Pugh*. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la escala MELD sólo tiene en cuenta variables objetivas, lo que hace que su uso sea más práctico y reproducible, reduciendo la variabilidad interobservador de la escala *Child-Pugh*, ya que éste utiliza variables subjetivas como el grado de encefalopatía y la gravedad de la ascitis.

En segundo lugar, se comprobó que la V1 de la tigeciclina se ve afectada por las proteínas séricas totales, de modo que su V1 se duplica en los pacientes con hipoproteïnemia. Aunque las concentraciones de albumina suelen ser paralelos a los de las proteínas totales, no identificamos relación entre el V1 y la albumina plasmática, probablemente debido a que, en la enfermedad hepática puede existir una mayor proporción de gammaglobulinas y durante la enfermedad crítica, la disminución de la albumina no es representativa de la función hepática⁷¹. En consecuencia, en estos pacientes se observan concentraciones máximas del fármaco menores, lo que sugiere la necesidad de una dosis de carga más alta.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es limitado. Sin embargo, el número de concentraciones del fármaco permitió desarrollar un modelo robusto que no se ha descrito en ningún estudio anterior. En segundo lugar, medimos las concentraciones en sangre, por lo que no podemos asegurar la concentración que alcanza en el sitio de infección (abdominal o pulmonar). Por último, para nuestro análisis utilizamos la concentración total de tigeciclina y no el fármaco libre, en este caso, no disponemos de la información suficiente para modelar la fracción no unida a proteínas.

7 Conclusiones

Presentamos los resultados del primer estudio de farmacocinética poblacional de tigeciclina en pacientes críticos con cirrosis e infecciones graves. A partir de los datos de concentraciones séricas frente al tiempo, la tigeciclina exhibe un modelo de dos compartimentos con cinética lineal de primer orden y variabilidad en CL y V1

Cuantificamos el valor de la media poblacional de los parámetros farmacocinéticos, la variabilidad interindividual y la variabilidad residual. Identificamos la puntuación MELD como una covariable que influye significativamente en el CL de tigeciclina, y las proteínas séricas totales como un modificador del V1 de tigeciclina.

Demostramos la robustez del modelo final mediante la evaluación gráfica, que mostró un buen rendimiento predictivo del modelo, y del análisis *bootstrap*, que demostró una precisión satisfactoria de acuerdo con las estimaciones e intervalos de confianza.

Por lo tanto, los resultados de este estudio permitirán evaluar las dosis mediante simulaciones de Monte Carlo, determinando la necesidad de dosis de carga y de mantención de forma individualizada para optimizar los tratamientos en este tipo de población.

8 Competencias adquiridas

Los siguientes procesos fueron necesarios para la cumplir los objetivos de la actividad formativa equivalente.

8.1 Estancia formativa en un centro de referencia para el desarrollo de la actividad

Las estancias formativas de extranjeros están reguladas en el artículo 30 del Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. En el **Anexo I** se muestran los documentos de aprobación de la estancia formativa. Una vez finalizada la estancia formativa en el servicio de farmacia del HCB, se hizo entrega de un certificado emitido por la institución (**Anexo II**)

8.2 Actividades realizadas en el centro hospitalario

Durante los meses de enero a abril, mediante un estudio dirigido, se consolidaron los conocimientos básicos para el análisis farmacocinético. En el **Anexo II** se muestra el certificado de la institución.

8.3 Formación en farmacocinética clínica y farmacocinética poblacional

Durante la estancia formativa se realizaron actividades externas relacionadas con el área de farmacocinética poblacional y antimicrobianos (**Anexo III**).

- *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, Amsterdam 2019.
- XVII Curso de Estudios de Farmacocinética Poblacional, Universitat de Barcelona, 2019
- *Population Approach Group Europe (PAGE) meeting*. Estocolmo 2019.
- XII Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina. Salamanca 2019

8.4 Presentaciones en congresos

Durante las XII Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina en Salamanca, se realizó una presentación oral de los resultados preliminares del modelo poblacional de tigeciclina. El resumen presentado se adjunta en el **Anexo IV**

8.5 Descripción de competencias adquiridas

En la siguiente tabla se enumeran las competencias adquiridas como resultado del proceso anteriormente descrito:

Tabla 4. Competencias adquiridas durante el desarrollo de la actividad

Competencias
Conocer la metodología y diseño de estudios en farmacocinética clínica y poblacional
Aplicar herramientas computacionales para el análisis e interpretación de datos farmacocinéticos
Software NONMEM®: Manejo de datos farmacocinéticos e interpretación
Aplicación de algoritmos bayesianos basados en parámetros de una población, obtenidos a partir de métodos paramétricos para el desarrollo de modelos farmacocinéticos
Estimación de los parámetros farmacocinéticos en poblaciones específicas (pacientes cirróticos, críticos y no críticos)
Desarrollo de un modelo farmacocinético estructural y estadístico, a partir de los datos de concentración de fármaco en el tiempo
Cuantificación de la variabilidad interindividual y residual de un modelo.
Uso de pruebas estadísticas (GAM, SCM) para la evaluación de covariables de un modelo farmacocinético.
Uso de herramientas gráficas (VPC) y análisis matemático (bootstrap) para evaluar la validez interna de un modelo farmacocinético.

9 Conclusiones de la actividad formativa equivalente

La Actividad Formativa Equivalente permite al alumno desarrollar su trabajo final en la resolución de problemas relacionados con la práctica de la disciplina, de esta manera se hace posible contribuir al conocimiento de otras áreas de las ciencias médicas, utilizando los recursos epistemológicos, teóricos y metodológicos adquiridos durante el programa de magíster.

Resulta fundamental señalar que desde la perspectiva de un profesional que se desempeña en el área hospitalaria, esta actividad permite comprender de mejor manera la evidencia disponible en farmacocinética poblacional, un área que nos entrega respuestas a problemas clínicos, pero cuya información no siempre es lo suficientemente concluyente ni fácil de entender para la aplicación en los pacientes. A partir de todo esto, puedo concluir de esta actividad que:

- La farmacocinética poblacional es un área de amplio desarrollo, con poca investigación en nuestro país, que es fundamental para la aprobación de medicamentos por las agencias regulatorias, la investigación de nuevos esquemas de dosificación o incluso para la optimización de dosis en poblaciones especiales.
- El desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional requiere bastante tiempo, recursos y profesionales que estén altamente capacitados y que estén dispuestos a compartir ese conocimiento con nuevos investigadores.
- A través de la actividad formativa equivalente, es posible integrar el conocimiento y la práctica clínica a la investigación en farmacocinética poblacional, entregando herramientas sólidas para el desarrollo de futuras investigaciones que permitan liderar este campo.
- El conocimiento de esta metodología de investigación permitirá liderar proyectos enfocados en responder a las interrogantes relacionadas con la dosificación, que afectan a poblaciones con características muy específicas y cuyo estudio no siempre cabe dentro de los marcos regulatorios de aprobación de medicamentos.

10 Bibliografía

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761.
2. Matloff DS. Therapy in liver diseases. *Gastroenterology*. 2016;103(4):1365.
3. Wolkoff AW. Hiperbilirrubinemias. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw-Hill Education; 2018.
4. Pratt DS. Valoración de la función hepática. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw-Hill Education; 2018.
5. Bacon BR. Cirrosis y sus complicaciones. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw-Hill Education; 2018.
6. Crismale JF, Friedman SL. Acute Liver Injury and Decompensated Cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2020;104(4):647-662.
7. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):1939-1945.
8. Campos-Varela I, Castells L. Prognostic scores of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(7):439-446.
9. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8).
10. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Published online 2021.
11. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):S13-S24.
12. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(4):330-336.
13. Vaja R, Ghuman N. Drugs and the liver. *Anaesth Intensive Care Med*. 2018;19(1):30-34.
14. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):399-431.
15. Talal AH, Venuto CS, Younis I. Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(2):206-212.

16. Tchambaz L, Schlienger R, Kr S. Dose Adjustment in Patients with Liver Disease. *Drug Saf.* 2005;28(6):529-545.
17. McLean AJ, Morgan DJ. Clinical Pharmacokinetics in Patients with Liver Disease. *Clin Pharmacokinet.* 1991;21(1):42-69.
18. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):757-773.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
20. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-2244.
21. Fernández J, Aracil C, Solà E, et al. Evaluación y tratamiento del paciente cirrótico crítico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(9):607-626.
22. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-2244.
23. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: Results from a large worldwide study. *Liver Int.* 2014;34(10):1496-1503.
24. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. *Bacterial Infections in Cirrhosis: A Position Statement Based on the EASL Special Conference 2013.* Vol 60.; 2014.
25. Tandon P, DeLisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High Prevalence of Antibiotic-Resistant Bacterial Infections Among Patients With Cirrhosis at a US Liver Center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1291-1298.
26. Fernández J, Acevedo J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1495-1500.
27. Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol.* 2019;70(3):398-411.
28. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):256-265.
29. Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;14(2):335-342.
30. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline - A new glycylicycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52(3):165-171.
31. Xie J, Roberts JA, Alobaid AS, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8).

32. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41(s5):S333-S340.
33. Muralidharan G, Getsy J, Mayer P et al. *Pharmacokinetics (PK), Safety and Tolerability of GAR-936, a Novel Glycylcycline Antibiotic, in Healthy Subjects [Abstract F-416], Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco).*; 1999.
34. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, et al. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):220-229.
35. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62 Suppl 1(Suppl. 1):i11-i16.
36. Van Wart SA, Cirincione BB, Ludwig EA, Meagher AK, Korth-Bradley JM, Owen JS. Population pharmacokinetics of tigecycline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(6):727-737.
37. Meagher AKK, Ambrose PGG, Grasela THH, Ellis-Grosse EJJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41(s5):S333-S340.
38. Passarell JA, Meagher AK, Liolios K, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(1):204-210.
39. Hoffmann M, DeMaio W, Jordan RA, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴ C]tigecycline, a first-in-class glycylcycline antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(9):1543-1553.
40. Takikawa H. Hepatobiliary transport of bile acids and organic anions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):443-447.
41. Pena MA, Horga JF, Zapater P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):441-458.
42. Korth-Bradley JM, Baird-Bellaire SJ, Patat AA, et al. Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(1):93-101.
43. Product Information: TYGACIL(R) intravenous injection, tigecycline intravenous injection. Wyeth Pharmaceuticals Inc (per manufacturer), Philadelphia. Published online 2016.
44. Budingen F V., Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H. Relevance of liver failure for anti-infective agents: From pharmacokinetic alterations to dosage adjustments. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2(1):17-42.
45. Charles B. Population pharmacokinetics: An overview. *Aust Prescr*. 2014;37(6):210-213.

46. Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther.* 1981;12(3):537-562.
47. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(6):669-670.
48. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(5):387-401.
49. Berrozpe JD, Martínez Lanao J. *Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética.* Vol 1. Síntesis; 2013.
50. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977;5(5):445-479.
51. Kiang TKL, Sherwin CMT, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2015;51(8):2015.
52. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: Background, concepts, and models. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1702-1706.
53. Malvar MC, Estévez a JB. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica.* 2004;23(6):417-422.
54. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):41-58.
55. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: Estimation methods. *Ann Pharmacother.* 2004;38(11):1907-1915.
56. Shen D, Lu Z, Pharmaceuticals A. Population Pharmacokinetics Studies With Nonlinear Mixed Effects Modeling. *Slides.* Published online 2007:1-11.
57. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: Problems and solutions. *AAPS J.* 2009;11(3):558-569.
58. Duffull SB, Wright DFB, Winter HR. Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses - a clinical viewpoint. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):807-814.
59. Wakefield J, Aarons L, Racine-Poon A. The Bayesian approach to Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. Published online 2011:205-265.
60. Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, Capparelli E V. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):610-623.
61. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143-151.
62. Sherwin CM., Kiang TKL, Spigarelli MG, Ensom MHH. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(9):573-590.

63. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014;18(3).
64. Van Wart SA, Owen JS, Ludwig EA, Meagher AK, Korth-Bradley JM, Cirincione BB. Population pharmacokinetics of tigecycline in patients with complicated intra-abdominal or skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3701-3707.
65. Rubino CM, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in patients with community- or hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5180-5186.
66. Pai MP. Serum and urine pharmacokinetics of tigecycline in obese class III and normal weight adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):190-199.
67. Broecker A, Wicha SG, Dorn C, et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*. 2018;22(1):341.
68. Borsuk-De Moor A, Rypulak E, Potrec B, et al. Population Pharmacokinetics of High-Dose Tigecycline in Patients with Sepsis or Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4).
69. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1756.
70. Barbour A, Schmidt S, Ma B, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(9):575-584.
71. Kumar V, Gill KD. To Estimate the Amount of Total Protein and Albumin in Serum and to Find A/G Ratio. In: *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide*. Springer, Singapore; 2018:43-48.

11 Anexos

11.1 Anexo I: Estancia formativa en España

Resolución de aprobación del inicio de la estancia formativa para el periodo del 15/01/2019 a 15/072019 y la prórroga para el segundo periodo desde el 17/07/2019 al 15/01/2020.

 MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

D.G. DE ORDENACIÓN PROFESIONAL
S.G. DE ORDENACIÓN PROFESIONAL

S 201811600000846
20/12/2018 09:24:19

ACCIONES de este registro se ha almacenado en el SCSIBS (https://sede.msssi.gob.es)

SV: 05RDC-MJ2R2-WSQAZ-DR2ZS

OFICIO: SGOP/RNEF/2018/1978 E/R2
FECHA: 20 de Diciembre de 2018
ASUNTO: Notificación de Resolución
DESTINATARIO: D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA

En el día de la fecha la Subdirectora General de Ordenación Profesional ha dictado la siguiente resolución:

"Visto el expediente relativo a D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA que solicitó realizar una estancia formativa en España, al amparo de lo dispuesto en el artículo 30 del Real Decreto 183/2008 de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se describen determinadas aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.

Una vez comprobado que el interesado cumple con los requisitos requeridos en la norma y siendo aceptada dicha estancia por el presidente de la comisión de docencia de la unidad docente, en uso de las competencias atribuidas a esta Subdirección General por la Orden ISS/13/2013, de 17 de enero, sobre delegación de competencias.

RESULTADO

Conceder a D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA la autorización para la realización de una estancia formativa en el servicio de FARMACIA HOSPITALARIA del H. CLINIC DE BARCELONA de BARCELONA desde el 15/01/2019 al 15/07/2019".

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa cabe interponer Recurso punitivo de Reposición ante la Ministra de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el plazo de 1 mes a partir del día siguiente a la fecha de notificación de esta resolución. Así mismo, en el caso de no hacer uso de esta posibilidad podrá interponer directamente recurso contencioso-administrativo ante la Sala de lo Contencioso Administrativo de la Audiencia Nacional en el plazo de dos meses a partir del día siguiente a la fecha de notificación de esta resolución, todo ello de conformidad con lo dispuesto en el artículo 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 46.1 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, significándose que en el caso de interponer recurso de reposición, no se podrá interponer recurso contencioso-administrativo hasta que aquel sea resuelto expresamente o se haya producido la desestimación presunta del mismo.

Lo que se comunico para su conocimiento y efectos.

Madrid, 20 de Diciembre de 2018
LA SUBDIRECTORA ADJUNTA,


MONTSERRAT NEIRA LEÓN



 MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

D.G. DE ORDENACIÓN PROFESIONAL
S.G. DE ORDENACIÓN PROFESIONAL

S 201911600000164
26/05/2019 10:35:51

ACCIONES de este registro se ha almacenado en el SCSIBS (https://sede.msssi.gob.es)

SV: 049W-0NEQP-G3TKV-SB24H

OFICIO: SGOP/RNEF/2018/1978 E/R2
FECHA: 27 de Mayo de 2019
ASUNTO: Notificación de Resolución
DESTINATARIO: D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA

En el día de la fecha la Subdirectora General de Ordenación Profesional ha dictado la siguiente resolución:

"Visto el expediente relativo a D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA que solicitó realizar una prórroga de estancia formativa en España, al amparo de lo dispuesto en el artículo 30 del Real Decreto 183/2008 de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se describen determinadas aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.

Una vez comprobado que el interesado cumple con los requisitos requeridos en la norma y siendo aceptada dicha estancia por el presidente de la comisión de docencia de la unidad docente, en uso de las competencias atribuidas a esta Subdirección General por la Orden ISS/13/2013, de 17 de enero, sobre delegación de competencias.

RESULTADO

Conceder a D. MARCIAL EMILIO CARIQUEO ARRIGADA la autorización para la realización de una prórroga de estancia formativa en el servicio de FARMACIA HOSPITALARIA del H. CLINIC DE BARCELONA de BARCELONA desde el 16/07/2019 al 15/01/2020".

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa cabe interponer Recurso punitivo de Reposición ante la Ministra de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el plazo de 1 mes a partir del día siguiente a la fecha de notificación de esta resolución. Así mismo, en el caso de no hacer uso de esta posibilidad podrá interponer directamente recurso contencioso-administrativo ante la Sala de lo Contencioso Administrativo de la Audiencia Nacional en el plazo de dos meses a partir del día siguiente a la fecha de notificación de esta resolución, todo ello de conformidad con lo dispuesto en el artículo 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 46.1 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, significándose que en el caso de interponer recurso de reposición, no se podrá interponer recurso contencioso-administrativo hasta que aquel sea resuelto expresamente o se haya producido la desestimación presunta del mismo.

Lo que se comunico para su conocimiento y efectos.

Madrid, 27 de Mayo de 2019
LA SUBDIRECTORA ADJUNTA,


MONTSERRAT NEIRA LEÓN



11.2 Anexo II: Certificado de realización de estancia formativa en Hospital Clínic de Barcelona

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Certificado

Marcial Emilio Cariqueo Arriagada

Ha realizado una estancia formativa como **Farmacéutico Asistente en Farmacocinética Clínica-ICNU-Farmacoterapia Paciente Crítico** del Servicio de Farmacia del "Àrea del Medicament" del Hospital Clínic de Barcelona del 15 de Enero de 2019 al 15 de Enero de 2020

Barcelona, 15 de Enero de 2020


Dra. Mª Carmen López Cabezas
Coordinadora de Docencia del "Àrea del Medicament"

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari
DIRECCIÓ
DOCÈNCIA


Prof. Francesca Pons
Directora de Docencia


Hospital Clínic de Barcelona
C/ Villarroel 170, 08036 Barcelona
docencia@clinic.cat
Registro nº: 2019/175

14 07057

11.3 Anexo III: Certificado de actividades



11.4 Anexo IV: Resultados preliminares

Modelización farmacocinética poblacional de tigeciclina en pacientes críticos cirróticos

Marcial Cariqueo (1, 2), Carla Bastida (1), Dolors Soy (1, 3)

(1) Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España. (2) Hospital Clínico Universidad de Chile, Universidad de Chile, Chile. (3) IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción:

Tigeciclina, la primera gliciliciclina de amplio espectro, es una molécula de peso molecular de 585 g/mol, de naturaleza iónica e hidrófila que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosomal 30S[1].

Tigeciclina no se metaboliza en el hígado y posee excreción biliar. Por esta razón, la alteración de los mecanismos de síntesis y de transporte de ácidos biliares, de la unión a proteínas plasmáticas como consecuencia y el incremento en el volumen del agua total en los pacientes con disfunción hepática podría provocar cambios farmacocinéticos que requieran ajustes de dosificación. De hecho, está indicada una reducción de dosis en pacientes Child-pugh C. Sin embargo, no se dispone de información de dosificación en función de los distintos grados de disfunción hepática (Child-Pugh A y B).

El objetivo de este estudio es desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de tigeciclina en pacientes con distintos grados de enfermedad hepática para optimizar la dosificación en el tratamiento de estos pacientes.

Material y Métodos:

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico, aún en reclutamiento. Se incluyeron en el estudio pacientes críticos cirróticos en tratamiento con tigeciclina. Se excluyeron los pacientes con enfermedad neoplásica y pacientes sometidos a terapias de sustitución renal. La cuantificación de tigeciclina se realizó mediante HPLC-MM.

Para paciente se obtuvieron 5 muestras de sangre para análisis farmacocinético (una muestra pre-dosis y a las 1, 2, 5 y 8-12 horas post-dosis). Las covariables recogidas fueron: sexo, edad, peso total, APACHE II, SOFA, ClifSOFA, grado de disfunción hepática (Child-Pugh y MELD). También se consideraron covariables bioquímicas, como creatinina sérica, enzimas hepáticas, pruebas de coagulación y hemograma.

El análisis farmacocinético se realizó mediante NONMEM® (versión 7.4), la selección de covariables se realizó a través de Generalized Additive Model (GAM) y Stepwise Covariate Model (SCM).

Resultados:

Hasta la fecha, se han incluido 14 pacientes (68 determinaciones de tigeciclina). El modelo farmacocinético que mejor ajustó los datos fue un modelo bicompartimental con eliminación de primer orden, caracterizado por aclaramiento plasmático (CL), volumen central (V1), aclaramiento intercompartimental (Q) y volumen periférico (V2) con variabilidad interindividual en CL y V1. El error utilizado fue aditivo-proporcional. Se utilizó el método de estimación condicional de primer orden con interacción (FOCE-I).

Los valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos del modelo base (error estándar relativo) fueron 13.5 L/h (20%), 39.6 L/h (8%), 65.6 L (9%), 193 L (7%) para CL, Q, V1 y V2. Se incluyó variabilidad interindividual en CL y V1 que fue del 62.9% (21%) y 107.2% (17%), respectivamente. El error proporcional fue de 25.1% (32%)

Actualmente se está estudiando la influencia de las covariables recogidas en los parámetros farmacocinéticos poblacionales.

Conclusiones:

En nuestros datos se observa variabilidad interindividual mayor al 30%. La inclusión de covariables y la validación posterior del modelo nos permitirá optimizar la dosificación del fármaco en esta población específica de pacientes.

Referencias:

- [1] K. N. Agwuh and A. MacGowan, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 58, no. 2, pp. 256–265, 2006.