



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y FARMACIA

# OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE DAPTOMICINA MEDIANTE ÍNDICES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

TESIS DOCTORAL  
TERESA GARCÍA MARTÍNEZ

VALENCIA, 2023

Edita: Teresa García Martínez  
ISBN: 978-84-09-51320-8

Imprime Encuadernaciones Artesanas Moliner, S.L.  
Doctor Moliner 15, 46100 Burjassot. Valencia.





**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología**

**Servicio de Farmacia - Hospital General Universitari de Castelló**

Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia

***“OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE DAPTOMICINA  
MEDIANTE INDICES FARMACOCINÉTICOS Y  
FARMACODINÁMICOS”***

Memoria para optar al grado de Doctor

realizada por

**Teresa García Martínez**

**Directores:**

Dra. M<sup>a</sup>Dolores Bellés Medall

Dr. Victor Mangas Sanjuán

Dra. Matilde Merino Sanjuán

**Tutor**

Raúl Ferrando Piqueres

Valencia, Mayo de 2023







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA



Facultat de Farmàcia

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia

Servici de Farmàcia - Hospital Dr. Peset de València

Programa de Doctorat en Biomedicina i Farmàcia

La Dra. **M<sup>a</sup>Dolores Bellés Medall** Jefa de Sección de Farmacia del Hospital Universitario General de Castellón, el Dr. **Víctor Mangas Sanjuán** profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y la Dra. **Matilde Merino Sanjuán** Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología.

**CERTIFICAN:**

que la Memoria para optar al grado de Doctor realizada por **Teresa García Martínez**, cuyo título es: *"OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE DAPTOMICINA MEDIANTE INDICES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS"* ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos los requisitos para su juicio y calificación.

Lo que suscriben en València, a 10 mayo 2023

MARIA  
DOLORES|  
BELLES|  
MEDALL

Firmado  
digitalmente por  
MARIA DOLORES|  
BELLES|MEDALL  
Fecha: 2023.05.10  
11:36:39 +02'00'

MANGAS  
SANJUAN  
VICTOR -  
48575410P

Firmado digitalmente  
por MANGAS  
SANJUAN VICTOR -  
48575410P  
Fecha: 2023.05.10  
11:01:43 +02'00'

MARIA  
MATILDE|  
MERINO|  
SANJUAN

Firmado digitalmente  
por MARIA MATILDE|  
MERINO|SANJUAN  
Fecha: 2023.05.10  
12:00:32 +02'00'

M<sup>a</sup>Dolores Bellés Medall

Víctor Mangas Sanjuán

Matilde Merino Sanjuán



## AGRADECIMIENTOS

Gracias a los pacientes, por su generosidad, que, en ocasiones, aceptaron participar en el estudio a pesar de su delicado estado de salud durante el ingreso hospitalario.

Gracias a la Dra. Loles Bellés por sus conocimientos, su compromiso, sus consejos y su apoyo en todo momento; siempre desde su punto de vista optimista, ese que tanto se necesita durante este largo camino.

Gracias al Dr. Raúl Ferrando, que me guió y me acompañó a conseguir lo que me había propuesto, contagiándome su pasión por nuestro trabajo.

A Silvia, gracias por su ayuda en toda la parte de la técnica cromatográfica. Y a todos los profesionales del Servicio de Farmacia y de las Unidades de Hospitalización del Hospital General Universitario de Castellón, gracias por su gran colaboración día a día.

Gracias al Dr. Víctor Mangas por su ayuda y docencia en el modelado farmacocinético, su dedicación e interés ha hecho posible la realización de este trabajo.

Gracias a la Dra. Matilde Merino por su dirección, sus conocimientos y su experiencia.

Gracias a la Dra. Mireya Monzó y al Dr. Enrique Soler que no dudaron en apoyar mi proyecto cuando llegué al Servicio de Farmacia del Hospital Arnau de Vilanova.

A mis amigas y amigos por vuestros ánimos durante el tiempo que ha durado esta tesis, por preguntarme y escucharme, aunque realmente no entendierais de lo que os estaba hablando.

Gracias a todos los compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital de Manises, que han estado apoyándome en la recta final.

Gracias a mi familia. Mamá y Papá, por estar siempre para todo y cuidarme tanto, os quiero. Fernando y Jordi, por sus ánimos y apoyo en todo momento. También, Amparo y Chimo que han estado ahí cuando los he necesitado.

A Joaquín, gracias por estar a mi lado dando todo lo que podías dar. Gracias por tu infinito amor y comprensión en estos años, tanto en los momentos buenos, como en los no tan buenos. Me siento muy feliz de poder compartir mi vida contigo, te quiero mucho.

A Gala, por sacarme siempre una sonrisa y llenar cada día de mi vida de felicidad.



***Lo esencial es invisible a los ojos.***

***El Principito.***





## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.</b>	21
1.1 Hipótesis y objetivos.	26
<b>2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b>	27
2.1 Infecciones bacterianas por microorganismos Gram positivos	29
2.1.1 Microorganismos Gram positivos	30
2.1.2 Diagnóstico clínico y microbiológico	34
2.1.3 Resistencias antimicrobianas	36
2.2 Tratamiento de las infecciones.	38
2.2.1 Antibióticos activos frente a Gram positivos e indicaciones	38
2.2.2 Seguimiento y evaluación de la respuesta del tratamiento antibiótico	43
2.3 Daptomicina	44
2.3.1 Características generales	44
2.3.2 Origen y síntesis	44
2.3.3 Propiedades físico químicas	45
2.3.4 Mecanismo de acción	46
2.3.5 Indicaciones y espectro de acción.	47
2.3.6 Posología y forma de administración	48
2.3.7 Características farmacocinéticas	49
2.3.8 Características farmacodinámicas	56
2.4 Farmacometría aplicada a la antibioterapia.	59
2.4.1 Farmacocinética/farmacodinamia poblacional	61
2.4.2 Modelos farmacocinéticos poblacionales de daptomicina.	66
2.5 Individualización posológica de daptomicina	66
2.5.1 Monitorización farmacocinética de concentraciones séricas	67
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	69
3.1 Diseño del estudio.	71
3.2 Criterios de selección de pacientes	71
3.3 Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.	72
3.4 Procedimientos del estudio.	73
3.5 Tratamiento	74
3.6 Variables estudiadas.	74

3.7.	Toma de muestras y técnicas analíticas.....	78
3.7.1.	Obtención de las muestras. ....	78
3.7.2.	Tratamiento de las muestras .....	79
3.7.3.	Método analítico.....	80
3.8.	Modelado farmacocinético poblacional. ....	85
3.8.1.	Desarrollo del modelo.....	85
3.8.2.	Modelo estadístico.....	90
3.8.3.	Criterios de selección y evaluación del modelo.....	92
3.8.4.	Análisis de covariables .....	95
3.8.5.	Validación del modelo.....	97
3.8.6.	Programas informáticos utilizados.....	98
3.9.	Simulaciones poblacionales PK/PD y selección de la dosis óptima .....	99
3.10.	Selección del muestreo óptimo para realizar la selección de dosis guiada por la monitorización de las concentraciones séricas de daptomicina. ....	100
3.11.	Análisis estadístico. ....	101
3.11.1.	Prueba de comparación entre dos medias. ....	101
3.11.2.	Pruebas de comparación entre variables semi-cuantitativas.....	102
3.11.2.	Análisis de regresión. ....	103
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>105</b>
4.1.	Pacientes y muestras séricas .....	107
4.2.	Variables estudiadas. ....	107
4.2.1.	Demográficas y antropométricas.....	108
4.2.2.	Relacionadas con el tratamiento de daptomicina y la enfermedad tratada. ....	108
4.2.3.	Farmacoterapéuticas .....	110
4.2.4.	Microbiológicas.....	111
4.2.5.	Bioquímicas.....	111
4.2.6.	Efectividad del tratamiento. ....	115
4.2.7.	<i>Seguridad del tratamiento</i> .....	115
4.3.	Técnica analítica.....	115
4.4.	Modelado farmacocinético poblacional. ....	119
4.4.1.	Desarrollo del modelo.....	119
4.5.	Modelo farmacodinámico poblacional .....	140
4.6.	Análisis estadístico con los parámetros de efectividad obtenidos.....	141
4.7.	Optimización posológica a partir de criterios PK/PD .....	145
4.8.	Optimización del diseño de muestreo para el cálculo de AUC. ....	161

<b>5. DISCUSION</b>	163
5.1. Posicionamiento terapéutico de la daptomicina	165
5.1.1. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA)	166
5.2. Variables de estudio	167
5.3. Muestras obtenidas y técnica analítica	170
5.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional de daptomicina	172
5.4.1. Modelo farmacocinético poblacional	172
5.4.2. Modelo PK/PD poblacional	179
5.5. Efectividad y seguridad del tratamiento según parámetros PK/PD	180
5.5.1. Variables de estudio relacionadas con la efectividad y seguridad	180
5.5.2. Evaluación de la efectividad utilizando el índice PK/PD	183
5.6. Monitorización farmacocinética de daptomicina	185
5.6.1. Puntos de corte de efectividad y seguridad	186
5.6.2. Tiempos de muestreo óptimo	188
5.7. Propuesta de optimización del tratamiento con daptomicina	188
5.8. Limitaciones del estudio	196
<b>6. CONCLUSIONES</b>	199
<b>7. ANEXOS</b>	203
Anexo 1. Clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (código: FAR-DAP-2017-01)	205
Anexo 2. Aprobación del CEIm del Hospital Universitario General de Castellón del 28 mayo del año 2018 (Acta 5/2018)	209
Anexo 3. Aprobación por el Comité Autonómico (CAEPO)	211
Anexo 4. Hoja de información al paciente Versión 2 (27/4/2018)	215
Anexo 5. Consentimiento informado del paciente Versión 1 (23/4/2018)	219
Anexo 6. Cuaderno de recogida de datos Versión 2 (27/4/2018)	221
Anexo 7. Hoja de extracción Versión 1 (23/4/2018)	223
<b>8. REFERENCIAS</b>	225



## ABREVIATURAS

**AA:** acontecimiento adverso.

**AAG:** glicoproteína ácida

**AIC:** Criterio de Información de Akaike

**ANC:** análisis no compartimental

**AUC<sub>libre</sub>:** área bajo la curva de concentración de daptomicina libre en 24 horas

**AUC:** área bajo la curva de concentración total de daptomicina en 24 horas

**B<sub>max</sub>:** capacidad máxima de unión

**BPC:** buena práctica clínica.

**BSA:** bacteriemia por *S. aureus*

**C:** concentración sérica

**CDC:** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

**CDR:** Cuaderno de recogida de datos.

**CEIm:** Comité de ética e investigación en medicamentos.

**CFR:** fracción de respuesta acumulada o cumulative fraction of response

**CKD-EPI:** filtrado glomerular calculado con Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

**Cl:** aclaramiento total del fármaco

**Cl<sub>CG</sub>:** aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft – Gault

**Cl<sub>Cr</sub>:** aclaramiento de creatinina

**C<sub>libre</sub>:** concentración libre

**Cl<sub>libre</sub>:** aclaramiento de la concentración libre

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standard Institute

**C<sub>max</sub>:** Concentración máxima

**C<sub>MI</sub>:** concentración mínima inhibitoria.

**C<sub>min</sub>:** concentración mínima

**CPE:** concentración promedio estimada

**CPK:** creatin fosfoquinasas.

**CPM:** concentración de prevención de cepas mutantes

**Cr:** creatinina sérica

**Css:** concentración plasmática en el estado estacionario.

**CT:** concentración de daptomicina teórica

**C<sub>unida</sub>:** concentración unida

**CV:** coeficiente de variación

**CVVHDF:** hemodiafiltración venovenosa continua

**CWRES:** Residual poblacional ponderado condicional

**DE:** desviación estándar

**DLC:** debajo del límite de cuantificación

**DP:** diálisis peritoneal

**E. faecalis:** Enterococcus faecalis

**E. faecium:** Enterococcus faecium

**EA:** error absoluto

**EE:** error estándar

**EID:** endocarditis infecciosa del lado derecho

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**EPA:** efecto post-antibiótico

**ER:** error relativo

**ERV:** enterococos resistentes a vancomicina

**Etest®:** método por difusión del Epsilon test

**EUCAST:** Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana.

**FDA:** food and drug administration

**FG:** filtrado glomerular

**f<sub>libre</sub>:** fracción libre

**fu:** fracción unida

**GL:** grados de libertad

**Gp-P:** glicoproteína P

**Gram-:** gram negativo

**Gram+:** gram positivo

**HD:** hemodiálisis intermitente

**HDVVC:** hemodialisis veno-venosa continua

**HPLC:** cromatografía líquida de alta eficacia

**IC95%:** intervalo de confianza al 95%

**ICH:** conferencia internacional sobre armonización.

**IMC:** índice de masa corporal

**IP:** administración intraperitoneal

**IPPBc:** infecciones complicadas de piel y partes blandas

**IPRED:** concentración sérica de daptomicina individual

**IWRES:** residuales individuales ponderados

**Kb:** constante proporcionalidad de unión

**KD:** constante de disociación en equilibrio

**LC:** límite de cuantificación

**LD:** límite de detección

**LMA:** leucemia mieloide aguda

**Lmáx:** función de máxima probabilidad

**LN:** observaciones transformadas logarítmicamente

**LTA:** ácido lipoteico

**MDR:** bacterias multirresistentes

**MDRD-4:** filtrado glomerular calculado con Modified Diet in Renal Disease abreviada

**MIPD:** dosificación de precisión informada por modelo

**NCCLS:** National Committee for Clinical Laboratory Standards

**NONMEM:** Nonlinear Mixed Effects Modelling

**NPDE:** errores normalizados predichos

**OBS:** valores observados (concentración sérica de daptomicina)

**OFV:** función mínima objetivo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**Pa:** Peso ajustado

**PCR:** proteína C reactiva

**PD:** farmacodinamia

**Pi:** Peso ideal

**PK/PD:** farmacocinético/farmacodinámico

**PK:** farmacocinético

**PRED:** valores poblacionales predichos



**PROA:** Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos

**Pt:** Peso total

**PTA:** "Probability of Targent Attainment"

**Q:** aclaramiento intercompartimental

**q12h:** cada 12 horas

**q24h:** cada 24 horas

**q48h:** cada 48 horas

**r:** coeficiente de correlación

**RIQ:** rangos intercuartílicos

**RSE:** Error estándar relativo

**S. aureus:** Staphylococcus aureus S. aureus

**SARM:** Staphylococcus aureus resistente a metilicina.

**SASM:** S. aureus sensible a metilicina

**SM:** Solución Madre

**t ½:** vida media

**T:** tiempo

**TOC:** "Test of cure"

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**V<sub>1</sub>:** volumen de distribución central

**V<sub>2</sub>:** volumen de distribución del compartimento periférico

**Vd:** volumen de distribución

**VII:** variabilidad farmacocinética interindividual

**VISA:** S. aureus con sensibilidad disminuida a la vancomicina (vancomycin intermediate S. aureus)

**VPC:** Exploración predictiva visual ("visual predictive check")

**VR:** variabilidad residual

**VRSA:** S. aureus resistentes a la vancomicina

**WT:** peso corporal



## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.



En las últimas décadas, se ha producido un aumento de las infecciones graves causadas por microorganismos Gram positivos (Gram+) a nivel mundial(1). Los patógenos principalmente implicados en estas infecciones son *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus spp.* Sin embargo, *S.aureus* es el principal patógeno por la gravedad de los cuadros que ocasiona y por la dificultad en su tratamiento. La meticilina fue inicialmente el antibiótico introducido en terapéutica para tratar estas infecciones, pero desde su introducción la resistencia de *S.aureus* a metilicina (SARM) ha ido aumentando y en la actualidad se presentan resistencias a este antibiótico hasta en un 30% de las infecciones por *S.aureus* (2,3).

Para tratar las infecciones causadas por SARM se ha dispuesto tradicionalmente de un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, la vancomicina. No obstante, en muchas ocasiones existen fracasos terapéuticos a este antibiótico que requieren un tratamiento alternativo. Así, en los últimos años se han introducido en la práctica clínica diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de los cocos Gram+: linezolid, tigeciclina, ceftarolina, fosfomicina, dalbavancina y daptomicina.

La daptomicina está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), en la endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *S. aureus*, y en la bacteriemia por *S. aureus* cuando está asociada con EID o IPPBc. La dosis autorizada en ficha técnica es de 4 mg/kg en dosis única diaria en IPPBc sin bacteriemia y de 6 mg/kg en dosis única diaria en EID e IPPBc asociadas a bacteriemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) inferior a 30 mL/min se mantiene la misma dosis prolongando el intervalo posológico a 48 horas(4). Sin embargo, en la práctica clínica es habitual utilizar dosis de daptomicina superiores a las indicadas en la ficha técnica, en un rango de 8 a 12 mg/kg/día, para el tratamiento de infecciones graves y con foco de difícil acceso, lo cual está parcialmente avalado por un documento de consenso (5) que recomienda utilizar daptomicina a la dosis comprendida entre 8 y 10 mg/kg/día para el tratamiento de endocarditis e infecciones sobre prótesis articular o material de osteosíntesis por *S. aureus*, sepsis grave y otras situaciones que cursen con un aumento del volumen de distribución. En la práctica diaria, la dosis habitual de daptomicina más utilizada para estas indicaciones es de 10 mg/kg/día.

La farmacocinética de la daptomicina se modifica por diferentes factores (insuficiencia renal, obesidad, desnutrición, ...), resultando ser un antibiótico con elevada variabilidad intra- e inter-individual en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico (6). Por ello, la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de daptomicina podría ayudar a seleccionar la pauta posológica óptima del antibiótico en algunos pacientes. Sin embargo, hasta el momento no se han descrito los procedimientos que deberían tenerse en cuenta para realizar la individualización posológica de daptomicina en base a la monitorización de las concentraciones séricas. Para ello, es necesario desarrollar y caracterizar el perfil farmacocinético de daptomicina para identificar la posología que garantice el mayor éxito terapéutico.

En este sentido, varios autores han publicado modelos farmacocinéticos poblacionales que describen el comportamiento farmacocinético de la daptomicina en diferentes poblaciones (7–11). Sin embargo, es necesario que los modelos farmacocinéticos poblacionales se integren con los modelos farmacodinámicos con el objetivo de disponer de información que facilite la toma de decisiones en la selección individualizada de la pauta de administración más adecuada del fármaco y así incrementar la probabilidad de alcanzar la mejor respuesta terapéutica en cada paciente.

El análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) es una herramienta de reciente interés en la optimización del tratamiento antimicrobiano. Los estudios PK/PD en las diferentes poblaciones de pacientes tratan de conocer la relación entre las variables de respuesta terapéutica (efectividad) o tóxica (seguridad) y los parámetros de exposición del organismo al fármaco con el objetivo final de seleccionar la pauta de administración más adecuada para cada paciente.

Así, en la utilización de fármacos antimicrobianos,

- La farmacocinética estudia, haciendo uso de distintas relaciones matemáticas, la evolución temporal de las concentraciones del fármaco en el organismo y/o emuntorios, obteniendo a partir de ecuaciones matemáticas los valores de diferentes parámetros relacionados con la exposición del organismo al fármaco, como la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ), la concentración sérica en el estado estacionario ( $C_{ss}$ ), la concentración mínima ( $C_{min}$ ) o el área bajo la curva concentración sérica-tiempo (AUC), parámetros relacionados con la distribución del fármaco en el

organismo, entre ellos el volumen de distribución ( $V_d$ ) o parámetros relacionados con la eliminación del fármaco del organismo entre los que destaca el aclaramiento total o plasmático del fármaco (Cl).

- La farmacodinamia cuantifica la actividad de un agente antimicrobiano, tanto en términos de eficacia como en términos de seguridad, a partir de parámetros farmacocinéticos relacionados con la exposición del organismo al fármaco ( $C_{max}$ ,  $C_{ss}$ ,  $C_{min}$ , AUC), o a partir de parámetros híbridos de carácter farmacocinético y farmacodinámico que tienen en cuenta la sensibilidad del microorganismo al antibiótico expresada como concentración mínima inhibitoria (CMI) como es el cociente AUC/CMI.

Por tanto, los modelos PK/PD constituyen una herramienta muy útil para conocer e interpretar la efectividad *in vivo* de los antimicrobianos. Según el comportamiento PK/PD, la daptomicina es un antibiótico con actividad concentración dependiente y prolongado efecto post-antibiótico (EPA), por lo que los parámetros PK/PD ( $C_{max}/CMI$  y/o el AUC/CMI) son de máxima utilidad para analizar la efectividad del tratamiento. En este sentido, la daptomicina se administra a dosis elevadas, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios (una dosis diaria).

Con el fin de conseguir una antibioterapia óptima para la daptomicina, que incluye la utilización del régimen de dosificación del antimicrobiano adecuado para conseguir los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias, en esta Tesis Doctoral además de estudiar el comportamiento farmacocinético de la daptomicina, se ha desarrollado un modelo PK/PD, integrando la información farmacocinética y la información farmacodinámica con el objetivo de seleccionar las pautas de administración más adecuadas para cada paciente de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo causal de la infección.



## 1.1 Hipótesis y objetivos.

### ▪ **Hipótesis**

Disponer de un modelo PK/PD de la daptomicina puede contribuir en la toma de decisiones dirigidas a optimizar la posología de la terapia antimicrobiana de forma individualizada y así incrementar la probabilidad de obtener los mejores resultados terapéuticos en los pacientes.

### ▪ **Objetivo principal**

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional de daptomicina que permita individualizar la posología de daptomicina.

### ▪ **Objetivos secundarios**

1. Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para la daptomicina administrada a pacientes ingresados con función renal conservada.
2. Identificar la influencia de covariables significativas y clínicamente relevantes sobre los parámetros farmacocinéticos de daptomicina.
3. Desarrollar un modelo farmacocinético-farmacodinámico que permita predecir la eficacia microbiológica y la seguridad clínica.
4. Evaluar estrategias de dosificación óptimas para los sub-grupos de población que se identifiquen en el análisis de identificación de covariables predictoras de los parámetros farmacocinéticos de daptomicina.
5. Diseñar estrategias de muestreo que permitan una estimación precisa de los parámetros farmacocinéticos de daptomicina para disponer del procedimiento de individualización posológica del antimicrobiano basado en la monitorización de las concentraciones séricas del antibiótico.

## 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS



## 2.1. Infecciones bacterianas por microorganismos Gram positivos

En las últimas décadas se ha producido un aumento de las infecciones graves causadas por microorganismos Gram+. Los gérmenes principalmente implicados en estas infecciones son *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus spp.* Sin embargo, de todos ellos *S. aureus* es el principal patógeno por la gravedad de los cuadros que ocasiona y por la dificultad en su tratamiento(5).

La mayor parte de las infecciones producidas por estos patógenos son adquiridas durante la asistencia sanitaria y son la causa más prevenible de eventos adversos graves en pacientes hospitalizados. La publicación en el año 2000 por el Institute of Medicine de *To Err is Human: Building a Safer Health System* identificó la infección nosocomial como uno de los principales problemas de salud pública y enfatizó la importancia de implantar sistemas de prevención de las infecciones nosocomiales para mejorar la calidad asistencial en los centros sanitarios(12). Según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2021(13), las infecciones por microorganismos Gram+ constituyen el 25% del total. Entre los agentes etiológicos, *S. aureus* es el más frecuente, y causa el 6,81% del total de las infecciones en nuestro país. Las infecciones causadas por SARM y por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) son las que plantean mayores retos terapéuticos.

En el año 2002, Friedman y col. acuñaron el término «infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria» para este tipo de infecciones(14). En general, estas infecciones están relacionadas con procedimientos asistenciales invasivos: la infección urinaria nosocomial con el cateterismo urinario, la infección quirúrgica con el procedimiento quirúrgico, la infección respiratoria con la ventilación mecánica invasiva y la bacteriemia de catéter con el cateterismo vascular. Todas ellas tienen en común la disrupción de las defensas propias del huésped por un dispositivo o una incisión, permitiendo la invasión por parte de microorganismos que forman parte de la flora habitual del paciente (flora endógena), flora seleccionada por la presión antibiótica selectiva (flora secundariamente endógena), o flora que se halla en el entorno hospitalario inanimado (flora exógena). Por tanto, no solamente los procedimientos invasivos juegan un papel importante en el desarrollo de infecciones nosocomiales, sino que el papel del huésped es evidentemente muy relevante. Existen múltiples condiciones del huésped que predisponen a la adquisición de infecciones

nosocomiales; por ejemplo, la inmunosupresión, bien sea por fármacos o por la enfermedad de base(12).

Disponer de los datos de los microorganismos causantes de estas infecciones es de notable importancia desde el punto de vista tanto clínico como epidemiológico, especialmente si se tiene en cuenta que la mayor parte de estos microorganismos pueden desarrollar mecanismos de resistencia a los antibióticos. En este sentido, es necesario conocer los datos epidemiológicos de sensibilidad locales para la correcta selección y optimización de la antibioterapia.

### 2.1.1. Microorganismos Gram positivos

#### 2.1.1.1. *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* es la principal especie patógena de su género, causa común de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario. El principal reservorio de *S. aureus* es el ser humano, hallándose en los portadores sanos, especialmente en las fosas nasales, así como en los pacientes infectados. La colonización puede asentar sobre la mucosa nasal, orofaringe, epidermis íntegra, úlceras crónicas cutáneas, heridas en fase de cicatrización o en la uretra de portadores de sonda. *S. aureus* posee una gran capacidad para sobrevivir en un ambiente adverso y, por la acción de sus determinantes de patogenicidad (cápsula mucoide polisacárida, componentes antigénicos de la pared, producción de enzimas como catalasa, coagulasa, hialuronidasa, estafiloquinasas, lipasas,  $\beta$ -lactamasas, o la secreción de diversas toxinas como la exotoxina epidermolítica, enterotoxinas o la toxina del síndrome de shock tóxico), acaba produciendo infección(15,16).

Además, *S. aureus* interacciona con múltiples receptores del huésped a través de diversos componentes de superficie. Presenta asimismo una elevada capacidad de adherencia a diversos sustratos *in vitro*, por mecanismos que se activan también sobre diversos materiales inanimados como el polimetacrilato, el teflón o la mayoría de materiales protésicos(15).

Al igual que *S. aureus* sensible a la meticilina, las cepas SARM se introducen en el medio hospitalario a través de pacientes, visitantes o trabajadores sanitarios. El reservorio fundamental lo constituyen los pacientes ingresados que están infectados o colonizados, extendiéndose a otros pacientes principalmente por medio de las manos del personal

sanitario (infección cruzada). A medida que progresa un brote epidémico, aumenta el número de portadores nasales de SARM que constituyen, a menudo, la propia fuente de infección.

La transmisión también puede producirse por vía aérea, en los pacientes intubados, o por proximidad con pacientes afectados de neumonía. El porcentaje de portadores de *S. aureus*, así como la densidad de la colonización, aumenta en los grupos de pacientes sometidos a punciones frecuentes, como los enfermos hospitalizados, diabéticos con dependencia de insulina, usuarios de drogas por vía parenteral y hemodializados. La infección se produce, en general, en zonas con alteraciones previas de la barrera mucocutánea debidas a heridas traumáticas, intervenciones quirúrgicas, instrumentación, drogadicción parenteral, enfermedades dermatológicas, úlceras isquémicas, etc. A partir de esta fuente endógena, *S. aureus*, que se comportaba hasta entonces como comensal, rompe el delicado equilibrio que impedía su capacidad de proliferación y ocasiona una infección local o generalizada(15).

La morbilidad es variable y depende de factores propios del huésped, del tipo de infección y de la precocidad del tratamiento. Existen factores asociados que favorecen la adquisición nosocomial de infección por SARM entre los que destacan:

- i) la manipulación diagnóstico-terapéutica (catéter intravascular, sondaje vesical, intubación orotraqueal, etc),
- ii) estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI),
- iii) enfermedad grave de base,
- iv) antibioterapia previa,
- v) estancia nosocomial prolongada,
- vi) cirugía previa o herida quirúrgica,
- vii) úlceras isquémicas.

Las medidas más eficaces para el control de las infecciones por *S. aureus* en general y SARM en particular, son las barreras que limitan su extensión(17).

Cuando se recurre a los cultivos microbiológicos de vigilancia para el control de un brote, suele utilizarse mupirocina, tres veces al día, durante 5 días, para la erradicación nasal de portadores SARM.

Por tanto, el interés actual del estudio de este patógeno deriva, bien de su elevada frecuencia, o por representar, en el caso de cepas resistentes a meticilina (aislados SARM), una de las principales causas de brotes de infección nosocomial en nuestro entorno.

La resistencia a la meticilina fue comunicada en 1961 pero no fue hasta los años ochenta en los que las cifras de SARM alcanzaron cantidades alarmantes, siendo en la actualidad un patógeno relevante en la infección nosocomial. No obstante, existen variaciones importantes entre distintas áreas geográficas y en algunos países, gracias a la implantación de medidas epidemiológicas de control y mejora de pruebas de detección, se ha producido un importante descenso. Además, la resistencia o pérdida de sensibilidad a los glucopéptidos ha originado grandes debates acerca de su importancia epidemiológica y clínica(12).

Los factores de riesgo para desarrollar infecciones por SARM varían según el tipo de aislado, aunque coinciden en el tratamiento previo con antimicrobianos, la colonización por SARM y el contacto sociosanitario o con individuos colonizados o infectados por este microorganismo. Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por *S. aureus* sensible a la meticilina y, por tanto, las cepas resistentes tienen la misma capacidad patogénica para colonizar y causar infección. Las infecciones más comunes son las que afectan al tejido cutáneo y subcutáneo (lesiones supuradas o con abscesos), las infecciones de herida quirúrgica, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, artritis y la infección asociada al catéter intravascular o sondaje urinario.

Entre las complicaciones potencialmente graves de la bacteriemia estafilocócica se encuentran el shock séptico y las infecciones metastásicas graves, como la endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, meningitis, artritis, osteomielitis, neumonía y abscesos.

La multirresistencia en SARM es también un factor clave de transcendencia clínico-terapéutica y sobre los costes sanitarios, por la necesidad de tratamientos antibióticos parenterales que prolongan la estancia media de los pacientes afectados. Además, el uso masivo y selectivo de glucopéptidos, puede llegar a desencadenar, por presión selectiva, la resistencia a este tipo de compuestos, con imprevisibles consecuencias(15).

#### 2.1.1.2. *Enterococcus spp.*

Los enterococos forman parte de la microbiota de humanos y animales, siendo *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) las especies más abundantes en el tracto intestinal de los humanos. Aunque desde el siglo XIX se conoce el papel de los enterococos como agentes causales de endocarditis, tradicionalmente se les ha considerado microorganismos con bajo potencial patógeno. No obstante, en la epidemiología de la



infección enterocócica se han producido importantes cambios, consecuencia de factores relacionados con la propia biología de la bacteria y con el huésped(16).

Los enterococos son bacterias intrínsecamente resistentes a diferentes antibióticos como las cefalosporinas o los aminoglucósidos, pero también poseen una especial capacidad para desarrollar resistencias a otros antibióticos, bien por adquisición de genes de resistencia localizados en plásmidos o en transposones (por ejemplo, resistencia a los glucopéptidos) o por mutaciones espontáneas que aumentan el nivel de resistencia a algunos antibióticos (por ejemplo, resistencia a las fluoroquinolonas). Además, los enterococos son capaces de sobrevivir en el ambiente en condiciones adversas, facilitando su diseminación y transmisión entre pacientes. Por otra parte, como consecuencia de los avances en la medicina, y al igual que lo acontecido con *S. aureus*, se ha producido un aumento en el número de pacientes con factores de riesgo para desarrollar una infección nosocomial por enterococo (ingreso en UCI, inmunosupresión, uso previo de antibióticos, uso de catéteres, etc.)

Los enterococos pueden originar una gran variedad de infecciones nosocomiales, entre ellas las urinarias, de localización quirúrgica, bacteriemias, infecciones intraabdominales y endocarditis. Los pacientes con mayores factores de riesgo para desarrollar infecciones por enterococos multirresistentes son los pacientes neutropénicos, especialmente aquellos con mucositis, trasplantados de médula ósea o precursores hematopoyéticos, así como trasplantados de órgano sólido, pacientes en hemodiálisis, con cirugías previas, con catéteres urinarios o vasculares o pacientes con estancia hospitalaria prolongada y que han recibido antibioterapia previa. En estos pacientes, la colonización por enterococos multirresistentes es un paso previo al desarrollo de la infección. La colonización de sondas urinarias o catéteres vasculares puede originar infecciones urinarias o bacteriemias, mientras que en pacientes neutropénicos con mucositis puede originar bacteriemias por translocación desde el tracto gastrointestinal. Ahora bien, no todos los pacientes colonizados presentan el mismo riesgo de desarrollar infección, ya que depende del tipo de población estudiada (16).

El impacto clínico de los enterococos en muchas ocasiones es incierto, ya que en muchas ocasiones se aíslan en el contexto de infecciones polimicrobianas como las intraabdominales o en heridas o úlceras donde su papel como microorganismo patógeno todavía no ha sido claramente establecido. Las infecciones invasivas por enterococos multirresistentes se han asociado a una peor respuesta clínica, incluso a valores de mortalidad del 60%. Estas elevadas

tasas de mortalidad pueden ser debidas a que estas infecciones se desarrollan en pacientes con serios problemas de inmunidad y múltiples comorbilidades(16).

Uno de los aspectos más evaluados de la infección enterocócica nosocomial ha sido el impacto de la resistencia a vancomicina en la respuesta clínica de las bacteriemias. Por lo que, la mayor trascendencia clínica de las infecciones producidas por ERV son las limitadas opciones terapéuticas que existen frente a estas infecciones. El linezolid y la daptomicina son los antibióticos que principalmente se han usado como alternativa. Linezolid ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las infecciones por ERV, aunque en otras infecciones como la endocarditis su uso es controvertido por su acción bacteriostática y aún existe poca experiencia clínica. Por su parte, la experiencia de la utilización de la daptomicina en las infecciones por ERV tampoco es muy extensa y los datos actuales parecen indicar que deberían emplearse altas dosis. La emergencia de resistencias o sensibilidad disminuida a estos antibióticos en cepas de ERV es un tema preocupante, ya que compromete seriamente el tratamiento de estas infecciones (10).

### 2.1.2. Diagnóstico clínico y microbiológico

Ante una sospecha clínica de infección, el inicio de tratamiento con un antibiótico de amplia cobertura frente a los patógenos que con mayor frecuencia causan ese tipo de infección, se denomina tratamiento empírico. El tratamiento antibiótico empírico es aquel que se inicia antes de disponer de información clínica completa y/o definitiva sobre la infección o foco infeccioso que se desea tratar y es, por tanto, un tratamiento de probabilidad.

Una vez instaurado el tratamiento empírico se requiere la evaluación de la terapia antibiótica junto con el diagnóstico microbiológico. Cuando se dispone del diagnóstico microbiológico definitivo se procede a realizar, si fuera necesario, un cambio de la terapia empírica inicial a otra dirigida según los resultados clínicos y microbiológicos.

Por este motivo para seleccionar una terapia antibiótica óptima se requiere de diagnóstico clínico y microbiológico. El estudio de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos es una de las funciones más importantes de los laboratorios de microbiología clínica. Su realización se desarrolla mediante las pruebas de sensibilidad o antibiograma, cuyo principal objetivo es evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o

varios antimicrobianos, traduciendo, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. El antibiograma define la actividad *in vitro* de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana. Su resultado, la farmacología del antimicrobiano, en particular su penetración en el foco de la infección, y los aspectos clínicos del paciente y de su infección, sustentan la elección de los antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Asimismo, ofrece, en su conjunto, elementos objetivos de actuación en la selección de los tratamientos dirigidos (18)

El panorama actual de las resistencias de los microorganismos a los antimicrobianos hace ineludible la interpretación del antibiograma, incluso en aquellos casos en los que la sensibilidad se considera universal y no se han descrito, por el momento, mecanismos de resistencia.

#### ➤ **Determinación de la CMI**

La susceptibilidad bacteriana a un antibiótico, es decir, la actividad antibacteriana, se comunica habitualmente como CMI. Se define *in vitro* como la concentración más baja de un agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un inóculo bacteriano tras una incubación de 16-20 horas en un medio de crecimiento estándar. Normalmente, las concentraciones de antibiótico que se utilizan en los ensayos difieren en incrementos de dos veces (por ejemplo, 0,25/0,5/1/2 mg/L)(19).

Uno de los métodos más utilizados para la determinación de la CMI es el método por difusión del Epsilon test (Etest®) que resulta fiable para su uso en la rutina microbiológica a la hora de categorizar la sensibilidad de estafilococos y enterococos. Solamente en aquellos casos de infecciones graves por enterococos, que requieran la determinación de la CMI de daptomicina con exactitud, es recomendable emplear una técnica de referencia como es la microdilución(20). Este método se sustenta en una expansión de la técnica de difusión en disco. En el método Etest® (AB Biodisk, Suecia) es posible, mediante lectura directa, determinar la CMI. Consiste en una tira de plástico no poroso de 6 cm de largo por 5 mm de ancho que incorpora un gradiente predefinido de antimicrobiano equivalente a 15 diluciones. El protocolo para preparar el inóculo es el mismo que para la difusión en disco(18).

Siguiendo el método de difusión, una vez inoculada la placa de agar con el microorganismo, se coloca la tira de Etest<sup>®</sup> sobre su superficie, produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico desde el soporte hasta el agar, creándose de este modo a lo largo de la tira un gradiente exponencial de las concentraciones del antimicrobiano. Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición elipsoidal y simétrica. La CMI será el valor obtenido en el punto en el que el extremo de inhibición intersecciona con la tira(18). Cuando el crecimiento tiene lugar a lo largo de toda la tira y no se observa formación de la elipse de inhibición, la CMI se informará como superior al valor máximo de la escala de lectura y, por el contrario, cuando la elipse de inhibición se encuentre por debajo de la tira debe ser informado como inferior al valor mínimo de la escala de lectura.

Se ha observado una relación directamente proporcional entre los valores de Etest<sup>®</sup> y los valores de referencia de la National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) obtenidos por dilución en agar, por tanto, los puntos de corte de la CMI serán apropiados para categorizar la bacteria estudiada como sensible, intermedia o resistente(18).

El Etest<sup>®</sup> se considera como un método alternativo para el estudio cuantitativo de la sensibilidad antimicrobiana del que cabe destacar su sencillez y buena correlación con la técnica estándar de dilución en agar para el estudio de la CMI.

### 2.1.3. Resistencias antimicrobianas

La aparición y propagación de las infecciones causadas por bacterias que son resistentes al tratamiento con antibióticos constituye una de las amenazas más graves a las que se enfrenta la salud pública y supone uno de los retos más importantes para la medicina moderna. El aumento de la resistencia a los antibióticos se debe a diversos factores, pero el uso inapropiado e indiscriminado de estos medicamentos es uno de los que más contribuyen a la aparición de este fenómeno, que causa un gran impacto clínico, epidemiológico y microbiológico y en el que está centrado el *Plan Nacional de Resistencia a antibióticos*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha revisado en detalle el aumento de la resistencia antimicrobiana, que representa una amenaza para la salud en todo el mundo(1). Según este informe del año 2020, este problema se encuentra entre las 10 principales amenazas para la salud pública y está relacionado con el uso inadecuado de los antibióticos, debido a la gran

propagación de bacterias multirresistentes (MDR) y panresistentes que han adquirido diversos mecanismos de multirresistencia, que están comprometiendo la capacidad de los antibióticos para controlar la infección y producir un resultado clínico favorable para los pacientes(21).

De acuerdo con este informe, se estima que se produjeron 4,95 millones de muertes asociadas con bacterias multirresistentes en 2019, la tasa de mortalidad en todas las edades atribuible a la resistencia era más alta en el África subsahariana occidental, con 27,3 muertes por 100.000 habitantes, y la más baja en Australasia, con 6,5 muertes por 100.000 habitantes. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores representaron más de 1,5 millones de muertes asociadas a la resistencia en 2019, haciéndolo el síndrome infeccioso más grave. Los seis patógenos principales que causaron las muertes asociadas con la resistencia (*Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron responsables de 929.000 muertes atribuibles a la multirresistencia en 2019. Respecto a la combinación patógeno-fármaco, *S aureus* resistente a la meticilina causó más de 100.000 muertes atribuibles a la multirresistencia en 2019(22).

Debido a esta situación, la OMS ha clasificado las bacterias MDR en tres grupos diferentes, según la prioridad de la terapia antimicrobiana y el desarrollo de nuevos antibióticos(23). Se ha publicado una lista de bacterias resistentes a los antibióticos, en la que se describen algunas bacterias Gram+ como el SARM y los ERV y *Clostridioides*. Estos microorganismos constituyen 7 de las 18 amenazas urgentes y graves relacionadas con la resistencia antimicrobiana descritas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, y son uno de los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria(21).

Las infecciones causadas por bacterias Gram+ son resistentes a múltiples antibióticos, y a pesar de su baja frecuencia, hay pocos estudios que definen las mejores prácticas en el manejo terapéutico de estas infecciones, por lo que la OMS ha creado campañas centradas en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

*S. aureus* y *E. faecium* son patógenos Gram+ que frecuentemente colonizan la piel, fosas nasales o tracto gastrointestinal de humanos con el riesgo potencial de producir infecciones

invasivas. Estos son los Gram+ que con mayor proporción causan infecciones nosocomiales especialmente en torrente sanguíneo(24).

Además, estos patógenos han demostrado resistencias combinadas a múltiples grupos de antimicrobianos incluyendo beta-lactámicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas haciendo su tratamiento cada vez más dificultoso(24).

Las combinaciones de antibióticos y la optimización posológica según los índices PK/PD, constituyen estrategias para reducir las resistencias a los microorganismos, aumentando el tiempo en el que las concentraciones de fármaco son superiores a la concentración de prevención de cepas mutantes (CPM, o en inglés MPC)(25).

## 2.2. Tratamiento de las infecciones.

La prescripción de la antibioterapia requiere, por parte del clínico, de un profundo conocimiento de su espectro antimicrobiano, mecanismo de acción, propiedades farmacocinético-farmacodinámicas, eficacia y seguridad clínica, así como las indicaciones en las que está aprobada. Otros aspectos como, facilidad de utilización o coste deben ser también valorados (26).

Para ello, son de gran ayuda las guías de práctica clínica y las recomendaciones de expertos que, con diferente metodología, sintetizan el estado del arte con unas recomendaciones que facilitan y permiten al clínico la toma de decisiones. Además, si se trata de pacientes críticos es aún más complicada y determinante la elección del antimicrobiano dada la complejidad de estos pacientes y la importancia vital de la antibioterapia en situaciones de sepsis grave y shock séptico(3).

### 2.2.1. Antibióticos activos frente a Gram positivos e indicaciones

El tratamiento de elección de infecciones causadas por *S. aureus* meticil sensible es cloxacilina 2g cada 4-6horas o cefazolina 2g cada 8 horas. En el caso de tratamiento de infecciones por SARM se ha utilizado tradicionalmente un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, la vancomicina, añadiéndose posteriormente otro antibiótico de este mismo grupo, la teicoplanina. No obstante, se ha puesto de manifiesto que existen fallos terapéuticos al tratar

con vancomicina infecciones causadas por SARM. Por ello, en 2006, el *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) de Estados Unidos modificó los puntos de corte de *S. aureus* para vancomicina, y se consideran sensibles con CMI  $\leq 2$  mg/L (antes  $\leq 4$  mg/L), sensibilidad intermedia CMI entre 4 y 8 mg/L (antes 8 y 16 mg/L) y resistente con CMI  $\geq 16$  mg/L (antes  $\geq 32$  mg/L).

A pesar de ello, se ha visto que el fallo terapéutico es muy elevado en infecciones causadas por microorganismos en los que la CMI de vancomicina está comprendida entre 1 y 2 mg/L (en rango de sensibilidad según el CLSI). Estos datos se alinean con los publicados por el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST), donde se establece como punto de corte de *S. aureus* para vancomicina CMI  $\leq 2$  mg/L. Por ello, en algunas situaciones es necesario disponer de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones.

En infecciones producidas por *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* se utilizan asociaciones de antibióticos como ampicilina y gentamicina, o vancomicina y gentamicina. En casos de sensibilidad intermedia o resistencia a vancomicina (CMI > 4 mg/L) es de elección daptomicina o linezolid.

Afortunadamente, en los últimos años se han incrementado las opciones terapéuticas frente a los cocos Gram+. Así, se han introducido en la práctica clínica, tigeciclina (derivado de la minociclina), dalbavancina (lipoglucopeptido) y oritavancina (lipoglucopeptido).

#### ▪ Bacteriemias

Aunque vancomicina ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM, hoy en día se considera que no es un tratamiento óptimo por la elevada tasa de fallos terapéuticos especialmente cuando los microorganismos aislados presentan CMI > 1 mg/L.

Para obtener la curación clínica en pacientes tratados con vancomicina, se recomienda que el cociente AUC/CMI alcance valores superiores a 400, lo que para cepas con CMI  $\leq 1$  mg/L se obtiene cuando se alcanzan concentraciones séricas de vancomicina en el valle de 15-20 mg/L. Por el contrario, en caso de cepas con CMI de 2 mg/L, para alcanzar el mismo valor de este cociente sería necesario mantener la concentración sérica de vancomicina en el valle

entre 30 y 40 mg/L. El empleo de estas dosis elevadas se asocia con un incremento de riesgo de toxicidad renal y ótica(2).

El tratamiento dirigido debe ajustarse de acuerdo con la información que proporciona el antibiograma, teniendo especial interés los valores de CMI a vancomicina en caso de SARM. Obviamente, en caso de aislarse *S. aureus* sensible a meticilina, debe emplearse la cloxacilina o cefazolina, que presenta menor riesgo de flebitis y una mejor pauta posológica. En caso de alergia demostrada a beta-lactámicos, daptomicina sería una opción a considerar en caso de bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. Si el patógeno aislado es SARM con CMI  $\leq 1$  mg/L para vancomicina, el tratamiento de elección será vancomicina, y daptomicina en caso de bacteriemia por SARM con CMI  $> 1$  mg/L para vancomicina o en caso de insuficiencia renal aguda, disfunción renal si se emplean otros fármacos nefrotóxicos o si existe alergia a vancomicina(3).

En cuanto a la bacteriemia por *Enterococcus spp*, daptomicina constituye hoy en día una alternativa eficaz y que debe contemplarse en aquellos episodios causados por cepas resistentes a ampicilina y en situación clínica que desaconseje el uso de vancomicina (ERV, insuficiencia renal aguda, disfunción renal y uso de otros agentes nefrotóxicos o alergia a la misma)(3,27).

#### ▪ Endocarditis

En el paciente con sospecha de endocarditis sin síntomas agudos, no es necesario el tratamiento empírico ya que la espera del resultado del hemocultivo (24h) no supone un riesgo añadido para el paciente. En el caso de un paciente en situación grave se deberá instaurar tratamiento empírico(3).

En caso de alergia a la penicilina o alta sospecha de SARM (por ejemplo, en endocarditis asociada a la asistencia sanitaria o en adictos a droga por vía parenteral), se puede emplear vancomicina más gentamicina. Hay que tener muy presente que esta opción terapéutica puede ser especialmente subóptima para los pacientes con endocarditis causada por *S. aureus* sensible a metilicilina (SASM) o en caso de SARM con CMI a vancomicina elevada. Inicialmente, en las formas graves se recomienda el empleo de daptomicina (8-12 mg/kg) que estaría especialmente indicado su uso en caso de riesgo de toxicidad renal asociada a la vancomicina más aminoglucósido y que además proporcionaría una cobertura eficaz empírica



en caso de SASM, además de cubrir la posibilidad de SARM con CMI > 1 mg/L a vancomicina(3,5,27).

No se debe utilizar vancomicina en endocarditis por SASM y alergia a los beta-lactámicos, por el aumento de mortalidad asociado a su uso, siendo en este caso daptomicina la opción recomendada. En la endocarditis por SARM debe indicarse cirugía urgente y continuar tratamiento antibiótico al menos durante 6 semanas.

La endocarditis causada por *Enterococcus spp* también es una infección grave y sus pautas de tratamiento incluyen a la daptomicina en casos de resistencia a la vancomicina.

#### ▪ Infecciones de piel y partes blandas

Las infecciones de piel y partes blandas son típicamente polimicrobianas en las que la participación de cocos Gram+ es habitual. SARM es patógeno habitual en el caso de infecciones de adquisición hospitalaria y en general las relacionadas con la asistencia sanitaria(3).

Además de daptomicina, también están indicados linezolid y más recientemente tigeciclina. En el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas producidas por SARM, linezolid ha obtenido resultados de eficacia clínica superiores a los de vancomicina y ha erradicado con mayor frecuencia a *S. aureus* de heridas infectadas. Con respecto a tigeciclina, esta se ha mostrado igual de eficaz que vancomicina en el tratamiento de la infección de piel y partes blandas complicada(3).

En nuestro país no está indicado la utilización de la cobertura empírica de SARM en las infecciones de piel y partes blandas comunitarias dada la muy escasa participación en estas infecciones de este patógeno. Una excepción serían las infecciones que afectan a adictos a drogas por vía parenteral, donde la prevalencia de la infección por SARM en infecciones adquiridas en la comunidad hace recomendable su cobertura empírica. Linezolid debe ser primera línea de tratamiento empírico dado que ha demostrado superioridad respecto a vancomicina en las infecciones de piel y partes blandas causadas por SARM. En este contexto, en casos de infecciones de gravedad moderada o alta(5), en caso de efectos adversos a linezolid, daptomicina es una alternativa teniendo en cuenta especialmente su rapidez de acción. Sería también recomendable el empleo de daptomicina si la infección cursa con bacteriemia. Tigeciclina es una buena opción en caso de infección polimicrobiana leve (3).

- **Infecciones de prótesis articulares, osteomielitis aguda y artritis.**

A pesar de que la indicación no está incluida en ficha técnica de la daptomicina, se ha extendido su uso en el tratamiento de la infección de la prótesis articular.

El tratamiento inicial fundamental (durante la fase logarítmica de crecimiento) para SASM es la cloxacilina, la cefazolina es una alternativa que ofrece eficacia similar, aunque su actividad es subóptima cuando hay un alto inóculo bacteriano. La adición de daptomicina puede proporcionar sinergia, como demuestran los estudios *in vitro* y modelos experimentales con animales, y posee una buena actividad contra las bacterias incrustadas en el *biofilm*(28).

Para el SARM la vancomicina ha sido el estándar de tratamiento, pero su capacidad bactericida y los resultados clínicos obtenidos son insatisfactorios. Los estudios *in vitro* y los modelos animales experimentales han demostrado que la daptomicina es más bactericida. Si se va a utilizar la daptomicina, se deben utilizar dosis elevadas (8-10 mg/kg/día) y la combinación con un segundo fármaco para aumentar la eficacia y evitar la aparición de subpoblaciones resistentes(28).

Las combinaciones de daptomicina con cloxacilina o con fosfomicina han demostrado ser sinérgicas y eficaces en modelos animales experimentales de infección por SARM en cuerpo extraño, pero la experiencia clínica disponible es muy limitada. Aunque no hay datos clínicos comparativos, algunos consensos publicados(5,28) están a favor del uso de daptomicina junto con rifampicina como tratamiento de la infección de prótesis articular.

#### **2.2.1.1. Importancia de la elección del antimicrobiano y la dosis apropiada**

La utilización de los antibióticos de una forma racional y apropiada puede contribuir a la reducción de la morbilidad asociada a las infecciones. El uso inadecuado de los antimicrobianos derivará en una mayor tasa de fracaso terapéutico, mayor toxicidad y mortalidad, incremento en los costes y aparición de resistencias (29).

Se define «antibioterapia adecuada» como el régimen terapéutico con actividad demostrada *in vitro* frente al microorganismo causal, por ejemplo, cuando el microorganismo aislado de la muestra clínica es sensible (S) al tratamiento empírico inicialmente prescrito. Sin embargo, el perfil de sensibilidad del microorganismo —sensible (“S”), resistente (“R”)— no aporta información sobre la dosificación más apropiada, y puede darse el caso de que, a pesar de

prescribir un antibiótico sensible al microorganismo a tratar, la evolución clínica del paciente no sea favorable. Esto es debido a que el éxito terapéutico de la antibioterapia es multifactorial y depende no solo de la interacción entre el fármaco y el patógeno, sino de su virulencia y del estado del sistema inmunitario del paciente(26).

Por tanto, la idoneidad de un tratamiento antibiótico no solo está condicionada por una adecuada selección del antibiótico (el microorganismo debe ser sensible *in vitro*), sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado (29).

Se define «antibioterapia óptima» como la selección del antimicrobiano y el régimen de dosificación adecuados que consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias.

### 2.2.2. Seguimiento y evaluación de la respuesta del tratamiento antibiótico

La evaluación de la eficacia en la terapia antibiótica se mide por:

- Eficacia clínica: ausencia de signos, síntomas o pruebas de laboratorio y/o radiológicas que indiquen infección.
- Eficacia microbiológica: ausencia de crecimiento microbiológico.

Estas pruebas se realizan en la práctica clínica diaria para el seguimiento y evolución de los tratamientos, pero se deben interpretar en su conjunto para evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico. Además, la inespecificidad de algunos de estos parámetros (proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación eritrocitaria, leucocitos, procalcitonina en bacteriemias, fiebre...) constituye una dificultad añadida a la hora de valorar de forma objetiva la eficacia del tratamiento antibiótico.

En los ensayos clínicos de antibióticos se realiza el “*Test of cure*” (TOC) donde, en una visita médica días después de finalizado el tratamiento, se define como curación la resolución de signos y síntomas de infección comparado con los valores basales, mientras que mejora se define como normalización en dos o más pero no en todos los signos y síntomas clínicos de infección valorados al inicio del tratamiento.

## 2.3. Daptomicina.

### 2.3.1. Características generales

La daptomicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los lipopéptidos cíclicos. Este fármaco tiene un mecanismo de acción distinto al resto de antimicrobianos disponibles hasta el momento en la práctica clínica (1).

La daptomicina es un antimicrobiano selectivamente activo contra bacterias aerobias, anaerobias y Gram+. Es también activo contra estreptococos beta-hemolíticos, SARM, ERV, y *S. aureus* resistentes a la vancomicina (VRSA)(4). Se recomienda la daptomicina para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel, los tejidos blandos y el torrente sanguíneo causadas por *S. aureus*, incluidas las asociadas a endocarditis infecciosa del lado derecho.

El tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram+, como SARM, ERV y VRSA, es un reto para la medicina. La daptomicina es una excelente opción terapéutica en la lucha contra estos microorganismos, ya que la resistencia a este agente antimicrobiano es rara. A pesar de que han surgido algunos informes de resistencia a la daptomicina en los últimos años(5), la tasa de éxito de su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas Gram+ es mayoritario.

En consecuencia, la daptomicina es un importante antimicrobiano en la práctica clínica actual. A continuación, se revisan los principales aspectos farmacéuticos y clínicos de la daptomicina, especialmente prestando atención a la monitorización farmacocinética de concentraciones séricas, ya que este fármaco presenta una farmacocinética muy variable en circunstancias específicas, como son pacientes críticos, obesidad mórbida, sepsis grave o insuficiencia renal aguda.

### 2.3.2. Origen y síntesis

La daptomicina es el primer lipopéptido de unión a membrana dependiente de calcio. Fue aislado en la década de 1980 y se encontró una gran actividad contra Gram+, pero no contra bacterias Gram negativo (Gram-). Sin embargo, Eli Lilly y Company (Lilly) suspendió la investigación clínica de la daptomicina en 1991 debido a la toxicidad observada en el músculo esquelético a dosis altas (4 mg/kg cada 12 h). En 1997, debido a la aparición de bacterias

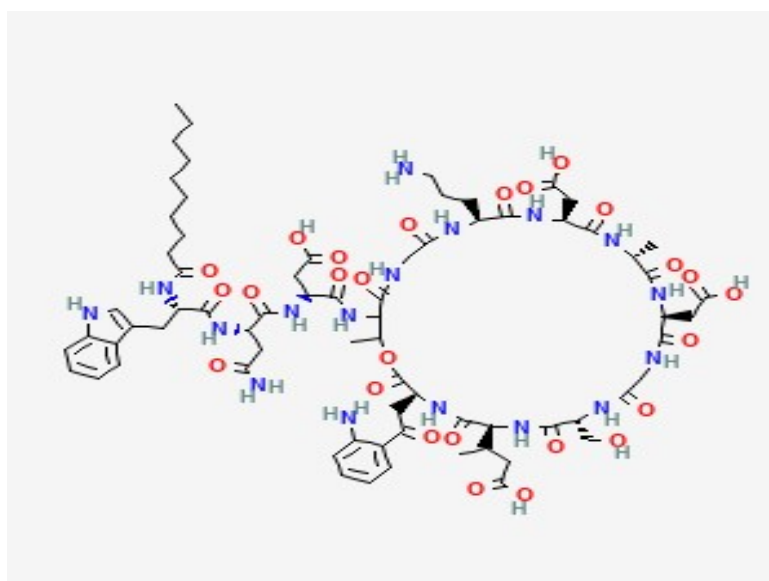
multirresistentes, se revisó la daptomicina y sus efectos adversos se minimizaron cambiando su régimen de dosificación a una dosis diaria y fue aprobado su uso por la FDA en 2003.

La daptomicina se produce como un componente menor de una mezcla compleja de lipopéptidos del actinomiceto del suelo *Streptomyces roseosporus* a través de una sintetasa peptídica no ribosomal patológica(30). Es un péptido cíclico constituido por 13 aminoácidos y una cadena de ácido graso n-decanoilo en el N-terminal(31).

### 2.3.3. Propiedades físico químicas

Químicamente, la daptomicina (Figura 2.1) es N-decanoil-Ltriptófila-L-asparaginil-L-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-aspartil-D-alanil-L-aspartilglicil-D-seril-treo-3-metilo-Lglutamil-3-antraniloil-L-alanina 1.13-3.4-lactona. La fórmula empírica es  $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ , de alto peso molecular, 1620,7 g/mol(2).

**Figura 2.1.** Estructura de Daptomicina (tomada de PubChem).



Los 13 residuos de aminoácidos que constituyen la molécula de daptomicina incluyen 3 D-aminoácidos (D-asparagina, D-alanina, y D-serina), 3 aminoácidos poco comunes [ornitina, (2S,3R)- ácido 3-metilglutámico y quinurenina] y un n-decanoilo cadena de ácido graso en el extremo N-terminal. Este péptido es cíclico debido a un enlace éster que une los aminoácidos treonina y quinurenina(2). Tiene cuatro residuos ácidos (pKa de 1,3, 3,8, 4,1 y 4,4) y dos

residuos básicos (pKa de 1.3 y 10.7), resultando en una carga molecular total de -3 a pH neutro (el residuo básico con un pKa de 1,3 se ioniza a pH neutro). La carga negativa a pH neutro contribuye a su alta solubilidad en agua (17.3 mg/L, logP = - 5) y su cola lipófila le confiere a su carácter anfifílico. Como resultado de su carga negativa, la daptomicina se agrega a estructuras con calcio de compuestos oligoméricos, lo que permite la interacción de la cola lipofílica de daptomicina con la membrana celular bacteriana, un requisito previo de su actividad antimicrobiana(31).

#### 2.3.4. Mecanismo de acción

La daptomicina es un lipopéptido activo únicamente contra bacterias Gram+. A lo largo de su caracterización, se han propuesto tres mecanismos de acción principales: la inhibición de la síntesis de peptidoglicano, la inhibición de la biosíntesis del ácido lipoteico (LTA) y la alteración del potencial de la membrana(32). Aunque el mecanismo exacto de acción de la daptomicina aún se desconoce con exactitud, la despolarización de la membrana celular y el posterior bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos parece ser el más aceptado(2).

La presencia de iones de calcio en concentraciones fisiológicas (1,25 mM) es un requisito previo para la actividad antibacteriana de la daptomicina, enmascarando la carga negativa global y estimulando la oligomerización de daptomicina(31). El complejo “Ca<sup>2+</sup>-daptomicina” tiene una mayor afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente de membranas celulares, incluido el fosfatidilglicerol proporcionando mejores resultados. Incluso en algunos estudios se indica que esta interacción es absolutamente dependiente de la presencia fosfatidilglicerol(33).

La daptomicina presenta un rápido poder bactericida al interactuar con la membrana citoplásmica de la bacteria, tanto en fase de crecimiento como estacionaria, lo que conduce a despolarización, una salida de potasio de la célula y conduciendo a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, que a su vez debe conducir a la muerte bacteriana (2,31) por lisis(4). Sin embargo, la formación del poro simple puede no ser el principal mecanismo antibacteriano de daptomicina, y la inserción en microdominios de membrana líquida, los llamados RIF (regiones de aumento de líquido), y posterior rigidez de esas regiones, parece jugar un papel central(31).

Además, los lipopéptidos se conocen como inmunomoduladores que interactúan con receptores de reconocimiento de patrones como receptores *tipo toll* en células presentadoras de antígenos. Se ha visto en estudios *in vivo* que podría incrementar la actividad fagocítica en macrófagos periféricos y modular los niveles de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (34). También, daptomicina puede insertarse en las vesículas de membrana de las células inmunitarias, pero se necesitan más estudios para dilucidar esta posible interacción basada en la conocida actividad inmunomoduladora de otros lipopéptidos (31).

### 2.3.5. Indicaciones y espectro de acción.

Daptomicina está indicada según ficha técnica para el tratamiento de las siguientes infecciones(4):

- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc).
- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *S. aureus*.
- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con bacteriemia por *S. aureus* (BSA).

Para su uso en adultos la bacteriemia debe estar asociada a EID o IPPBc, mientras que, para su uso en pacientes pediátricos, la bacteriemia debe estar asociada a IPPBc.

Su espectro antimicrobiano incluye solo bacterias Gram+: *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus beta-hemolíticos*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus del grupo viridans*. También presenta actividad sobre *Corynebacterium spp* y *Listeria monocytogenes*, así como microorganismos Gram+ anaerobios (*Clostridioides*, *Peptostreptococcus spp* y *Propionibacterium spp*).

Es importante resaltar que es activo frente a SARM, *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA, vancomycin intermediate *S. aureus*), *S. aureus* con alto nivel de resistencia a la vancomicina y *Enterococcus spp* resistente a los glucopéptidos. También es interesante el hecho que frente a SASM, daptomicina es rápidamente bactericida y más activa que vancomicina y al menos tan activa como las penicilinas isoxazólicas, como se ha demostrado en diversos modelos experimentales de infecciones(2).

Los puntos de corte de la CMI establecidos por el EUCAST para los estafilococos y los estreptococos (grupos A,B,C y G, excepto *S. pneumoniae* donde no hay suficiente evidencia)

son: Sensible  $\leq 1$  mg/L y Resistente  $> 1$  mg/L (4,35), mientras que para *Enterobacterales* el punto de corte fue 2mg/L(35).

El EUCAST en 2022 no determinó el punto de corte clínico para *Enterococcus spp.* por insuficiente evidencia, pero estableció valores epidemiológicos de corte de 4 mg/L para *E. faecalis* y 8 mg/L para *E. faecium*; mientras que el CLSI determinó un punto de corte de  $< 2$  mg/L para *E. faecalis* y un punto de corte dependiente de la dosis de  $< 4$  mg/L para *E. faecium* (5,6).

### 2.3.6. Posología y forma de administración

La daptomicina se dosifica por peso del paciente adulto según la indicación que se vaya a tratar(4):

- IPPBc sin BSA concurrente: 4 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección.
- IPPBc con BSA concurrente: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas, hasta 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente.
- EID conocida o sospecha de infección por *S. aureus*: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas.

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ClCr  $< 30$  mL/min), donde la dosis se administrará cada 48 horas(4).

La daptomicina se administra diluida en cloruro de sodio al 0,9 % (250mL o 500mL, según la dosis prescrita) una vez al día en perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos. Es una opción interesante en pacientes en tratamiento antibiótico domiciliario, al ser una única dosis diaria e incluso se ha administrado por vía intravenosa durante 2 minutos (36).

La duración del tratamiento puede variar de 7 a 14 días, o incluso hasta seis semanas si se trata de endocarditis o infecciones osteoarticulares.

Es un tema de debate la utilización de dosis mayores de daptomicina en un ámbito de 8-12mg/kg/día. La justificación de la utilización de dosis altas ( $> 8$  mg/kg/día) de daptomicina se basa en su acción concentración dependiente. Los estudios que describen la utilización de



dosis altas muestran un perfil de seguridad similar a los que emplean dosis autorizadas y tasas de respuestas mayores (37–47).

### 2.3.7. Características farmacocinéticas

La farmacocinética de daptomicina en voluntarios adultos es lineal cuando se administra mediante perfusión intravenosa de 30 minutos de duración en dosis única diaria comprendida entre 4 y 12 mg/kg(48).

Las propiedades farmacocinéticas de la daptomicina se resumen a continuación:

- Farmacocinética lineal.
- Unión a proteínas plasmáticas de 90-93%.
- Volumen de distribución bajo (0,1 mL/kg).
- Excreción enal 78% y en heces 6%.
- Semivida biológica de 8-9 horas.
- No se metaboliza por el Citocromo P450.

#### 2.3.7.1. Absorción

La daptomicina no se absorbe después de la administración oral debido a su baja lipofilia ( $\log P = -5$ ) mientras que, a nivel pulmonar se inactiva por surfactantes pulmonares limitando su uso para infecciones respiratorias (2,31).

Todavía no hay información clínica sobre administración de daptomicina por vía subcutánea en humanos (existe un ensayo clínico sin resultados preliminares, NCT04434300) aunque sí se han utilizado en algunos casos administraciones intraperitoneales, intratecales o intraventriculares de daptomicina(31).

#### 2.3.7.2. Distribución

La distribución extravascular de daptomicina es limitada debido a su carga negativa a pH fisiológico, su baja lipofilia y su alta unión a proteínas plasmáticas (4,31). En un estudio realizado en adultos sanos se determinó que el volumen de distribución de daptomicina ( $V_d$ ) es de 0,1 L/kg y no se modifica con la dosis de daptomicina administrada. Este valor indica que la daptomicina se distribuye en los compartimentos acuosos del organismo más

accesibles; el agua plasmática, el líquido intersticial y el agua intracelular de tejidos bien irrigados. Sin embargo, los estudios de la distribución tisular realizados en ratas mostraron que penetra en pequeña proporción a través de la barrera hematoencefálica y a través de la barrera placentaria (4).

Además, el volumen de distribución puede modificarse por diferentes condiciones clínicas. Entre ellas cabe resaltar que la sepsis puede producir un aumento del volumen de distribución por el hecho de que puede causar un desequilibrio en los fluidos biológicos y/o porque se producen cambios de permeabilidad vascular derivada de la acción de endotoxinas por la estimulación de mediadores endógenos que alteran la permeabilidad endotelial(6).

Otras características relacionadas con el proceso de distribución de la daptomicina en diferentes órganos y tejidos del organismo se resumen a continuación:

- *Distribución intracelular.* Estudios realizados *in vitro* han demostrado que la daptomicina puede acceder al agua intracelular, con una proporción del 60% entre la concentración intracelular y extracelular en neutrófilos (49,50).
- *Distribución en el líquido intersticial de los tejidos blandos.* Se ha demostrado que tras la administración de 4 mg/kg de daptomicina a voluntarios sanos y pacientes diabéticos, el fármaco alcanza el líquido intersticial de los tejidos blandos, con concentraciones que representan entre el 70 y 90% de la concentración de fármaco libre en plasma(51).
- *Distribución intrapulmonar.* Estudios *in vitro* realizados con daptomicina indican que es efectiva contra *S. pneumoniae*. Sin embargo, estos resultados no son reproducibles *in vivo* y hasta el momento la actividad terapéutica del antibiótico no ha hecho posible que se utilice para el tratamiento de las infecciones pulmonares. Esto puede deberse a varios factores, entre ellos un acceso limitado a estos órganos condicionado por su desactivación por el surfactante pulmonar que contiene fosfatidilglicerol(52).
- *Distribución al sistema nervioso central.* Tras la administración de daptomicina a la dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa mediante perfusión continua a pacientes con meningitis, la daptomicina tiene una penetración mínima en el sistema nervioso central (< 1% del cual se corrigió al 11,5 % después de tener en cuenta la unión a proteínas) (53,54). Sin embargo, cuando existe un acceso neuroquirúrgico disponible,

la daptomicina puede administrarse por vía intratecal o intraventricular si se requiere acceso a estos lugares de acción(45).

- *Distribución en el líquido peritoneal.* Después de una administración vía intravenosa, Gika y col. observaron una buena distribución de daptomicina dentro del líquido peritoneal, aunque la relación con el AUC no se reportó(55). Mientras que otros autores han demostrado que la penetración de daptomicina en el peritoneo tras ser administrada vía intravenosa es insuficiente (6%) (56).
- *Distribución en hueso y líquido sinovial.* La penetración de daptomicina en el hueso es buena, con una proporción de AUC de daptomicina en hueso y plasma de aproximadamente 1 (57). Esto hace que la daptomicina sea un antibiótico interesante para el tratamiento de la infección articular protésica estafilocócica (58). Del mismo modo, se ha demostrado que la penetración ósea es suficiente para el tratamiento de infecciones del pie diabético(59,60).
- *Distribución cardíaca.* La daptomicina se utiliza para el tratamiento de endocarditis infecciosa debido a su buena difusión a nivel cardíaco (61,62).

#### ➤ Unión a proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas a las que se unen los fármacos son la albúmina y una glicoproteína ácida (AAG). Según la estructura de los fármacos varía la afinidad de la unión a una de ellas, los fármacos ácidos se unen a la albúmina y los básicos a la AAG(63).

En adultos sanos la daptomicina se une en elevada proporción (90-95%) (64) y de forma reversible a las proteínas plasmáticas siendo este proceso lineal a las dosis utilizadas habitualmente en terapéutica(2). La daptomicina se une principalmente a albúmina en un 60% y el 30% restante se une a la AAG (65). Esta alta proporción en la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas puede condicionar los efectos terapéuticos del fármaco, ya que únicamente se distribuye, alcanza la biofase y se elimina la fracción de fármaco libre, no unido a las proteínas plasmáticas.

A modo de ejemplo, en un estudio realizado en UCI con pacientes con función renal variable, la fracción de fármaco libre (no unido a proteínas plasmáticas) varió entre el 4 y el 33%. Sin embargo, este cambio en la magnitud de la fracción de fármaco libre solo modifica la concentración de fármaco libre en el plasma cuando se trata de un fármaco de aclaramiento

no restrictivo, es decir que la tasa de extracción hepática del fármaco sea superior a 0.7. Para fármacos con aclaramiento restrictivo, un aumento de la fracción de fármaco libre en plasma conlleva una reducción de la concentración total de fármaco en plasma sin alterarse la concentración sérica de fármaco libre.

En el caso de la daptomicina (que se extrae en baja proporción), una situación de hipoalbuminemia podría dar lugar a una disminución de concentración total del fármaco, lo que podría indicar que el paciente estuviera infradosificado(66).

Un estudio realizado *in vitro* ha puesto de manifiesto que la presencia de calcio en concentraciones fisiológicas aumenta la unión de daptomicina a la albúmina del 85 al 96%. Los autores no evaluaron el impacto clínico derivado de este resultado, pero indican que para evaluar la unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas deberían estandarizarse las concentraciones de calcio en el medio(67).

Algunos autores recomiendan considerar el impacto de la hipoalbuminemia en la selección de dosis de daptomicina con objeto de reducirlo o, de forma alternativa, seleccionar para el tratamiento de la infección otros fármacos con baja o nula unión a la albúmina. Además, apuntan que la monitorización farmacocinética de la daptomicina, en el contexto de situaciones que cursan con hipoalbuminemia, debería incluir un ajuste de dosis en función de los niveles de hipoalbuminemia o una medida directa de la concentración sérica de fármaco libre(63). En los casos de antibacterianos cuyo efecto es dependiente de la concentración como la daptomicina, tales resultados farmacocinéticos ligados a las concentraciones libres de fármaco, pueden resultar determinantes en la dosificación óptima de daptomicina y comprometer su seguridad.

Además, la daptomicina es sustrato de la glicoproteína P (Gp-P) (5). En un estudio realizado en pacientes con infección ósea y articular se demostró que el volumen de distribución de daptomicina era un 25% inferior en individuos portadores del Haplotipo CGC/CGC para Gp-P en relación con el obtenido en individuos de cualquier otro haplotipo, lo que, según los autores, podría deberse a una mayor secreción de daptomicina desde ciertos tejidos (68). Sin embargo, en otro estudio realizado en 12 voluntarios sanos, ni la administración de rifampicina ni el polimorfismo de un solo nucleótido de Gp-P se asociaron con diferencias significativas en la distribución de daptomicina(40).

## ➤ Obesidad

Los cambios fisiopatológicos que se observan en pacientes obesos producen alteraciones PK y PD que pueden condicionar la correcta exposición a fármacos si se emplea la dosificación habitual. En estos pacientes el volumen de distribución se ve aumentado, de la misma forma que el aclaramiento, debido al mayor tamaño y flujo sanguíneo de ciertos órganos como el riñón, pero la magnitud de cambio de este parámetro es difícil de predecir y depende de las vías de eliminación de cada fármaco. Por ello, es importante tener en cuenta a la hora de seleccionar las dosis en esta población el peso que debe utilizarse para realizar la dosificación de cada antibiótico: peso total (Pt) (real o actual), peso ideal (Pi) o peso ajustado (Pa). El cálculo de estos pesos se realiza con ayuda de varias ecuaciones entre las cuales se señalan a continuación las más utilizadas para cada uno de ellos.

El peso ideal se calcula según la Fórmula de Devine (Ecuación 2.1 y Ecuación 2.2.) (70,71):

$$\text{Peso ideal en hombres}(kg) = 49,9 + 0,89 (\text{altura}(cm) - 152,4) \quad \text{Ecuación 2.1}$$

$$\text{Peso ideal en mujeres}(kg) = 45,4 + 0,89 (\text{altura}(cm) - 152,4) \quad \text{Ecuación 2.2}$$

El Pa añade al Pi una fracción de la diferencia entre el Pt y el Pi, y le aplica un factor de corrección (c) que representa el porcentaje del exceso de peso en que se estima que se distribuye el fármaco y que varía según el fármaco (normalmente entre 0,25 y 0,4) (Ecuación 2.3) (72).

$$\text{Peso ajustado} = c \times (Pt - Pi) + Pi \quad \text{Ecuación 2.3}$$

Las agencias reguladoras aprobaron la dosificación de daptomicina proporcional al peso corporal total (4-12 mg/kg/día) dependiendo de la indicación(4). Sin embargo, los pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  mg/m<sup>2</sup> no están bien representados en los ensayos clínicos donde se establecen las dosificaciones.

Existen datos en la bibliografía donde, tras la administración de una dosis de daptomicina proporcional al peso, se observa una mayor exposición (AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>), del orden de 25–93 %, en sujetos obesos en comparación con sujetos no obesos (73–75).

Los estudios farmacocinéticos disponibles indican que el AUC y C<sub>max</sub> de la daptomicina es mayor en pacientes obesos, cuando se dosifica por unidad de peso total, de forma estadísticamente significativa, mientras que la eliminación del fármaco y el volumen de distribución aumentan, pero sin significación estadística (73,75,76). Pai y col. (74) observaron que mientras el Cl total de daptomicina era similar en ambos grupos, obesos y no obesos, los

pacientes con obesidad tenían CI por kg de peso significativamente menores en comparación con el grupo de no obesos, lo que podría sugerir que el CI de daptomicina en pacientes obesos no aumenta proporcionalmente con el aumento de peso corporal.

En cambio, debido a la toxicidad dosis-dependiente de la daptomicina, algunos estudios muestran que la sobreexposición al antibiótico de pacientes obesos dosificados por peso total se relaciona también con aumento de toxicidad, aumentando niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) (75–78).

Mientras algunos autores recomiendan la dosificación de daptomicina utilizando el peso ajustado (Pa) con un factor de corrección de 0,4 (79), otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas en ambos tipos de dosificación (Pt o Pa) (80,81).

Por lo tanto, en los últimos años se han propuesto diferentes regímenes de dosificación de la daptomicina en pacientes obesos, ya sean pautas fijas (500 mg/día), basado en el peso corporal ideal, o basado sobre el peso corporal total (75,80–82).

Por todo ello, se requieren más evidencias sobre la estrategia óptima de dosificación de daptomicina para limitar efectos adversos mientras se optimizan los resultados clínicos, especialmente considerando el uso reciente en la práctica clínica de dosis  $\geq 8$  mg/kg frente a infecciones causadas por microorganismo de CMI más altas o infecciones en zonas de difícil acceso (73,77).

Además, para realizar ajuste posológico de daptomicina en pacientes obesos parece importante disponer además de los cambios que se producen en los valores de la fracción de fármaco libre en estos pacientes en relación con los valores que se encuentran habitualmente en los pacientes no obesos(5).

#### 2.3.7.3. *Metabolismo*

En estudios *in vitro* se observó que daptomicina se metaboliza por los microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indicaron que daptomicina no inhibe o induce las actividades de las siguientes isoformas humanas del citocromo P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Por ello, es improbable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450(4).

Después de la perfusión de daptomicina marcada con  $^{14}\text{C}$  en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica.

Los 17 metabolitos inactivos se detectaron en orina, determinado por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En otro estudio, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron en orina pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado donde se metaboliza (4)

No existen datos disponibles que justifiquen la recomendación de la individualización posológica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, la daptomicina debe usarse con precaución para estos pacientes. Además, la insuficiencia hepática puede estar acompañada de hipoalbuminemia, por lo que puede alterar la unión a proteínas y por tanto la farmacocinética de la daptomicina.

Los resultados de un estudio abierto indicaron que tras la administración de daptomicina en dosis única (6 mg/kg) a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) los parámetros farmacocinéticos del fármaco no se modifican(4).

#### *2.3.7.4. Excreción*

La daptomicina se excreta principalmente por vía renal (alrededor del 80%), en su mayoría sin metabolizar (52%). En los ensayos clínicos se demostró que la administración conjunta de probenecid y daptomicina no altera la farmacocinética de daptomicina en los seres humanos, lo que sugiere que la secreción tubular activa de daptomicina es mínima o inexistente(4). Según resultados de estudios PK en voluntarios sanos, se estima que el aclaramiento renal de daptomicina libre varía entre 60 y 80 mL/min, valor inferior a la tasa de filtración glomerular y, por lo tanto, sugiere que tras el proceso de filtración glomerular existe reabsorción tubular pasiva (83). Aunque como se ha comentado, el probenecid no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la daptomicina, sugiriendo que los transportadores de aniones orgánicos (OAT) no participan en la eliminación renal de daptomicina (4).

Tras la administración de daptomicina por vía intravenosa, el aclaramiento plasmático del fármaco está comprendido entre 7 y 9 mL/h/kg y su aclaramiento renal entre 4 y 7 mL/h/kg. En un estudio de balance de masas utilizando el fármaco marcado de forma radiactiva, se recuperó en la orina, en base a la radiactividad total, el 78 % de la dosis administrada, de esta un 52% de la dosis de daptomicina se recuperó inalterada en orina (biológicamente activa); mientras que el resto se asumen como fragmentos peptídicos producidos durante la

excreción renal o en el interior de la vejiga urinaria. Alrededor del 5 % del marcaje radiactivo administrado fue excretado en las heces(4).

La semivida biológica de la daptomicina está comprendida entre 8 y 9h (4,6). Este valor aumenta cuando existe un daño renal ya que se produce una reducción significativa del aclaramiento.

En pacientes con insuficiencia renal, cualquiera que sea el grado de insuficiencia renal del paciente, se requiere incrementar la frecuencia de monitorización de la respuesta al tratamiento, de la función renal y de los niveles de CPK (51).

Cuando existe disminución de la función renal, el aclaramiento renal disminuye, mientras que el AUC y la semivida biológica aumentan. En un estudio, en el que se administró daptomicina a pacientes críticos con función renal normal ( $\text{ClCr} = 120 \text{ mL/min}$ ) y a pacientes críticos con insuficiencia renal grave ( $\text{ClCr} = 20 \text{ mL/min}$ ) se observó que la eliminación urinaria de daptomicina disminuyó del 61 al 21 %, mientras que el AUC aumentó aproximadamente al doble (66). Otros autores, observaron que la semivida biológica fue aproximadamente 19 h en pacientes con  $\text{ClCr} \leq 40 \text{ mL/min}$  frente a 8 h en pacientes con  $\text{ClCr} \geq 80 \text{ mL/min}$  (7). Por esto, en los pacientes en los que el  $\text{ClCr}$  sea menor a  $30 \text{ mL/min}$  se requiere ajuste de dosis, recomendándose la misma dosis por peso a la utilizada en pacientes con  $\text{ClCr}$  superior a  $30 \text{ mL/min}$ , pero aumentando el intervalo de dosificación a 48(4).

## 2.3.8. Características farmacodinámicas

### 2.3.8.1. Eficacia

Según los valores utilizados por el EUCAST los valores objetivo del índice AUC/CMI de daptomicina que deben alcanzarse para conseguir efecto bacteriostático o bactericida son superiores a 438 o superiores a 1061, respectivamente(84). No obstante, el valor de este índice más utilizado para valorar la eficacia de la daptomicina es igual o superior a 666 (6,85). Aunque la actividad antimicrobiana depende de la concentración de antibiótico libre, los puntos de corte de los valores bacteriostático y bactericida del cociente AUC/CMI se estiman a partir de la concentración total de antibiótico(31). Es importante remarcar que sólo la fracción no unida a proteínas de un antibiótico es microbiológicamente activa y puede penetrar en el espacio extravascular, por lo tanto, los índices PK/PD teóricamente se deberían

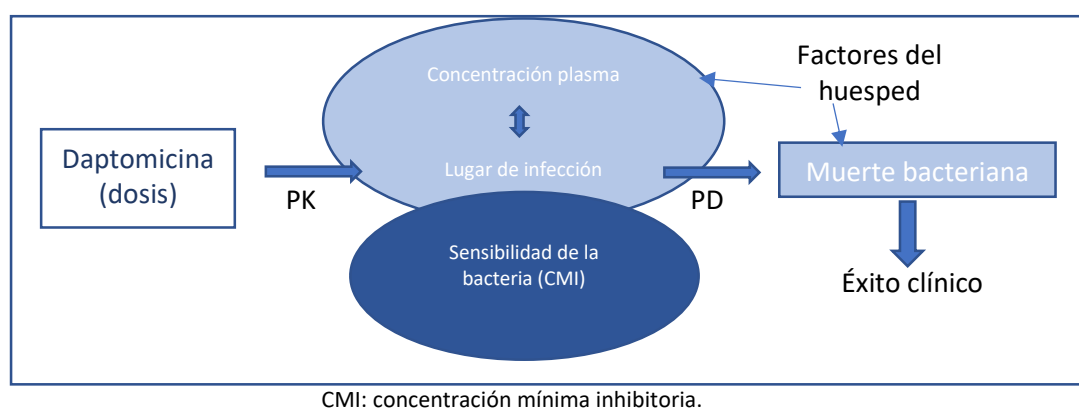


basar en las concentraciones libres (86), pero, en general, las técnicas analíticas disponibles permiten conocer la concentración de fármaco total.

A pesar de la utilidad del análisis PK/PD para optimizar los regímenes de dosificación de los antimicrobianos, esta metodología no se ha implementado de forma rutinaria en la práctica clínica.

Por tanto, los índices PK/PD describen las relaciones exposición-respuesta por lo que es necesaria la selección del régimen de dosificación más adecuado para conseguir el objetivo PK/PD que garantice la máxima probabilidad de erradicación bacteriana y una alta probabilidad de resolución de la infección (Figura 2.2) (29).

**Figura 2.2.** Consideraciones PK/PD en antibioterapia.



#### 2.3.8.2. Seguridad

La reacción adversa más típica de la daptomicina es el aumento de la CPK (6,7% de los pacientes) (87). En la ficha técnica de daptomicina se recomienda que en los pacientes con toxicidad musculoesquelética asintomática deben controlarse si los niveles de CPK aumentan a 1.000–2.000 UI/L durante el tratamiento y el tratamiento debe suspenderse en aquellos con toxicidad musculoesquelética sintomática(2). Por lo que los niveles de CPK se deben medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento(2)., o más de una vez por semana en pacientes con insuficiencia renal ( $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ )(88).

Hasta la fecha, la seguridad del tratamiento con daptomicina se ha investigado ampliamente en varios tipos de infecciones y patógenos. Aunque algunos de los estudios describen el mayor riesgo de elevación de CPK en el tratamiento con daptomicina cuando se utilizan dosis

altas (>8mg/kg) (37,89), otros muestran que el tratamiento con daptomicina es seguro, con una incidencia baja o no significativa de elevación de los niveles de CPK u otros efectos adversos, incluso cuando se utilizan dosis altas de fármaco(10,41,77,89–96).

A esta reacción adversa, reversible y dependiente de la dosis(97), se han asociado factores de riesgo como la asociación de estatinas o antihistamínicos de manera concomitante, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, etnia afroamericana e historia de rabdomiólisis(52,98–101).

Además, aunque se ha visto que los niveles de CPK se normalizan 1 día después de suspender tratamiento con daptomicina(9), se ha indicado que la interrupción del tratamiento puede afectar la persistencia de la infección, provocando el fracaso del tratamiento. Por lo tanto, es importante evaluar de manera integral los factores que influyen en la elevación de CPK a >1.000 UI/L para predecir la probabilidad de riesgo en la elevación de CPK asociada a daptomicina.

En los estudios donde se determinaron las concentraciones séricas de daptomicina, se demostró que una concentración mínima total (libre y unida a proteínas plasmáticas) (C<sub>min</sub>) de daptomicina superior a 24,3 mg/L se asocia con una mayor probabilidad de elevación de los niveles de CPK(102), mientras que otros estudios establecen el punto de corte de la C<sub>min</sub> en valores superiores a 19,5 -20 mg/l (99,100). Sin embargo, para algunos autores, podría superarse el valor límite de normalidad de CPK sin aumentar el riesgo de toxicidad(92). Esto se debe a que, a pesar de ser un marcador sensible de potenciales efectos adversos musculoesqueléticos, incrementos menores a 5-10 veces del valor límite de las CPK no suelen ir acompañados de síntomas de miopatía (dolor y debilidad)(9).

Por otro lado, en tratamientos de larga duración con daptomicina, sobre todo en ancianos con insuficiencia renal, se puede desencadenar toxicidad pulmonar, como neumonía eosinofílica(106–109). Los síntomas de toxicidad pulmonar aparecen a partir de la tercera semana e incluyen dificultad para respirar, eosinofilia e infiltrados en el tercio exterior de los campos pulmonares en las imágenes de tórax(106). Aunque la daptomicina se inactiva por el surfactante pulmonar, esta interacción está implicada en la patogenia de la lesión pulmonar, el posterior secuestro de daptomicina en el espacio alveolar conduce al daño epitelial, lesión oxidante e inflamación. Esta complicación se revierte con la interrupción del tratamiento con daptomicina y la administración de corticosteroides (41).

## 2.4. Farmacometría aplicada a la antibioterapia.

La aparición de microorganismos multirresistentes obliga a un uso racional de los antimicrobianos en la práctica clínica, y para la optimización de los regímenes terapéuticos se deben tener en cuenta las propiedades PK/PD de los antibióticos(29).

La farmacometría se define como la ciencia que cuantifica el fármaco, la enfermedad y la información procedente de los ensayos clínicos o de la práctica clínica, a fin de contribuir al desarrollo eficiente de nuevos fármacos, ayudar en la toma de decisiones regulatorias (110,111)y en el uso racional del medicamento(110,112,113).

La farmacocinética (PK) estudia la evolución de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones séricas resultantes(29). Los parámetros PK de los antibióticos pueden obtenerse de la bibliografía o de las guías clínicas de terapéutica antimicrobiana. Una de las guías más utilizadas en nuestro país es la publicada por Mensa y col. (114), que se edita anualmente y en la que se recogen los principales parámetros PK de cada antimicrobiano.

La PK poblacional tiene su principal aplicación en el estudio del comportamiento de los fármacos mediante la estimación de valores medios de los parámetros farmacocinéticos en un grupo de individuos, así como el estudio de la variabilidad inter-individual y residual, en función de una serie de parámetros de efecto fijo y otros de efecto aleatorio, que permitan alcanzar la individualización posológica con un mayor conocimiento de los factores que explican la variabilidad en la respuesta cinética y dinámica.

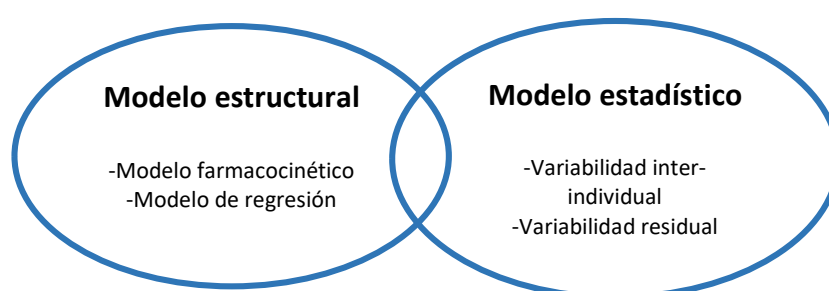
Un modelo poblacional describe el comportamiento farmacocinético de un fármaco dado en la población diana, y permite establecer(115):

- Valores típicos de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.
- La variabilidad inter-individual asociada a dichos parámetros.
- Variabilidad residual asociada a los datos experimentales como los errores asociados al ensayo, errores en los tiempos del muestreo o error en la selección del modelo, entre otros, que no permiten ser identificados de forma aislada.

- Identificación de covariables que puedan afectar al comportamiento farmacocinético o farmacodinámico del fármaco: contribución de determinadas características del paciente (demográficas, fisiopatológicas, o terapéuticas) que pueden dar lugar a variabilidad en la respuesta (concentración de fármaco).

El modelo farmacocinético poblacional está constituido por un modelo estructural y un modelo de varianza o estadístico (Figura 2.3):

**Figura 2.3.** Componentes de un modelo farmacocinético.



Los parámetros farmacodinámicos (PD) cuantifican la actividad de un agente antimicrobiano, que está condicionada por las concentraciones que se alcanzan en el lugar de acción, dependientes del comportamiento PK, y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como CMI.

Desde el punto de vista de la actividad PD, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de EPA. Así, la actividad antibacteriana puede ser dependiente de la concentración si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo, o dependiente del tiempo si la actividad antimicrobiana depende de la duración de la exposición del microorganismo al antibiótico.

El término «efecto post-antibiótico» se refiere al tiempo que se requiere para que el patógeno recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano. Teniendo esto en cuenta, los antibióticos se pueden clasificar en 3 grupos en función del parámetro PK/PD que cuantifique su eficacia(29):

- antibióticos con actividad dependiente de la concentración y prolongado EPA:  $C_{max}/CMI$  y/o el  $AUC/CMI$

- antibióticos con actividad dependiente del tiempo y EPA mínimo o moderado: tiempo durante el cual las concentraciones séricas de fármaco libre permanecen por encima de la CMI (tiempo (T) > CMI)
- antibióticos con actividad concentración-tiempo independiente y prolongado EPA: AUC/CMI.

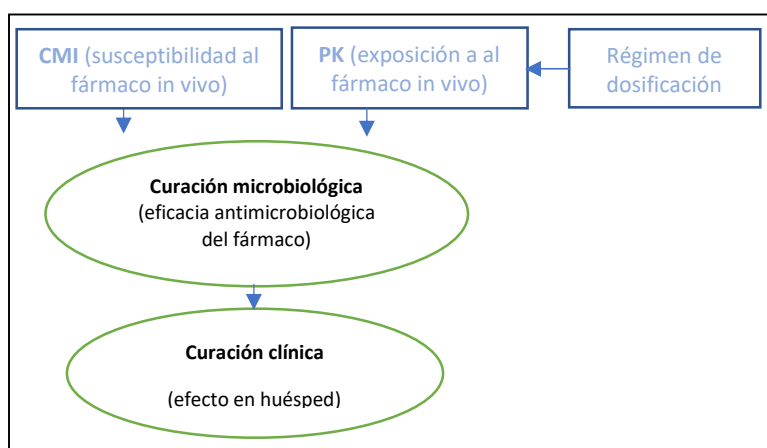
El desarrollo de los modelos PK/PD se basa en principios de farmacología, fisiología y fisiopatología, a fin de realizar un análisis cuantitativo de la interacción entre fármaco y paciente. El modelado y la simulación, de base matemática, son las ciencias auxiliares empleadas en el análisis farmacométrico, siendo ambas aproximaciones estadísticas, que tratan de simplificar y describir sistemas complejos en investigación.

#### 2.4.1. Farmacocinética/farmacodinamia poblacional

Los modelos PK/PD describen la relación entre la concentración sérica (u otro parámetro farmacocinético relacionado con la exposición del organismo al fármaco, por ejemplo AUC) y la respuesta del organismo, entendida como eficacia o toxicidad. Por tanto, caracterizan la cinética y la dinámica del medicamento, e incorporan el análisis de covariables, así como las características del paciente, el resultado de laboratorio y el estado de enfermedad con el objetivo final de seleccionar para cada paciente el tratamiento que le proporcione mayor beneficio clínico. En una reciente revisión la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y enfermedades infecciosas se recomienda, junto con la monitorización de fármacos, el uso de estos modelos para mejorar la precisión de las dosis de los antibióticos(19).

La modelización de las características PK/PD de los antibióticos puede ayudar a optimizar los regímenes de dosificación. La PK/PD de los antibióticos describe la relación entre la eficacia, la susceptibilidad *in vitro* de un microorganismo al fármaco (expresada como CMI) y la exposición *in vivo* al fármaco, que depende de la PK y la dosis según se muestra en la siguiente figura (Figura 2.4):

**Figura 2.4.** Relación PK/PD en antibióticos.



CMI: concentración mínima inhibitoria. PK: farmacocinética

De esta relación se deduce que, si se conoce la CMI, el resultado microbiológico y clínico del tratamiento viene determinado por el perfil PK individual y la pauta de administración (dosis e intervalo posológico). Para predecir esa exposición, se están utilizando modelos PK poblacionales. La calidad del modelo utilizado determinará el valor de la exposición estimada(86).

Durante el desarrollo de nuevos fármacos, se recomienda utilizar modelos PK poblacionales de antibióticos para optimizar los regímenes de dosificación. Los modelos PK poblacionales también se utilizan para mejorar los regímenes de dosificación de los antibióticos tradicionalmente utilizados que continúan utilizándose en la actualidad y para individualizar el tratamiento en el entorno clínico. Muchos de los antibióticos utilizados actualmente se desarrollaron y aprobaron hace décadas, cuando los principios de PK/PD eran en gran medida desconocidos y no existían técnicas de modelización de la PK poblacional(86). Hoy en día, se publica un número elevado de modelos PK poblacionales con nuevas recomendaciones de dosificación para poblaciones específicas como se describirá más adelante.

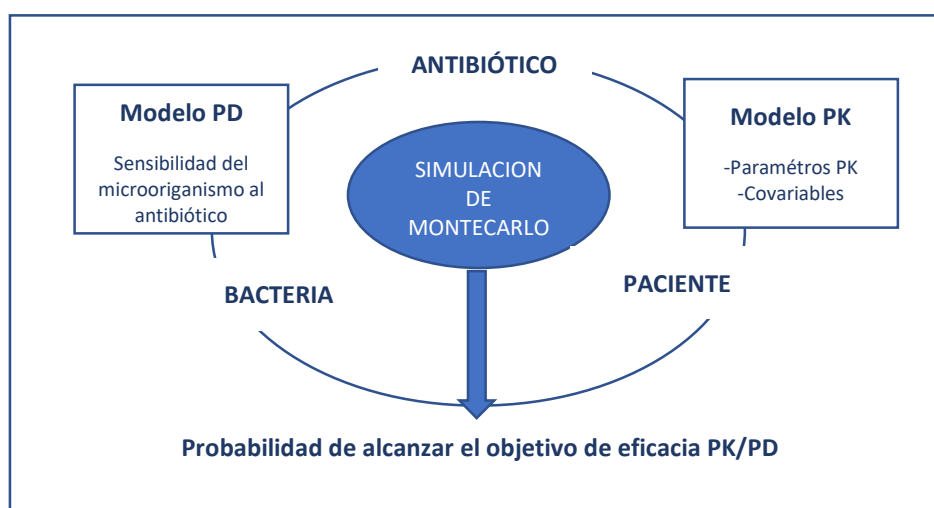
#### ➤ **Simulación de Monte Carlo.**

Dado el limitado número de pacientes incluidos habitualmente en los estudios realizados para conocer el comportamiento PK de los fármacos, la simulación de Monte Carlo es una estrategia de gran ayuda (Figura 2.5). La simulación de Monte Carlo es una técnica matemática computarizada que permite «expandir» el tamaño de una muestra permitiendo

todos los posibles resultados tras un cambio de posología evaluando el impacto del riesgo, lo cual permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre.

Aplicada al análisis PK/PD, la simulación de Monte Carlo considera la variabilidad de los parámetros tanto PK como PD. Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al microorganismo implicado. De esta manera es posible determinar la probabilidad de alcanzar los índices PK/PD requeridos para una CMI determinada. A ello se añade la variabilidad en las concentraciones de antibiótico alcanzadas en el lugar de la infección, y la variabilidad PK individual. La simulación de Monte Carlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD(29).

**Figura 2.5.** Esquema de Simulación de Monte Carlo (adaptado de Canut y col. (29))



PK: farmacocinética; PD: farmacodinamia.

La simulación de Monte Carlo se puede utilizar en antibioterapia con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación o demostrar la validez de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, insuficiencia renal, etc.)(29).

En el contexto de la dosificación de antibióticos, los principales elementos para llevar a cabo una simulación de Monte Carlo son:

- a) un modelo PK estable y bien definido con los correspondientes parámetros PK (distribución y varianza);

- b) un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros PK en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas, y
- c) un modelo PD con una relación definida entre los parámetros PK y PD(29).

➤ **Probabilidad de alcanzar objetivo farmacodinámico**

La simulación de Monte Carlo permite calcular la probabilidad de que con un determinado tratamiento antimicrobiano se alcance el valor relacionado con la eficacia (AUC/CMI o  $T > CMI$ ). Este valor de probabilidad se conoce como probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico o *probability of target attainment* (PTA); donde valores de  $PTA > 90\%$  se consideran indicativos de eficacia(29). Por tanto, el objetivo PK/PD es el valor mínimo del índice PK/PD que garantiza una alta probabilidad de éxito del tratamiento.

Los objetivos de PK/PD pueden estimarse en función del valor del índice necesario para detener el crecimiento bacteriano (bacteriostático) o para provocar una reducción del número de bacterias (bactericida)(116). Estos objetivos se definen de forma preclínica mediante modelos animales o *in vitro*, ya que la exposición depende de la bacteria y no del huésped.

El análisis PTA permite determinar los puntos de corte de la susceptibilidad, así como la optimización y justificación de los regímenes de dosificación y puede utilizarse para orientar las recomendaciones de dosificación específicas en sub-poblaciones de pacientes. También permite evaluar la eficacia de los antibióticos con diferentes regímenes de dosificación cuando se utilizan empíricamente, y por lo tanto, apoya la selección del medicamento óptimo en un escenario determinado(116).

A pesar de que en los ensayos clínicos de fase III, que suelen demostrar la no inferioridad de un tratamiento frente a un comparador único en pacientes con unas características específicas, se utilice la distribución de los valores de CMI más prevalentes como requisito normativo; la PTA desempeña un papel fundamental en la selección de la dosis y la aprobación de los antibióticos por las agencias reguladoras (116).

En los casos de tratamiento empírico, cuando no se conoce la sensibilidad del microorganismo responsable de la infección, la simulación de Monte Carlo también permite calcular la fracción de respuesta acumulada o *cumulative fraction of response* (CFR) a partir de la distribución de



valores de CMI. Este parámetro se calcula multiplicando la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD para un determinado valor de CMI por el porcentaje de cepas que tienen ese valor de CMI y sumando todos los valores obtenidos; valores de CFR > 90% se consideran indicativos de eficacia(29).

La interpretación de la PTA no está estandarizada, los niveles de aceptación de la PTA utilizados varían entre el 90-100%. Sin embargo, es importante tener en cuenta que una PTA del 90% significa que el 10% de los pacientes no alcanza el objetivo para un CMI específico, lo que implica que la probabilidad de éxito del tratamiento disminuye. Para los nuevos antimicrobianos, la Agencia Europea del medicamento (EMA) recomienda un PTA de 90% para la selección de la dosis(86).

#### ➤ **Puntos de corte PK/PD**

La información sobre el objetivo PK/PD, las características PK, la exposición, la variabilidad y los regímenes de dosificación son necesarios para establecer los puntos de corte clínicos, los cuales son CMI que definen a los microorganismos como susceptibles, o resistentes a antibióticos específicos y determinan la elección del antibacteriano durante la terapia empírica y dirigida.

Por ello, el punto de corte PK/PD es el valor de CMI que permite alcanzar un valor de PTA > 90% con un determinado régimen de dosificación. De este modo, se pueden considerar tratamientos con elevada probabilidad de éxito aquellos que permitan obtener, para un valor dado de CMI, una PTA superior al 90%(29).

Los valores de CMI que se toman como referencia son los establecidos por el EUCAST y CLSI, aunque no tienen en cuenta todas las posibles pautas de dosificación, presentan un único punto de corte para clasificar a los microorganismos en sensibles y resistentes.

Es importante, por tanto, conocer la CMI del microorganismo causante de la infección o al menos la distribución local de CMI para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento empírico o seleccionar la dosis y pauta posológica adecuada para alcanzar los mejores resultados terapéuticos.

#### 2.4.2. Modelos farmacocinéticos poblacionales de daptomicina.

El modelo farmacocinético de daptomicina propuesto por Dvorchick y col.(7) fue desarrollado como herramienta para explorar los regímenes de dosificación de daptomicina mediante simulación de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes de daptomicina (282 pacientes de 15 ensayos clínicos). Se trata de un modelo bicompartimental lineal parametrizado en términos de aclaramiento total (Cl), volumen de distribución central ( $V_1$ ), volumen de distribución periférico ( $V_2$ ), aclaramiento intercompartimental (Q) y la duración de la infusión de orden cero. La variabilidad inter-individual de los parámetros se describió mediante un modelo de error exponencial. El error residual se describió mediante un modelo aditivo. Para la cuantificación analítica de la daptomicina en las muestras se utilizó la técnica de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem, debido a que la sensibilidad del ensayo es mucho mayor en comparación con los ensayos de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

En el modelo PK poblacional final, el aclaramiento plasmático de la daptomicina se vio afectado por la función renal, la temperatura corporal y el género. De estos factores, la función renal contribuyó de forma más significativa a reducir la variabilidad inter-individual del aclaramiento. El aclaramiento plasmático de daptomicina mostró una relación lineal con el aclaramiento de creatinina. El volumen de distribución del compartimento periférico ( $V_2$ ) y el aclaramiento intercompartimental (Q) estaban linealmente relacionados con el peso corporal. El  $V_2$  se multiplicó aproximadamente por dos en presencia de una infección aguda. No se identificó ningún factor que afectara significativamente a  $V_1$ .

Este modelo ha sido utilizado por diferentes autores como modelo base, actualizado con datos PK adicionales, y ha permitido realizar simulaciones para explorar los regímenes de dosificación de daptomicina en otros subgrupos de población como pacientes con insuficiencia renal grave, diferentes tipos de infecciones o pacientes(9,11,96).

#### 2.5. Individualización posológica de daptomicina

La farmacometría constituye la base para la dosificación de precisión informada por modelo (MIPD), ya que a partir de la información que proporcionan la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármaco, las características del paciente y los modelos

farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales es posible seleccionar la dosis individualizada para cada paciente.

### 2.5.1. Monitorización farmacocinética de concentraciones séricas

La monitorización farmacocinética de daptomicina puede justificarse por:

#### 1. Relación entre índice PK/PD y eficacia:

La farmacocinética de daptomicina muestra un comportamiento lineal en relación a su eliminación en un rango de dosis de 6 a 12 mg/kg(48). No se producen mecanismos de saturación en la distribución y eliminación del fármaco y las  $C_{max}$  y AUC son proporcionales a la dosis administrada. Las curvas de letalidad obtenidas en modelos *in vivo* establecen que el parámetro PK/PD que mejor se correlaciona con la actividad bactericida para *S. aureus* es el cociente entre el AUC y la concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI), siendo 666 el valor del punto de inflexión(85).

#### 2. Elevada variabilidad intra e inter-individual en su comportamiento cinético:

La consecución de concentraciones subóptimas de daptomicina puede agudizarse en situaciones donde se produce un incremento del agua extracelular y del volumen de distribución, como en casos de sepsis grave, que disminuyen el AUC. También, en pacientes con hipoalbuminemia se produce un descenso del AUC al existir mayor  $V_d$  y aclaramiento de creatinina consecuencia del desplazamiento de la elevada pero débil unión de daptomicina a proteínas plasmáticas hacia una mayor fracción de fármaco libre. Por el contrario, en situaciones de insuficiencia renal u obesidad se puede tener una mayor exposición del organismo al fármaco con la consecuente toxicidad(6,78).

#### 3. Relación entre concentraciones séricas y parámetros de seguridad y eficacia:

Se han publicado algunos parámetros relacionados con la eficacia y toxicidad de daptomicina. Así, se ha observado una relación significativa entre el incremento de CPK y la  $C_{min}$  de daptomicina de forma que la probabilidad de elevación de CPK con una  $C_{min} \geq 24,3$  mg/L está incrementada(102).

En cuanto a la eficacia, alcanzar un valor objetivo superior 666 en el índice AUC/CMI puede relacionarse con la eficacia clínica(6,85), teniendo en cuenta la posible hipoalbuminemia al

interpretar este valor objetivo. También se ha propuesto alcanzar una  $C_{\min} > 3,2$  mg/L como objetivo de eficacia (93).

#### **4. Disponibilidad de un método analítico de medida:**

Existen métodos analíticos validados para la detección de daptomicina en suero por medio de HPLC(94). Aunque cabe señalar que, debido a la dificultad de medir la concentración de fármaco no unido a las proteínas plasmáticas, en la mayoría de los estudios se determinan las concentraciones de fármaco total (libre y unido a las proteínas plasmáticas), lo que dificulta la interpretación.

Lo ideal sería la monitorización de la daptomicina en base a la concentración de fármaco libre, pero es necesario el desarrollo de técnicas analíticas mucho más sensibles que las disponibles en el entorno clínico-asistencial.

Con todo esto, aunque la monitorización de la toxicidad muscular es bastante sencilla, al ser suficiente con el valor de  $C_{\min}$ , la valoración de la eficacia y la estimación del AUC son más complejas, con enfoques bayesianos o ecuaciones simplificadas que requieren mediciones de más de una concentración sérica (117). En la bibliografía, como alternativa a la utilización de AUC, algunos autores ya han propuesto valores de concentraciones séricas de referencia que podrían relacionarse con la eficacia:  $C_{\min}$  superior a 3,2 mg/L (93) o  $C_{\max}$  (al final de la infusión) debe superar los 100 mg/L(18,100).

La monitorización farmacocinética está ampliamente establecida en un elevado número de antibióticos en la práctica clínica con el objetivo de asegurar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos, por lo que cabría esperar que la monitorización de las concentraciones sérica de daptomicina fuera una herramienta para la optimización del tratamiento en ciertas condiciones clínicas, como refieren ya numerosos estudios (1,5,13,19,108,125).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



### 3.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional analítico postautorización, de seguimiento prospectivo longitudinal, de base individual y muestreo consecutivo en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en el Hospital General Universitario de Castellón y Hospital Arnau de Vilanova de Valencia durante el periodo comprendido entre octubre del año 2018 y junio del año 2021.

### 3.2. Criterios de selección de pacientes.

Los criterios de selección de pacientes se describen a continuación.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años ingresados en las unidades de Traumatología, Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos.
- Tratamiento con daptomicina para cualquier indicación aprobada en ficha técnica con una duración superior a 48 horas.
- Aceptación voluntaria para participar en el estudio y firma del consentimiento informado, según protocolo del estudio autorizado por el Comité Ético de Investigación en medicamentos (CEIm).

#### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes mayores de 18 años ingresados en las unidades de Traumatología, Medicina Interna y UCI que no recibieron tratamiento con daptomicina.
- Pacientes mayores de 18 años que recibieron tratamiento con daptomicina y estaban sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se incorporaron en el estudio de manera consecutiva, conforme se prescribió el tratamiento con daptomicina en práctica clínica.

### 3.3. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores sobre principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (2013). Además, el estudio se realizó según el protocolo de buena práctica clínica (BPC) siguiendo las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes.

Todos los pacientes participantes fueron informados debidamente y cumplieron y firmaron el consentimiento informado. Los investigadores asignaron un código de identificación a cada uno de los pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales).

El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (código: FAR-DAP-2017-01) como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo (Anexo 1) y fue aprobado por el CEIm del Hospital Universitario Hospital General de Castellón del 28 mayo del año 2018 (Acta 5/2018) (Anexo 2). El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Autonómico (CAEPO) (Anexo 3).

Las versiones aprobadas por este CEIm fueron:

- Hoja de información al paciente Versión 2 (27/4/2018) (Anexo 4).
- Consentimiento informado del paciente Versión 1 (23/4/2018) (Anexo 5).
- Cuaderno de recogida de datos Versión 2 (27/4/2018) (Anexo 6).
- Hoja de extracción Versión 1 (23/4/2018) (Anexo 7).

#### ✓ **Consentimiento e información al paciente**

El investigador presentó al CEIm, para su revisión y aprobación antes de iniciar el estudio, un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con la BPC según las directrices de la ICH y los requisitos legales locales.

Dado que obtener el consentimiento informado del participante fue un criterio de inclusión, siempre antes de incluir al paciente en el estudio se realizó una entrevista con él durante la



cual se informó del objetivo del estudio y se firmó y fechó el consentimiento informado aprobado por el CEIm. El investigador proporcionó al paciente, o al representante, una copia del formulario de consentimiento informado firmado y conservó una copia en el archivo del estudio. Además, se entregó al paciente una Hoja de Información que contenía toda la información relativa al estudio.

En aquellas situaciones en las que el participante no estuvo en condiciones de firmar el consentimiento informado, se proporcionó la hoja de información al paciente a su representante legal, quien firmó el consentimiento informado correspondiente.

### 3.4. Procedimientos del estudio.

La prescripción del tratamiento con daptomicina se realizó según práctica clínica para tratar cualquier infección en la que estuviera indicada. La elección de la dosis y duración del tratamiento también fue a criterio del médico prescriptor.

Durante el proceso de la validación farmacéutica de la prescripción médica se identificaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, proponiéndoles su participación en el estudio y proporcionándoles la hoja de información al paciente (Anexo 4). En aquellos pacientes que otorgaron su consentimiento informado (Anexo 5) se entregó la Hoja de extracción (Anexo 7) a la enfermera/enfermero responsable, para la obtención de las muestras de sangre para la determinación posterior de las concentraciones séricas de daptomicina. Se tuvo en cuenta el criterio clínico de enfermería en cuanto al acceso venoso de los pacientes, de forma que se desestimó la inclusión de algunos pacientes por imposibilidad de extracción de las muestras requeridas.

La mezcla intravenosa con la dosis de daptomicina prescrita se preparó y se dispensó desde el Servicio de Farmacia a la planta de hospitalización mediante carro de medicación de dosis unitarias, tras la validación farmacéutica de la prescripción. La mezcla se conservó en la planta de hospitalización a temperatura comprendida entre 2-5 °C hasta el momento de la administración.

### 3.5. Tratamiento

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con daptomicina durante al menos 48 horas. La dosis prescrita a los pacientes con función renal conservada ( $\text{ClCr} > 30 \text{ mL/min}$ ) fue de 4 a 12 mg/kg/día, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. El tratamiento antibiótico del proceso infeccioso podía ser en monoterapia o asociado a otro antibiótico. La duración del tratamiento (en días) con daptomicina fue a criterio médico en función de la evolución clínica del paciente.

De acuerdo con la ficha técnica del medicamento, la administración de daptomicina se realizó cada 24h (en el caso de pacientes con  $\text{ClCr} > 30 \text{ mL/min}$ ), en perfusión intravenosa de 30 minutos de duración.

### 3.6. Variables estudiadas.

Las variables obtenidas de los pacientes incluidos en el estudio se agruparon en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 6) y posteriormente fueron transferidas a una base de datos anonimizada diseñada para facilitar el tratamiento de datos posterior (aplicando la Ley de Protección de Datos).

Las variables recogidas en la historia clínica se extrajeron de la aplicación informática hospitalaria Orion Clinic© (versión 13.0.1).

- **Demográficas y antropométricas:** edad (años), género (hombre o mujer), peso corporal (kg), talla (m), índice de masa corporal calculado (IMC,  $\text{kg/m}^2$ ).
- **Relacionadas con el tratamiento de daptomicina:** dosis (mg/kg), dosis total (mg/24h) e intervalo posológico (horas) y duración de tratamiento (número de días).
- **Relacionadas con la enfermedad tratada:** servicio clínico, tipo de paciente (médico o quirúrgico) y diagnóstico clínico.
- **Farmacoterapéuticas:** tratamiento con estatinas (sí o no, principio activo y dosis diaria) y tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (sí o no).
- **Microbiológicas:** antibiograma: microorganismo aislado y concentración mínima inhibitoria (CMI). El dato de CMI seleccionado fue el obtenido por Etest©. Si no estaba

disponible la CMI se utilizó el valor de la distribución de CMI para el microorganismo aislado en el entorno del estudio.

- **Bioquímicas y clínicas:** creatinina sérica (Cr) (mg/dL), filtrado glomerular (mL/min/1,73m<sup>2</sup>), creatinfosfoquinasa (CPK, U/L), albúmina (g/dL), proteínas totales (g/dL), proteína C reactiva (PCR) inicial y final (mg/L), leucocitos iniciales y finales (u/mm<sup>3</sup>), neutrófilos iniciales y finales (%), procalcitonina inicial y final (ng/mL) y registro de temperatura corporal inicial y final (en °C).

Se recogieron los valores iniciales de estas variables el día de la monitorización de las concentraciones séricas de daptomicina o el día más próximo (24h o 48h después), en el caso de que no se realizara control analítico el mismo día. Los valores finales se recogieron en el último de día de tratamiento con daptomicina.

Se utilizaron tres fórmulas para el cálculo del filtrado glomerular (FG): aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft – Gault (ClCr CG, mL/min), (Ecuación 3.1) (121), filtrado glomerular calculado con *Modified Diet in Renal Disease* abreviada (122) (MDRD-4, mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (Ecuación 3.2), filtrado glomerular calculado con *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (123) (CKD-EPI, mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (Ecuaciones 3.4-3.6):

▪ Fórmula Cockcroft-Gault

$$ClCr = \frac{(140 - edad) \times kg \times (x 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times Creatinina \text{ sérica}} \quad \text{Ecuación 3.1}$$

▪ Fórmula MDRD-4

$$FG = 186 \times Cr - 1,154 \times edad - 0,203 \times \left( 0,742 \text{ si es mujer } \frac{y}{o} 1,210 \text{ si afroamericano} \right) \quad \text{Ecuación 3.2}$$

▪ Fórmula CKD-EPI

Mujeres

- Si creatinina ≤ 0,7:  $FG = 144 \times (Cr / 0,7) - 0,329 \times (0,993) \text{ edad}$  Ecuación 3.3

- Si creatinina > 0,7:  $FG = 144 \times (Cr / 0,7) - 1,20 \times (0,993) \text{ edad}$  Ecuación 3.4

Hombres

- Si creatinina  $\leq 0,9$ :  $FG = 144 \times (Cr / 0,7) - 0,411 \times (0,993) \text{ edad}$  Ecuación 3.5
- Si creatinina  $> 0,9$ :  $FG = 144 \times (Cr / 0,7) - 1,209 \times (0,993) \text{ edad}$  Ecuación 3.6

De acuerdo con el estadio de enfermedad renal crónica los pacientes se estratificaron en los siguientes grados: grado 1 cuando el valor del FG fue superior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, grado 2 cuando el valor del FG estaba comprendido entre 89 y 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y grado 3 cuando el FG tomó valores entre 59 y 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

- **Efectividad del tratamiento con daptomicina**

No existe un parámetro único y medible de la efectividad de un tratamiento antibiótico. Por lo que para medir de manera objetiva la efectividad del tratamiento con daptomicina se tomaron como medida indirecta algunas variables clínicas y analíticas (Tabla 3.1) recogidas durante el tratamiento que por tratarse de indicadores de resultado intermedio podrían indicar resolución de la infección:

**Tabla 3.1.** Valores de referencia de las variables clínicas utilizadas.

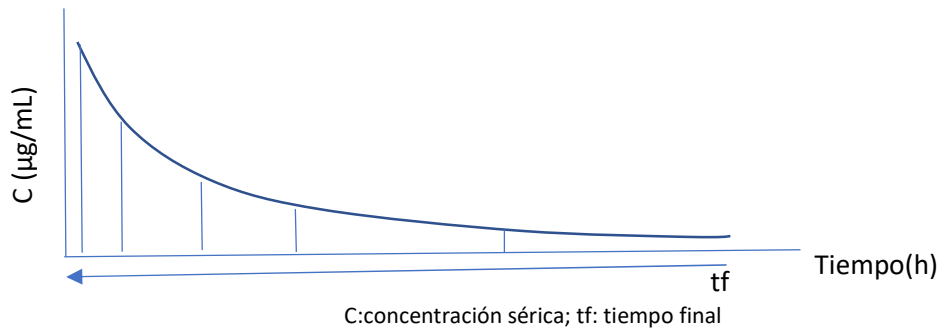
Variable clínica	Valores de referencia
Fiebre	>37°C
Leucocitos	4-10 x 10 <sup>3</sup> u/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	40-60%
PCR	<10 mg/L
Procalcitonina	<0,5 ng/mL

Se definió una variable combinada categórica de mejoría clínica (si/no) cuando el paciente obtuvo una normalización de más de dos parámetros anteriormente citados (valor previo al inicio de daptomicina y valor tras finalización del tratamiento). También se trató como variable de eficacia la reducción de la PCR en más de 75% como una variable categórica (si/no).

➤ **Análisis no compartimental. Cálculo del AUC**

El AUC en 24h de cada paciente se calculó mediante la aproximación no compartimental (ANC) utilizando el método de los trapecios aplicando las siguientes fórmulas (Ecuaciones 3.7-3-9) (Figura 3.1.):

**Figura 3.1.** Cálculo de AUC por el método de los trapecios.



$$AUC_0^{\infty} = AUC_0^{tf} + AUC_{tf}^{\infty} \quad \text{Ecuación 3.7}$$

$$AUC_0^{tf} = \sum_0^{tf} \frac{C_n + C_{n+1}}{2} (t_{n+1} - t_n) \quad \text{Ecuación 3.8}$$

$$AUC_{tf}^{\infty} = \frac{C_{tf}}{\beta} \quad \text{Ecuación 3.9}$$

- **Seguridad del tratamiento con daptomicina**

La seguridad del tratamiento con daptomicina se evaluó a partir de los valores analíticos de CPK obtenidos durante el periodo de seguimiento del paciente. La determinación analítica de esta variable se realizó al inicio del tratamiento y con una periodicidad de 7-10 días en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de larga duración. En aquellos pacientes que presentaron elevación de los niveles de CPK, tras la suspensión del tratamiento con el antibiótico se continuó el seguimiento del paciente realizando la determinación analítica de CPK con una frecuencia semanal hasta obtener la normalización de la variable.

### 3.7. Toma de muestras y técnicas analíticas.

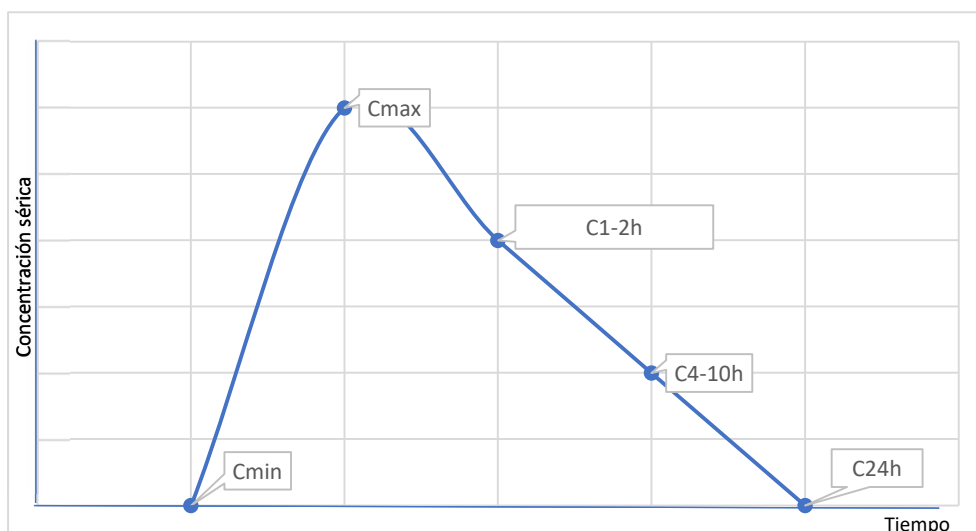
#### 3.7.1. Obtención de las muestras.

Las muestras de sangre fueron obtenidas a partir de la administración de la cuarta dosis de daptomicina por venopunción.

Siempre que fue posible se obtuvieron cinco muestras de sangre de 5 mL por paciente en tubo seco, cuyos tiempos de extracción fueron los siguientes (Figura 3.2):

- Concentración sérica extraída antes de la administración de una dosis. La concentración sérica obtenida en esta muestra corresponde a la concentración sérica mínima de daptomicina en estado de equilibrio ( $C_{min}$ ),
- Concentración sérica máxima extraída 30 minutos post perfusión. La concentración sérica obtenida en la muestra corresponde a la concentración sérica máxima de daptomicina en estado de equilibrio ( $C_{max}$ ),
- Concentración sérica extraída 1-2 horas post perfusión ( $C_{1-2h}$ ),
- Concentración sérica extraída 4-10 horas post perfusión ( $C_{4-10h}$ ) y
- Concentración sérica mínima extraída antes de la administración de la siguiente dosis ( $C_{24h}$ ).

**Figura 3.2.** Representación gráfica de los tiempos de extracción de sangre en pacientes incluidos en el estudio.



Para cada paciente se entregó a enfermería una hoja de extracción (Anexo 7) indicando la hora recomendada de la extracción de cada muestra. Si, por cualquier motivo, se tuvieron que modificar los tiempos de muestreo, enfermería anotó en la hoja de extracción la hora exacta de la obtención de la muestra.

### 3.7.2. Tratamiento de las muestras

#### **Pretratamiento de muestras.**

Las muestras de sangre se recogieron en tubo seco (sin gel separador – tapón rojo) de 5 mL y posteriormente fueron centrifugadas en una Ultracentrífuga (High Speed Centrifuge Model 2624, Nahita®) a 3500 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente, obteniéndose las muestras de suero.

En los casos en los que la cuantificación de daptomicina no se realizó de forma inmediata tras la obtención de la muestra de sangre, el suero se separó en alícuotas, utilizando tubos de vidrio correctamente identificados, y se conservó a -20°C hasta su posterior valoración cuantitativa. Según los datos publicados por Ogami y col. (124) la daptomicina en las muestras séricas es estable (la pérdida de concentración es inferior al 10%) cuando se conservan a temperatura de -20°C durante 6 meses.

Las muestras séricas se descongelaron a temperatura ambiente en el momento previo a la cuantificación analítica de daptomicina. Tras su descongelación, las muestras fueron homogenizadas con ayuda de un agitador vibrador para tubos vórtex (Abbott Diagnostic Products GmbH).

Las muestras de suero obtenidas en los pacientes tratados en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia se guardaron, tras su obtención, en congelador (-20°C) en el Servicio de Farmacia del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y se transportaron al Hospital General Universitario de Castellón el día programado para la determinación analítica del antibiótico, mediante mensajería habitual, en condiciones óptimas de temperatura.

### 3.7.3. Método analítico.

La determinación analítica de las concentraciones de daptomicina se realizó en el Área de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón mediante HPLC, con detección ultravioleta-visible (UV-visible), de acuerdo con la técnica analítica publicada previamente por Tobin y col. (94).

De forma simultánea a la cuantificación del antibiótico en las muestras se construyó una recta de calibración de daptomicina utilizando suero humano (aportado por el Banco de Sangre del Hospital General Universitario de Castellón) y un vial de daptomicina (Cubicin®) reconstituido con 7 mL de NaCl 0.9% y conservado en nevera, una vez reconstituido, durante 10 días. Las soluciones patrón preparadas con suero contenían las siguientes concentraciones de daptomicina: 0 mg/mL (solo suero como blanco), 12,5 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL y 100 mg/mL. Todas las muestras se inyectaron por orden creciente de concentración en el HPLC por duplicado.

#### *1. Preparación de las disoluciones patrón de Daptomicina*

El procedimiento de preparación de la recta de calibrado se detalla a continuación:

- 1- Preparación de la Solución Madre (SM): Se toma el vial de Cubicin® que contiene 350mg de daptomicina y se reconstituye con 7mL de suero fisiológico 0,9% (concentración obtenida: 50mg/mL). Se toma 1 mL de esta disolución y se diluye con suero fisiológico 0,9% utilizando un matraz aforado de 100ml de capacidad (concentración obtenida de la SM: 500µg/mL).
- 2- Se toma 1 mL de la SM y se añaden 4 mL de suero humano (cedido del banco de sangre) para obtener una disolución de daptomicina de 100µg/mL.
- 3- Se toman 0,5 mL de la SM y se añaden 4,5 mL de suero humano para obtener una disolución que contiene daptomicina a la concentración de 50µg/mL.
- 4- Se toman 0,25 mL de la SM y se añaden 4,75 mL de suero humano para obtener una disolución que contiene daptomicina a la concentración de 25µg/mL.
- 5- Se toman 0,25 mL de la SM y se añaden 9,75 mL de suero humano para obtener una disolución que contiene daptomicina a la concentración de 12,5µg/mL.



- 6- El suero humano utilizado para construir las muestras patrón de la curva de calibrado se utiliza como blanco ya que no contiene el antibiótico (0 µg/mL).

## *II. Tratamiento de las muestras*

El tratamiento de las muestras se realizó en las disoluciones patrón y en las muestras de suero de los pacientes.

Se realizó en tubos *epENDORF* de acuerdo con el procedimiento resumido a continuación:

1. Se toman 100µL de la muestra sérica del paciente, se depositan en un *epENDORF* y se añaden 100µL de acetonitrilo.
2. Los tubos *epENDORF* se agitan en un vórtex durante 30 segundos y a continuación se dejan reposar durante 5 minutos.
3. Centrifugar durante 5 minutos a 14.000rpm.
4. Transferir el sobrenadante de cada uno de los tubos a dos viales de vidrio sellados para su posterior inyección de la muestra en el cromatógrafo.
5. Colocar en el procesador de muestras los viales de vidrio de la siguiente manera: suero humano de donante utilizado para elaborar las muestras patrón (blanco), disolución patrón 12,5µg/mL (dos viales), disolución patrón 25µg/mL (dos viales), disolución patrón 50µg/mL (dos viales), disolución patrón 100µg/mL (dos viales) y muestra sérica del paciente (dos tubos).

## *III. Condiciones cromatográficas.*

El sistema cromatográfico empleado estaba compuesto por:

- una bomba de inyección (Intelligent pump L-6200 A, Hitachi®).
- un inyector automático de inyección directa (Autosampler LaChrom Elite Modelo L-2200, Hitachi®),
- un detector de ultravioleta visible (Modelo L- 4250, Hitachi®),

La fase estacionaria utilizada fue una columna analítica sílica ultrapura Brisa LC<sup>2</sup> (Modelo C18 Column 5 µm 15 x 0,46 cm, Teknokroma®).

La composición de la fase móvil fue una mezcla de acetonitrilo (pureza del 99,93%) y agua pH 5,5 en proporciones volumétricas 30/70. La fase móvil fue elaborada previamente a cada determinación de acuerdo al siguiente procedimiento:

La preparación de 1 litro de fase móvil (acetonitrilo/agua a pH 5,5 en proporciones volumétricas 30/70) se realizó siguiendo el siguiente esquema:

- 1- Se pesan 19,05g de dihidrogenofosfato potásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) y se disuelven con agua destilada hasta un volumen de 700mL.
- 2- Se mide el pH de la disolución y en caso necesario se ajusta el pH a 5,5 con hidróxido sódico 5mol/L (NaOH 5N).
- 3- Se añaden 300mL de acetonitrilo.
- 4- La mezcla obtenida se filtra con ayuda de una bomba de vacío utilizando filtro de 0,45  $\mu\text{m}$  (Durapore® 0,45m con membrana de fluoruro de polivinideno) y se mantiene en reposo durante 1 hora antes de su utilización.

Previo al inicio de cada sesión de trabajo, se acondicionó el sistema cromatográfico durante un mínimo de 90 minutos eluyendo fase móvil a un flujo de 1,5mL/min. Una vez estabilizado el sistema, se inyectaron las muestras patrón y las muestras problema correspondientes. Las condiciones cromatográficas seleccionadas para la cuantificación analítica del antibiótico fueron las siguientes (94):

- Volumen de la muestra inyectada: 20 $\mu\text{L}$ .
- Temperatura ambiente: 25°C.
- Flujo: 1,5 mL/min.
- Longitud de onda: 223 nm (UV).

En estas condiciones, el tiempo de retención de la daptomicina fue de 13 minutos. La elución de cada muestra se mantuvo durante 20 minutos para asegurar que en la columna no quedaban retenidas sustancias que pudieran interferir en el pico cromatográfico de la daptomicina. La presión aproximada a la que trabajó el sistema fue de 220 bares.

De cada uno de los cromatogramas se midió el área del pico cromatográfico de daptomicina. Los datos fueron adquiridos y procesados con el *software* de gestión de cromatografía EzChrom (Elite Client/Server versión 3.1.7). El resultado de la concentración de daptomicina en cada disolución patrón y en cada una de las muestras problema fue el resultado de la media de las dos alícuotas de cada muestra analizada.

#### 3.7.3.1. Validación del método analítico.

El método cromatográfico utilizado fue el publicado por Tobin y col.(94) y se validó en las condiciones experimentales de trabajo siguiendo las recomendaciones de la International Conference on Harmonisation (125) en términos de linealidad, precisión (intra e interdía), exactitud, límite de detección y cuantificación, especificidad, intervalo y solidez.

##### ✓ **Linealidad.**

La linealidad de un procedimiento analítico se define como su capacidad (dentro de un intervalo) para obtener resultados que sean directamente proporcionales (o por medio de ecuaciones matemáticas) a la concentración (cantidad) de analito en la muestra. En este estudio, la linealidad se evaluó mediante la elaboración de rectas de calibrado, las cuales relacionan la respuesta (área de pico cromatográfico del fármaco en el eje de ordenadas (y)) con la concentración de la disolución patrón del compuesto en el eje de abscisas (x), según muestra la Ecuación 3.10:

$$y = m \cdot x + b \quad \text{Ecuación 3.10}$$

Se inyectaron en el cromatógrafo las disoluciones patrón por duplicado y se construyó una recta de calibrado independiente a partir del valor medio de concentración de cada disolución patrón, tomando como criterio de referencia para confirmar la linealidad del método analítico un valor de coeficiente de correlación (r) mayor o igual a 0,98 (125).

##### ✓ **Precisión y exactitud.**

La precisión de un procedimiento analítico expresa la concordancia (o el grado de dispersión) entre una serie de medidas obtenidas a partir de múltiples determinaciones de la misma muestra homogénea, en unas condiciones determinadas. El objetivo de su estudio es conocer la variabilidad del método de ensayo, debida a errores aleatorios inherentes al mismo.

La precisión puede considerarse en dos niveles: intra e interdía. Con el fin de determinar la precisión intradía del método analítico empleado, se analizaron 3 rectas de calibrado construidas a partir de 10 disoluciones patrón en una misma jornada de trabajo. Con el fin de determinar la precisión interdía del método analítico empleado, se analizaron 4 rectas de calibrado (construidas con 5 disoluciones patrón cada una de ellas) realizadas en diferentes días

y en las condiciones de trabajo establecidas anteriormente. La precisión intra e interdía se expresa como coeficiente de variación (CV) de la concentración de compuesto, y se adopta como criterio de aceptación que sea menor o igual a un  $10 \pm 2,5\%$  (125).

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la cercanía entre el valor que se acepta como verdadero o de referencia y el valor encontrado. Con el fin de determinar la exactitud del método analítico empleado, se analizaron los resultados de 4 rectas de calibrado. La exactitud se expresa como la diferencia entre la concentración determinada y la teórica en tanto por cien (Ecuación 3.11), y se adopta como criterio de aceptación que sea menor o igual al 15 % (125).

$$E = \frac{X - C_t}{C_t} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3.11}$$

siendo X la concentración de compuesto determinada experimentalmente y  $C_t$  la concentración teórica de compuesto a cada nivel de concentración.

#### ✓ Límites de detección y cuantificación.

Se entiende por límite de detección (LD) la mínima concentración o cantidad de analito presente en la muestra que se puede detectar (Ecuación 3.12), aunque no necesariamente cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas; y por límite de cuantificación (LC) la mínima concentración o cantidad de analito en la muestra que se puede cuantificar (Ecuación 3.13), bajo dichas condiciones experimentales, con una adecuada precisión y exactitud.

$$LD = 3 * \sigma / a \quad \text{Ecuación 3.12}$$

$$LC = 10 * \sigma / a \quad \text{Ecuación 3.13}$$

siendo “ $\sigma$ ” la desviación estándar de los residuales y “a” la pendiente de la recta de calibrado.

#### ✓ Especificidad.

La especificidad es la capacidad de identificar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes en las muestras (impurezas, degradantes, matriz, etc). Esta definición engloba a los siguientes procedimientos: identificación, pruebas de pureza y de potencia. En este caso se empleó suero humano de donantes como “blanco”.

✓ **Intervalo.**

El intervalo de un procedimiento analítico es el ámbito de concentraciones para el que se ha demostrado que dicho procedimiento tiene un nivel adecuado de exactitud, precisión y linealidad. Las concentraciones seleccionadas en este estudio cubrieron el intervalo de concentraciones séricas esperadas después de la administración a los pacientes de una dosis estándar de daptomicina de 4-12mg/kg (126,127).

✓ **Solidez.**

La solidez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en sus parámetros. Proporciona indicación de su fiabilidad durante el uso normal. A fin de evitar dichas variaciones se establecieron una serie de parámetros de idoneidad del sistema cromatográfico, descritas anteriormente (apartado 3.8.3 Método analítico, III. Condiciones cromatográficas).

### 3.8. Modelado farmacocinético poblacional.

A continuación, se detallan las diferentes etapas en el desarrollo del modelo farmacocinético (PK) poblacional de daptomicina. Para ello, se realiza un análisis exploratorio, evaluación de modelos estructurales PK, identificación de covariables significativas, así como la evaluación y la validación del modelo final.

#### 3.8.1. Desarrollo del modelo.

##### *3.8.1.1. Elaboración de la base de datos.*

Para el análisis farmacocinético poblacional, se ha construido un fichero con la base de datos, a partir de la información disponible en la hoja de monitorización en la que venían datos referentes a la dosis de los fármacos administrados a los pacientes y a las determinaciones de las concentraciones séricas a sus respectivos tiempos. Los datos fueron introducidos manualmente en un fichero Excel y guardado el fichero en el formato de Excel y ASCII delimitado por espacios. Este fichero fue verificado por una segunda persona (control de calidad).

Para el estudio de las covariables al fichero de datos se le incorporaron las distintas covariables recogidas de la historia clínica de cada paciente (Tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Variables incluidas en la base de datos.

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>
<b>ID</b>	Identificación de los pacientes, número correlativo de acuerdo al orden en que fueron reclutados.
<b>TIME</b>	Tiempo de administración y de muestreo desde inicio del tratamiento (horas).
<b>TIME2</b>	Tiempo de administración y de muestreo dentro de un intervalo de dosificación (horas).
<b>AMT</b>	Dosis administrada (mg)
<b>CMT</b>	Compartimento de administración y observación (1: compartimento central)
<b>EVID</b>	Identificación del evento (0: observación).
<b>DV</b>	Concentración sérica.
<b>LNDV</b>	Concentración sérica expresada en escala logarítmica.
<b>RATE</b>	Velocidad de infusión (mg/h).
<b>ADDL</b>	Número de dosis adicionales administradas.
<b>II</b>	Intervalo posológico de las dosis adicionales administradas (horas).
<b>AGE</b>	Edad del paciente (años).
<b>SEX</b>	Género del paciente (1 hombre, 2 mujer)
<b>WT</b>	Peso total (kilogramos).
<b>HGT</b>	Altura (metros).
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal ( $\text{kg/m}^2$ )
<b>ALB</b>	Albúmina sérica (g/dL)
<b>PROT</b>	Proteínas totales (g/dL)
<b>CR</b>	Creatinina sérica (mg/dL)
<b>CLCR</b>	Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula Cockcroft-Gault (mL/min)
<b>MDRD</b>	Filtrado glomerular calculado con Fórmula MDRD-4 ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ )
<b>CKD</b>	Filtrado glomerular calculado con Fórmula CKD-EPI ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ )

### *3.8.1.2. Análisis exploratorio.*

Antes de iniciar el proceso de modelización farmacocinética de daptomicina, se efectuó un análisis exploratorio de los datos disponibles de concentraciones séricas vs tiempo. Este análisis consistió en representar gráficamente los valores de las concentraciones séricas de daptomicina obtenidas para todos los pacientes frente a los tiempos de toma de muestras (tiempo en horas desde el inicio del tratamiento), con el objetivo de incrementar el conocimiento experimental del comportamiento de daptomicina en los pacientes participantes del estudio y evaluar posibles marcos cuantitativos que describan sus características PK.

A continuación, se estudiaron las determinaciones de daptomicina que proporcionaron una concentración de fármaco por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica (debajo del límite de cuantificación, DLC). Se hizo el seguimiento tanto del número de determinaciones como del número de pacientes que presentaron dichos valores con la finalidad de incluir o no estos valores en el estudio. Así, en caso de que la proporción de valores DLC sea inferior al 10% del total de observaciones, estos valores se eliminan de la base de datos para la construcción del modelo estructural (Método M1)(128). Y si la proporción de observaciones DLC es superior al 10%, se evalúa su inclusión en la base de datos mediante el método M3(128).

Con el fin de conocer la tendencia central y la dispersión de los datos, las concentraciones séricas de daptomicina obtenidas para cada tiempo de toma de muestra se describieron a través de medias e intervalos de confianza (IC95%) en el caso de que siguieran una distribución normal, siendo previamente confirmado este supuesto a través del test de normalidad de Shapiro-Wilk, y a través de los valores de las medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en el caso de que siguieran distribuciones no normales, incorporando el CV en cualquier caso.

La exploración gráfica de las concentraciones séricas de daptomicina vs tiempo se realizó mediante gráficos realizados a partir de los valores de concentración sérica de daptomicina obtenida para todos los pacientes, tanto en escala normal como en escala logarítmica.

### 3.8.1.3. Modelo estructural.

Para el desarrollo del modelo farmacocinético estructural, se evaluaron modelos compartimentales lineales y no lineales tomando como referencia algunos de los modelos farmacocinéticos de daptomicina publicados previamente.

#### 1. Modelo farmacocinético estructural bicompartimental descrito por Dvorchik y col. (7)

El modelado se inició incluyendo en el análisis los parámetros farmacocinéticos publicados (Tabla 3.3) en el estudio publicado por Dvorchik y col. (7), que consistió en un modelo estructural bicompartimental con eliminación de primer orden. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo PK estructural propuesto, se evaluaron diferentes estrategias de análisis:

- *FIXED*: debido a la elevada confianza en el valor de los parámetros farmacocinéticos, se fija su valor inicial al valor reportado en la literatura y, con ello, no se permite ninguna variación de su valor durante la estimación de los mismos.
- *PRIOR*: debido a la escasa información experimental o a la elevada confianza en el valor final del parámetro farmacocinético, la utilización de la subrutina PRIOR en el programa *Nonlinear Mixed Effects Modelling* (NONMEM) permite estimar valores de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir el valor del parámetro y la desviación estándar introducida (DE).

**Tabla 3.3.** Valores de los parámetros farmacocinéticos de daptomicina obtenidos en el modelo farmacocinético propuesto por Dvorchik y col.

Parámetro	Valor	DE
Vd (L)	4,8	2,7
Cl (L/h)	0,7	0,4
V <sub>2</sub> (L)	3,13	0,6
Q (L/h)	3,46	2,25
DE: desviación estándar.		



## 2. Modelo farmacocinético compartimental con unión del fármaco a las proteínas plasmáticas.

Debido a la alta capacidad de unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas, se evaluaron varias relaciones de unión del fármaco a las proteínas para dar cuenta de las concentraciones no unidas y totales, que se describen a continuación con las Ecuaciones 3.14-3.16 (129,130) :

- Unión a las proteínas plasmáticas lineal (131,132)

$$C_{total} = C_{libre} + C_{unida} = C_{libre} + K_b \cdot C_{libre} \quad \text{Ecuación}$$

3.14

donde  $C_{total}$  (mg/L) es la concentración total de daptomicina,  $C_{libre}$  (mg/L) es la concentración no unida (libre) de daptomicina,  $C_{unida}$  (mg/L) es la concentración de daptomicina unida y  $K_b$  es la constante proporcionalidad de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas.

Este modelo asume que  $C_{unida}$  es directamente proporcional ( $K_b$ ) a  $C_{libre}$  con un mecanismo no saturable. Este modelo permite identificar los procesos de unión a proteínas plasmáticas cuando existe una valoración de las concentraciones totales o libres, asumiendo que la fracción unida es invariable en el ámbito de las concentraciones evaluadas.

- Unión a las proteínas plasmáticas no lineal: único sitio de unión (133,134):

$$C_{total} = C_{libre} + B_{max} \cdot C_{libre} / (K_D + C_{libre}) \quad \text{Ecuación}$$

3.15

Donde  $B_{max}$  (mg/L) representa la capacidad máxima de unión y  $K_D$  (mg/L) es la constante de disociación en equilibrio. Este modelo asume que la unión del fármaco a la proteína plasmática es saturable en el rango de concentraciones evaluadas, ya que permite identificar la capacidad máxima de unión y la concentración asociada a la mitad de la capacidad máxima de unión. En este modelo se asume que la unión entre la daptomicina y la proteína plasmática sigue una relación estequiométrica 1:1.

- Unión a las proteínas plasmáticas no lineal: múltiples sitios de unión (133,135,136) :

$$C_{total} = C_{libre} + \sum B_{max,i} \cdot C_{libre} / (K_{D,i} + C_{libre}) \quad \text{Ecuación 3.16}$$

Donde  $B_{max,i}$  y  $K_{D,i}$  representan los parámetros de unión-disociación de los  $i$  sitios de unión de las proteínas plasmáticas. Este modelo asume que la unión del fármaco a la proteína plasmática es saturable en el rango de concentraciones evaluadas, ya que permite identificar la capacidad máxima de unión y la concentración asociada a la mitad de la capacidad máxima

de unión. En este modelo se asume que la unión de la daptomicina a la proteína plasmática puede ser múltiple, manteniendo una relación estequiométrica entre proteínas plasmáticas y daptomicina 1:n.

### 3.8.2. Modelo estadístico.

El modelo estadístico o de varianza cuantifica la variabilidad farmacocinética interindividual (VII) (entre parámetros individuales) y la variabilidad residual (VR) (entre concentraciones observadas y predichas); es decir, describe la variabilidad de las observaciones inexplicable por los parámetros del modelo estructural y proporciona estimas sobre esta variabilidad. Estos parámetros constituyen los efectos aleatorios ya que no se pueden controlar(137,138).

#### 3.8.2.1. Modelo de variabilidad inter-individual.

El modelo de variabilidad inter-individual (VII) de los parámetros medios poblacionales hace referencia a la posible variabilidad de estos parámetros entre los individuos de una población. Para el desarrollo del modelo de VII, se evaluó el modelo exponencial asumiendo una distribución logarítmica del parámetro, el cual se expresa de acuerdo con la siguiente función (Ecuación 3.17):

$$P_i = P \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Ecuación 3.17}$$

La magnitud de VII puede expresarse en términos de CV porcentual, cuyo valor se obtiene mediante la siguiente ecuación (Ecuación 3.18):

$$CV (\%) = \sqrt{\omega^2} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3.18}$$

$\omega^2$  representa la varianza del parámetro farmacocinético poblacional seleccionado. Las varianzas  $\omega^2_{1,...,m}$  (siendo m el número de parámetros del modelo con variabilidad interindividual asociada) se obtienen a partir de la matriz de varianza-covarianza  $\Omega$  calculada, y corresponden a los elementos diagonales de dicha matriz. Por otra parte, se analizó la matriz de correlación entre los parámetros y se comprobó si existía correlación entre ellos, a través de sus coeficientes de correlación.

### 3.8.2.2. Modelo de variabilidad residual.

La variabilidad residual (VR), en la que se incluye el error asociado a la técnica analítica o el error asociado a la elección inadecuada del modelo estructural, junto con todas las fuentes de error que no pueden ser cuantificadas ni separadas en elementos independientes. Este parámetro incluye la variabilidad cinética intraindividual, el error analítico, el error de especificación del modelo y errores en el tiempo de muestreo (Ecuación 3.19).

$$C_i = f(t, P) + \varepsilon \quad \text{Ecuación 3.19}$$

Siendo  $C_i$  la concentración experimental observada en el individuo  $i$ , y  $f(t, P)$  la concentración predicha por el modelo.

Se presupone que los efectos aleatorios residuales son independientes y presentan una distribución simétrica alrededor del cero y varianza  $\sigma_1^2$ . La magnitud de la variabilidad residual puede expresarse en términos de coeficiente de variación porcentual (CV%), calculado según la siguiente expresión (Ecuación 3.20):

$$CV (\%) = \sqrt{\sigma^2} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3. 20}$$

$\sigma^2$  representa la varianza del parámetro farmacocinético poblacional seleccionado. Las varianzas  $\sigma_{1,...,z}^2$ , siendo  $z$  el número de variables dependientes posibles en el modelo representan los elementos diagonales de la matriz de varianza-covarianza  $\Sigma$ .

Así pues, las ecuaciones que representan las concentraciones séricas según el modelo de error residual definido son las que se indican en la Tabla 3.4:

**Tabla 3.4.** Ecuaciones según modelo de error residual.

Modelo	Ecuación
Modelo aditivo	$Obs_{ij} = IPRED_{ij} + \varepsilon_{ij}$
Modelo proporcional	$Obs_{ij} = IPRED_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$
Modelo exponencial	$Obs_{ij} = IPRED_{ij} \cdot e^{\varepsilon_{ij}}$
Modelo combinado	Modelo aditivo + Modelo proporcional
Obs: valores observados. Ipred: IPRED: concentración sérica de daptomicina individual	

El modelo de error aditivo, asume el error residual  $\varepsilon_{ij}$ , independiente de  $Obs_{ij}$  y por tanto de igual magnitud para todas las concentraciones séricas de ese individuo y para todos los individuos de la población. En este modelo, la varianza del error residual es igual a una constante. Para el modelo de error proporcional, de valor de  $\varepsilon_{ij}$  depende de la concentración sérica, ya que la varianza del error residual es el producto de la concentración sérica por el factor de proporcionalidad.

Se exploró la VR utilizando modelos de error residual aditivo, proporcional y combinado en la escala. La selección del modelo de VR se realizó de acuerdo con los valores de la OFV, la VR y el CV de los parámetros estimados.

### 3.8.3. Criterios de selección y evaluación del modelo.

La selección del modelo se ha basado en el principio de parsimonia, es decir, cuando más de un modelo se ajustó a las observaciones experimentales se seleccionó el modelo más simple que explicara las observaciones, asumiendo siempre un grado aceptable de precisión y exactitud.

El procedimiento de evaluación de un modelo poblacional en sus diferentes fases (modelo estructural base, modelo con covariables y modelo farmacocinético final) incluyó un análisis numérico y un análisis gráfico.

#### ➤ Criterios numéricos

##### ❖ *Función mínima objetivo (OFV).*

Este criterio se utilizó para evaluar estadísticamente las diferencias entre modelos anidados, obtenidos mediante el modelo no lineal de efectos mixtos a través del programa NONMEM. Se basa en la relación existente entre la OFV y la función de máxima probabilidad ( $L_{\max}$ ) optimizada en los métodos de mínimos cuadrados extendidos, de acuerdo con la Ecuación 3.21:

$$OFV = -2Ln(L_{\max}) \quad \text{Ecuación 3.21}$$

Según la ecuación 3.20, la función mínima objetivo es proporcional a menos dos veces el logaritmo de la probabilidad de los datos. En consecuencia, la minimización de OFV equivale a la maximización de  $L_{\max}$ . La diferencia que se produce en la OFV tras la adición de un nuevo

parámetro o de una nueva covariable se utiliza para evaluar su significación estadística. Esta diferencia en la OFV estimada por NONMEM se distribuye asintóticamente como  $\chi^2$ , con tantos grados de libertad (GL) como diferencia en el número de parámetros entre dos modelos.

La selección entre modelos jerárquicos o anidados (modelos que difieren en un solo parámetro entre ellos) por tanto, se efectuó en base a la reducción del valor de la OFV de acuerdo con el test de razón de verosimilitud o *Likelihood ratio test*.

#### ❖ Criterio de Información de Akaike (AIC).

Este criterio se utilizó en la selección del modelo farmacoestadístico poblacional, en modelos no anidados o cuando varios modelos presentaron el mismo número de parámetros. Permitió comparar la plausibilidad entre varios modelos propuestos. Se calculó según las siguientes ecuaciones (Ecuaciones 3.22-3.23) (138):

$$AIC = OFV + 2 \cdot p \quad \text{Ecuación 3. 22}$$

$p$  es el número de parámetros estimados en el modelo y OFV el valor de la función mínima objetiva proporcionado en el ajuste.

Cuando el cociente  $n/p$  es inferior a 40, se recomienda utilizar el AIC corregido (AICc), que consiste en la adición de un término de penalización no estocástico:

$$AICc = AIC + \frac{2p \cdot (p+1)}{n-p-1} \quad \text{Ecuación 3. 23}$$

$n$  es el número de pares de valores experimentales C/t y  $p$  el número de parámetros estimables del modelo.

#### ➤ Shrinkage

El valor  $\varepsilon$ -Shrinkage cuantifica la información que proporciona el gráfico concentración sérica de daptomicina individual (IPRED) vs valores observados. Su valor se distribuye entre 0 y 1. Un valor superior al 30% supone una pérdida de su poder de predicción para ese gráfico (Ecuación 3.24) (139)

$$\varepsilon - shrinkage = 1 - SD(IWRES) \quad \text{Ecuación 3.24}$$

Shrinkage también se aplica a la variabilidad inter-individual ( $\eta$ -shrinkage). Los parámetros individuales se basan en valores individuales de  $\eta$ , obtenidos a partir de los elementos estimados de la matriz omega. Un valor de  $\eta$ -shrinkage elevado se interpreta como que los

parámetros individuales tienden a la estima poblacional, y en este caso los gráficos diagnósticos de los parámetros individuales frente a las covariables pueden ser menos fiables. El cálculo de  $\eta$ -shrinkage se muestra en la Ecuación 3.25:

$$\eta_x - shrinkage = 1 - \left( \frac{SD(\eta_x)}{\omega} \right) \quad \text{Ecuación 3.25}$$

donde  $SD(\eta)$  es la desviación estándar de los estimados bayesianos empíricos de los efectos aleatorios inter-individuales ( $\eta$ ) y  $\omega$  el estimado poblacional de  $\eta$  en el modelo.

➤ Plausibilidad y precisión de los parámetros estimados

Se evaluó la precisión de los parámetros estimados, expresada como porcentaje del coeficiente de variación (CV%), que es el cociente entre el error estándar (EE), obtenido en el paso de covarianza en NONMEM, y el valor del parámetro estimado. El parámetro, por tanto, se define como error estándar relativo (RSE), el cual debe ser inferior al 40%, lo cual indica una adecuada confianza en la estimación del parámetro poblacional.

➤ Graficas de bondad de ajuste

Los gráficos de bondad de ajuste permitieron detectar desviaciones o tendencias debidas al modelo estructural o al estadístico.

- Concentración sérica de daptomicina (OBS) frente a la concentración sérica de daptomicina predicha poblacional (PRED) y la concentración sérica de daptomicina individual (IPRED). Los puntos de los datos deben estar distribuidos cercanos y simétricamente respecto la línea de identidad, si el modelo describe adecuadamente los datos. De este modo, la representación gráfica de PRED vs OBS permite evaluar la distribución de los datos alrededor de la línea de identidad e identificar visualmente los *outliers*, así como para detectar desviaciones si se utiliza línea de regresión. Comparando ambos gráficos, OBS vs IPRED debe ajustar mejor que OBS vs PRED debido a que IPRED incorpora la variabilidad inter-individual.
- Residual individual ponderado (IWRES) vs OBS, o frente al tiempo (t). Los residuales deberían distribuirse aleatoriamente alrededor y cercanos a la línea horizontal cero, sin presentar tendencias específicas.
- Residual poblacional ponderado condicional (CWRES) vs OBS, o frente al tiempo (t). Permite evaluar la adecuación del modelo de error residual. Los residuales deberían

distribuirse aleatoriamente alrededor y cercanos a la línea horizontal cero, sin presentar tendencias específicas.

#### 3.8.4. Análisis de covariables

El modelo farmacocinético estructural base seleccionado constituye el modelo de referencia para valorar el efecto de las covariables incorporadas, en términos de reducción de la variabilidad inter-individual de los parámetros farmacocinéticos.

Se realizó una caracterización estadística de cada una de las covariables incluidas en el estudio con el fin de determinar la dispersión de los valores demográficos y clínicos recogidos. Para cada una de estas covariables se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, y mediante histogramas de frecuencias se determinó la forma de estas distribuciones, y se realizó la evaluación visual de las mismas ya que debido a que el análisis no lineal de efectos mixtos (NONMEM) asume normalidad en la distribución de los parámetros.

Para el desarrollo del modelo de covariables, se valoró la influencia de las siguientes covariables sobre los parámetros farmacocinéticos del modelo estructural base, proceso realizado mediante el método de inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables:

- Demográficas: género (categórica) y edad (años, continua).
- Antropométricas: peso (kg, continua).
- Bioquímicas: creatinina sérica (mg/dl), aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft – Gault, filtrado glomerular calculado con MDRD, filtrado glomerular calculado con CKD-EPI (mL/min, continuas).

Se llevó a cabo una exploración gráfica de las correlaciones entre los parámetros de PK (siempre que el  $\eta$ -shrinkage fuera inferior al 35%)(139) y las covariables. Las covariables continuas incluían la edad, la altura, el peso corporal, la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina y la albúmina. Las covariables categóricas fueron el género y la coadministración de estatinas. La evaluación numérica de la relación parámetro-covariable se realizó manualmente en una prueba univariante.

Se realizó un análisis adicional incluyendo en el modelo seleccionado las covariables que fueron incluidas en el modelo PK poblacional final propuesto por Dvorchik y col. (7). Así:

- función de la función renal, la temperatura corporal y el género se analizaron como covariables predictoras de aclaramiento plasmático (Cl) de la daptomicina, y
- el peso corporal se analizó como covariable predictora del volumen de distribución del compartimento periférico ( $V_2$ ) y del aclaramiento intercompartimental (Q).

### **Inclusión y exclusión secuencial de covariables.**

Se valoró la influencia de las covariables sobre los parámetros farmacocinéticos del modelo de referencia seleccionado. Previamente a la inclusión de las covariables se realizó una exploración inicial incluyendo:

- Identificación de correlaciones potenciales entre covariables mediante inspección visual de los gráficos de correlación y análisis del coeficiente de correlación ( $r$ ). La selección de la covariable más apropiada entre las covariables correlacionadas se basó en criterios clínicos.
- Identificación de potenciales covariables predictoras. Se realizó un análisis de la relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos y/o variabilidades inter-individuales. Se analizó la correlación existente y los diagramas de dispersión de las covariables cuantitativas continuas. Se analizaron los diagramas de cajas de cada una de las covariables categóricas frente a cada uno de los parámetros de efecto aleatorio del modelo.

De acuerdo con la información obtenida en la exploración inicial, todas las covariables plausibles fueron evaluadas en NONMEM en alguno de los parámetros del modelo farmacocinético. El análisis de covariables se realizó utilizando el método de inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables mediante un análisis automatizado utilizando el método Stepwise Covariate Modelling (SCM).

En la obtención del modelo farmacocinético con covariables la fase de inclusión secuencial de las mismas consistió en la introducción de las covariables una a una al modelo estructural base hasta obtener el modelo completo; es decir, el modelo en el cual la inclusión de más covariables no mejoró la estimación de los parámetros farmacocinéticos, tomando como referencia el modelo estructural base, mediante la reducción de la función mínima objetivo en al menos 3.84 unidades ( $\alpha = 0.05$ ).



En la exclusión secuencial de covariables se valoró la contribución de cada covariable al modelo completo mediante su eliminación del mismo. Este proceso secuencial permitió conservar únicamente las covariables predictoras cuya aportación en el modelo era significativa. La primera exclusión de covariables siguió el orden inverso al de la inclusión, y las siguientes exclusiones fueron determinadas por los cambios de la OFV de esta primera exclusión, es decir, se excluye definitivamente la covariable que no altere o altere menos de 6,63 unidades la OFV ( $\alpha = 0,01$ ), y así sucesivamente. Si la exclusión de alguna covariable incrementa la OFV en más de 6,63 unidades, se considera que su exclusión empeora la capacidad predictiva del modelo y debe, por tanto, ser incluida en el mismo.

### 3.8.5. Validación del modelo.

#### 3.8.5.1. Validación interna.

Una vez desarrollado el modelo final se procedió a evaluar su capacidad predictiva mediante métodos de validación interna, empleando por consiguiente los mismos datos experimentales que fueron utilizados para el desarrollo del modelo farmacocinético.

#### ✓ **Bootstrap**

*Bootstrapping* es un método de simulación que utiliza la técnica de replicación, que consiste en la generación repetitiva de diferentes conjuntos de datos distribuidos de la misma manera que la muestra de origen. Se aplica el modelo a cada uno de los conjuntos de datos y se calculan los parámetros poblacionales aplicando el modelo final y, posteriormente, se calcula la precisión de los parámetros mediante el cálculo del error estándar y del intervalo de confianza del 95% de cada uno de los parámetros estimados.

La simulación realizada consistió en generar 1.000 conjuntos de datos, los cuales fueron analizados mediante el modelo poblacional farmacocinético. Con ello se obtuvieron los valores de los parámetros PK para cada conjunto de datos ( $n=1.000$ ) y posteriormente se compararon los valores medios de los parámetros obtenidos mediante *bootstrap* con los valores de los parámetros estimados en el modelo farmacocinético final. Si el valor del parámetro obtenido en el modelo final se sitúa dentro del intervalo de confianza al 95% obtenido mediante el análisis *bootstrap*, se puede considerar que el modelo es estable. Por

el contrario, si el valor del parámetro estimado se sitúa fuera del rango del intervalo de confianza al 95% o bien el intervalo de confianza al 95% incluye el cero, no puede concluirse que el modelo está validado.

#### ✓ Exploración predictiva visual (VPC)

La evaluación predictiva consistió en realizar múltiples simulaciones (1.000) a partir del modelo seleccionado y de las distribuciones de referencia, con el fin de evaluar gráficamente si las simulaciones realizadas son capaces de reproducir la tendencia central y la variabilidad de los datos observados.

Cuando existe elevada variabilidad en las observaciones como consecuencia de la administración de regímenes de dosificación diferentes, puede emplearse una evaluación predictiva corregida *prediction corrected visual predictive check* (VPCc). De este modo se normalizan los valores de las observaciones individuales predichas comparadas con el valor predicho medio(140). El proceso de evaluación y representación de los intervalos de predicción es similar al anteriormente descrito para el VPC.

#### 3.8.6. Programas informáticos utilizados

El modelado farmacocinético poblacional de daptomicina se realizó mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado en el programa informático NONMEM® (v7.4, ICON plc Development Solutions, Hanover, MD, USA). Se trata de un *software* específico que tiene la capacidad de determinar en una única etapa el conjunto de parámetros del modelo farmacoestadístico que se desarrolla.

Los parámetros PK poblacionales se estimaron mediante el método de aproximación estocástica de la maximización de expectativas y el método de estimación de muestreo de importancia. Se utilizó el programa Perl-Speaks-NONMEM (versión 4.8.1, Departamento de Biociencias Farmacéuticas, Universidad de Uppsala, Suecia) 28 y el software Piraña (versión 2.9.6, Piraña Software & Consulting BV) para el desarrollo y la evaluación del modelo. El procesamiento de datos y el análisis gráfico se realizaron con R (<http://cran.r-project.org>, versión 4.0.0) y R-Studio.

### 3.9. Simulaciones poblacionales PK/PD y selección de la dosis óptima

Con el fin de establecer el impacto de los regímenes de dosificación sobre variables relacionadas con la eficacia o seguridad del tratamiento con daptomicina, se simularon diferentes perfiles de concentración plásmatica-tiempo a partir del modelo farmacocinético final en diferentes sub-conjuntos de pacientes de acuerdo con diferentes supuestos de cambio en la función renal y peso corporal.

Se realizaron simulaciones de Monte Carlo ( $n=10.000$ ) asumiendo una distribución log-normal de los parámetros de PK y una combinación fija de aclaramiento de creatinina (30, 60, 90 mL/min) y peso corporal (50, 60, 70, 80, 90 y 100 kg). Con el fin de evaluar el impacto de diferentes esquemas posológicos, se asumió una infusión intravenosa durante 30 minutos de daptomicina a razón de 5-12 mg/kg cada 12 horas (q12h) y cada 24 horas (q24h) o 10-17 mg/kg cada 48 horas (q48h).

Se calcularon el área total bajo la curva de concentración total de daptomicina-tiempo en 24 horas (AUC) y el área total bajo la curva de concentración libre de daptomicina-tiempo en 24 horas ( $AUC_{libre}$ ) obtenidas tras la administración de la primera dosis (AUC de 0-24h) para representar la exposición en condiciones de dosis única, respectivamente. Se consideraron ocho valores de CMI: 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3 y 4 mg/L.

#### Criterio de eficacia

De acuerdo con los valores publicados en estudios de eficacia de daptomicina los valores del índice AUC/CMI que deben alcanzarse tras el tratamiento con daptomicina son diferentes en función del objetivo microbiológico buscado, por tanto, se alcanza el objetivo bacteriostático tras el tratamiento con daptomicina cuando el índice PK/PD AUC/CMI toma un valor de 465 (11) o bactericida cuando alcanza el valor de 666, llegando a incrementarse hasta 761 en los casos en que la CMI sea igual a 1 mg/L (6,11,85,141,142), teniendo en cuenta que el AUC hace referencia a la concentración total de daptomicina.

De acuerdo con el modelo PK final seleccionado para la daptomicina se calcularon, a partir de los valores de AUC, los valores de AUC referidos a la concentración de daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas ( $AUC_{libre}$ ) que deberían alcanzarse para obtener un efecto bacteriostático y bactericida. Por último, se calculó la efectividad del tratamiento a partir de

la proporción de pacientes que alcanzaban valores de exposición ( $AUC_{\text{libre}}/CMI$  o  $AUC/CMI$ ) superiores a los niveles establecidos en cada caso (bacteriostático o bactericida) (PTA), considerando que el tratamiento era eficaz cuando  $PTA > 90\%$ .

#### Criterio de seguridad

Se ha observado que los valores de  $C_{\text{min}}$  iguales o superiores a 24,3 mg/L (102) pueden ser un referente para evaluar la seguridad del tratamiento con daptomicina, ya que se asocian con un incremento de riesgo de elevación de los niveles de CPK. Por ello, como criterio de seguridad se calculó la probabilidad, en cada uno de los escenarios de dosificación simulados, de que la  $C_{\text{min}} \geq 24,3$  mg/L a las 24 horas de la administración de daptomicina.

Finalmente, teniendo en cuenta las características individuales de los pacientes, la selección de la pauta de dosificación óptima de daptomicina se realizó en base a los criterios de efectividad y seguridad de daptomicina anteriormente descritos. Así, se estableció que el régimen posológico óptimo para obtener el efecto bacteriostático o bactericida corresponde a la pauta de administración en la que la proporción de pacientes que alcanza el objetivo es igual o superior al 90% ( $PTA \geq 90\%$ ) y la proporción de pacientes cuya probabilidad de alcanzar una  $C_{\text{min}} \geq 24,3$  mg/L es inferior al 20%.

### 3.10. Selección del muestreo óptimo para realizar la selección de dosis guiada por la monitorización de las concentraciones séricas de daptomicina.

Se llevó a cabo un análisis basado en la simulación ( $n = 1.000$ ) para evaluar el número óptimo de muestras de sangre necesarias para obtener un valor de AUC fiable para seleccionar de dosis del antibiótico a partir de la monitorización farmacocinética.

Los ejercicios de simulación se realizaron asumiendo que los pacientes recibían de forma aleatoria una dosis única de 5 a 12 mg de daptomicina. El análisis consideró un escenario de obtención de muestras de sangre a tiempos fijos y preestablecidos, como sigue:

- Escenario I: 3 muestras de sangre a las 2, 8 y 24 horas después de la administración.
- Escenario II: 4 muestras de sangre a las 2, 4, 8 y 24 horas post-administración.

- Escenario III: 5 muestras sangre a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la administración.

Los valores de AUC se calcularon mediante el ANC (método trapezoidal) utilizando las concentraciones simuladas de daptomicina total y los valores teóricos de AUC se obtuvieron, para cada escenario, a partir de la integral entre las 0 y las 24h post-administración de la ecuación del modelo farmacocinético de daptomicina seleccionado.

El error relativo de predicción, utilizado como medida de exactitud, se calculó comparando individualmente el valor del AUC teórico y el calculado mediante el método trapezoidal para cada individuo (Ecuacion 3.26).

$$\text{Error relativo de predicción} = \text{Mediana}\left(\left|\frac{Pred_i - Obs_i}{Obs_i}\right| \times 100\right) \quad \text{Ecuacion 3.26}$$

donde  $Pred_i$  representa el valor de AUC calculado a partir de la integral y  $Obs_i$  representa el valor obtenido a partir del método de ANC.

El escenario de obtención de muestras de sangre se consideró aceptable cuando la mediana del error relativo de predicción fue igual o inferior al 15%.

### 3.11. Análisis estadístico.

A continuación, se describen las pruebas estadísticas realizadas para el análisis de los resultados obtenidos. Todas ellas se llevaron a cabo con el software estadístico R (versión 4.1.1).

Un requisito previo a la utilización de pruebas estadísticas paramétricas es el ajuste de las variables cuantitativas a una distribución normal. Las pruebas no paramétricas de contraste de hipótesis son una alternativa a las pruebas paramétricas cuando los datos no cumplen los supuestos requeridos para la inferencia paramétrica, lo que generalmente ocurre cuando los datos no siguen la distribución normal y/o el nivel de medida es ordinal.

#### 3.11.1. Prueba de comparación entre dos medias.

Se han utilizado pruebas no paramétricas como la prueba de la escala de clasificación con signo de Wilcoxon. Esta prueba concierne a la diferencia existente entre dos muestras y representa el análogo no paramétrico de la prueba “t” de Student. La prueba calcula la

diferencia entre los valores de los datos y la mediana hipotética y ordena los valores absolutos de las diferencias de mayor a menor. A continuación, se asigna un signo positivo o negativo a cada clasificación, según el signo de la diferencia original. Examinando la suma de las clasificaciones con signo positivo y negativo, esto es por encima o por debajo de la mediana, se crea una prueba estadística para la hipótesis. La hipótesis nula establece que la mediana de la diferencia existente entre los diversos pares es cero.

Al no cumplirse la condición de homocedasticidad (F de Snedecor o test de Levene  $p < 0,05$ ) o las medias proceden de muestras que no siguen la ley normal, se ha aplicado para la comparación estadística entre medias de dos muestras independientes la prueba U de Mann-Whitney, fijando un nivel de confianza del 95%. Esta prueba se inicia efectuando una ordenación conjunta de ambas muestras, de menor a mayor, y asignando a cada uno de los valores su rango correlativo, corrigiendo con la media los posibles empates. A continuación, se suman los rangos de ambas muestras y se calculan los valores U, que se comparan con los tabulados con un nivel de confianza fijado. Si el menor de los valores U es inferior o igual al que proporciona la tabla, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que las muestras difieren estadísticamente.

Esta prueba no paramétrica permite contrastar si es estadísticamente significativa la relación entre una variable categórica dicotómica y una variable cuantitativa (u ordinal), haciéndose operativo este contraste a través de la comparación de una estimación basada en valores de orden (también denominados, rangos) de la posición de los dos subgrupos de casos definidos por la variable categórica. El estadístico de contraste de esta prueba de significación recibe el nombre de U de Mann-Whitney.

### 3.11.2. Pruebas de comparación entre variables semi-cuantitativas

Si no se cumplen los supuestos asociados a la aplicación del contraste de hipótesis del coeficiente de correlación de Pearson (esto es, que ambas variables se relacionen linealmente y se distribuyen normalmente en la población, siendo su nivel de medida cuantitativo), se puede optar por la utilización del coeficiente de correlación de Spearman ( $R_s$ ) y su respectiva prueba de significación, cuyos supuestos menos restrictivos se limitan a que las variables sean

al menos de tipo ordinal y que la relación entre ambas variables sea, al menos, monotónica, ya sea creciente (valores más altos en una variable aparecen asociados a valores más altos en la otra) o decreciente (valores más altos en una variable aparecen asociados a valores más bajos en la otra).

La prueba de significación para el coeficiente de correlación de Spearman sirve para contrastar si existe relación entre dos variables cuantitativas/ordinales a nivel poblacional, por lo que la hipótesis nula del contraste representa la independencia entre ambas variables.

### 3.11.2. Análisis de regresión.

Esta prueba permite analizar la relación entre dos variables cuantitativas, una dependiente y otra independiente, de forma que se pretende averiguar si se produce una variación significativa en el valor de una variable respecto de la otra. En esta prueba se ajustan los datos a un modelo lineal minimizando la suma de cuadrados de los residuales de la recta ajustada. Además, se estima el punto de corte de la recta con el eje de coordenadas y su pendiente, ambos junto con sus respectivos errores estándar. De esta forma se puede aplicar la estadística inferencial para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de la recta de regresión y los de la línea de identidad. Por su parte, el coeficiente de correlación  $r$  permite estudiar el grado de asociación entre las dos variables.





## 4. RESULTADOS



#### 4.1. Pacientes y muestras séricas

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes. Todos los pacientes aceptaron de forma voluntaria su participación en el estudio, firmando el consentimiento informado y cumpliendo por tanto con los criterios de inclusión, definidos previamente.

No se produjo ninguna pérdida de pacientes en el transcurso del estudio. Sí que hubo pérdidas de 10 muestras (5,3%) previamente programadas, que por motivos clínicos (mal acceso venoso, inestabilidad clínica o alta) no se pudieron obtener. En la Tabla 4.1 se resume el número medio de muestras obtenido por paciente y los valores de concentración mínima y máxima de daptomicina obtenidos.

**Tabla 4.1** Resumen descriptivo de las muestras séricas disponibles por paciente y valores experimentales de concentración de daptomicina obtenidos en el máximo y en el mínimo de la curva de concentración sérica-tiempo.

Variable	n = 60	
	Media $\pm$ DE	Mediana (1r, 3r C.)
<b>Nº determinaciones por paciente</b>	3,18 $\pm$ 1,75	2,5 (2, 5)
<b>Cmin daptomicina (<math>\mu\text{g/mL}</math>) (n=51)</b>	19,1 $\pm$ 15,9	13,8 (8.32, 23.1)
<b>Cmax daptomicina (<math>\mu\text{g/mL}</math>) (n=43)</b>	69,6 $\pm$ 35	63,3 (42.3, 90.3)
DE: desviación estandard; Rango intercuartil: primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C); Cmin ( $\mu\text{g/mL}$ ): concentración mínima de daptomicina; Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ ): concentración máxima de daptomicina.		

#### 4.2. Variables estudiadas.

A continuación, se realiza una descripción de las variables recogidas en el estudio: demográficas y antropométricas, relacionadas con el tratamiento, relacionadas con la enfermedad, microbiológicas, bioquímicas y farmacoterapéuticas. Las variables cuantitativas se resumen mediante su media, desviación típica, mediana y cuartiles. Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas.

#### 4.2.1. Demográficas y antropométricas.

En la siguiente tabla (Tabla 4.2) se muestran los resultados de las variables demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio, destaca la gran proporción de hombres (78%) con una edad media de 67 años.

**Tabla 4.2.** Resumen descriptivo de las variables demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	n = 60		
	Media $\pm$ DE	Mediana (1r C, 3r C.)	n (%)
<b>Género</b>			
Hombre			47 (78,3%)
Mujer			13 (21,7%)
<b>Edad (años)</b>	66,9 $\pm$ 15,5	67,5 (59,8, 80,2)	
<b>Peso (kg)</b>	75,1 $\pm$ 12,8	75 (65, 84)	
<b>Altura (m)</b>	1,68 $\pm$ 0,0415	1,7 (1,7, 1,7)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,6 $\pm$ 4,45	26 (23,2, 29,4)	
DE: desviación estandar; Rango intercuartil: primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C); n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes. IMC: índice de masa corporal			

#### 4.2.2. Relacionadas con el tratamiento de daptomicina y la enfermedad tratada.

La indicación del tratamiento con daptomicina más frecuente en la población de estudio fue la infección de prótesis (33,3%, 20 pacientes), siendo Traumatología el Servicio Clínico con mayor utilización de daptomicina (50%). La dosis media de daptomicina por kg de peso utilizada fue 8,53 mg/kg, con un intervalo de dosis de 6,62 a 10mg/kg en función de la indicación (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3.** Resumen descriptivo de las variables relacionadas con el tratamiento de daptomicina de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables	n = 60		
	n (%)	Media $\pm$ DE	Mediana (1r, 3r C.)
<b>Dosis (mg)</b>		640 $\pm$ 182	675 (500, 778)
<b>Dosis por peso (mg/kg)</b>		8,53 $\pm$ 1.93	8,84 (6,62, 10)
<b>Intervalo posológico (horas)</b>		24 $\pm$ 0	24 (24, 24)
<b>Duración de tratamiento (días)</b>		12,5 $\pm$ 9,16	10 (7, 15)
<b>Servicio clínico</b>			
Traumatología	30 (50%)		
Medicina interna	24 (40%)		
Cardiología	4 (6,6%)		
Unidad Cuidados Intensivos	2 (3,3%)		
<b>Tipo de paciente</b>			
Quirúrgico	30 (50%)		
Médico	30 (50%)		
<b>Indicación</b>			
Infección prótesis	20 (33,3%)		
Sepsis/bacteriemia	14 (23,3%)		
Infección herida quirúrgica	8 (13,3%)		
Endocarditis	5 (8,3%)		
Espondilodiscitis	4 (6,7%)		
Infección partes blandas	2 (3,3%)		
Pancreatitis	2 (3,3%)		
Osteomielitis mandibular	1 (1,7%)		
Neumonía	1 (1,7%)		
Oclusión intestinal	1 (1,7%)		
Profilaxis/Tratamiento empírico	1 (1,7%)		
DE: desviación estandar; Rango intercuartil: primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C); n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes.			

#### 4.2.3. Farmacoterapéuticas

La mayor parte de pacientes incluidos en el estudio no utilizaba de forma concomitante tratamiento con estatinas (71,7%) ni otro fármaco nefrotóxico (95%) (Tabla 4.4).

**Tabla 4.4.** Resumen de las variables relacionadas con la seguridad del tratamiento con daptomicina obtenidas en los pacientes incluidos en el estudio.

Variables	n (%)
<b>Tratamiento con estatinas</b>	
No	43 (71,7%)
Atorvastina 20mg	5 (8,3%)
Atorvastina 40mg	4 (6,7%)
Simvastina 10mg	1 (1,7%)
Simvastina 20mg	4 (6,7%)
Simvastina 40mg	3 (5%)
<b>Tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos</b>	
Sí	3(5%)
No	57(95%)
n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes.	

#### 4.2.4. Microbiológicas.

En los casos que se aisló un microorganismo causante de la infección (en 45 pacientes), el más frecuente fue *S. aureus* (44,4%) con una distribución de CMI de 0,5 mg/L (Tabla 4.5).

**Tabla 4.5.** Resumen descriptivo de las variables microbiológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables	n (%)	Mediana (1r, 3r C.)
<b>Microorganismo aislado (n=45)</b>		
<i>S. aureus</i>	20 (44,4%)	
<i>S. epidermis</i>	17 (37,2%)	
<i>S. hominis</i>	2 (4,4%)	
<i>E. fecalis</i>	2 (4,4%)	
<i>S. lugdunensis</i>	2 (4,4%)	
<i>S. sacrophyticus</i>	2 (4,4%)	
<b>CMI microorganismo (mg/L) (n=45)</b>		0,5 (0,25, 0,5)
0,25 mg/L	15(33,3%)	
0,3 mg/L	1 (2,2%)	
0,38mg/L	1 (2,2%)	
0,5 mg/L	18 (40%)	
1 mg/L	6 (13,3%)	
4 mg/L	1 (2,2%)	
CMI: concentración mínima inhibitoria (mg/L) medida por Etest®;Rango intercuartil:primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C); n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes.		

#### 4.2.5. Bioquímicas.

Los valores de albúmina medios son 2,95 g/dL mientras que los valores de proteínas totales medios en sangre son 6,04 g/dL (Tabla 4.6).

Los pacientes presentaban un valor medio de creatinina sérica de 0,95 mg/dL con diferentes estadios de insuficiencia renal según se muestra en la Tabla 4.6.

Los parámetros bioquímicos y clínicos relacionados con la efectividad del tratamiento también se muestran en la Tabla 4.6, donde se observa una reducción de la media de los valores de todas las variables indicadas tras el tratamiento con daptomicina, aunque sin significación estadística ( $p > 0,5$ ).

**Tabla 4.6.** Resumen descriptivo de las variables bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio.

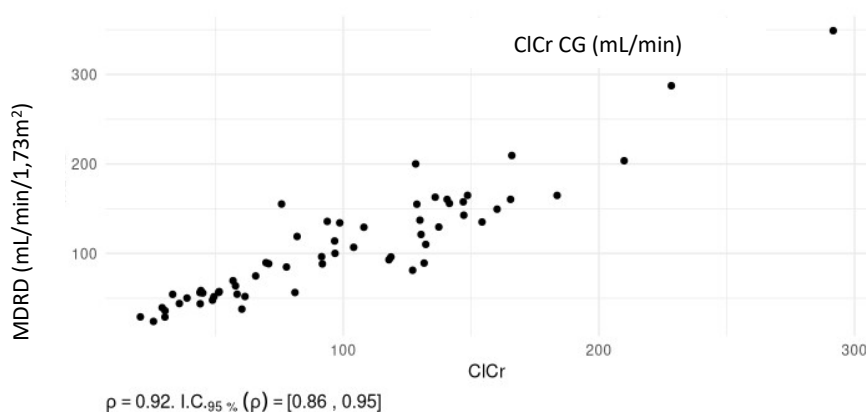
Variables	n = 60		
	Media $\pm$ DE	Mediana (1r, 3r C.)	n (%)
<b>Albúmina sérica</b> (g/dL) (n=40)	2,94 $\pm$ 0,688	2,92 (2,39, 3,27)	
<b>Proteínas totales</b> (g/dL) (n=26)	6,04 $\pm$ 0,977	6,04 (5,61, 6,45)	
<b>Creatinina sérica</b> (mg/dL)	0,951 $\pm$ 0,458	0,82 (0,608, 1,29)	
<b>Función renal</b>			
<b>ClCr CG</b> (mL/min)	98,7 $\pm$ 55,5	92,8 (51,4, 133)	
<b>MDRD</b> (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	107 $\pm$ 63,1	94,5 (56,1, 144)	
<b>CKD EPI</b> (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,9 $\pm$ 33,4	83,1 (40,7, 101)	
<b>Insuficiencia renal</b> (según ClCr CG)			
Grado 1: >90 mL/min			21 (35%)
Grado 2: 60-89 mL/min			18 (30%)
Grado 3: 30-59 mL/min			16 (26,7%)
Grado 4: 15-29 mL/min			5 (8,3%)
Grado 5: <15 mL/min			0 (0%)
<b>Temperatura inicial</b> (°C)(n=50)	36,9 $\pm$ 0,776	36,8 (36,3, 37,5)	
<b>Temperatura final</b> (°C)(n=48)	36,6 $\pm$ 0,639	36,5 (36,1, 37)	
<b>Leucocitos iniciales</b> (u/mm <sup>3</sup> )(n=47)	9,29 $\pm$ 4,42	9,08 (6,23, 11,1)	
<b>Leucocitos finales</b> (u/mm <sup>3</sup> )(n=43)	8,6 $\pm$ 4,23	7,31 (5,45, 10,6)	
<b>Neutrófilos iniciales</b> (%)(n=49)	69,6 $\pm$ 18,3	71,9 (64,7, 80)	
<b>Neutrófilos finales</b> (%)(n=45)	66,7 $\pm$ 15,1	68,5 (59,2, 74,4)	
<b>PCR iniciales</b> (mg/L)(n=43)	137 $\pm$ 110	89,9 (67,9, 228)	
<b>PCR finales</b> (mg/L)(n=43)	82,7 $\pm$ 109	36,6 (17,9, 88,3)	
<b>Procalcitonina inicial</b> (ng/mL)(n=21)	2,91 $\pm$ 9,42	0,34 (0,12, 1,55)	
<b>Procalcitonina final</b> (ng/mL)(n=17)	1,63 $\pm$ 4,68	0,16 (0,09, 0,38)	
<b>CPK inicial</b> (U/L)(n=11)	74 $\pm$ 85,9	41 (19, 70,5)	
<b>CPK final</b> (U/L)(n=10)	83,8 $\pm$ 52,6	75 (58, 95)	

DE: desviación estandar; Rango intercuartil: primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C); n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes; ClCr CG: aclaramiento de creatinina con fórmula Cockcroft-Gault; MDRD: filtrado glomerular según fórmula Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: filtrado glomerular según fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. PCR: proteína reactiva C. CPK (U/L): creatin-fosfoquinasa.



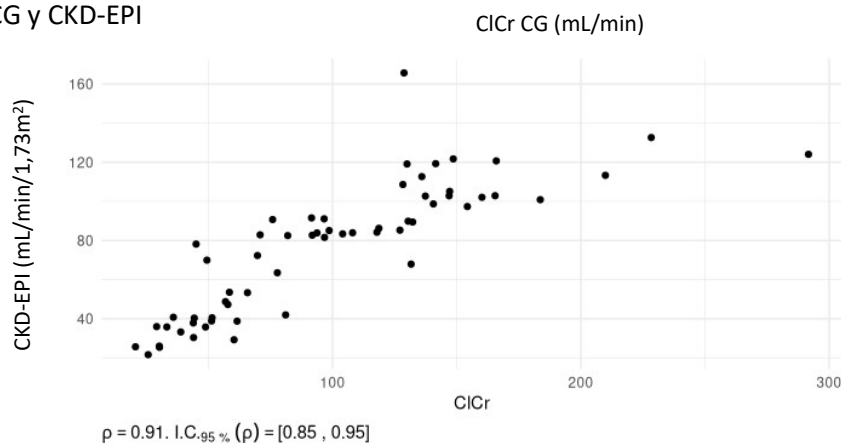
El filtrado glomerular se calculó mediante tres fórmulas (ClCr CG, MDRD y CKD-EPI) con el fin de establecer si existía diferencias en los resultados obtenidos. Las Figuras 4.1- 4.3 muestran la relación existente entre los valores obtenidos de acuerdo con las fórmulas de cálculo utilizadas.

**Figura 4.1.** Relación entre los valores de filtrado glomerular obtenidos utilizando las ecuaciones de cálculo de ClCr CG y MDRD.



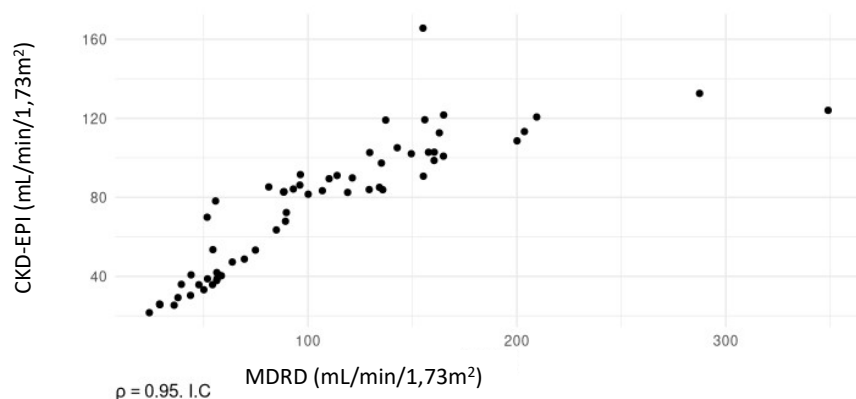
ClCr CG(mL/min): aclaramiento de creatinina con fórmula Cockcroft-Gault; MDRD (mL/min/1,73m<sup>2</sup>): filtrado glomerular según fórmula Modification of Diet in Renal Disease;  $p$ : coeficiente de correlación de Spearman y su intervalo de confianza del 95%.

**Figura 4.2.** Relación entre los valores de filtrado glomerular obtenidos utilizando las ecuaciones de cálculo ClCr CG y CKD-EPI



ClCr CG(mL/min): aclaramiento de creatinina con fórmula Cockcroft-Gault; CKD-EPI (mL/min/1,73m<sup>2</sup>): filtrado glomerular según fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;  $p$ : coeficiente de correlación de Spearman y su intervalo de confianza del 95%.

**Figura 4.3.** Relación entre los valores de filtrado glomerular obtenidos utilizando las ecuaciones de cálculo de MDRD y CKD-EPI



MDRD (mL/min/1,73m<sup>2</sup>): filtrado glomerular según fórmula Modification of Diet in Renal Disease CKD-EPI (mL/min/1,73m<sup>2</sup>): filtrado glomerular según fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; p: coeficiente de correlación de Spearman y su intervalo de confianza del 95%.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los resultados del filtrado glomerular obtenidos mediante la utilización de las tres fórmulas (Figura 4.4). Por tanto, en el análisis farmacocinético se utilizaron los valores de aclaramiento de creatinina obtenidos con la fórmula ClCr CG.

**Figura 4.4.** Relación obtenida entre los coeficientes de correlación entre ClCr CG, MDRD y CKD-EPI.



ClCr CG: aclaramiento de creatinina con fórmula Cockcroft-Gault; MDRD: filtrado glomerular según fórmula Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: filtrado glomerular según fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

#### 4.2.6. Efectividad del tratamiento.

Se establecieron dos variables de efectividad clínica, reducción del 75% en el valor inicial de la PCR y mejoría clínica (definida mejoría cuando se normalizaron 2 de las 4 variables restantes: temperatura, leucocitos, neutrófilos y procalcitonina) que se muestran en la Tabla 4.7. En los casos en los que no se disponía de algún parámetro para la definición de estas variables se descartó el paciente para este análisis (Falta de datos).

**Tabla 4.7.** Resumen de la valoración de la efectividad del tratamiento con daptomicina que recibieron los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con las variables indicadas.

Variables	n= 60
	n (%)
<b>Reducción 75% PCR</b>	
SI	21 (35%)
NO	29(48,3%)
Falta de datos	10(16,6%)
<b>Mejoría clínica</b>	
SI	32(53,3%)
NO	23(38,3%)
Falta de datos	5(8,3%)
n: número de pacientes; %: porcentaje del total de pacientes; PCR: proteína reactiva C	

#### 4.2.7. Seguridad del tratamiento.

Los datos relacionados con los niveles de CPK de los pacientes incluidos en el estudio no han permitido evaluar la seguridad del tratamiento con daptomicina, ya que únicamente se disponía de los valores iniciales y finales de CPK para 11 de los 60 pacientes.

### 4.3. Técnica analítica

La técnica analítica utilizada para la cuantificación de daptomicina en suero fue validada en las condiciones experimentales desarrolladas.

Las curvas de calibrado utilizadas para interpolar las muestras problema engloban un intervalo de concentraciones comprendido entre 12,5 y 100 µg/mL (5 puntos, incluyendo el blanco). Los resultados que aportan estas curvas de calibrado también se utilizaron para conocer la precisión interdía de la técnica analítica. El resto de parámetros de la técnica analítica se validaron utilizando una curva de calibración construida utilizando un intervalo de concentraciones comprendido entre 2,5 y 200 µg/mL (11 puntos incluyendo el blanco). A continuación, se muestran los resultados.

#### ✓ Linealidad.

En la tabla 4.8 se muestran los valores de la pendiente y la desviación estándar, y el coeficiente de correlación de una recta de calibrado utilizada para evaluar la linealidad de la técnica analítica utilizada.

**Tabla 4.8.** Valores de los parámetros de una recta de calibración de daptomicina.

Ecuación de la recta	Pendiente	DE Pendiente	r
<b>y= 11017,03x + 7132,24</b>	1107,03	91,15	0,99945
DE: desviación estándar; r: coeficiente de correlación; y: área de pico cromatográfico; x: concentración de daptomicina (µg/mL) en la muestra.			

El ensayo presenta buena linealidad, habiendo obtenido un valor de coeficiente de correlación (r) de las rectas de calibrado siempre mayor de 0,99.

#### ✓ Precisión y exactitud.

La precisión intradía de la técnica analítica se evaluó a partir de los resultados obtenidos en la recta de calibración que comprende el intervalo de concentraciones de daptomicina de 2,5 a 200 µg/mL, y para analizar la precisión interdía de la técnica analítica se utilizó la recta de calibrado de concentración comprendida entre 12,5 a 100 µg/mL.

En las tablas 4.9 y 4.10 se muestran los valores de los errores absoluto y relativo, así como los coeficientes de variación para cada una de las concentraciones de daptomicina.

**Tabla 4.9.** Errores absoluto y relativo acompañados del coeficiente de variación determinados para las concentraciones indicadas en los ensayos de precisión intradía.

CT (µg/mL)	CPE (µg/mL)	EA (µg/mL)	ER (%)	CV (%)
2,5	2,65	0,46	-6,25	24,72
5	5,81	0,27	-3,68	7,31
7,5	8,177	0,68	-9,03	4,11
12,5	10,99	1,51	12,06	2,05
25	24,62	1,48	1,49	8,51
50	48,93	1,99	2,14	5,77
75	71,60	3,43	4,57	3,89
100	94,65	5,35	5,35	3,21
150	147,70	2,41	1,53	2,31
200	201,43	1,43	-0,71	0,11

CT(µg/mL): concentración de daptomicina teórica; CPE(µg/mL): concentración de daptomicina promedio estimada; EA(µg/mL): error absoluto; ER (%): error relativo; CV(%): coeficiente de variación.

**Tabla 4.10.** Errores absoluto y relativo acompañados del coeficiente de variación determinados para las concentraciones indicadas en los ensayos de precisión interdía.

CT (µg/mL)	CPE (µg/mL)	EA (µg/mL)	ER (%)	CV (%)
12,5	12,26	1,23	1,87	13,38
25	24,35	1,76	2,50	8,92
50	48,06	2,94	3,88	6,59
100	96,07	5,25	3,29	6,75

CT(µg/mL): concentración de daptomicina teórica; CPE(µg/mL): concentración de daptomicina promedio estimada; EA(µg/mL): error absoluto; ER (%): error relativo; CV(%): coeficiente de variación.

El ensayo presentó buena precisión intra e interdía, con un coeficiente de variación inferior al 10% en todas las concentraciones en el intervalo de concentraciones de 5-200 µg/mL en el que se ha demostrado linealidad. En el caso de las concentraciones menores de ambos ensayos, como es el caso de 2,5 µg/mL y 12,5 µg /mL el coeficiente de variación fue mayor (24,7% y 13,4% respectivamente).

El ensayo de exactitud de la técnica analítica se realizó para el intervalo de concentraciones de daptomicina de 2,5-200 µg/mL. En la tabla 4.11 se muestran las concentraciones séricas promedio estimadas y los errores relativos de estimación (exactitud).

**Tabla 4.11.** Concentraciones promedio de daptomicina estimadas, así como los errores relativos de estimación (exactitud) obtenidos para cada muestra.

CT (µg/mL)	CPE (µg/mL)	ER (%)
12,5	12,26	9,86
25	24,35	7,04
50	48,06	5,88
100	96,07	5,25
CT(µg/mL): concentración de daptomicina teórica; CPE (µg/mL): concentración promedio de daptomicina estimada; ER (%): error relativo de estimación.		

El ensayo presenta buena exactitud, con un valor en el error relativo inferior al 15% para todas las concentraciones analizadas (2,5-200 µg/mL).

#### ✓ Límite de cuantificación y detección de la técnica analítica.

El LD y el LC de la técnica analítica (Tabla 4.12) se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 3.11 y 3.12, respectivamente.

**Tabla 4.12.** Límites de detección y de cuantificación del método analítico utilizado para la valoración analítica de daptomicina en suero.

	LD (µg/mL)	LC (µg/mL)
Daptomicina	0,025	0,083
LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación		

#### ✓ Especificidad.

Se utilizó plasma humano de donantes como “blanco”, obteniendo resultados negativos al procesar las muestras sin previa manipulación y resultados positivos en las muestras que se aditivaban con daptomicina. No se presentaron interferencias en los tiempos de retención de daptomicina con otros compuestos.

## 4.4. Modelado farmacocinético poblacional.

### 4.4.1. Desarrollo del modelo.

Los resultados expuestos en los apartados siguientes indican el proceso de modelado farmacocinético poblacional de daptomicina realizado a partir de los datos experimentales disponibles.

#### 4.4.1.1. Análisis exploratorio

##### ➤ **Muestras obtenidas**

Se obtuvieron 189 valores experimentales de concentración sérica de daptomicina procedentes de los 60 pacientes ( $FG > 30 \text{ mL/min}$ ) que se incluyeron en el estudio (Tabla 4.13), de las cuales 10 observaciones se situaron por debajo del LC y se descartaron para el análisis farmacocinético de acuerdo con el método M1(128) (5.2% del total de las observaciones). Por tanto, el análisis farmacocinético de daptomicina se realizó a partir de 179 valores de concentración de antibiótico-tiempo procedentes de 59 pacientes (en un paciente sólo se disponía de una determinación en  $C_{\min}$  que fue inferior al LC).

**Tabla 4.13.** Número de muestras séricas disponibles, valor de la concentración media y rango de concentraciones de daptomicina obtenidas en los tiempos de muestreo que se indican.

	Nº determinaciones	Media ( $\mu\text{g/mL}$ )	Rango ( $\mu\text{g/mL}$ )
<b>C<sub>min</sub></b>	53	19,95	1,93-71,35
<b>C<sub>max</sub></b>	32	70,07	5,92-163,05
<b>C 1,5-2,5h</b>	19	63,68	26,88-144,27
<b>C 3-21h</b>	58	35,53	9,37-93,3
<b>C<sub>24h</sub></b>	17	14,85	1,31-41,14

El número de muestras disponibles por paciente se muestra en la siguiente tabla (Tabla 4.14):

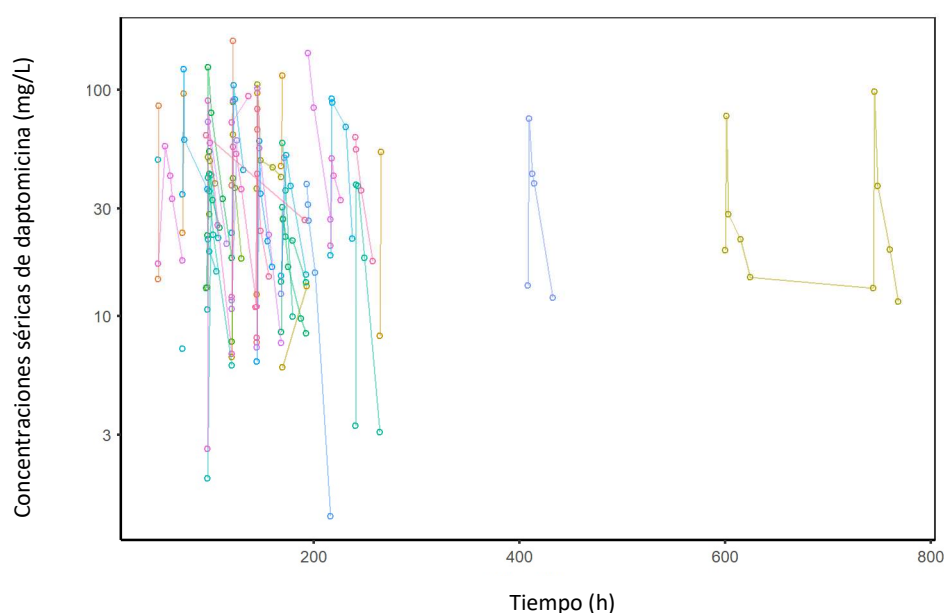
**Tabla 4.14.** Número de muestras séricas disponibles por paciente.

Nº muestras por paciente	Nº pacientes
1	12
2	20
3	5
4	8
5	15

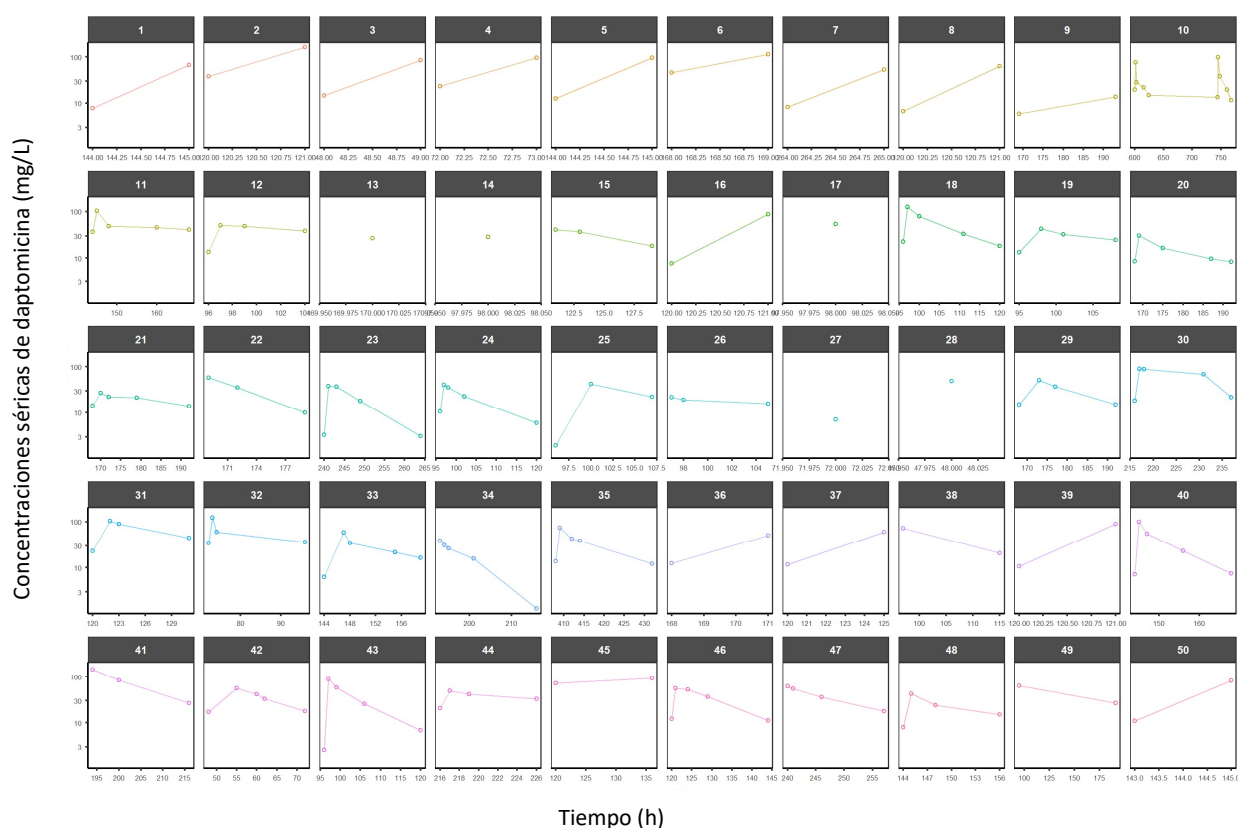
Solo en 15 pacientes se pudieron obtener las cinco muestras de sangre inicialmente programadas (en uno de ellos se obtuvieron 10 muestras), en el resto, 45 pacientes, no se extrajeron todas las muestras de sangre programadas en el estudio. Las causas que impidieron la extracción de las cinco muestras de sangre por paciente fueron: indisposición del paciente en el momento de la extracción, mal acceso venoso, empeoramiento clínico del paciente o alta no prevista.

La representación gráfica de la evolución temporal de la concentración sérica de daptomicina (mg/L) de cada paciente del estudio se muestra en la Figura 4.5).

**Figura 4.5.** Representación gráfica de las concentraciones séricas de daptomicina de los pacientes incluidos en el estudio.







### ➤ Análisis exploratorio

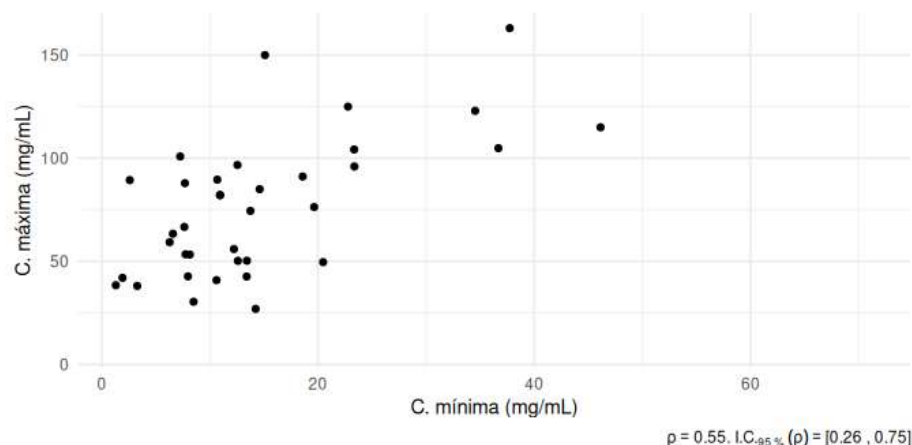
Se realizó el análisis exploratorio de los datos disponibles de concentración sérica de daptomicina frente al tiempo, así como de las covariables registradas, con el propósito de visualizar posibles tendencias en los datos, identificar potenciales *outliers* y valores erróneos, y verificar asunciones en el modelo.

La exploración gráfica de las concentraciones séricas y tiempo y relación con covariables se realizó de acuerdo con los siguientes pasos:

- Diagrama de cajas de todas las covariables categóricas y evaluación de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.
- Diagramas de dispersión de todas las covariables cuantitativas, para identificar las posibles correlaciones entre ellas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman junto a su intervalo de confianza del 95%.
- Gráficos de concentraciones séricas vs tiempo, para identificar posibles tendencias de los datos e identificar *outliers*.

A continuación, se presentan las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina obtenidas en el estudio. La exploración gráfica se realizó considerando estas dos concentraciones ya que eran los tiempos de muestro con menor variabilidad entre pacientes. Las concentraciones séricas mínimas y máximas de cada paciente están moderadamente correlacionadas ( $\rho=0,5510$ ) (Figura 4.6).

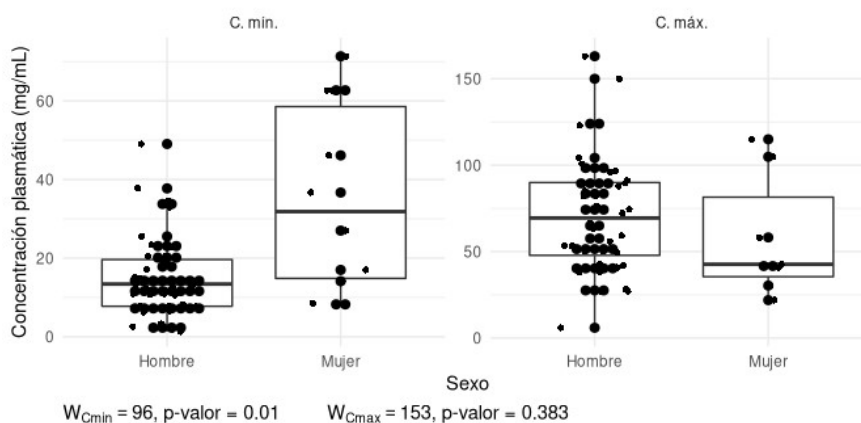
**Figura 4.6.** Relación entre las concentraciones séricas de daptomicina (mínima y máxima).



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$ : valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho$ Cmin y  $\rho$ Cmax.

Las concentraciones séricas mínimas obtenidas en los hombres fueron significativamente menores que las obtenidas en las mujeres. Se observa que los valores de concentración sérica mínima de los hombres presentan menor variabilidad inter-individual que las obtenidas en las mujeres. No obstante, el número de muestras procedentes de mujeres fue muy inferior al número de muestras procedentes de hombres (Figura 4.7).

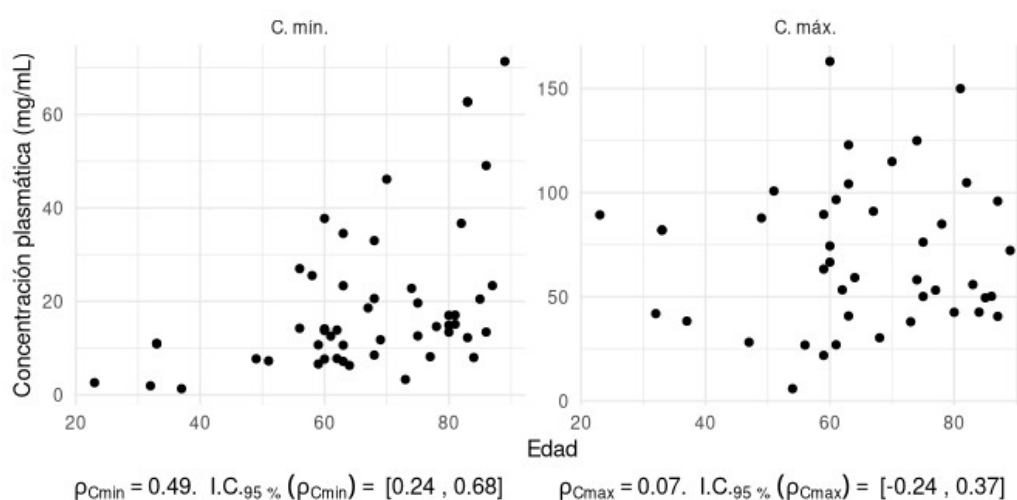
**Figura 4.7.** Distribución de las concentraciones séricas mínima y máxima de daptomicina distribuidas por género.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina W:valor de U de Man Witney; p-valor<0,05 se considera que existe significación estadística.

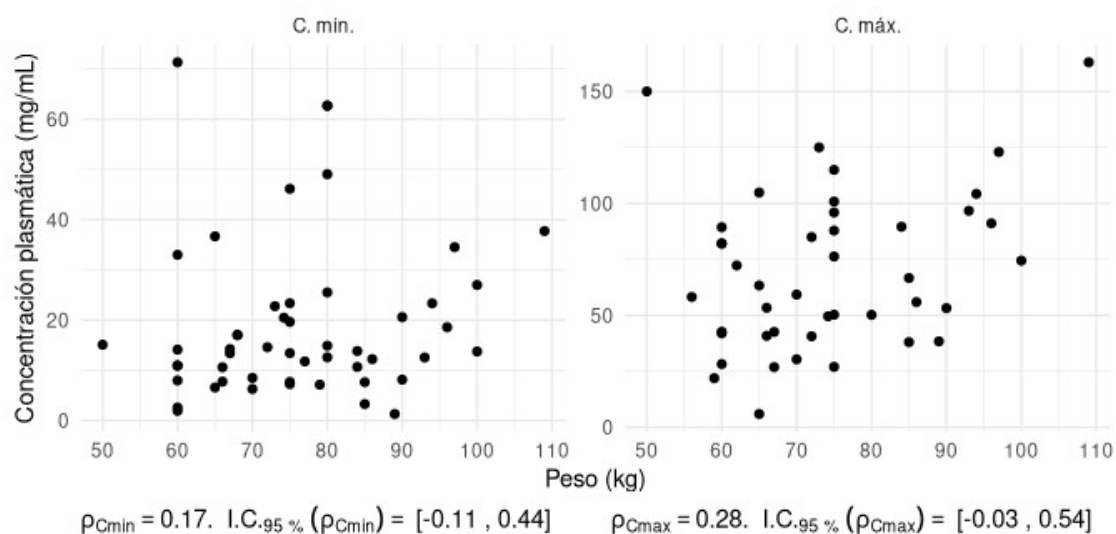
En las siguientes figuras (Figura 4.8 y Figura 4.9) se muestra la relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la edad y peso de los pacientes incluidos en el estudio. Se observa significación estadística en la correlación entre la edad y la Cmin, mientras que no hay correlación con el peso.

**Figura 4.8.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la edad de los pacientes incluidos en el estudio.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$ : valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

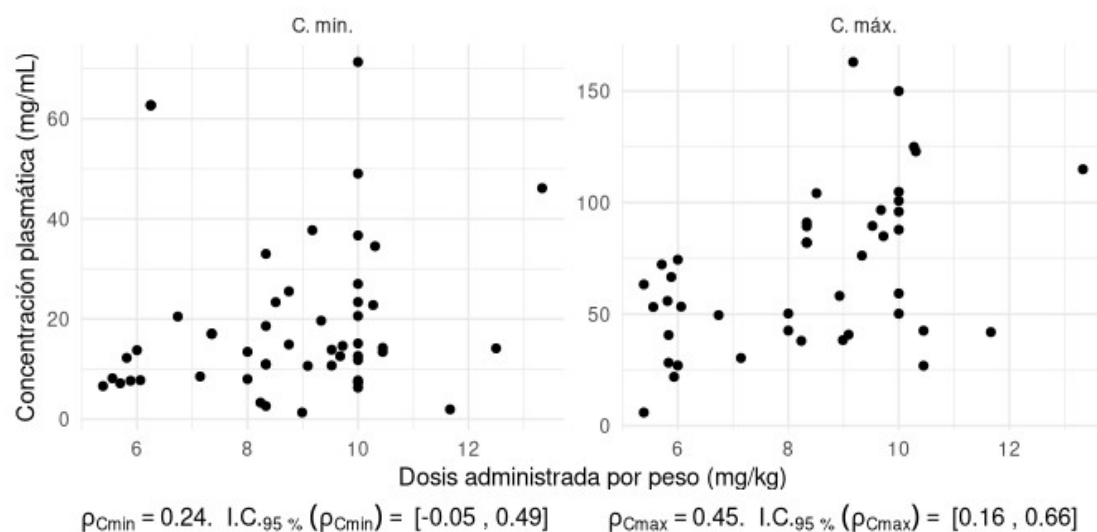
**Figura 4.9.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y el peso de los pacientes incluidos en el estudio.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$  :valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ ..

En el siguiente gráfico (Figura 4.10), se observa la correlación entre la dosis de daptomicina por Kg de peso administrada y las concentraciones séricas máxima y mínima del fármaco obtenidas en los pacientes que fueron incluidos en el estudio. Se observa que hay significación estadística en caso de la dosis por kg de peso y la Cmax.

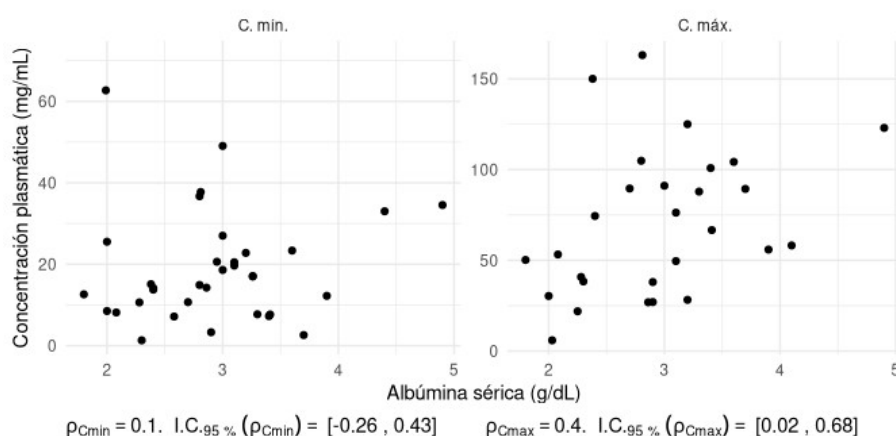
**Figura 4.10.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la dosis por Kg de peso administrada a los pacientes incluidos en el estudio.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$ : valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

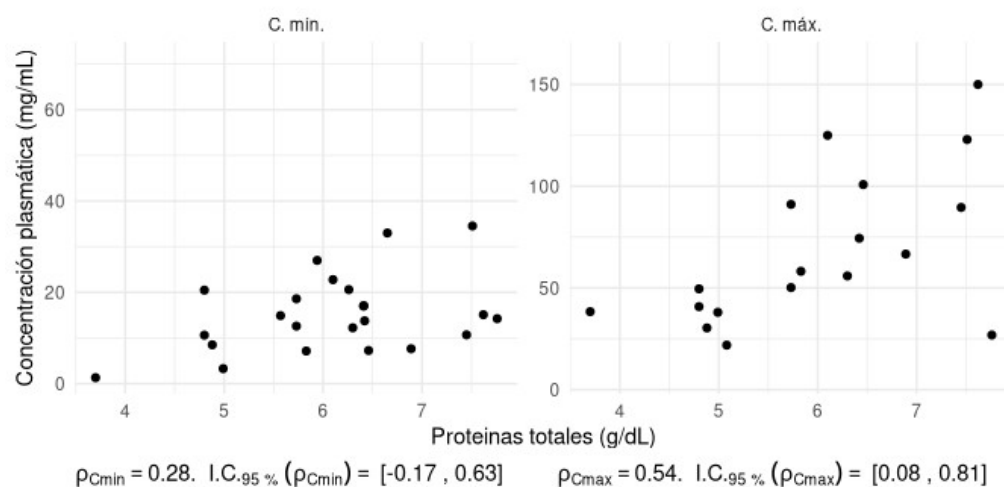
Los niveles de albúmina y proteínas totales tienen una correlación positiva significativa con los niveles de concentración sérica máxima. Esto refleja que la hipoalbuminemia afecta a la concentración sérica máxima de daptomicina que se alcanza en los pacientes (Figura 4.11-4.12).

**Figura 4.11.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la albúmina sérica en los pacientes incluidos en el estudio.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$ : valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

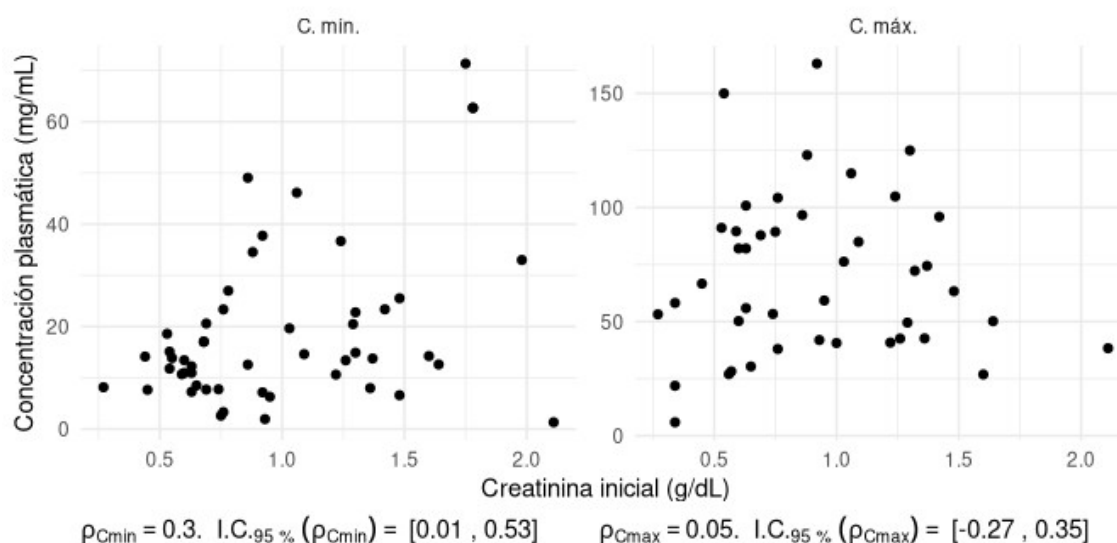
**Figura 4.12.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y las proteínas totales de los pacientes incluidos en el estudio.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$  :valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

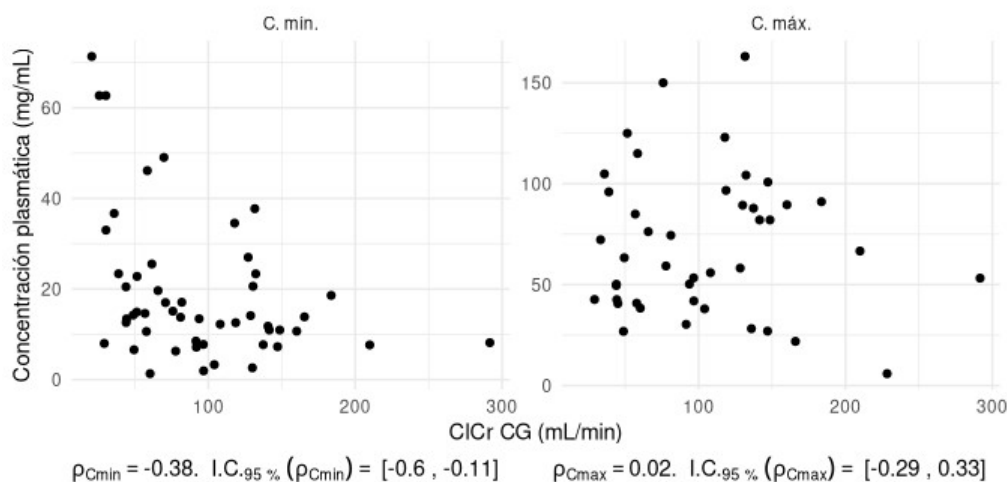
Los siguientes gráficos muestran la relación entre el grado de insuficiencia renal y las concentraciones séricas máxima y mínima obtenidas en los pacientes incluidos en el estudio (Figura 4.13- 4.14). En general, se observa que a medida que se incrementa la insuficiencia renal también lo hace la concentración sérica mínima de daptomicina. Es decir, a mayor tasa de filtración glomerular, la concentración sérica mínima de daptomicina es menor.

**Figura 4.13.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la creatinina inicial.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$  :valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

**Figura 4.14.** Relación entre las concentraciones séricas máxima y mínima de daptomicina y la tasa de filtración glomerular calculada de acuerdo con la fórmula CG (CICr CG).



CICr CG(mL/min): aclaramiento de creatinina con fórmula Cockcroft-Gault Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina. Cmax (mg/L) Concentraciones máximas de daptomicina  $\rho$  :valor de coeficiente de correlación de Spearman; IC95%: intervalo de confianza del 95% del  $\rho_{Cmin}$  y  $\rho_{Cmax}$ .

Por tanto, el análisis exploratorio realizado, para detectar si existe, correlación entre las variables de estudio (demográficas, antropométricas, analíticas y relacionadas con el tratamiento) y las concentraciones séricas, permitió detectar que en cuatro de las relaciones estudiadas la correlación presentaba significación estadística:

- Edad en Cmin.
- Creatinina/ClCr CG en Cmin.
- Dosis por peso corporal en Cmax.
- Albúmina/proteínas plasmáticas en Cmax.



#### 4.4.1.2. Desarrollo y evaluación del modelo farmacocinético estructural.

El desarrollo del modelo farmacocinético estructural base empezó realizando el ajuste de los datos experimentales disponibles a un modelo estructural de dos compartimentos (central y periférico) mediante cinéticas de primer orden (CL, Q, V y  $V_2$ ) (parámetros obtenidos por Dvorchick y col. en la Tabla 3.2).

Se realizaron todos los análisis farmacocinéticos siguiendo las estrategias descritas previamente (apartado 3.9.1.2.) de forma secuencial y los principales resultados se presentan en la Tabla 4.15. Este análisis se realizó sin excluir ningún paciente, tan sólo se excluyeron los valores de concentración de daptomicina que estuvieron por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica.

**Tabla 4.15.** Descripción de los modelos farmacocinéticos estructurales probados.

<b>Modelo Bicompartimental parametrizado en Vd, Cl, Q y V2</b>						
Número		Variabilidad	OFV	$\Delta$ OFV	AIC	$\Delta$ AIC
<b>PRIOR1</b>	con Prior en $V_2$ y Q	con VII para todos los parámetros	427,59	115,46	441,59	114,73
<b>PRIOR2</b>	con Prior en V, $V_2$ y Q	sin VII	456,21	143,35	466,21	139,35
<b>PRIOR3</b>	con Prior en $V_2$ y Q	sin VII en Vs y Q	312,86	-	326,86	-
<b>PRIOR4</b>	con PRIOR	con VII para todos los parámetros	316,13	3,17	334,13	7,27
<b>FIXED</b>	Fixed	con VII para todos los parámetros	483,44	170,58	503,44	176,58
VII: variabilidad interindividual. Se tomó el modelo PRIOR3 como referencia para calcular los incrementos en OFV y AIC. OFV: Función mínima objetivo, AIC: Criterio de Información Akaike.						

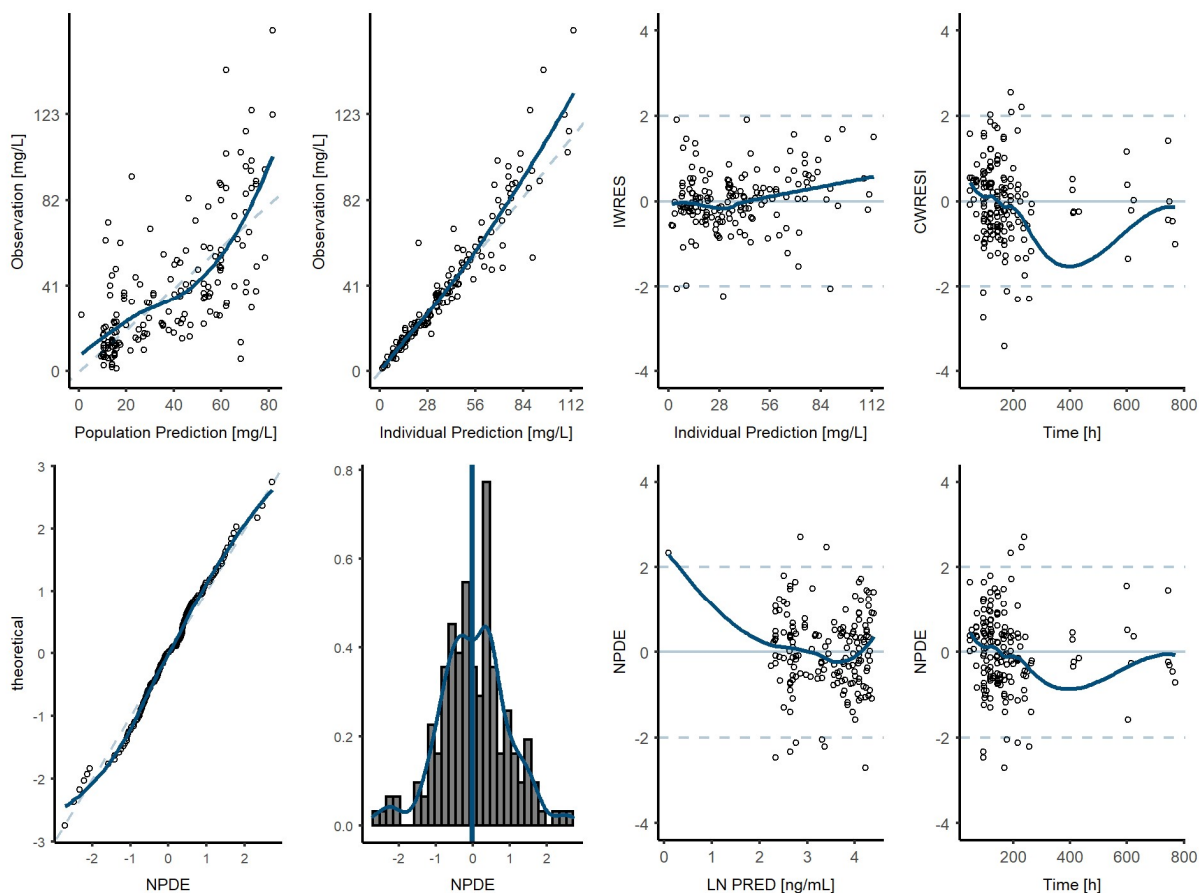
De acuerdo con los parámetros estadísticos utilizados para la selección del modelo (AIC y OFV), el modelo que mejor describe los datos experimentales obtenidos es el modelo bicompartimental obtenido con la descripción PRIOR3, cuyos parámetros farmacocinéticos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4.16).

**Tabla 4.16.** Parámetros, variabilidad inter-individual, error residual y coeficientes de variación obtenidos en el modelo farmacocinético seleccionado (bicompartimental, PRIOR3) para describir la evolución temporal de las concentraciones de daptomicina en los pacientes incluidos en el estudio.

Modelo	Valor	EE(%)	RSE(%)
<b>Parámetros (CV%)</b>			
Cl (L/h)	7,12	0,41	5,78
Vc (L)	226	48,1	21,3
Q	235	88,3	37,5
V <sub>2</sub> (L)	121	35,1	29
<b>Variabilidad inter-individual (CV%)</b>			
VII Cl(%)	0,37	0,05	12,80
VII Vc (%)	0,70	0,14	18,10
<b>Error residual (CV%)</b>			
Proporcional (%)	0,31	0,02	7,96
VII: variabilidad interindividual; EE(%): error estandar; RSE(%): error estándar relativo; CV (%): coeficiente de variación			

La Figura 4.15 muestra las gráficas de bondad de ajuste del modelo farmacocinético estructural seleccionado (PRIOR3). La gráfica situada en la parte izquierda muestra las concentraciones séricas experimentales (observations) frente a las concentraciones séricas predichas poblacionales (population predictions) y la gráfica de la derecha muestra las concentraciones séricas experimentales frente a las concentraciones séricas predichas individuales (individual predictions). En la gráfica de las observaciones frente a las predicciones poblacionales se observan tendencias fuera de la línea de identidad, lo cual muestra la incapacidad del modelo actual de describir de forma estructural los datos observados.

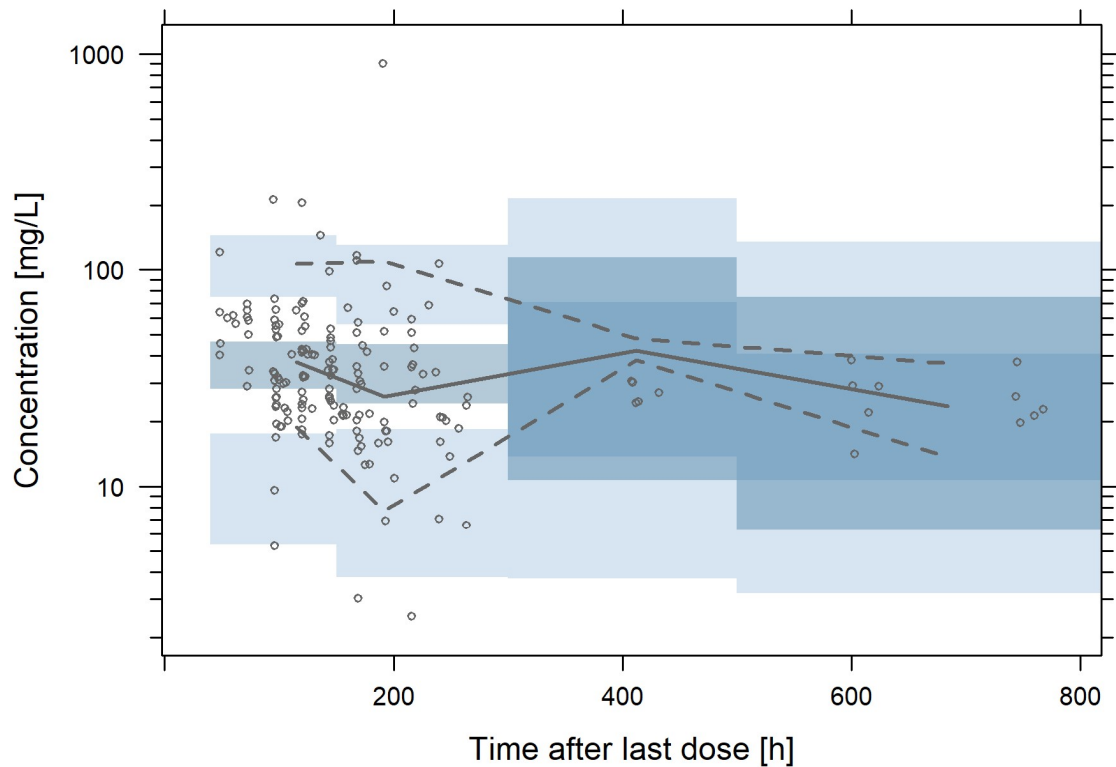
**Figura 4.15.** Gráficas de bondad de ajuste del modelo farmacocinético estructural base de daptomicina (bicompartimental, PRIOR3).



La línea continua representa la línea de tendencia. NPDE: numerical prediction-distribution errors; IWRES: individual weighted residuals; CWRES: conditional weighted residuals, LN PRED: log-transformed population predictions

En el gráfico *visual predictive check* (VPC) (Figura 4.16) se puede observar que el modelo farmacocinético estructural base de daptomicina desarrollado (bicompartimental, PRIOR3) aunque presenta intervalos de predicción de cada percentil superpuestos sobre los percentiles 5, 50 y 95% no es capaz de describir la tendencia longitudinal de los datos experimentales.

**Figura 4.16.** VPC del modelo farmacocinético estructural base de daptomicina (bicompartimental, PRIOR3) representado en escala logarítmica.



Por tanto, aunque el modelo seleccionado es capaz de describir los datos experimentales observados de forma adecuada (Figura 4.16), el análisis de la figura que muestra las concentraciones séricas experimentales vs las concentraciones séricas predichas poblacionales (Figura 4.15) muestra inconsistencias del marco estructural para recoger tanto las concentraciones mínimas como las concentraciones máximas, posiblemente por la incapacidad del modelo de atender a procesos más complejos (no linealidad cinética) que podrían estar presentes en el comportamiento farmacocinético del antibiótico.

Además, tanto el modelo bicompartimental seleccionado, como el resto de los modelos analizados en esta estrategia (a excepción del FIXED), ofrecen unos valores de los parámetros farmacocinéticos que difieren en gran medida a los publicados (Tabla 4.17).

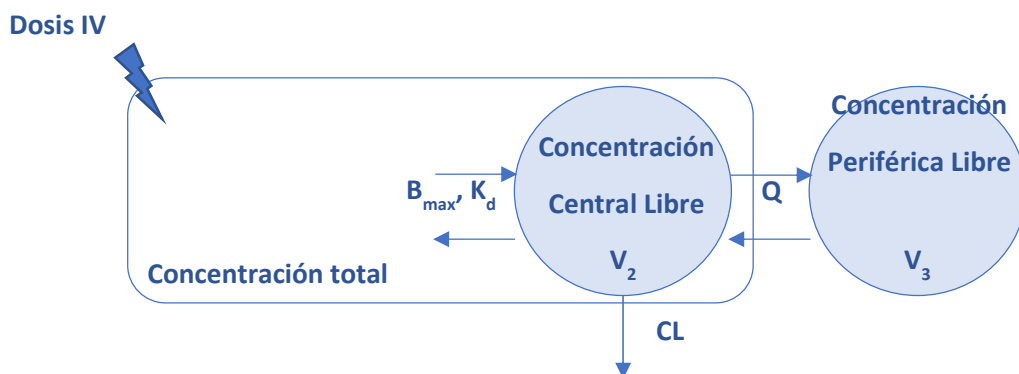
**Tabla 4.17.** Comparación de parámetros farmacocinéticos obtenidos en el modelo bicompartimental PRIOR3 y el modelo bicompartimental publicado por Dvorchik y col.

Parámetro	Valor Dvorchik y col.	Valor PRIOR3
Vd (L)	4,8	226
Cl (L/h)	0,7	7,12
V <sub>2</sub> (L)	3,13	121
Q (L/h)	3,46	235

Dado que el análisis compartimental (PRIOR o FIXED), descrito en el apartado anterior, no proporcionó una mejora de la descripción de los datos a pesar de restringir el ámbito de búsqueda del parámetro, se analizaron diferentes modelos farmacocinéticos (lineales y no lineales) de unión a proteínas plasmáticas.

Se seleccionó como modelo PK estructural un modelo de dos compartimentos con una distribución periférica de primer orden y una cinética de eliminación lineal para la daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas (Figura 4.17).

**Figura 4.17.** Esquema del modelo PK bicompartimental con unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas.



IV: intravenoso; CL: aclaramiento total o plasmático de daptomicina; V2: volumen de distribución aparente del compartimento central (fármaco libre); Q: aclaramiento intercompartimental; V3: volumen de distribución aparente del compartimento periférico (fármaco libre); Bmax: capacidad máxima de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas; Kd: constante de disociación de equilibrio.

Para la construcción del modelo PK finalmente se utilizaron datos de 46 pacientes. Los 13 pacientes que se anularon fueron aquellos en los que disponíamos solo de un punto de observación por lo que no contribuían a estimar con precisión los parámetros (ID: 13, 14, 17,

27, 28, 51, 54, 56, 57, 58, 59), así como otros dos pacientes que se consideraron *outliers* (ID: 52, 55).

Las concentraciones totales de daptomicina estimadas por el modelo se obtuvieron asumiendo una cinética de unión a proteínas plasmáticas no lineal (ecuación 3.14). Se comprobó que la unión no lineal a proteínas mejoraba significativamente la descripción de los datos en comparación con una cinética de unión a las proteínas plasmáticas lineal ( $\Delta OFV = -23$ ). Las concentraciones de daptomicina libre son inferidas a partir de las concentraciones de daptomicina total observadas (valores experimentales) (ecuación 3.14).

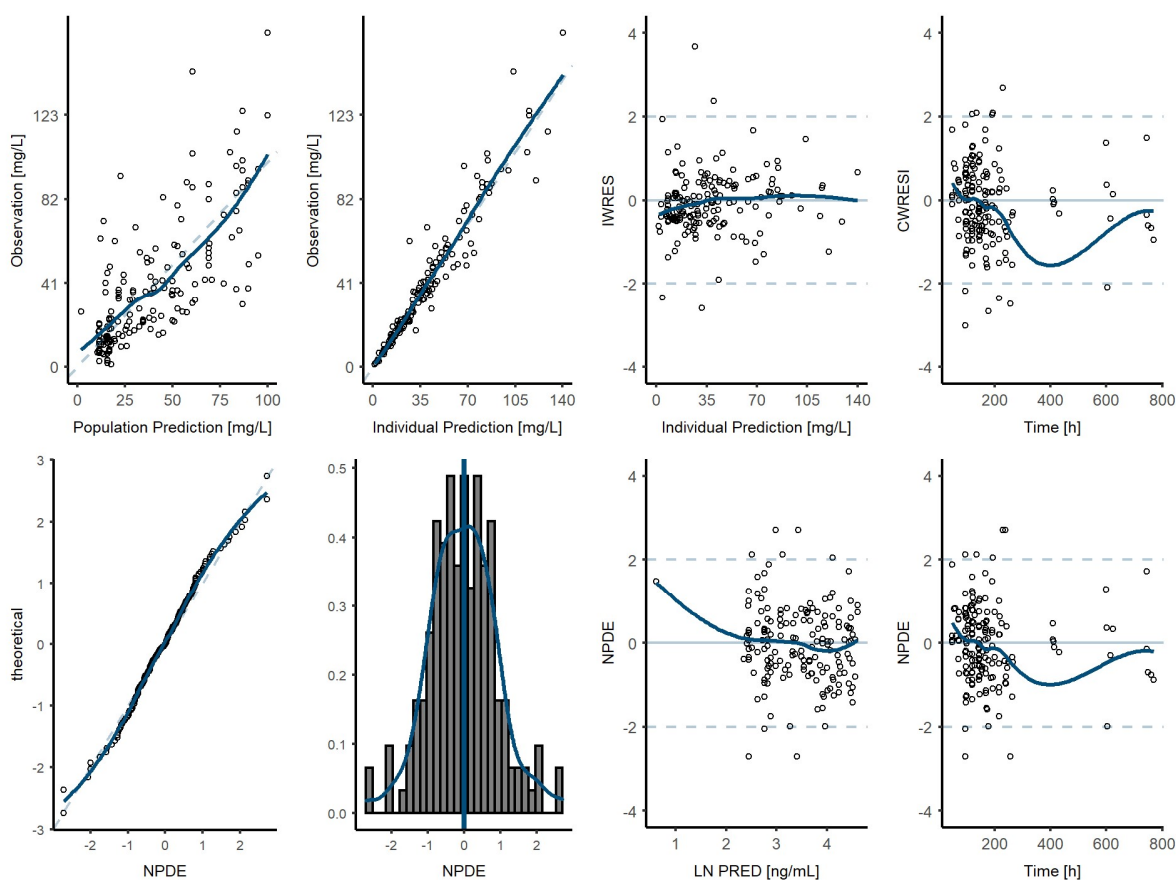
Los parámetros farmacocinéticos de daptomicina obtenidos en el modelo farmacocinético estructural base teniendo en cuenta la unión no lineal del fármaco a las proteínas plasmáticas se muestran en la Tabla 4.18.

**Tabla 4.18.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de daptomicina obtenidos en el modelo farmacocinético base teniendo en cuenta la unión no lineal del fármaco a las proteínas plasmáticas.

Parámetro	Estimaciones del modelo poblacional PK		
	Valor	RSE(%)	Shrinkage (%)
Cl (L/h)	6,81	16	
V <sub>1</sub> (L)	1,02	10	
Q (L/h)	2,25	26	
V <sub>2</sub> (L/h)	23,2	18	
B <sub>max</sub> (mg/L)	155	31	
K <sub>D</sub> (mg/L)	3,75	14	
<b>Variabilidad Inter-individual</b>			
CL (%)	35	16	15
V <sub>2</sub> (%)	47	27	16
<b>Variabilidad Residual</b>			
Aditivo en escala logarítmica (%)	22	9	6
RSE(%): error estándar relativo.			

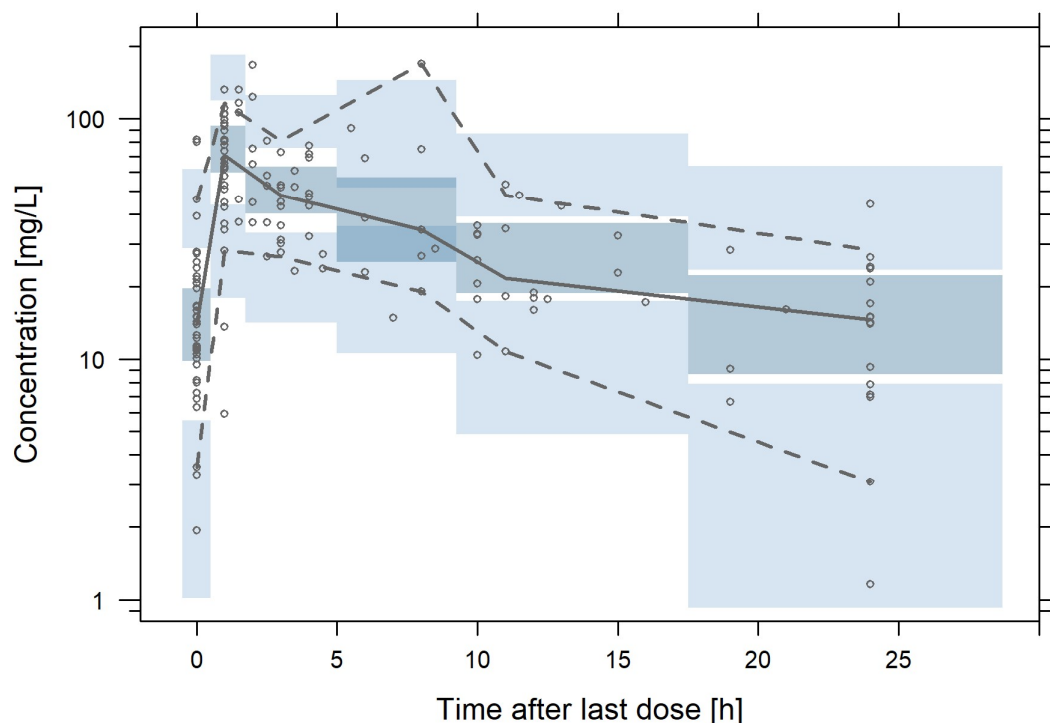
La adecuación del modelo farmacocinético base con unión no lineal del fármaco a las proteínas plasmáticas para describir los datos observados y el gráfico de VPC se muestra en las siguientes figuras (Figuras 4.18 y 4.19).

**Figura 4.18.** Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacocinético poblacional base con unión no lineal de la daptomicina a las proteínas plasmáticas.



La línea continua representa la línea de tendencia. NPDE: numerical prediction-distribution errors; IWRES: individual weighted residuals; CWRES: conditional weighted residuals, LN PRED: log-transformed population predictions

**Figura 4.19.** Representación gráfica de VPC del modelo farmacocinético poblacional base con unión no lineal de daptomicina a las proteínas plasmáticas.



Las líneas grises representan los percentiles experimentales 2,5, 50 y 97,5. Las áreas sombreadas en azul representan el intervalo de predicción del 95% de los percentiles 2,5, 50 y 97,5. Los puntos grises vacíos representan las observaciones experimentales de daptomicina.

#### 4.4.1.3. Selección de covariables

A continuación, se describe el proceso a través del cual se seleccionaron las covariables que explicaron parte de la variabilidad inter-individual de los parámetros farmacocinéticos, así como la evaluación y validación del modelo farmacocinético final para la daptomicina.

##### 4.4.1.3.1. Inclusión y exclusión secuencial de covariables

El análisis de covariables estimó una relación moderada pero estadísticamente significativa (OFV: -132,4) entre el CLCr y el CL de la daptomicina utilizando una función de potencia (0,19) centrada en el valor de la mediana del parámetro (Ecuación 4.1).

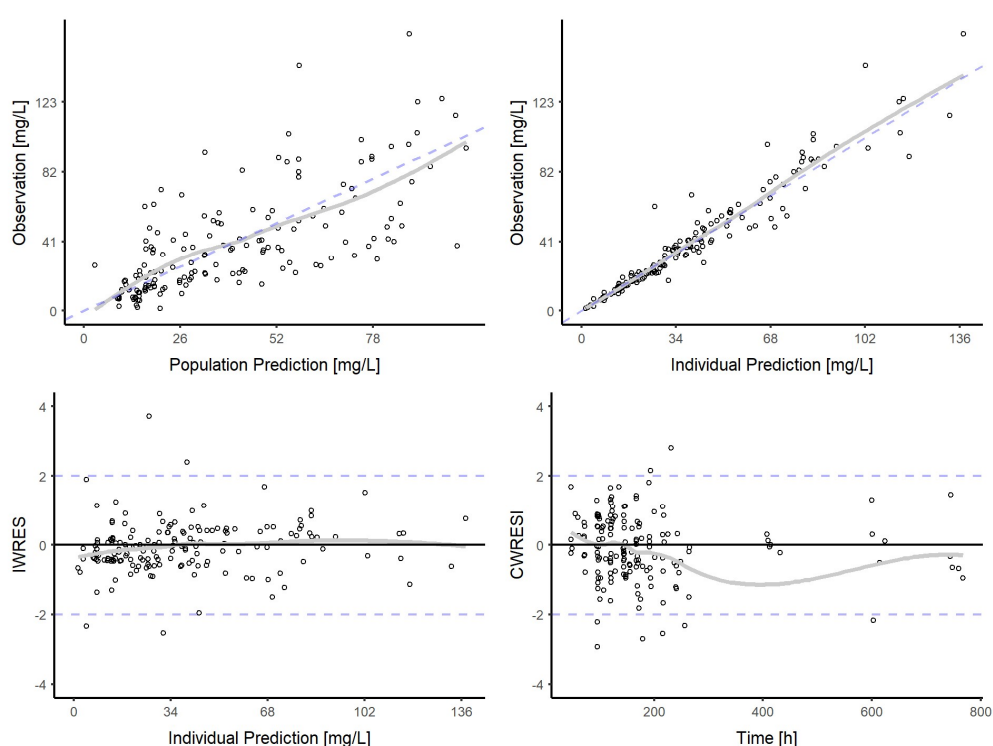
$$CL_i = CL \cdot \left(\frac{CLCR_i}{92.8}\right)^{0.19} \quad \text{Ecuacion 4.1}$$

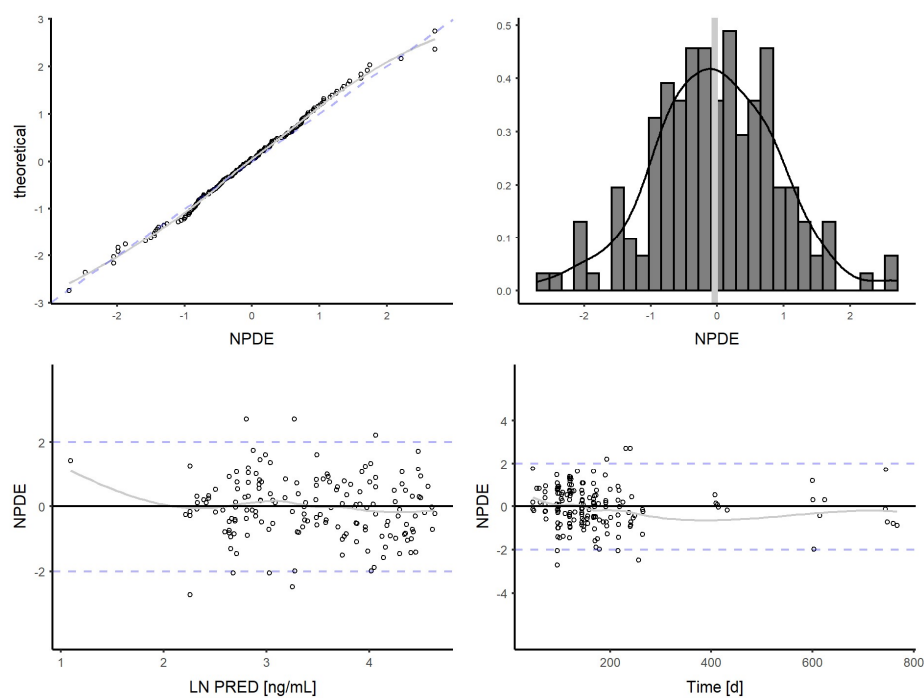


Se analizaron otras covariables continuas y categóricas sobre todos los parámetros farmacocinéticos del modelo (Cl y Vd), pero en ningún caso se obtuvo una reducción del OFV con significación estadística.

Los gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacocinético final seleccionado para la daptomicina, se muestran en la figura 4.20.

**Figura 4.20.** Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacocinético poblacional final de daptomicina.





IWRES: Residuales individuales ponderados; PRED: Valores poblacionales predichos; NPDE: distribución del error normalizado de predicción; LN: observaciones transformadas logarítmicamente.

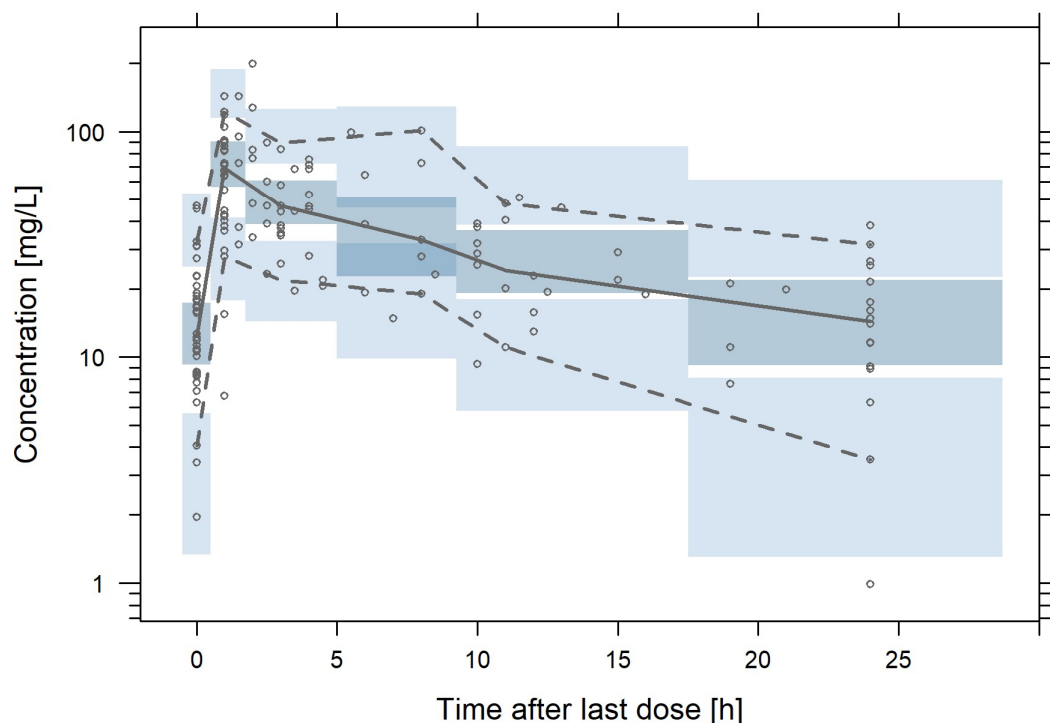
En la Tabla 4.19 se muestran los valores de los parámetros PK estimados en el modelo farmacocinético de daptomicina seleccionado. Asimismo, se indican los resultados obtenidos con el método *bootstrap* realizado para evaluar la estabilidad del modelo.

**Tabla 4.19.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de daptomicina obtenidos en el modelo farmacocinético seleccionado.

Parámetro	Estimaciones del modelo poblacional PK			Bootstrap		
	Valor	RSE(%)	<i>Shrinkage</i> (%)	Media	RSE (%)	IC95%
CL (L/h)	6,98	14		7,01	15	[6,63-7,44]
V <sub>1</sub> (L)	0,95	9		0,97	10	[0,92-1,09]
Q (L/h)	1,96	21		1,93	19	[1,43-2,48]
V <sub>2</sub> (L/h)	21	19		20,5	21	[19,3-22,1]
B <sub>max</sub> (mg/L)	160	26		157	24	[129-183]
K <sub>D</sub> (mg/L)	3,56	15		3,61	12	[3,17-3,93]
CrCl on CL	0,19	12		0,19	13	[0,18-0,22]
<b>Variabilidad Inter-individual</b>						
CL (%)	34	11	12	33	10	[21-42]
V <sub>2</sub> (%)	47	23	17	46	24	[52-94]
<b>Variabilidad Residual</b>						
Aditivo en escala logarítmica (%)	22	8	5	21	8	[18-24]
RSE(%): error estándar relativo; IC 95 (%): : intervalo de confianza al 95%.						

El modelo farmacocinético seleccionado es estable y todos los parámetros PK incluidos en el modelo tienen significación estadística, ya que los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) del análisis *bootstrap* no incluyen el valor nulo. Debido a que las dosis administradas a los pacientes fueron diferentes, el análisis gráfico *VPC* fue corregido por predicción, que mostró una adecuada caracterización de los perfiles longitudinales de la mediana y la dispersión de los datos del modelo PK poblacional final (Figura 4.21).

**Figura 4.21.** Representación gráfica del VPC del modelo farmacocinético poblacional final de daptomicina.



Las líneas grises representan los percentiles experimentales 2,5, 50 y 97,5. Las áreas sombreadas en azul representan el intervalo de predicción del 95% de los percentiles 2,5, 50 y 97,5. Los puntos grises vacíos representan las observaciones experimentales de daptomicina.

#### 4.5. Modelo farmacodinámico poblacional

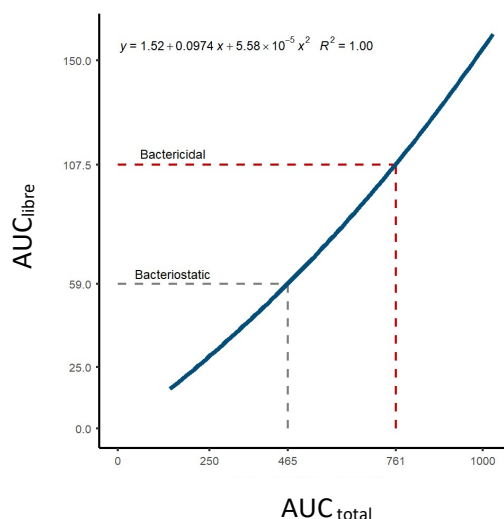
Para construir el modelo farmacodinámico de efectividad del tratamiento con daptomicina se seleccionó el índice AUC/CMI como variable farmacocinética-farmacodinámica relacionada con el efecto.

Basándose en la relación no lineal entre el AUC total y el AUC de la concentración de fármaco no unida a las proteínas plasmáticas ( $AUC_{\text{libre}}$ ) determinado a partir del modelo farmacocinético poblacional de daptomicina seleccionado en este trabajo de Tesis Doctoral, se calcularon los valores que debía alcanzar este índice, referidos a la fracción de fármaco libre, ( $AUC_{\text{libre}}$ ) para alcanzar el objetivo bacteriostático o bactericida. Para ello, se realizó una simulación típica a distintos niveles de dosis (4-16 mg/kg), asumiendo

un paciente de 70 kg, y se representaron los valores de  $AUC_{total}$  frente a los valores de  $AUC_{libre}$  de daptomicina. La relación entre ambas variables fue caracterizada mediante una función polinómica. (Figura 4.22).

Así para alcanzar el efecto bacteriostático y bactericida tras el tratamiento con daptomicina los valores de  $AUC_{libre}$  son 59 y 107,5 mg.h/L, respectivamente.

**Figura 4.22.** Relación entre los valores de  $AUC_{total}$  y de  $AUC_{libre}$  de daptomicina.



$AUC_{total}$  (mg/L/h): área bajo la curva de la concentración de daptomicina total.  $AUC_{libre}$  (mg/L/h): área bajo la curva de la concentración libre de daptomicina. Las líneas grises punteadas representan los valores  $AUC$  bacteriostáticos y la línea roja punteada representa el  $AUC$  bactericidas.

#### 4.6. Análisis estadístico con los parámetros de efectividad obtenidos

El cálculo del  $AUC$  para obtener el valor del índice  $AUC/CMI$  se realizó utilizando tres estrategias:

- 1)  $AUC$  no compartimental (ANC) (concentraciones séricas totales de daptomicina) : calculado por el método de los trapecios,
- 2)  $AUC_{libre}$  (concentraciones séricas de daptomicina libre): obtenido del modelo farmacocinético poblacional y
- 3)  $AUC_{total}$  (concentraciones séricas de daptomicina total) obtenido del modelo farmacocinético poblacional (calculado a través de la relación  $AUC$  y  $AUC_{libre}$  de cada paciente descrita en Figura 4.22).

Este análisis, se realizó para aquellos pacientes que se incluyeron en la construcción del modelo PK y además disponían de 4 o más muestras séricas para realizar el cálculo del AUC mediante ANC. Por tanto, se incluyeron un total de 23 pacientes. Para realizar este análisis, se utilizó la CMI obtenida de cada paciente (se utilizó la CMI 0,5mg/L en los casos que no se disponía del dato) y se consideró la obtención del objetivo de efectividad de tratamiento si el índice AUC/CMI total alcanzaba un valor superior a 761 o AUC<sub>libre</sub>/CMI superior a 107,5.

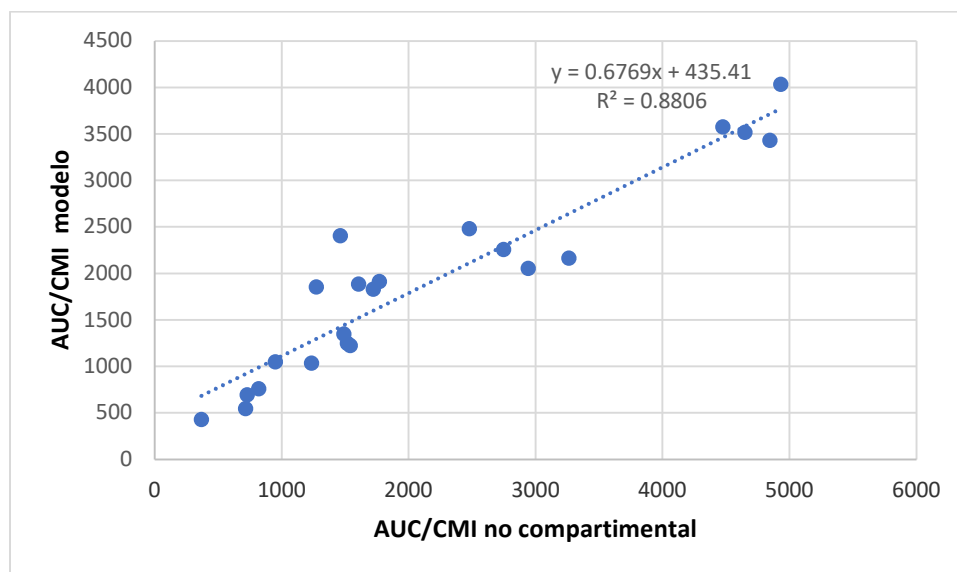
En la Tabla 4.20 se indican los valores del índice AUC/CMI obtenidos con los tres métodos de cálculo indicados donde se utilizó la CMI obtenida en cada paciente.

**Tabla 4.20.** Valores medios de los valores de AUC/CMI obtenidos según estrategia de cálculo.

Variable	n = 23	
	Media $\pm$ DS	Mediana (1r C, 3r C.)
<b>AUC/CMI no compartimental</b>	2072 $\pm$ 1463	1538 (1090,2843)
<b>AUC<sub>libre</sub> /CMI modelo</b>	252 $\pm$ 164	239 (134,296)
<b>AUC/CMI modelo</b>	1819 $\pm$ 1077	1852 (1040,2210)
DS: desviación standard; Rango intercuartil: primer cuartil (1r C), tercer cuartil (3r C).		

En la Figura 4.23 se muestra la relación entre los valores de AUC/CMI totales obtenidos en los dos métodos de cálculo utilizados.

**Figura 4.23.** Relación entre el AUC/CMI no compartimental y AUC/CMI modelo.



AUC/CMI: área bajo la curva de concentración del fármaco-tiempo/concentración mínima inhibitoria.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los valores medios de AUC/CMI modelo fueron inferiores a los valores AUC/CMI no compartimental obteniendo un ER medio del 20,3%. Para el análisis de efectividad a partir del índice parámetro AUC/CMI, se incluyeron 22 pacientes ya que se descartó un paciente (ID:43) con infección por *E.faecalis* con CMI 4 mg/L por ser intrínsecamente resistente a la daptomicina.

La Tabla 4.21 muestra los valores del índice PK/PD obtenido en cada uno de los pacientes incluidos en este análisis.

**Tabla 4.21.** Parámetros PK/PD de los pacientes según método de cálculo.

ID	CMI (mg/L)	Dosis (mg/kg)	AUC <sub>libre</sub> (mg.h/L)	AUC ANC (mg.h/L)	AUC modelo (mg.h/L)	AUC <sub>libre</sub> /CMI	AUC/CMI ANC	AUC/CMI modelo
10	0.25	9.3	83	619	620	334	2476	2481
11	0.25	10.0	130	1162	879	521	4648	3516
12	0.25	8.0	66	735	513	265	2940	2053
18	0.25	10.3	126	1211	857	504	4844	3430
19	0.5	10.4	67	616	517	134	1232	1034
20	0.5	7.1	42	363	346	84	726	693
21	0.5	10.4	68	474	523	136	948	1047
23	0.25	8.2	60	401	471	239	1604	1884
24	0.25	9.1	61	442	478	243	1768	1913
29	0.5	10.0	82	769	612	164	1538	1225
30	0.25	8.3	133	1118	894	532	4472	3574
31	0.5	8.5	140	635	926	279	1270	1853
32	0.25	10.3	156	1232	1008	626	4928	4034
33	0.25	10.0	80	365	601	321	1460	2403
34	1	9.0	53	367	427	53	367	427
35	0.5	6.0	84	758	624	168	1516	1248
40	0.5	10.0	92	744	673	185	1488	1346
42	0.3	7.4	93	824	677	310	2747	2258
44	1	8.3	71	715	547	71	715	547
46	0.25	6.7	71	815	541	282	3260	2163
47	1	5.8	108	816	759	108	816	759
48	0.25	10.0	58	430	458	231	1720	1830

AUC (mg.h/L): área bajo la curva de concentración del fármaco; AUC/CMI: área bajo la curva de concentración del fármaco-tiempo/concentración mínima inhibitoria. CMI (mg/L): concentración mínima inhibitoria.

De los 22 pacientes, 3 pacientes no alcanzaron, independientemente del método de cálculo, el valor objetivo de AUC/CMI. En el caso del AUC/CMI total del modelo, 4 pacientes obtuvieron valores inferiores al objetivo de efectividad. En 3 de estos 4 pacientes, la CMI del patógeno era 1mg/L (*S.aureus*) y por tanto cabe esperar una sensibilidad reducida.



No se realizó el análisis de la relación entre los índices PK/PD y las variables clínicas seleccionadas para describir la efectividad del tratamiento (Reducción de PCR>75% y Mejoría clínica), ya que 19 de los 23 pacientes cumplían criterio de efectividad según PK/PD.

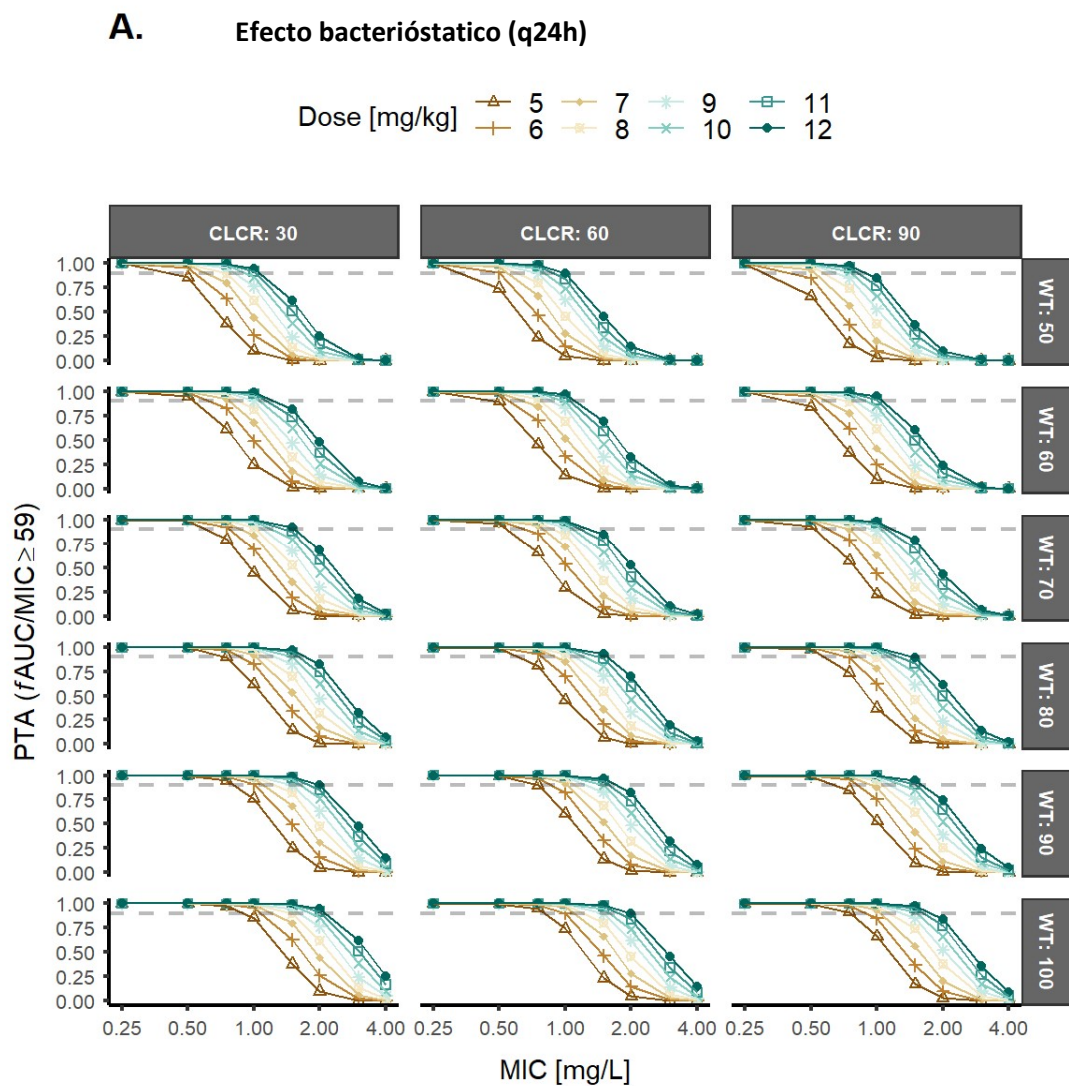
#### 4.7. Optimización posológica a partir de criterios PK/PD

Se realizaron diferentes ejercicios de simulación para conocer la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico (PTA), tras la administración de daptomicina a las dosis comprendidas entre 5 y 12 mg/kg cada 12h, 24h o 48h, siendo el objetivo bactericida ( $AUC_{\text{libre}} / CMI \geq 107,5$ ) y el objetivo bacteriostático ( $AUC_{\text{libre}} / CMI \geq 59$ ) y teniendo en cuenta valores de CMI comprendidos entre 0,25 y 4 mg/L.

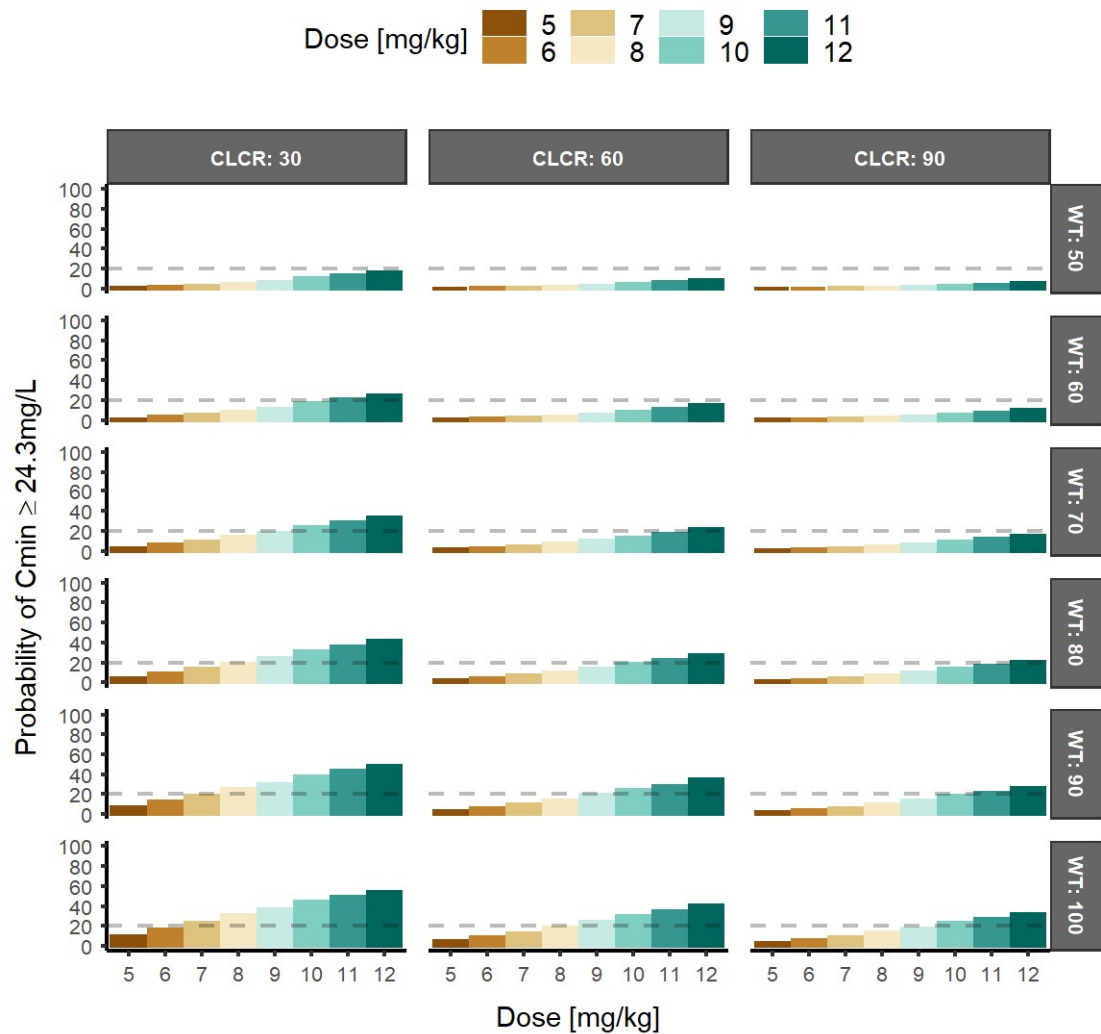
Las simulaciones se realizaron para cada dosis en las combinaciones de ClCr (30, 60 y 90 mL/min) y peso corporal (50, 60, 70, 80, 90 y 100Kg) seleccionadas. En cada una de las situaciones también se estimó la probabilidad de que tras la instauración de la pauta de dosificación la concentración mínima de daptomicina estuviera por encima del valor umbral de seguridad ( $C_{\text{min}} \geq 24,3$  mg/L). En las siguientes figuras se representan los resultados de la simulación (efectividad y seguridad) de la pauta de administración diaria (c/24h) para alcanzar el objetivo de efecto bacteriostático (Figura 4.26) o bactericida (Figura 4.27).

**Figura 4.26. (A) Efecto bacteriostático:** Probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) (efecto bacteriostático,  $AUC_{libre}/CMI$  mayor o igual a 59) tras la administración de una dosis diaria (q24h) de daptomicina en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados;

**(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.

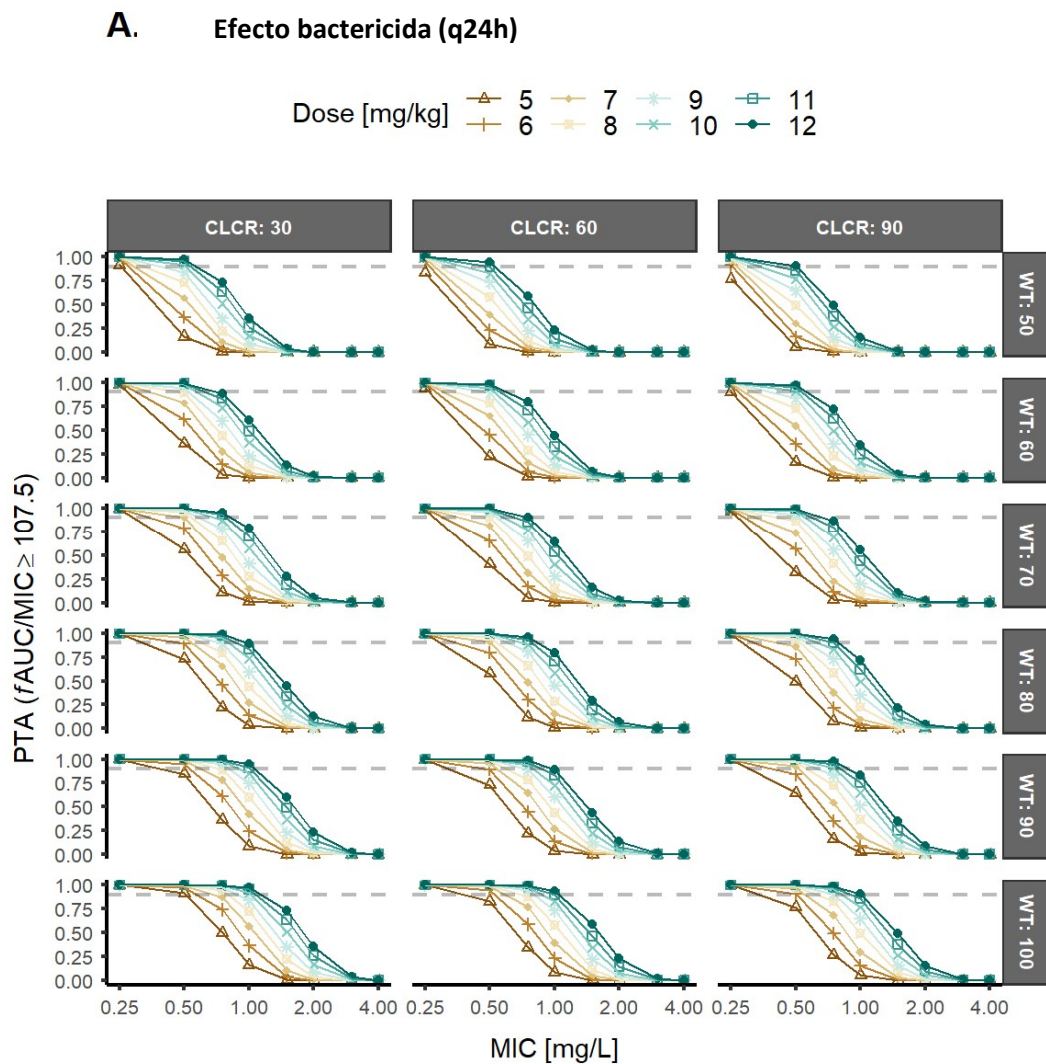


## B Evaluación de la seguridad (q24h)

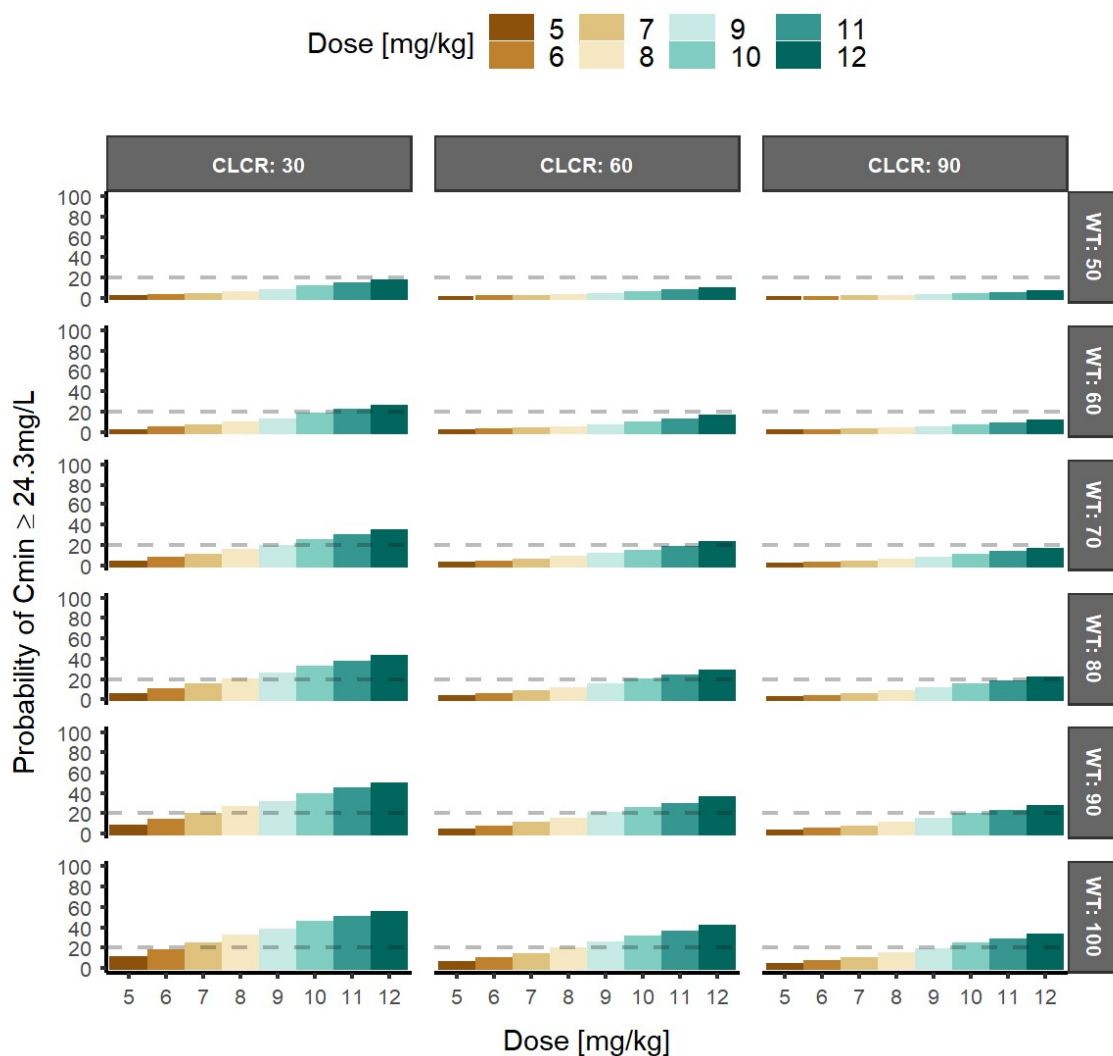


MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria; fAUC/MIC: área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria.  $C_{min}$  (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

**Figura 4.27.(A) Efecto bactericida:** Probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) (efecto bactericida,  $AUC_{libre}/CMI$  mayor o igual a 107.5) tras la administración de una dosis diaria (q24h) de daptomicina en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados; **(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.



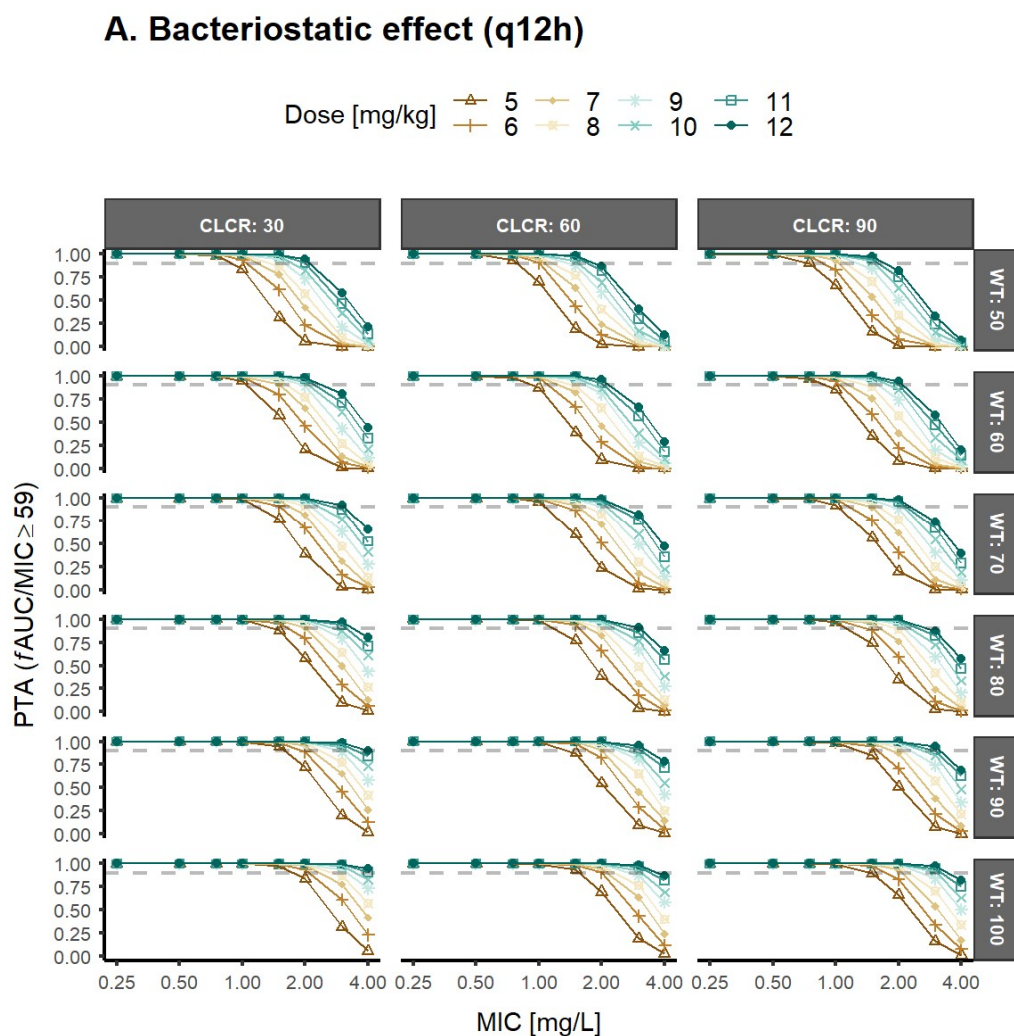
## B Evaluación de la seguridad (q24h)



MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria; fAUC/MIC ( $AUC_{libre}/CMI$ ): área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria. Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

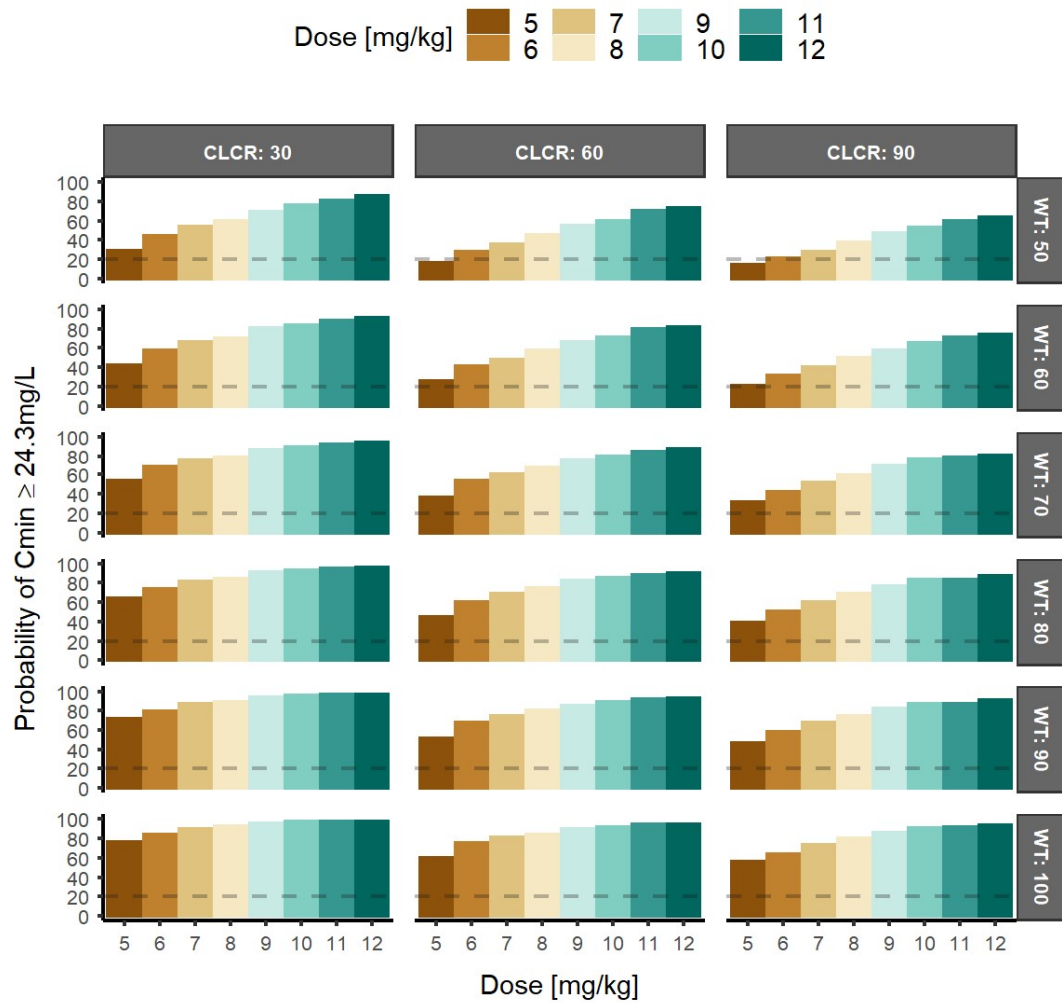
En las Figuras 4.28 y 4.29 se representan estas gráficas cuando la pauta de administración del fármaco se realiza cada 12 horas.

**Figura 4.28. (A) Efecto bacteriostático:** Probabilidad de alcanzar el efecto bacteriostático objetivo (PTA) ( $AUC_{libre}/CMI$  mayor o igual a 59) tras la administración de una dosis de daptomicina cada 12h a los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados; **(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.



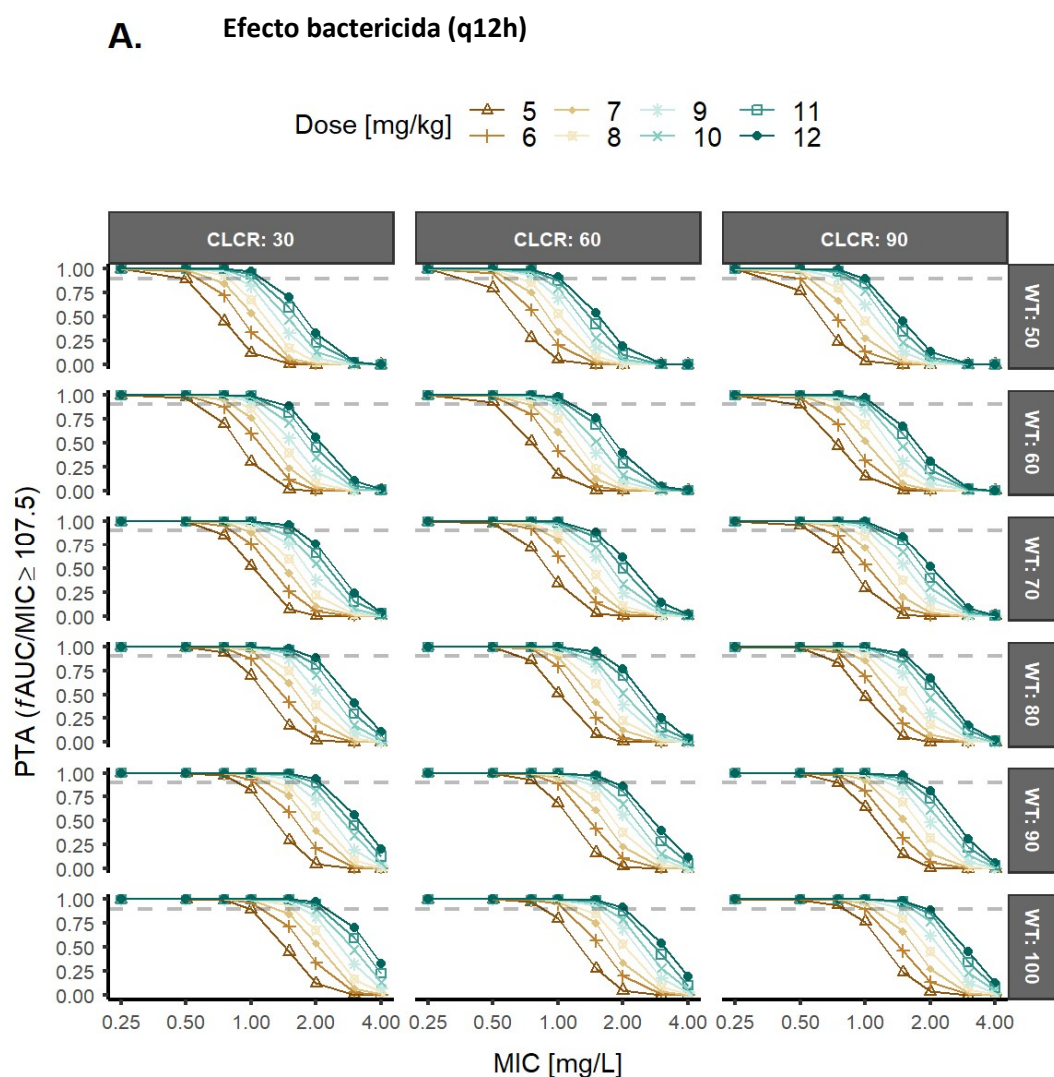


## B Evaluación de la seguridad (q12h)



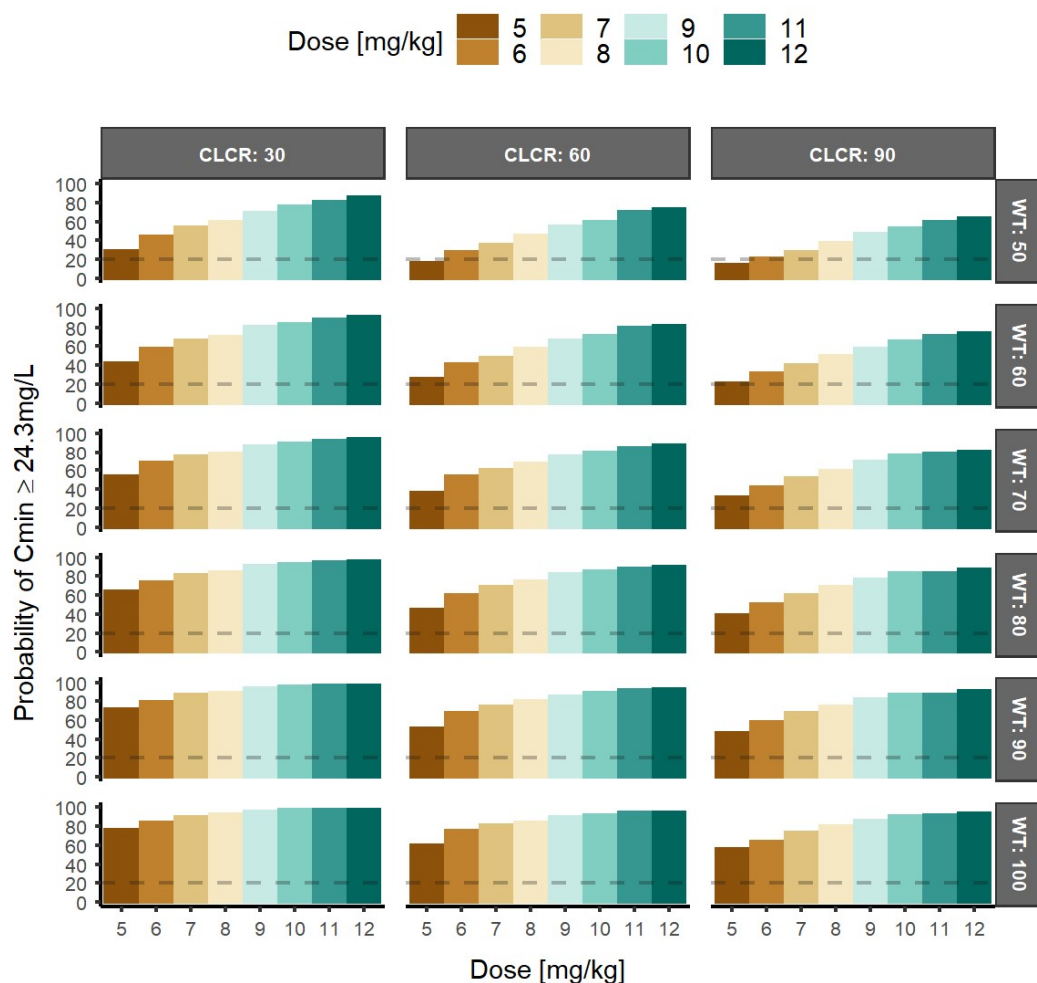
MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria; fAUC/MIC: área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria.  $C_{min}$  (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

**Figura 4.29. (A) Efecto bactericida:** Probabilidad de alcanzar el efecto bactericida objetivo (PTA) ( $AUC_{libre} / CMI$  mayor o igual a 107.5) tras la administración de una dosis de daptomicina cada 12h a los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados; **(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.





## E Evaluación de la seguridad (q12h)

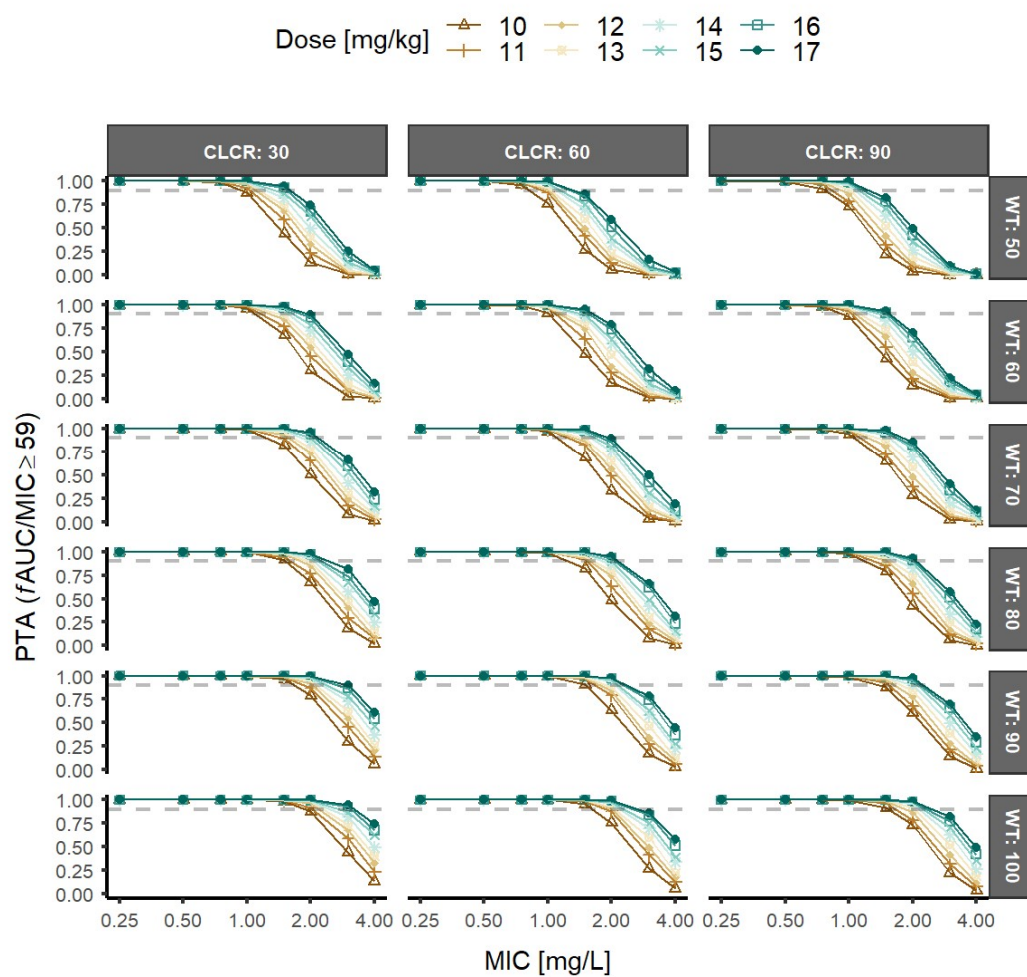


MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria;  $fAUC/MIC$  ( $AUC_{libre}/CMI$ ): área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria.  $C_{min}$  (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina;  $CLCr$ (mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

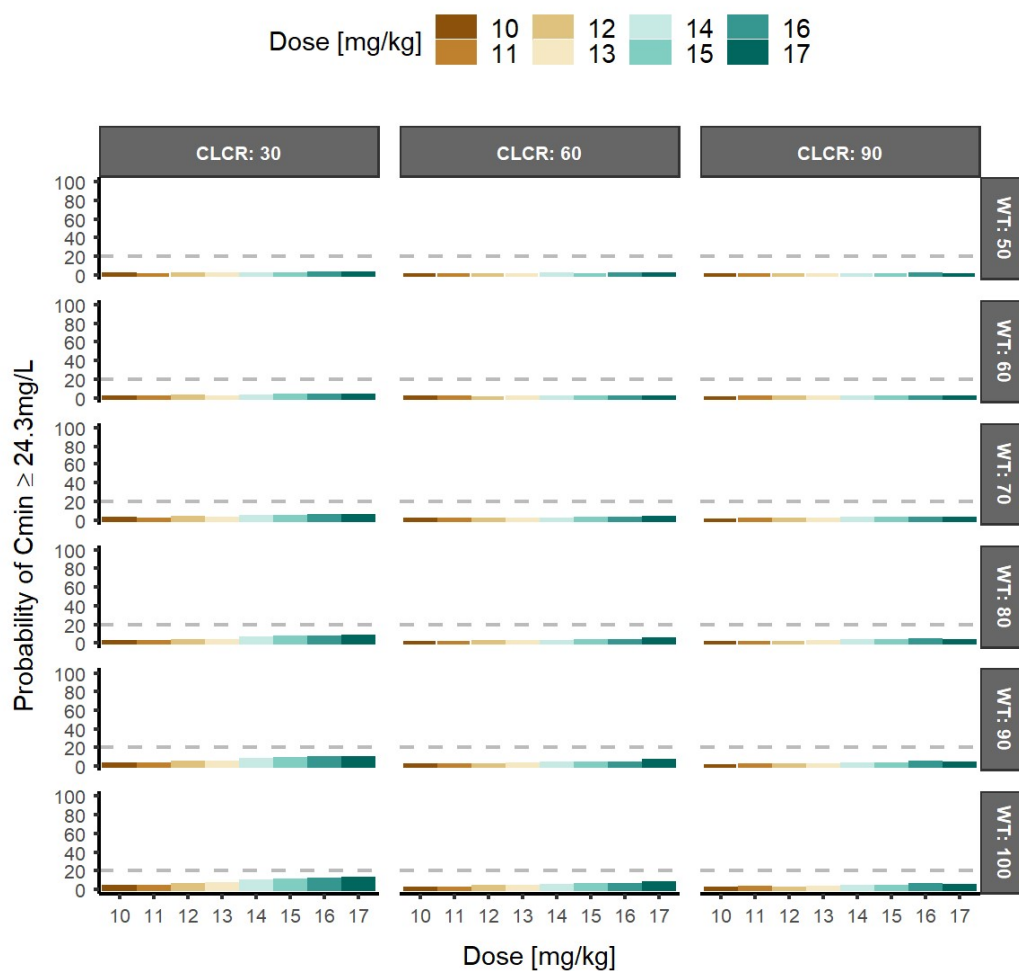
Asimismo, los ejercicios de simulación se realizaron aumentando el intervalo de dosificación a 48 horas y manteniendo la dosis total recibida durante este periodo (ámbito de dosis ensayadas entre 10 y 17 mg/Kg). En las figuras 4.30 y 4.31 se muestran los resultados.

**Figura 4.30. (A) Efecto bacteriostático:** Probabilidad de alcanzar el efecto bacteriostático objetivo ((AUC<sub>libre</sub> /CMI) mayor o igual a 59) (PTA) tras la administración de una dosis de daptomicina comprendida entre 10 y 17 mg/kg cada 48 horas (q48h) a los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados; **(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.

**A. Efecto bacteriostático (q48h)**



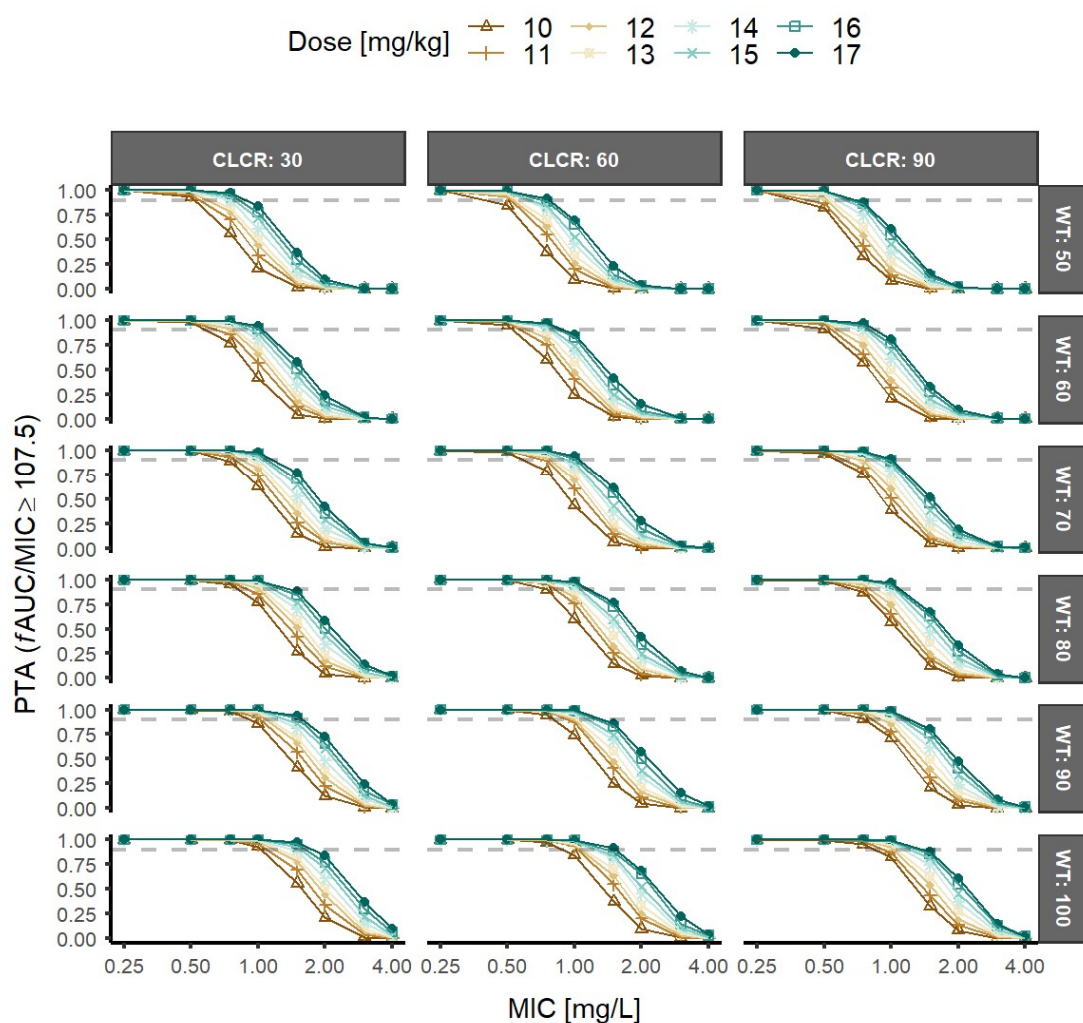
## B. Safe Evaluación de la seguridad (q48h)



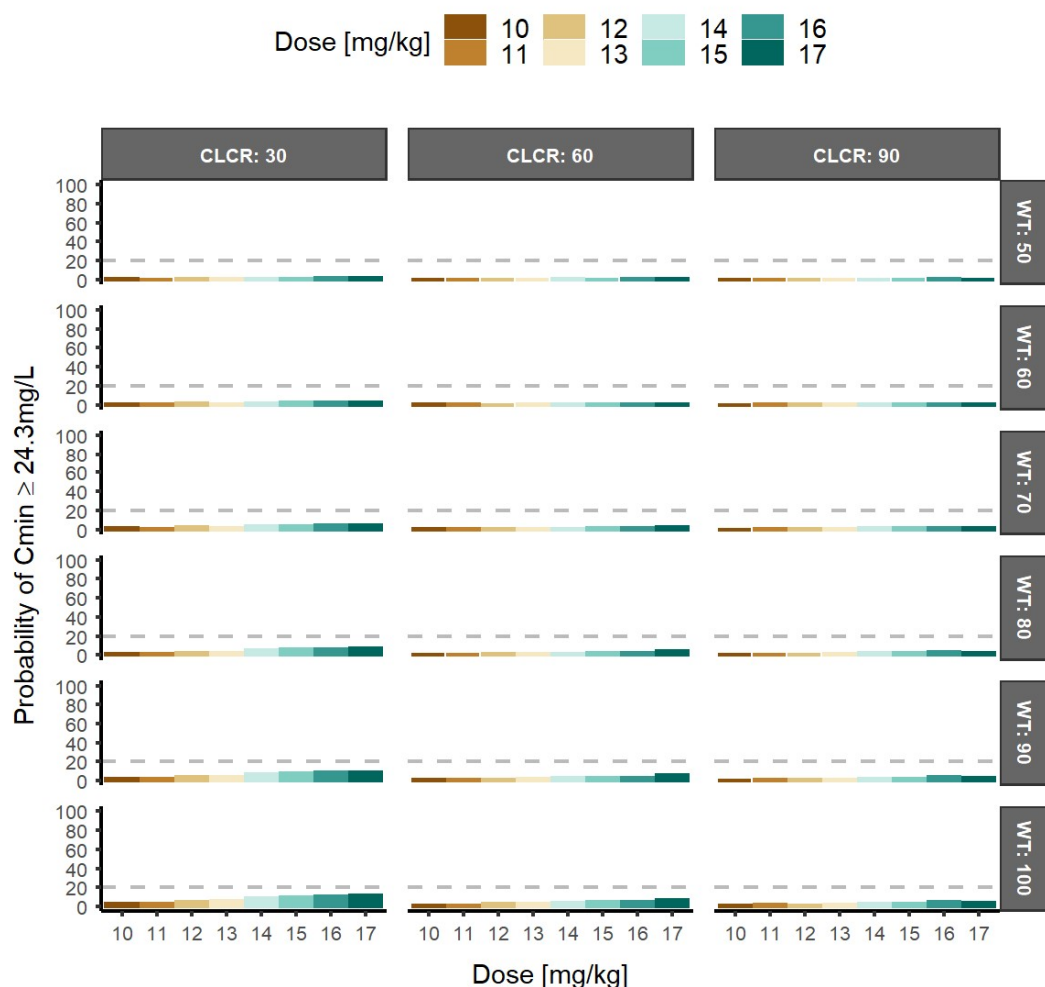
MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria;  $fAUC/MIC(AUC_{libre}/CMI)$ : área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria.  $C_{min}$  (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

**Figura 4.31. (A) Efecto bactericida:** Probabilidad de alcanzar el efecto bactericida objetivo ( $AUC_{libre}/CMI$  mayor o igual a 107,5) (PTA) tras la administración de una dosis de daptomicina comprendida entre 10 y 17 mg/kg cada 48 horas (q48h) a los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina y peso corporal indicados; **(B) Evaluación de la seguridad:** probabilidad de que la concentración mínima de daptomicina sea mayor o igual a 24,3 mg/L.

### A. Bactericidal effect (q48h)



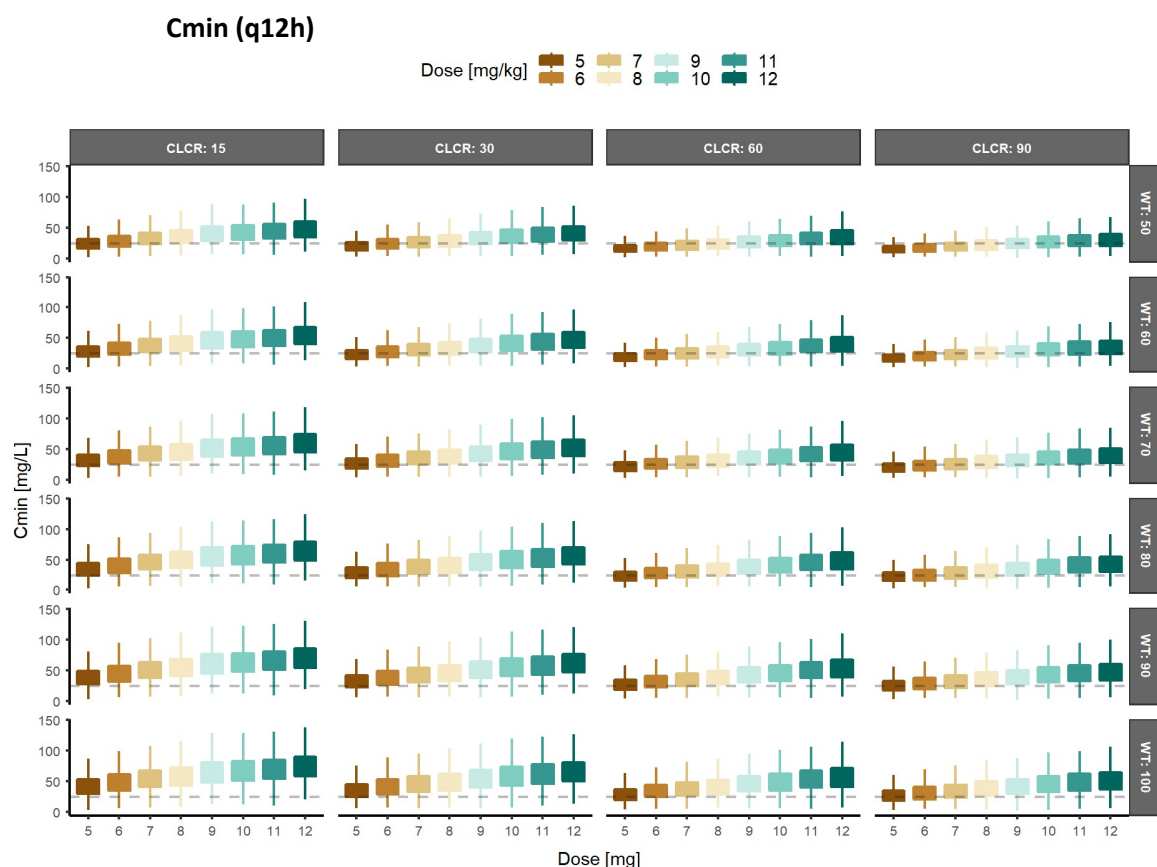
## E Evaluación de la seguridad (q48h)



MIC(CMI)(mg/L): concentración mínima inhibitoria;  $fAUC/MIC$  ( $AUC_{libre}/CMI$ ): área bajo la curva de concentración del fármaco libre-tiempo/concentración mínima inhibitoria.  $C_{min}$  (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal.

La distribución de los valores de concentración mínima de daptomicina obtenidos a partir de la simulación de Monte Carlo tras la administración de las pautas de dosificación anteriores cada 12 horas (q12h), cada 24 horas (q24h) o cada 48 horas (q48h) se representa en las Figuras 4.32 – 4.34.

**Figura 4.32.** Concentraciones mínimas de daptomicina obtenidas tras la administración de daptomicina a las dosis comprendidas entre 5-12 mg/kg cada 12 horas en pacientes con diferente aclaramiento de creatinina y peso corporal.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal. La línea discontinua gris representa el umbral de seguridad de 24,3 mg/L de daptomicina. El box plot representa los percentiles 25 y 75 (IQR) de la distribución global y los bigotes incluyen el 1,5\*IQR.

**Figura 4.33.** Concentraciones mínimas de daptomicina obtenidas tras la administración de daptomicina a las dosis comprendidas entre 5-12 mg/kg cada 24 horas en pacientes con diferente aclaramiento de creatinina y peso corporal.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal. La línea discontinua gris representa el umbral de seguridad de 24,3 mg/L de daptomicina. El box plot representa los percentiles 25 y 75 (IQR) de la distribución global y los bigotes incluyen el 1,5\*IQR.



**Figura 4.34.** Concentraciones mínimas de daptomicina obtenidas tras la administración de daptomicina a las dosis comprendidas entre 10-17mg/kg cada 48 horas en pacientes con diferente aclaramiento de creatinina y peso corporal.



Cmin (mg/L) Concentraciones mínimas de daptomicina; CLCr(mL/min): aclaramiento de creatinina; WT(kg): peso corporal. La línea discontinua gris representa el umbral de seguridad de 24,3 mg/L de daptomicina. El box plot representa los percentiles 25 y 75 (IQR) de la distribución global y los bigotes incluyen el 1,5\*IQR.



#### 4.8. Optimización del diseño de muestreo para el cálculo de AUC.

La Tabla 4.21 resume los resultados del análisis en el que se evaluó el número de muestras de sangre y los tiempos a los que se deberían de extraer para utilizar los valores de la concentración sérica de daptomicina en el cálculo del AUC con una precisión aceptable para su utilización en la selección de la dosis del fármaco.

El error relativo de predicción (mediana e IC 95%) es el obtenido entre el valor de AUC calculado mediante ANC y el valor de AUC calculado a partir de la integral de la ecuación del modelo utilizando, en ambos casos, el número de muestras séricas indicadas en cada escenario.

**Table 4.21.** Estimación relativa (mediana e intervalo de confianza del 95%) del sesgo del AUC total del modelo según los escenarios generados.

Escenario	Número de muestras séricas	Esquema de muestreo [h]	Error relativo de predicción [%]	
			Mediana	IC 95%
I	3	2, 8, 24	31	[21, 45]
II	4	2, 4, 8, 24	16	[7, 26]
III	5	2, 4, 8, 12, 24	12	[3, 20]

La mediana del error relativo de predicción utilizando 4 y 5 muestras fue del 16 y el 12 %, respectivamente, proporcionando una estimación óptima del AUC. El IC del 95 % de los valores de AUC estimados en el modelo para el escenario de muestreo óptimo osciló entre 441 y 1024 mg.h/L.



## 5. DISCUSSION



### 5.1. Posicionamiento terapéutico de la daptomicina.

Actualmente, la daptomicina se emplea para el tratamiento de infecciones severas causadas por Gram+, especialmente aquellas que puedan presentar resistencia a las alternativas terapéuticas habituales. Por ello, es una opción terapéutica muy interesante por ser activa frente a Gram+ multi-resistentes con baja proporción de resistencia a daptomicina en ERV y SARM (1%, siendo 2% en pacientes de UCI) (24), por su rápida acción bactericida sin exacerbar la respuesta inflamatoria, su facilidad de uso, ausencia de interacciones y su perfil de seguridad (no se asocia a fracaso renal a diferencia de la vancomicina, ni hepático, ni hematológico).

La resistencia a la daptomicina se ha descrito de forma aislada en todo el mundo, siendo la prevalencia de resistencia *de novo* a la daptomicina sin exposición previa 0,04-1 % en *S. aureus*(24,31), mientras que la prevalencia de resistencias en *E. faecalis* y *E. faecium* es un 9%(143). El mecanismo por el cual algunas bacterias, estafilococos y enterococos, pueden ser resistentes a la daptomicina aún no está completamente dilucidado. Hay hipótesis de que este mecanismo puede estar relacionado con mutaciones genéticas (como *Corynebacterium striatum*(144)), cambios en la fluidez de la membrana, engrosamiento de la pared celular bacteriana, aumento del contenido del pigmento carotenoide, aumento de la síntesis de ácido teicoico en la pared celular y cambios en la carga de la membrana, entre otros (2,21,31). Los estudios revelan que la exposición previa y la resistencia a la vancomicina pueden ser factores relacionados con el aumento de la resistencia de microorganismos a la daptomicina, lo que sugiere una posible resistencia cruzada inducida por modificaciones en las mismas vías moleculares (1,5).

Hasta la fecha, pocos estudios clínicos han mostrado fallos terapéuticos de daptomicina debido a resistencias, y la mayoría de casos se asociaron probablemente a la utilización de bajas dosis de fármaco o infecciones profundas causadas por alta carga bacteriana (105). Por estos motivos, este medicamento ha cobrado gran importancia en la práctica clínica y es prometedor para combatir las infecciones causadas por bacterias Gram+ resistentes a la meticilina y a la vancomicina.

Algunas revisiones bibliográficas posicionan a la daptomicina como clave en el tratamiento de osteomielitis y endocarditis administrada a dosis altas, creando un óptimo sinergismo con

otros antibióticos (145,146); así como profilaxis en perioperatorios en traumatología(147). Se ha asociado como antibiótico con menor riesgo de recaídas, con mejor tolerancia frente a alternativas (vancomicina y linezolid) en bacteriemias por SARM difíciles de tratar, y además se valora su administración diaria y la posibilidad de individualizar la pauta posológica con ayuda de la monitorización farmacocinética (148).

Por tanto, en la situación actual la daptomicina ocupa un lugar importante en la terapéutica antibacteriana de los pacientes de nuestro entorno, por su baja resistencia antimicrobiana (solo un paciente de los 60 pacientes de estudio presentaba CMI=4mg/L) siendo una adecuada alternativa terapéutica en bacteriemias, endocarditis y osteomielitis, entre otras. Esta situación pone de manifiesto la importancia de aumentar el conocimiento sobre su manejo y utilización en la práctica clínica diaria.

#### 5.1.1. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA)

La Organización Mundial de la Salud considera que la optimización posológica de antibióticos es una intervención necesaria a implementar para mejorar los resultados clínicos de los pacientes y reducir las consecuencias negativas de los antibióticos, incluidos los efectos adversos para el paciente(149). Sugiere evaluar las características individuales de los pacientes, como la edad, el peso y la función renal, junto con factores específicos de la enfermedad, como la localización y la gravedad de la infección y el patógeno objetivo, tanto en la prescripción inicial de antibióticos como en la estrategia para mejorar el uso de antimicrobianos durante las evaluaciones posteriores de los pacientes. A su vez, destaca que la seguridad del paciente puede mejorarse mediante la evaluación de los parámetros PK y PD guiados por la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas(149).

La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y del aumento de las resistencias hace imprescindible el establecimiento de Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) en los hospitales. En los equipos PROA trabajan de manera coordinada microbiólogos, farmacéuticos, infectólogos e intensivistas. Las principales intervenciones no impositivas que realizan los PROA incluyen, la terapia secuencial, la

desescalada del tratamiento antibiótico, la limitación de la duración de los tratamientos antibióticos en función de la patología y ajustes según la PK y la PD.

En una reciente revisión sistemática de la implantación y resultados de los equipos PROA a nivel mundial, se sugiere que estos programas tienen un valor significativo con repercusiones clínicas y económicas beneficiosas aportando valor en términos de resultados clínicos y costes de los tratamientos antibióticos(150).

La colaboración multidisciplinar constituye una estrategia del farmacéutico dentro de los *equipos PROA* de los hospitales, cuyo fin es impulsar y ampliar la monitorización farmacocinética de los antimicrobianos para asegurar la consecución de los índices PK/PD(151).

## 5.2. Variables de estudio

La proporción de hombres y mujeres (21,7% de mujeres) que se han incluido en el estudio difiere de la población incluida en los estudios farmacocinéticos de daptomicina consultados, donde se indica que la proporción de hombres y mujeres fue similar (40-50% de mujeres)(6–8,10,11,152,153).

En este estudio, el valor medio de  $C_{min}$  de daptomicina obtenido en hombres es inferior al obtenido en mujeres ( $p < 0.05$ ), aunque el bajo número de mujeres que han participado en el estudio no permite extraer conclusiones relacionadas con la influencia del género sobre los parámetros farmacocinéticos de disposición de la daptomicina. Dvorchik y col. (7) observaron que el aclaramiento plasmático de daptomicina era función del género, junto con el  $ClCr$  y la temperatura corporal; estos autores indican que el aclaramiento plasmático de daptomicina en las mujeres es aproximadamente el 80% del obtenido para los hombres con una función renal similar. Sin embargo, en el análisis de los resultados clínicos los autores sugirieron que la variación del aclaramiento de daptomicina con el género no es clínicamente relevante, por lo que este efecto no se considera significativo. De la misma manera, Goutelle y col. (8), incluyeron en el modelo farmacocinético de daptomicina el género como covariable predictora del aclaramiento, obteniendo un aclaramiento plasmático de daptomicina superior en hombres que en mujeres.

La edad media de la población incluida en el estudio (66,9 años) es comparable a la edad de los pacientes incluidos en otros estudios reportados en la bibliografía(6,8,95,152,153). En el estudio realizado, se observa que los valores de  $C_{min}$  de daptomicina están relacionados con la edad de los pacientes ( $p<0.05$ ), debido probablemente al deterioro de la función renal asociado con la edad, que tiene especial relevancia en fármacos con la eliminación mayoritariamente renal como es el caso de la daptomicina.

Respecto al peso medio (75 kg) de los pacientes incluidos en el estudio, también es similar al peso de los pacientes incluidos en los estudios de farmacocinética de daptomicina aportados por otros autores (7,8,10,11). Ningún paciente incluido en el estudio realizado presentó obesidad ( $IMC>30\text{ kg/m}^2$ ), y la dosificación se realizó por peso total en todos los pacientes.

La dosis media de daptomicina que recibieron los pacientes fue de 8,5 mg/kg, siendo el intervalo de dosis utilizado de 6 a 10 mg/kg. El ámbito de dosis de daptomicina seleccionado se debe a la utilización de este medicamento para las diferentes indicaciones tratadas, siendo las pautas posológicas recomendadas de 6mg/kg en bacteriemias y hasta 10mg/kg en infecciones óseas, según indican las guías clínicas(114). Este amplio intervalo de dosis, incluso mayores (de 2,7- 13.8mg/kg), también se observa en otros estudios que incluyen pacientes con múltiples diagnósticos(93,95,152). Actualmente, la dosis de 4mg/kg, recomendada en la ficha técnica del medicamento, no se utiliza en nuestro entorno. Así mismo, tampoco es frecuente en nuestro entorno que se utilicen dosis de daptomicina superiores a 10mg/kg, a diferencia de los 12mg/kg recomendados por algunos autores(44,154).

La duración media del tratamiento con daptomicina fue de 12 días, con un intervalo de 2 a 45 días dependiendo de la indicación o aislamiento microbiológico, siendo esta variable similar en los estudios consultados(8,10,93). Esta variabilidad en la duración del tratamiento con daptomicina puede justificarse, en parte, si se tienen en cuenta que la daptomicina se utiliza de forma empírica hasta cultivo definitivo (aproximadamente de 1 a 2 días) y de forma dirigida en tratamientos de larga duración para tratar infecciones de difícil acceso como son las infecciones óseas o de prótesis.

La frecuencia de administración fue diaria (cada 24h) en todos los pacientes del estudio; aunque 5 pacientes presentaron  $ClCr<30\text{ mL/min}$ , no se les ajustó el intervalo de dosificación, ya que se consideró que esta reducción del aclaramiento de creatinina se asociaba a una insuficiencia renal aguda, que se resolvió en 48-72 horas. Solo en un paciente con insuficiencia



renal grave incluido en el estudio, tras monitorización de concentraciones séricas de daptomicina elevadas, se modificó el intervalo de dosificación a cada 48 horas.

Las indicaciones tratadas más frecuentes fueron infección de prótesis, bacteriemia e infección de herida quirúrgica. Aunque estas tres indicaciones representan el 70% de los diagnósticos, la heterogeneidad de indicaciones en los pacientes incluidos. A pesar de que existen publicados estudios con poblaciones específicas de pacientes que han sido tratados con daptomicina, entre ellas pacientes con neoplasias hematológicas (10), infecciones óseas (8), pacientes críticos (153) o con trasplante renal(141), la gran parte de los estudios incluyen pacientes con infecciones por Gram+ (6,7,93,95,152), sin indicar el diagnóstico concreto como criterio de inclusión.

En los casos que se aisló el microorganismo causante de la infección (en 45 pacientes), el más frecuente fue *S. aureus* (44,4%) con una distribución de CMI de 0,5 mg/L (40%), por lo que se deduce que las bacterias causantes de las infecciones tratadas en los pacientes incluidos en el estudio son muy sensibles a la daptomicina, ya que solo en un 13,3% de los aislados se obtuvo un valor de CMI de 1 mg/L. En un caso se aisló un microorganismo resistente a la daptomicina (CMI de 4 mg/L), al que se le modificó el tratamiento según el antibiograma obtenido. Las poblaciones de microorganismos y su sensibilidad a los antibióticos son muy diferentes en cada región geográfica, incluso, dentro de la misma región, según hospitales; por este motivo solo de manera orientativa se han observado resultados similares en el trabajo publicado por Galar et al.(93) en Madrid durante el año 2018, donde *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente (39,7%).

La evaluación de la función renal de los pacientes incluidos en el estudio mostró resultados similares mediante la utilización de las fórmulas de ClCr CG, MDRD y CKD-EPI ( $p>0.05$ ). A pesar de que la ecuación de CKD-EPI (10) y la de MDRD (8) se han utilizado por algunos autores, en el análisis farmacocinético realizado en esta Tesis se ha seleccionado la información que proporciona la fórmula ClCr CG por ser la utilizada en la mayor parte de los estudios (7,11,95). En la población estudiada, la mayor parte de los pacientes presentaban insuficiencia renal grado 1-3 ( $FG>30\text{mL/min}$ ), tan sólo 5 pacientes presentaron insuficiencia renal grave ( $FG<30\text{mL/min}$ ) sin necesidad de diálisis. Las pautas posológicas y modo de administración en los pacientes con diálisis (hemodiafiltración, hemodiálisis y diálisis peritoneal) difieren en gran medida de las utilizadas en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, este fue el

motivo por el cual se excluyeron del estudio pacientes con diálisis. De hecho, en la bibliografía consultada se distinguen los modelos farmacocinéticos de daptomicina obtenidos en pacientes sometidos a diálisis (9,11,155–157) de los modelos farmacocinéticos de daptomicina obtenidos en pacientes con insuficiencia renal de cualquier grado sin necesidad de diálisis(6,8,10,141,152). Tan solo los modelos farmacocinéticos de daptomicina propuestos por Dvorchik y col. (7) y por Soraluze y col.(153) fueron obtenidos a partir de la información procedente de pacientes de cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo diálisis.

La albúmina sérica media de los pacientes (n=40) fue inferior a 3 g/dL. Actualmente no existe consenso para especificar los valores de albúmina sérica que definen la hipoalbumemia. El punto de corte utilizado en los laboratorios de análisis clínicos de los centros que han participado en este estudio es de 3,5 g/dL, aunque hay autores que utilizan valores menores de 2,5 g/dL(65). Los valores medios de albúmina reportados en otros estudios farmacocinéticos de daptomicina que han medido la albúmina sérica son mayores a los de la población incluida en este estudio (4,2 g/dL en Dvorchik y col.(7) y 3,3 g/dL en Cojutti y col. (10)), a excepción de un estudio que fue realizado en pacientes críticos (2,7 g/dL en Soraluze y col. (153)) con elevado catabolismo proteico debido al estrés lo que da lugar a la hipoalbumemia (63). Este hallazgo analítico es frecuente en los pacientes hospitalizados ya que diferentes situaciones pueden causar la disminución de los niveles plasmáticos de albúmina (cambios en la volemia, procesos inflamatorios o situaciones de estrés biológico). La hipoalbuminemia es un factor importante a tener en cuenta ya que puede alterar los parámetros farmacocinéticos de los fármacos de elevada unión a las proteínas plasmáticas como es el caso de la daptomicina.

### 5.3. Muestras obtenidas y técnica analítica

El estudio del perfil farmacocinético de daptomicina exigía la determinación de las concentraciones séricas durante el intervalo de dosificación (24h), por lo que para caracterizar adecuadamente la fase de disposición del antibiótico se consideró oportuno disponer de 5 muestras por paciente. El número de muestras de sangre extraídas por paciente que se indican en algunas publicaciones que desarrollan modelos farmacocinéticos de

daptomicina es muy variable, ya que en algunos estudios disponen de dos o tres muestras (8,95) y en otros disponen de hasta 10 muestras por paciente como es el caso de Cojutti y col. (10). En el diseño del estudio, se asumió la pérdida de algunas muestras debido a diferentes condiciones clínicas que pudieran impedir su extracción. En algunos pacientes, desde su inclusión en el estudio se conocía la imposibilidad de extraer la totalidad de las muestras debida, por ejemplo, al mal estado de los accesos venosos; a pesar de ello, se aceptó su participación con la condición de que se extrajeran al menos 2 muestras, seleccionando en estos casos la toma de muestra correspondiente a los valores de  $C_{min}$  y de  $C_{max}$ .

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes, resultando un total de 189 determinaciones, un número inferior a lo esperado según el diseño inicial del estudio. Tan sólo en 15 pacientes se pudieron extraer las 5 muestras predefinidas (ver Tabla 4.15). Aunque no se retiró voluntariamente ningún paciente del estudio, sí que hubo pérdidas de muestras en la mayor parte de los pacientes (45 pacientes) al tratarse de episodios agudos de hospitalización con elevada inestabilidad clínica. La realización de estudios farmacocinéticos en la práctica clínica con múltiples tiempos de muestreo es una tarea compleja, muestra de ello es que en solo en una cuarta parte de los pacientes incluidos se pudo completar el protocolo de muestreo propuesto inicialmente.

La técnica analítica seleccionada para la determinación de daptomicina fue la publicada previamente por Tobin y col. (94). La validación de la técnica permitió conocer la buena linealidad  $r^2=0,9994$  (0,9993 para Tobin y col. (94)) y el límite de cuantificación en 0,083  $\mu\text{g/mL}$ . A pesar de que el ensayo presentó buena precisión intra e interdía, con un coeficiente de variación inferior al 15% en las concentraciones comprendidas entre 5 y 200  $\mu\text{g/mL}$ , en el caso de las concentraciones menores (2,5  $\mu\text{g/mL}$ ) el coeficiente de variación fue mayor (24,7%). Según Tobin y col. (94) la reproducibilidad del ensayo en el rango de 2,5, 20 y 100  $\mu\text{g/mL}$  obtuvo un  $CV < 2,7\%$ . Otra diferencia respecto a los datos publicados por Tobin y col. (94) fue el tiempo de retención de la daptomicina, en sus ensayos se establece en 5 minutos, mientras que en nuestro caso fue de 13 minutos. Las columnas utilizadas son en ambos casos de fase estacionaria C18 con un diámetro de 0,46 cm y un tamaño de partículas de 5  $\mu\text{m}$ , aunque con longitudes diferentes (5 cm más en nuestro caso). Esta diferencia podría afectar a la capacidad de retención del analito, obteniendo mayor capacidad de retención por la mayor longitud utilizada.

## 5.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional de daptomicina

### 5.4.1. Modelo farmacocinético poblacional

Las variables de estudio para las que se obtuvo una correlación con significación estadística fueron la edad y la creatinina sérica (también ClCr CG) en C<sub>min</sub>, de forma que a mayor edad y creatinina sérica se obtenían mayores valores de C<sub>min</sub>. La dosis de daptomicina administrada expresada por peso corporal (mg/kg) se relaciona con valores mayores de C<sub>max</sub>, de la misma forma que los niveles de albúmina y proteínas totales tienen una correlación positiva significativa con los niveles de C<sub>max</sub>. Estas correlaciones tuvieron valor informativo para el desarrollo del modelo farmacocinético con covariables.

Para el desarrollo del modelo farmacocinético de daptomicina se descartaron las observaciones inferiores al LC (según método M1(128)) ya que la frecuencia de estas determinaciones era baja (5,2%) y por ello su impacto sobre el valor estimado de los parámetros farmacocinéticos se considera despreciable. Se inició el análisis farmacocinético con 179 pares de valores de concentración sérica de daptomicina-tiempo, correspondientes a 59 pacientes (se descartó un paciente con una única muestra por debajo del LC).

A pesar de que la evidencia experimental sobre el comportamiento farmacocinético de la daptomicina no es muy extensa, existen algunos estudios que aportan modelos farmacocinéticos de daptomicina (7) cuyos resultados han servido a otros autores para desarrollar utilizando sus datos experimentales los modelos farmacocinéticos base de daptomicina (9,11) Por esta razón, en este estudio el desarrollo del modelo farmacocinético de daptomicina se inició tomando el modelo farmacocinético de daptomicina propuesto por Dvorchick y col. (7) como punto de partida, es decir como modelo farmacocinético de referencia. Así, inicialmente utilizando el modelo farmacocinético bicompartimental propuesto por Dvorchick y col. (7), se incluyeron los resultados disponibles procedentes de 59 pacientes incluidos en el estudio. Los parámetros farmacocinéticos del modelo de referencia (V<sub>d</sub> 4,8L y Cl 0,807L/h) se obtuvieron del modelo bicompartimental lineal parametrizado en términos de Cl total, V<sub>d</sub> y Volumen de distribución del compartimento periférico y Cl intercompartimental, donde el Cl de daptomicina fue función de género,

temperatura corporal y ClCr, siendo este último la variable que más contribuía en la variabilidad interindividual.

El modelo farmacocinético de daptomicina propuesto por Dvorchick y col. (7) ha sido utilizado por otros autores y han obtenido resultados en sus parámetros farmacocinéticos similares. Así, Chaves y col. (11) validaron el modelo con datos experimentales procedentes de pacientes con diálisis incluyendo covariables de la diálisis (diagnóstico y tipo de membrana de diálisis, de bajo o alto flujo) sobre el Cl ( $V_d$  4,89L y Cl 0,57-0,79L/h en función del ClCr de cada paciente). También, Takesue y col. (96) utilizaron el modelo propuesto por Dvorchick y col. (7) para explicar la evolución temporal del fármaco en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos y obtuvieron parámetros farmacocinéticos similares ( $V_d$  5,29L y Cl 0,823L/h).

En otro estudio farmacocinético de daptomicina realizado a partir de muestras obtenidas en pacientes con infecciones óseas, los valores de los parámetros farmacocinéticos del fármaco obtenidos e también fueron similares a los obtenidos en el modelo farmacocinético de referencia, siendo el Cl 0,56L/h y el  $V_d$  8,4L (8); en este caso no se recogieron los valores de albúmina sérica de los pacientes. Otro modelo farmacocinético de daptomicina publicado, también bicompartimental en el que el peso y la función renal se seleccionaron como covariables del Cl de daptomicina, en pacientes con trasplante renal, también obtuvo valores de los parámetros farmacocinéticos del mismo orden: Cl 0,316L/h y  $V_d$  6L(141).

Cojutti y col. (10) desarrollaron un modelo farmacocinético de daptomicina en pacientes con tumores hematológicos en el que obtuvieron unos valores de los parámetros de Cl de 0,86L/h y de  $V_d$  de 4,44L. Estos autores, describieron para la daptomicina un modelo bicompartimental lineal. Además, en este estudio se valoraba si los pacientes alcanzaban el objetivo de eficacia descrito por el parámetro PK/PD AUC/CMI > 1081 (102), un valor objetivo superior al utilizado habitualmente justificado por la gravedad de las infecciones en los pacientes incluidos en el estudio. El ClCr, la concentración de albúmina sérica y la presencia de leucemia mieloide aguda (LMA) fueron las covariables sobre el Cl que fueron incluidas en el modelo final.

A pesar de que la mayoría de los modelos farmacocinéticos de daptomicina publicados describen un comportamiento bicompartimental, también se han descrito modelos farmacocinéticos de daptomicina de un compartimento. Di Paolo y col. (152) realizaron un análisis farmacocinético poblacional de daptomicina basado en datos de 58 pacientes que

recibieron una dosis de daptomicina de 4 a 12 mg/kg para el tratamiento de infecciones graves por Gram+. El modelo farmacocinético de elección fue el monocompartimental con eliminación de primer orden, con un Cl de  $0,80 \pm 0,14$  L/h y Vd de  $13,3 \pm 3,5$  L (para un paciente tipo de 70kg de peso). También se identificó que el CLCr tenía una influencia significativa en el Cl de daptomicina, y una disminución del CLCr de 30 mL/min con respecto al valor medio (80 mL/min) se asoció a una reducción del aclaramiento plasmático de daptomicina de 0,80 L/h a 0,73 L/h. Estos resultados confirman que la presencia de una infección grave puede alterar la distribución de la daptomicina, con un aumento del Vd.

En esta Tesis Doctoral, se estudiaron en la primera aproximación las mismas covariables que incluyó Dvorchick y col. en su modelo final, y a pesar de utilizar varias estrategias de modelado (PRIOR o FIX) para la caracterización de los parámetros en la población de estudio, los resultados obtenidos demostraron sesgos relevantes en la caracterización longitudinal de los datos observados. El resultado obtenido del Vd y del Cl (226L y 7,12 L/h, respectivamente) utilizando el modelo propuesto por Dvorchick y col. era muy diferente a los valores publicados por los autores. Estas diferencias y los sesgos obtenidos después de analizar las gráficas de bondad de ajuste y *bootstrap*, obligaron a buscar nuevas estrategias de análisis.

La elevada unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas podría tener relevancia en el comportamiento farmacocinético de la daptomicina tal y como se documenta ampliamente en la bibliografía. La población de estudio incluida en el modelo de Dvorchick y col.(7), presentaba valores normales de albúmina sérica (4,2g/dL), por lo que en la población de estudio de estos autores en caso de que se pudiera confirmar la unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas este proceso podría estar lejos de la saturación. Esta condición se diferencia de los pacientes incluidos en el estudio realizado en esta Tesis Doctoral, ya que en los pacientes incluidos en este estudio se confirmó la hipoalbuminemia y esta situación podría conllevar a la saturación del proceso de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y contribuir en el falseamiento por exceso del volumen de distribución. Para validar esta hipótesis, el modelado farmacocinético se continuó incorporando el proceso de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, ya que de acuerdo con la bibliografía disponible la daptomicina se une a las proteínas plasmáticas en un 90-93% (30% a alfa-glicoproteína y 60% albúmina)(65) por lo que este proceso podría tener especial relevancia en el modelo farmacocinético, en particular en condiciones de hipoalbuminemia.

Se continuó el desarrollo del modelo con los 59 pacientes, pero no fue posible la utilización de datos de 13 pacientes ya que no describían correctamente el comportamiento PK de daptomicina, por lo que se incluyeron finalmente en el desarrollo del modelo 46 pacientes. Se analizaron diferentes modelos farmacocinéticos (lineales y no lineales) de unión a las proteínas plasmáticas. El modelo farmacocinético seleccionado caracterizado por dos compartimentos, una cinética de distribución del compartimento central al periférico de primer orden, una cinética de eliminación lineal para la daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas y una cinética de unión a las proteínas plasmáticas no lineal, mejoraba significativamente la descripción de los datos. Así mismo, la inclusión del ClCr como covariable en el Cl de daptomicina mejoró estadísticamente la descripción de los datos, como observaron otros autores (7,10,141,152). Para la obtención de este modelo no fue posible utilizar los datos experimentales procedentes de 13 pacientes, ya que en todos ellos únicamente se disponía de una única muestra experimental que aportaba poca información y distorsionaba la convergencia del ajuste.

El modelo PK poblacional de daptomicina seleccionado en esta Tesis muestra un mayor aclaramiento plasmático del fármaco ( $Cl = 6,98 \text{ L/h}$ ) y un menor volumen de distribución del compartimento central ( $V_1 = 0,95 \text{ L}$ ) en comparación con los trabajos anteriores, lo cual se puede justificar porque los parámetros PK están referidos a las concentraciones de daptomicina libre. La hipoalbuminemia severa conllevaría a una mayor concentración de daptomicina libre y por tanto a un mayor Cl de daptomicina libre, ya que la daptomicina es un fármaco de aclaramiento restrictivo (baja tasa de extracción hepática) y con eliminación mayoritariamente renal.

La distribución periférica de la daptomicina libre es un proceso PK relevante, basado en la magnitud del volumen aparente del compartimento periférico ( $V_2$ ) y el aclaramiento de distribución ( $Q$ ). Aunque en este estudio no se ha podido relacionar, otros autores observaron que el  $V_2$  podría estar relacionado con el peso y, paralelamente, por la reducción de los valores de albúmina sérica que acontecen en situaciones de infección aguda (7). Aunque en el desarrollo del modelo se estudiaron las variables albúmina y proteínas totales séricas como covariables del Cl de daptomicina, la inclusión de estas en el modelo no produjo ninguna mejora significativa.

Cojutti y col. incluyeron la albúmina sérica, junto con el ClCr, como covariable del Cl de daptomicina y propusieron que la dosificación de daptomicina se realizara en función de los valores de albúmina sérica, recomendando dosis mayores, 12mg/kg, en pacientes con hipoalbumemia grave (10). Estos autores, teniendo en cuenta el objetivo PK/PD de eficacia seleccionado ( $AUC/CMI > 1081$ ), estimaron que incluso estas dosis elevadas no eran suficientes para alcanzar el objetivo PK/PD en pacientes con hipoalbumemia y adecuada función renal ( $ClCr > 100 \text{ mL/min}$ ).

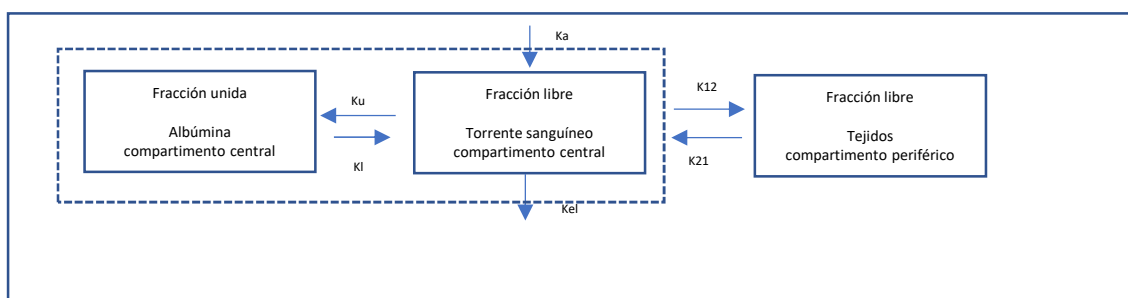
El modelo farmacocinético de daptomicina propuesto en esta Tesis Doctoral ofrece unos valores de los parámetros farmacocinéticos que, aunque difieren a los publicados, pueden explicarse por la unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas (que forman parte del compartimento central), lo que reduce la fracción de fármaco libre que es la fracción de fármaco disponible para distribuirse hacia el compartimento periférico o bien eliminarse.

La daptomicina se une de forma reversible a la albúmina, y en menor medida a la  $\alpha$ -glicoproteína(67,141), y la variación de los niveles séricos de ambas proteínas, especialmente en pacientes graves con algún grado de deterioro renal, puede modificar la concentración sérica de daptomicina libre. La caracterización de la fracción no unida de la daptomicina es de especial relevancia, ya que es la forma activa del fármaco capaz de ejercer la respuesta farmacológica(66), y, por lo tanto, conocer el valor que debe alcanzar el índice PK/PD ( $AUC/CMI$ ) basado en las concentraciones libres parece más adecuado para la evaluación de la consecución del objetivo(130).

Muchos fármacos tienen una gran afinidad por los "sitios de unión" de la albúmina. La unión para formar complejos albúmina-fármaco es un equilibrio reversible que depende de la concentración de fármaco y de albúmina, así como de la constante de unión determinada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco(65) (Figura 5.1):



**Figura 5.1.** Representación del equilibrio del fármaco libre y unido en un modelo bicompartimental. Adaptado de Ulldemolins y col. (65).



$K_u$  y  $K_l$  describen el equilibrio entre la fracción unida y libre del fármaco, dependen de la afinidad de unión.  $K_a$  es la constante de absorción en fármacos orales o la velocidad de infusión en fármacos intravenosos.  $K_{12}$  es la constante de desplazamiento desde el compartimento central al periférico y  $K_{21}$  es la constante de retorno del periférico al central.

La medición de las concentraciones de daptomicina libre se ha realizado en pocos estudios y utilizando diferentes métodos. La técnica de cuantificación analítica de daptomicina más sensible y específica es la determinación con HPLC tandem con espectrometría de masas utilizada por Corti y col.(155) donde obtuvieron una fracción de fármaco libre del 22%. Wenisch y col. (156) obtuvieron valores de fracción de fármaco libre del 16% según cálculo, utilizando la determinación de la concentración de daptomicina en suero ultrafiltrado. Estudios *in vivo*, utilizan valores estimados de la concentración de daptomicina libre que supone el 10% de la concentración de daptomicina total (85,158) y utilizan las concentraciones de daptomicina libre así estimadas para el cálculo de  $AUC_{libre}$ . Por tanto, los valores disponibles en la literatura acerca de la fracción de daptomicina libre en cada muestra no son concluyentes, lo que podría ser indicativo de un proceso de unión dependiente de la concentración.

En la práctica clínica habitual utilizando los medios disponibles no es posible medir las concentraciones de daptomicina libre. No obstante, los resultados aportados en este estudio indican que para seleccionar la pauta de dosificación óptima de daptomicina en los casos en los que no se pueda conocer la concentración sérica de daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas deberían tenerse en cuenta los factores fisiopatológicos del paciente que pueden alterar la unión del fármaco a las proteínas., ya que la daptomicina se une en elevada proporción a las proteínas plasmáticas, un pequeño cambio en la cantidad de proteínas puede tener un efecto importante sobre la fracción de fármaco libre (31).

Se han observado correlaciones significativas entre las  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  y AUC, y la concentración plasmática de albúmina y las concentraciones de daptomicina libre(105). La mayor concentración de daptomicina libre, en pacientes con hipoalbumemia, justificaría un incremento en el CI, tal y como observaron también Corti y col. en la población de pacientes con diálisis continua (155).

Los parámetros PK estimados de daptomicina libre en este estudio se obtuvieron utilizando la fracción de daptomicina libre que fue estimada de acuerdo con el modelo farmacocinético. Así, según la Figura 4.22, se obtienen valores de fracción libre de daptomicina de 12-14%, por lo que, si se asume según la bibliografía una fracción de daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas de aproximadamente del 10% de las concentraciones de daptomicina total, nuestros resultados son mayores a los valores reportados previamente(51,66). Aunque en algunos casos, se han obtenido valores de fracción libre mayores, del 16-22%, en estudios en los que han determinado analíticamente la concentración libre de daptomicina (155,156).

En el presente estudio, se ha identificado una relación no lineal entre la  $AUC_{libre}$  y la AUC total que permite tener en cuenta la saturación que se produce en la unión a la albúmina. Así, en casos de AUC 250 mg.h/L, la  $AUC_{libre}$  que se predice es de 25 mg.h/L, lo que coincide con la fracción de fármaco libre del 10% habitualmente utilizado en la bibliografía. Sin embargo, cuando se alcanzan valores de AUC total más elevadas, la fracción de fármaco libre aumenta de forma no proporcional (alcanzando valores mayores a 15%); debido a la saturación en la unión del fármaco a la albúmina sérica. Por consiguiente, en pacientes con elevada exposición, si se asumiera una fracción libre 10% (lo que se observa en exposiciones bajas) se vería comprometida la evaluación de la eficacia o seguridad, y sería conveniente cuantificar las concentraciones de fármaco libre.

Los resultados obtenidos muestran una elevada afinidad de unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas ( $KD=1,96$  mg/L) con una capacidad de unión máxima alcanzada a 160 mg/L. La capacidad máxima de unión refleja la concentración de la proteína de unión y el número de sitios de unión disponibles(159). Basándose en la concentración media de albúmina (2,95 g/dL) obtenida en los pacientes incluidos en el estudio, parece razonable sugerir que la albúmina es el principal sitio de unión de la daptomicina en una relación molar 1:1. En el rango de concentraciones habituales de daptomicina, aparecen condiciones de unión saturables, lo que conduce a un aumento más que proporcional del  $AUC_{libre}$  a medida

que aumenta el AUC, que, si no se tiene en cuenta, limita la selección de un régimen de dosificación óptimo.

Por lo tanto, este problema de unión a proteínas podría posiblemente explicar que, en algunos estudios, no se pudo establecer ningún vínculo entre índices PK/PD y eficacia clínica(96), ya que, la selección de la dosis de daptomicina se basó en los niveles totales de daptomicina o en la estimación de una fracción no unida lineal del 10% para los índices de PK/PD. Asumiendo esta relación teórica, algunos estudios han calculado la probabilidad de alcanzar el objetivo de eficacia  $AUC_{\text{libre}}/CMI$  como el 10% de los valores de  $AUC/CMI$ (66,85).

#### 5.4.2. Modelo PK/PD poblacional

En este trabajo hemos desarrollado un modelo PK poblacional de daptomicina, que considera una cinética de unión no lineal a proteínas plasmáticas humanas, que permite predecir las concentraciones de daptomicina libre a partir de los valores de daptomicina total, obteniendo un parámetro PK/PD objetivo de  $AUC_{\text{libre}} / CMI \geq 107,5$ . Además, dicha relación permite establecer una correspondencia clara entre las concentraciones totales y libres de daptomicina que puedan servir en práctica clínica para determinar los niveles farmacocinéticos necesarios según la utilidad propuesta (bactericida o bacteriostática).

Por tanto, los índices y objetivos de PK/PD se definen en algunos casos como concentraciones libres (no unidas), mientras que en otros muchos ensayos miden las concentraciones totales (no unidas y unidas a proteínas). Sin embargo, la unión a proteínas suele ser muy variable y la hipoalbuminemia es frecuente en los pacientes hospitalizados con alto grado de inflamación, lo que puede dar lugar a resultados impredecibles si se estima la concentración libre a partir de la literatura científica; además, la unión de proteínas puede ser dependiente de la concentración e incluso no lineal(86).

## 5.5. Efectividad y seguridad del tratamiento según parámetros PK/PD.

### 5.5.1. Variables de estudio relacionadas con la efectividad y seguridad

En la práctica clínica, tanto para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las infecciones, se tienen en cuenta diferentes aspectos del paciente: manifestaciones sistémicas, disfunción orgánica e información microbiológica. Por tanto, la medida de la efectividad de un antibiótico depende de multitud de factores, y no siempre son objetivables. Los parámetros analíticos proporcionan información adicional en el aspecto de manifestaciones sistémicas (biomarcadores de respuesta, por ejemplo, proteína C reactiva y procalcitonina), disfunción orgánica (parámetros de función renal) e información microbiológica (antibiograma, CMI)(160). Muchos de ellos se han estudiado en el contexto de la predicción, el diagnóstico y la evaluación de la infección y respuesta terapéutica; los más utilizados son la procalcitonina y la PCR.

En nuestro ámbito de estudio, la procalcitonina es un parámetro que no se determina con frecuencia y de forma sistemática en todos los pacientes hospitalizados. Se realiza su determinación habitualmente en pacientes con bacteriemia, por lo que en este estudio no se utilizaron los valores de la procalcitonina como única medida de efectividad ya que en la mayoría de casos no se disponía de ellos.

A diferencia de la procalcitonina, la PCR es un parámetro que se mide de rutina, cada 2-3 días, por lo que en este estudio se consideró como marcador de efectividad antibiótica. La PCR sérica es una proteína de fase aguda sintetizada exclusivamente en el hígado en respuesta a las citoquinas después de un estímulo inflamatorio. Su nivel no se ve influido por la inmunosupresión (corticoides o neutropenia) ni por la insuficiencia renal o hepática, y no difiere significativamente entre individuos con o sin cirrosis(160). La PCR se ha estudiado ampliamente en la evaluación de la respuesta al tratamiento de infecciones graves, donde el uso de variaciones relativas de la PCR (%) proporciona más información que los cambios absolutos de PCR(160). Además, estudios publicados que utilizaban el descenso del 75% del valor inicial de PCR como biomarcador de efectividad de los antibióticos en infecciones graves (161,162), obtenían resultados comparables a la procalcitonina.

Tanto la PCR como las variables utilizadas para la definición de mejoría clínica son genéricas e inespecíficas de otros procesos inflamatorios e infecciosos. Los síntomas o signos del paciente son los que guían al médico en la finalización o interrupción del tratamiento por éxito o fallo terapéutico. En el estudio realizado no se recogieron los motivos de finalización del tratamiento, información que podría ayudar a establecer la efectividad del tratamiento. Según Póvoa y col. la combinación de varios biomarcadores no ha demostrado ser sistemáticamente superior a ningún biomarcador individual en el diagnóstico de la sepsis. Esto se debe a que los biomarcadores de la sepsis suelen estar altamente correlacionados, por lo que la precisión diagnóstica no mejora al combinarlos. Además, la precisión diagnóstica de un panel de biomarcadores depende de la ponderación de los resultados de cada una de las pruebas y de cuántos ensayos individuales deben ser positivos para que el panel global indique la presencia de sepsis(160).

Las dos variables de efectividad clínica definidas en el diseño de este estudio, reducción del 75% en el valor inicial de la PCR y mejoría clínica, trataban de objetivar los resultados clínicos de los pacientes tras el tratamiento antibiótico. En 21 pacientes (35%) se redujo más de 75% la PCR, mientras que en 32 pacientes (53%) se obtuvo mejoría clínica según la definición establecida. No obstante, la falta de datos analíticos en las historias clínicas de los pacientes no permitió su cálculo en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Los parámetros analíticos y clínicos relacionados con la efectividad recogidos en este estudio no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores iniciales y los valores finales determinados para cada variable. Solo se observa una disminución en la PCR final respecto a la inicial, sin significación estadística, pero se trata de un parámetro muy variable e inespecífico. Estos parámetros no se han medido en los estudios farmacocinéticos de daptomicina consultados en la bibliografía.

En el caso de la evaluación de la seguridad de los pacientes tras el tratamiento con daptomicina, indicar que por la falta de datos de la variable CPK (49 pacientes) no fue posible establecer ninguna relación entre los niveles de la variable y seguridad del tratamiento. En los centros donde se realizó el estudio, no se realiza de forma rutinaria el seguimiento de los valores de CPK para valorar la toxicidad muscular durante el tratamiento con daptomicina por lo que no se disponía de este parámetro en la mayoría de pacientes. Por ello, los datos que se han tenido en cuenta en el estudio para valorar la toxicidad muscular y establecer posibles

relaciones con las concentraciones séricas de daptomicina son las publicadas por otros autores (102). La mayor parte de pacientes incluidos (71,7% pacientes) en el estudio no tomaban estatinas como tratamiento crónico que pudieran interferir en los resultados de CPK obtenidos.

Por otro lado, en los ensayos clínicos, como medida de respuesta clínica de los antibióticos, se establecen visitas de seguimiento tras 7-14 días de la terapia, en TOC, donde se valora la curación clínica definida como la resolución de los signos y síntomas clínicamente significativos asociados a la infección del ingreso y a la no necesidad de tratamiento antibiótico adicional. Pocos son los estudios farmacocinéticos que miden el éxito clínico(62,77,93,152,163), en estos clasifican a los pacientes según resultados clínicos al finalizar el tratamiento como "curación", "mejoría", "fracaso" o "no valorable". La "curación" la definieron como (a) la resolución de los signos y síntomas clínicos y/o la no necesidad de tratamiento antibiótico adicional o (b) la infección desaparece con un cultivo negativo al final del tratamiento con daptomicina. La "mejoría" la definieron como la resolución parcial de los signos y síntomas clínicos y/o terapia antibiótica adicional al final del tratamiento con daptomicina. El término "éxito se utilizó para describir a los pacientes con un resultado de "curación" o "mejoría". Mientras que el "fracaso" lo definieron como (a) una respuesta inadecuada al tratamiento con daptomicina (resistencia, empeoramiento o signos y síntomas nuevos/recurrentes), o (b) la necesidad de un cambio en el tratamiento antibiótico, o (c) un cultivo positivo notificado al final del tratamiento. No evaluable si no se disponía de información suficiente para realizar la evaluación(152).

En este estudio, realizado según práctica clínica habitual, no se realizaron controles extraordinarios tras finalización del tratamiento, por lo que se tomó una variable combinada de efectividad asemejando lo evaluado en los TOC, la mejoría clínica (Sí o No) al finalizar el tratamiento (por cualquier causa).

Aunque no se establecieron como variable de estudio los antibióticos concomitantes, en la revisión de las historias clínicas de los pacientes, se observó que la daptomicina se utilizó de forma combinada en la mayor parte de los casos. En los pacientes en los que la daptomicina se utilizó de forma empírica (15 pacientes sin microorganismo aislado) se asociaron otros antibióticos para cubrir un espectro antibiótico más amplio (cloxacilina, ceftazidima, cefepima

o meropenem). También, en los pacientes con infecciones de prótesis, el tratamiento de larga duración con daptomicina se realizó combinado con otros antibióticos (rifampicina).

#### 5.5.2. Evaluación de la efectividad utilizando el índice PK/PD.

Los parámetros farmacocinéticos o farmacocinéticos-farmacodinámicos que se relacionan con la efectividad de los tratamientos antibióticos, entre ellos el índice AUC/CMI, se obtienen a partir de las concentraciones séricas de los antibióticos determinadas en los pacientes (AUC) y de las variables farmacodinámicas de sensibilidad *in vitro* de las bacterias al antibiótico (CMI). Se trata de parámetros probabilísticos de referencia definidos previamente determinados en poblaciones distintas a la población de estudio.

En la mayoría de estudios farmacocinéticos se obtienen los parámetros PK (AUC) a partir del modelo farmacocinético que desarrollan, pero en algunos estudios realizan el cálculo del AUC por el método de los trapecios (85,155–157).

En el estudio desarrollado, las variables de efectividad se correlacionaron con el índice PK/PD definido por el cociente entre el AUC y la CMI, calculando el AUC a partir del modelo farmacocinético (AUC/CMI y AUC<sub>libre</sub> /CMI) y aplicando el análisis no compartimental (AUC/CMI). Tras contrastar los valores de AUC obtenidos por ambos métodos de observan diferencias atribuidas al método de cálculo (ER 20,8%). En este sentido, es importante tener en cuenta para calcular el AUC con precisión utilizando el método de los trapecios se requiere disponer de numerosos pares de valores experimentales, requerimiento que no fue posible en el desarrollo de este estudio.

Los valores medios de AUC/CMI no compartimental ( $2072 \pm 1463$ ) fueron superiores a los AUC/CMI obtenidos a partir del modelo farmacocinético ( $1819 \pm 1077$ ). Cabe destacar que en 4 pacientes (18,2%) no se alcanzaron valores de AUC/CMI objetivo cuando se tuvo en cuenta el valor del AUC proporcionado por el modelo farmacocinético mientras que solo 3 paciente no obtenía valores objetivo de AUC/CMI cuando se calculó el AUC por el método no compartimental. También los valores medios de AUC<sub>libre</sub> /CMI también fueron superiores al objetivo PK/PD de 107,5 ( $252 \pm 164$ ) excepto en 3 pacientes que no alcanzaron el objetivo.

Estos resultados inducen a pensar que los pacientes de este estudio podrían estar sobredosificados, ya que los microorganismos causantes de las infecciones tratadas son muy sensibles a la daptomicina en el entorno del estudio (CMI 0,5mg/L).

A partir de esta información, resultó difícil establecer correlaciones con las variables de efectividad ya que en la mayor parte de pacientes se cumple el parámetro PK/PD objetivo. En los análisis realizados no se obtuvo ninguna relación estadísticamente significativa entre el índice AUC/CMI y las variables de efectividad seleccionadas (reducción 75%PCR y mejoría clínica).

La asociación de antibióticos es una práctica habitual en el tratamiento de las infecciones por lo que no se puede atribuir que la mejoría clínica sea debida solo a la daptomicina. Este aspecto tampoco se tuvo en cuenta en los estudios farmacocinéticos de daptomicina consultados que miden la efectividad clínica del tratamiento (77,93,152).

El éxito o el fracaso de la terapia antibacteriana depende de tres factores determinantes: el paciente, la bacteria y el antibiótico. Estos factores determinan la dosis necesaria de antibiótico para erradicar la infección y, al mismo tiempo, minimizar su yatrogenia. En este sentido, la monitorización farmacocinética es la herramienta necesaria para guiar la individualización posológica y objetivar la consecución del objetivo PK/PD en antibioterapia (19,86,164). A pesar de esto, la aplicabilidad de los conceptos PK/PD, en la práctica clínica, presentan ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta:

- necesidad de disponer de la CMI exacta del patógeno o los microorganismos implicados;
- necesidad de disponer de técnica analítica para cuantificar la concentración plasmática del antimicrobiano;
- disponer de *software* para realizar ajustes posológicos;
- los conflictos éticos o legales que podría suponer la administración de dosificaciones no aceptadas en las fichas técnicas de los antimicrobianos(29).

A pesar de la utilidad del análisis PK/PD para optimizar los regímenes de dosificación de los antimicrobianos, esta metodología no se ha implementado de forma generalizada y rutinaria en la clínica. Son varias las razones que explican este hecho:

- a) no siempre se conocen los índices PK/PD para cada antibiótico y los objetivos a alcanzar en combinaciones de antibióticos relacionadas con la eficacia;



- b) no es fácil disponer de los valores de los parámetros PK representativos del comportamiento cinético del antibiótico en el paciente que se desea tratar ni de la influencia de la situación fisiopatológica en la cinética del antimicrobiano, y
- c) ausencia de programas informáticos sencillos y diseñados específicamente para la práctica clínica que faciliten la labor del farmacéutico clínico(26).

#### 5.6. Monitorización farmacocinética de daptomicina.

En los pacientes críticos, cobra especial importancia la individualización de la dosis de antibióticos debido a que la alteración de los balances de fluidos y de proteínas plasmáticas alteran el Vd, sumado a la elevada prevalencia (40-55%) de hipoalbuminemia en estos pacientes, llevaría al aumento de las concentraciones séricas libres en caso de que el fármaco se uniera en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (165). Por este motivo, algunos autores recomiendan la medición de las concentraciones séricas de daptomicina libre, ya que por su elevada unión a proteínas plasmáticas y la variabilidad en el CI renal la hacen un candidato a incluir en los programas de monitorización farmacocinética, aunque todavía no se disponen de suficientes datos para apoyar la monitorización farmacocinética sistemática (165). En las recomendaciones generales de un panel de expertos “Ni recomiendan ni desaconsejan” la monitorización farmacocinética de daptomicina en las unidades de cuidados intensivos (166) por este motivo. Aunque los argumentos a favor de la monitorización farmacocinética en estos pacientes son claros por la hipoalbuminemia frecuente y la mayor concentración de fármaco libre que lleva a una mayor distribución y potencialmente mayor CI, la falta de consenso en los valores de concentraciones séricas objetivo y en el índice AUC/CMI, así como las muestras de extracción de sangre necesarias para su interpretación hacen que no se posicionen hacia una recomendación firme en el resto de pacientes hospitalizados.

La implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en los servicios clínicos está en fase temprana. Su elevada variabilidad inter e intraindividual justificaría la implementación de la monitorización en la práctica diaria y para asegurar la viabilidad de la monitorización sería necesario disponer de una técnica analítica automatizada, como ha ocurrido con otros antibióticos, por ejemplo el linezolid.

La intención final de la monitorización de la daptomicina es el ajuste de dosis para conseguir el objetivo terapéutico (índice AUC/CMI) que proporcione la mayor efectividad y seguridad del tratamiento. Para ello, es necesario disponer de una adecuada metodología y de un *software* que permita la estimación de los parámetros PK/PD. La dosificación guiada mediante modelos PK/PD es un término emergente englobado dentro de un marco matemático que puede agilizar el proceso de monitorización farmacocinética pudiendo maximizar el éxito de la terapia antibacteriana(19,86,164).

En la bibliografía consultada, existe variabilidad en los valores del índice AUC/CMI que deben considerarse objetivo de la terapia con daptomicina, que sumado a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a tipo de infección, técnicas de monitorización farmacocinética de daptomicina (técnica analítica, tiempos de muestreo) y resultados clínicos obtenidos, hace necesario seguir investigando el comportamiento farmacocinético de la daptomicina y establecer los valores objetivo de AUC/CMI que deben alcanzarse(167).

#### 5.6.1. Puntos de corte de efectividad y seguridad

Las relaciones AUC/CMI necesarias para una antibioterapia óptima varían en función del patógeno infeccioso y son generalmente mayores para *S. aureus* que para *Streptococcus pneumoniae* o *Enterococcus faecium*(84). Con esto la probabilidad de alcanzar un determinado valor objetivo (PTA) será diferente en función de la CMI, y en los casos de mayores CMI se requerirán dosis de daptomicina mayores (12mg/kg) para garantizar una exposición adecuada(168).

Otro aspecto a tener en cuenta, además del microorganismo, es el tipo de infección a tratar para asegurar que se alcancen concentraciones del antibiótico adecuadas en el lugar de la infección. Según Goutelle y col. se alcanzan concentraciones de daptomicina libre en hueso similares a las que se alcanzan en suero, este hecho es importante tenerlo en cuenta frente a las recomendaciones de dosis en estas infecciones (8).

Existe una amplia variación en las prácticas de monitorización farmacocinética de daptomicina, en concreto los objetivos terapéuticos empleados. El mayor consenso es en el empleo de Cmin como medida de la toxicidad asociada a la elevación de CPK (>24,3mg/L) (8,62,93,102), con el riesgo aumentado con dosis altas. También, la mayor parte de los

autores coinciden en que se requieren  $C_{max} > 50 \text{ mg/L}$  (8,62). La variación en cuanto a los parámetros PK/PD de eficacia es mayor como muestra la siguiente tabla (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1.** Valores de referencia de los parámetros PK y PK/PD utilizados para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con daptomicina.

	Valor medio	Referencias
<b>C<sub>min</sub> (mg/L)</b>	13	(21)
<b>C<sub>max</sub> (mg/L)</b>	71	(21)
<b>C<sub>max</sub>/CMI</b>	>100	(62)
	59-94	(6,93,165)
<b>AUC/CMI</b> <b>(efecto bacteriostático)</b>	465	(11)
<b>AUC/CMI</b> <b>(efecto bactericida)</b>	666	(6,85,141,153,165,166)
	761	(11)
	800	(84,85,152)
	1061	(85,155)
	1081	(10,102)
	2337	(77)
<b>AUC<sub>libre</sub>/CMI</b> <b>(efecto bactericida)</b>	66	(85)
	50-100	(5)
C <sub>min</sub> : concentración sérica mínima; C <sub>max</sub> : concentración sérica máxima; C <sub>max</sub> /CMI: cociente entre C <sub>max</sub> y concentración mínima inhibitoria. AUC/CMI: área bajo la curva de concentración del fármaco-tiempo/concentración mínima inhibitoria; AUC <sub>libre</sub> /CMI: área bajo la curva de concentración del fármaco-tiempo/concentración mínima inhibitoria.		

Pocos son los estudios que utilizan el índice  $AUC_{libre} / CMI$ , aunque algunos autores abogan por este parámetro por considerarlo el más predictivo de muerte bacteriana, a pesar de que el valor comúnmente utilizado es el 10% de  $AUC/CMI$  (85). De la misma manera que lo hacen Avery y col. para *Enterococcus* >27,43 (169), titulando su artículo “Es hora de cambiar el punto de corte”.

A través del modelo desarrollado, se han obtenido los puntos de corte según el objetivo bacteriostático o bactericida buscado, siendo el  $AUC_{libre} / CMI \geq 59$  y 107,5 respectivamente. El valor de  $AUC_{libre} / CMI$  para la consecución del objetivo bactericida es mayor a los publicados, pero se ha obtenido mediante el modelo PK/PD que describe el comportamiento

farmacocinético de los pacientes y permite entender de forma más precisa la relación entre la concentración de daptomicina libre.

#### 5.6.2. Tiempos de muestreo óptimo

El modelo desarrollado puede informar sobre un escenario de muestreo PK óptimo para evaluar la seguridad y efectividad individual tras la monitorización de las concentraciones séricas de daptomicina y el cálculo del AUC con una adecuada precisión. La mediana del sesgo relativo utilizando 4 y 5 muestras fue del 16 y el 12 %, respectivamente, proporcionando una estimación óptima del AUC total. El IC del 95 % de los valores de AUC estimados calculados para el escenario de muestreo óptimo osciló entre 441 y 1024 mg.h/L. Basándose en estos resultados y en la idoneidad clínica, se consideró que la obtención de 4 muestras de sangre recogidas a las 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de daptomicina constituían el escenario óptimo. Los tiempos de muestreo optimizados son similares a los del diseño original, incluyendo tres puntos temporales en la fase de distribución, y el otro a las 24 horas (nivel valle), y son capaces de predecir el AUC con una precisión aceptable.

Según las recomendaciones, publicadas recientemente por un panel de expertos, serían suficientes dos 2 muestras séricas para la evaluación de la efectividad (una 1,5-3 horas después de la administración) y otra 1 h antes de la siguiente administración, mientras que, para medir la seguridad, se propone una muestra en  $C_{min}$ (166).

Por tanto, en el caso de no poder obtener 4 muestras por paciente, otra propuesta válida sería la obtención de una muestra en  $C_{min}$  (una vez alcanzado el estado estacionario) que nos permite calcular, mediante el modelo PK desarrollado, el  $Cl_{libre}$  y obtener el AUC del paciente.

#### 5.7. Propuesta de optimización del tratamiento con daptomicina.

El aumento del conocimiento de la PK y la PD de la daptomicina, junto con el compromiso de realizar un proceso de toma de decisiones más racional y eficiente, ha permitido el desarrollo de estrategias de dosificación derivadas de modelos PK. El modelo desarrollado trata de ser

una herramienta fundamental con la que obtenemos una propuesta de dosificación para la selección del régimen de posológico óptimo para la daptomicina.

En los ejercicios de simulación realizados, se observa un efecto dependiente de la dosis en todos los niveles de dosis evaluados, lo que indica que pueden ser necesarias dosis más bajas en pacientes con un peso corporal elevado y una función renal disminuida.

A partir de los valores del índice AUC/CMI, que de acuerdo con Chaves y col.(11) se correlacionan con la eficacia antibiótica de la daptomicina, se seleccionaron los valores de AUC/CMI 465 y 761, como valores bacteriostático y bactericida del antibiótico por ser los que representaban los escenarios más favorables y restrictivos, y a partir de ellos se calcularon los valores correspondientes a la fracción de fármaco libre ( $AUC_{\text{libre}} / CMI$ ) para explorar mediante ejercicios de simulación la selección del régimen de dosis según el objetivo terapéutico deseado.

Los ejercicios realizados indican que el efecto bactericida para las cepas Gram+ con CMI  $\leq 0,5$  mg/L puede alcanzarse utilizando regímenes de dosificación de daptomicina de 5 a 12 mg/kg una vez al día, que serían seguros y eficaces en pacientes de 50 a 100 kg de peso y diferentes situaciones de ClCr (30 mL/min, 60 mL/min y 90 mL/min) 10-12mg/kg/día para 50kg, 8-9mg/kg/día para 70kg y 5-6mg/kg/día para 100kg.

Dada la aparición de cepas más resistentes, aunque siempre considerando que CMI  $\leq 1$  mg/L en pacientes con función renal normal, los resultados de simulación sugerían que la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) es adecuada cuando se utilizan de regímenes diarios de daptomicina entre 9 y 12 mg/kg en pacientes con peso corporal elevado ( $\geq 80$  kg) o con insuficiencia renal moderada (ClCr  $\geq 30$  mL/min). Si embargo, estos regímenes, indican que la probabilidad de que la concentración mínima  $\geq 24,3$  mg/L sea superior al 20%, por lo que el tratamiento perdería seguridad puesto que estos valores de concentración mínima de daptomicina se correlacionan con elevaciones de la CPK y, por tanto, con toxicidad muscular (170–172). Estos resultados están de acuerdo con trabajos anteriores, que sugieren que pueden ser necesarios niveles de dosis más altos a los aprobados para la daptomicina(9–11,95,102).

Aunque se proponen niveles de dosis más elevados para conseguir un efecto bactericida, especialmente en los pacientes con un peso corporal bajo y una función renal menos deteriorada, la probabilidad de que los niveles de daptomicina fueran superiores a 24,3 mg/L

fue inferior al 20%, lo que demostró un adecuado equilibrio beneficio/riesgo de los regímenes de dosificación de daptomicina cada 24h propuestos para las cepas Gram+ con CMI  $\leq 0,5$  mg/L. Sin embargo, los resultados del análisis PTA no alcanzaron el umbral de eficacia cuando se espera un efecto bactericida para cepas Gram+ con CMI  $\geq 1$  mg/L, en esos casos se recomendarían dosis mas elevadas ( $>9$  mg/kg) en pacientes con un peso corporal elevado y/o un ClCr bajo, pero podrían aparecer problemas de seguridad relevantes en esos escenarios. Por lo tanto, se evaluaron regímenes de dosificación alternativos (q12h o q48h) para seleccionar los regímenes de dosificación de daptomicina óptimos con efecto bacteriostático y bactericida para las cepas Gram+.

Los regímenes de dosificación intensiva (q12h) dieron lugar a una alta probabilidad de concentraciones mínimas de daptomicina por encima del umbral de seguridad. La evaluación global de los resultados obtenidos con el régimen cada 12h muestra altos niveles de PTA ( $\geq 90\%$ ) en el rango de dosis evaluado (5-12 mg/kg), aunque la administración del antibiótico cada 12 horas incrementa la probabilidad de niveles valle de daptomicina con riesgo de elevación de CPK, por lo que esta pauta de administración no se consideró como adecuada, confirmando los resultados que se obtuvieron en los ensayos iniciales de comercialización de daptomicina.

A partir de los resultados obtenidos, se exploraron esquemas de dosificación menos frecuentes con otros rangos de dosis para garantizar niveles óptimos de PTA y seguridad. Así, entre los ejercicios realizados se ha podido observar que el tratamiento de las infecciones causadas por cepas Gram+ requiere niveles de dosis más elevados que los habituales, pero espaciando la administración cada 48 horas para alcanzar simultáneamente los objetivos adecuados de eficacia (PTA $>90\%$ ) y de seguridad (Cmin $<24,3$  mg/L).

La administración de 10-17 mg/kg cada 48h de daptomicina permite alcanzar el objetivo terapéutico con una PTA  $\geq 90\%$  para cepas Gram+ CMI  $\leq 1$  mg/L en pacientes con ClCr  $\leq 30$  mL/min o peso corporal  $\geq 70$  kg. Para los pacientes con ClCr  $\geq 60$  mL/min y peso corporal  $\leq 60$  kg, 17 mg/kg la administración de daptomicina cada 48h permite alcanzar el objetivo terapéutico con una PTA del 60-85% y una probabilidad de que los niveles valle superen el valor umbral inferior al 11%.

En este sentido, aumentar la dosis y espaciar su administración a intervalos de 48 horas favorecería una tasa de respuesta satisfactoria en la mayoría de los subgrupos evaluados, así

como una baja probabilidad de manifestaciones de toxicidad asociada al tratamiento con daptomicina.

De acuerdo a los ejercicios realizados, para la consecución del efecto bactericida, que es el que finalmente consigue la muerte bacteriana y la consecución del efecto del tratamiento antibiótico seían adecuados los esquemas de dosificación indicados en la Tabla 5.2. Para las cepas Gram+ con CMI  $\leq 0,5$  mg/L se sugieren regímenes de dosificación de daptomicina de 5 a 12 mg/kg una vez al día, seguros y eficaces, en pacientes de 50 a 100 kg y con diferentes grados de ClCr. En el caso de cepas más resistentes (CMI  $\geq 1$  mg/L), el tratamiento con daptomicina requiere niveles de dosis más elevados (10-17mg/kg) pero cada 48 horas para alcanzar los objetivos adecuados de eficacia (PTA $>90\%$ ) y seguridad (Cmin $<24,3$  mg/L) (Tabla 5.2).

**Tabla 5.2.** Esquemas de dosificación de daptomicina propuestos basados en la CMI, la función renal y el peso corporal del paciente para lograr el efecto bactericida.

	<b>Insuficiencia renal moderada</b> (Cl <sub>Cr</sub> =30 mL/min)	<b>Insuficiencia renal leve</b> (Cl <sub>Cr</sub> =60 mL/min)	<b>Función renal normal</b> (Cl <sub>Cr</sub> =90 mL/min)	<b>Peso corporal</b>
<b>CMI <math>\leq 0.5</math> mg/L</b>	10 mg/kg/24h	11 mg/kg/24h	12 mg/kg/24h	50 kg
	9 mg/kg/24h	10 mg/kg/24h	10 mg/kg/24h	60 kg
	8 mg/kg/24h	9 mg/kg/24h	9 mg/kg/24h	70 kg
	7 mg/kg/24h	7 mg/kg/24h	8 mg/kg/24h	80 kg
	6 mg/kg/24h	7 mg/kg/24h	7 mg/kg/24h	90 kg
	5 mg/kg/24h	6 mg/kg/24h	6 mg/kg/24h	100 kg
<b>CMI <math>\geq 1</math> mg/L</b>	17* mg/kg/48h	17* mg/kg/48h	17* mg/kg/48h	50 kg
	16 mg/kg/48h	17* mg/kg/48h	17* mg/kg/48h	60 kg
	14 mg/kg/48h	16 mg/kg/48h	17 mg/kg/48h	70 kg
	12 mg/kg/48h	14 mg/kg/48h	15 mg/kg/48h	80 kg
	11 mg/kg/48h	12 mg/kg/48h	13 mg/kg/48h	90 kg
	10 mg/kg/48h	11 mg/kg/48h	12 mg/kg/48h	100 kg
CMI: concentración mínima inhibitoria; ClCr: aclaramiento de creatinina; * Resultados de la PTA $<90\%$ .				

En la mayoría de casos, los microorganismos son sensibles a la daptomicina por lo que utilizando dosis de daptomicina de 5-12mg/kg cada 24h el tratamiento sería adecuado. Esta es la situación habitual en la práctica clínica. No obstante, ante infecciones causadas por microorganismos con menor sensibilidad, sería necesario aumentar la dosis (10-17mg/kg) y aumentar el intervalo posológico para reducir la probabilidad de que se desarrolle toxicidad asociada al tratamiento. No existen datos en la bibliografía donde empleen dosis de daptomicina expresadas por unidad de peso mayores de 12mg/kg para evaluar la posible toxicidad de estos niveles de dosis. Si bien es cierto que, aunque no se conoce la seguridad de las C<sub>max</sub> que se alcanzarían con estas dosis propuestas, pero según lo publicado hasta el momento la asociación con la toxicidad de daptomicina viene dada por la C<sub>min</sub> y no por C<sub>max</sub>. Los resultados del estudio realizado indican que será posible recomendar la utilización de dosis menores a las administradas a los pacientes del estudio, sobre todo cuando la infección estuviera causada por microorganismos con CMI ≤ 0.5 mg/L. Así, si las propuestas de dosificación obtenidas en los ejercicios de simulación se utilizaran en los pacientes incluidos en el estudio, las dosis por peso (mg/kg) hubieran debido administrarse serían menores a las administradas en 38 pacientes (63,3%) con una media de 2mg/kg/24h inferior. En dos pacientes se hubiera recomendado la misma dosificación que recibieron, mientras que en 22 pacientes se hubieran recomendado dosis por peso mayores a las administradas. La dosis media recomendada en los pacientes de estudio es de 8mg/kg/24h, inferior a la dosis recibida (8,6mg/kg/24h). Cabe destacar que sólo se recomiendan dosis ≥ 10mg/kg/24h en 7 pacientes (11,6%) (Tabla 5.3).



**Tabla 5.3.** Dosis recomendadas según esquema de dosificación propuesto en los pacientes de estudio.

ID	Peso (kg)	ClCr (mL/min)	CG	CMI (mg/L)	Dosis (mg) por kg/día ADMINISTRADA	Dosis (mg) por kg/día PROPUESTA
1	85	209.9		0.25	5.9	7
2	109	131.6		0.5	9.2	6
3	72	56.9		0.25	9.7	9
4	75	38.9		0.25	10.0	7
5	93	118.7		-	9.7	7
6	75	58.5		0.25	13.3	7
7	90	291.7		1	5.6	6.5*
8	65	49.4		-	5.4	9
9	65	168.8		0.25	10.0	9
10	75	65.7		0.25	9.3	7
11	65	35.9		.	10.0	8
12	75	93.8		0.25	8.0	8
13	75	146.9		-	6.0	8
14	60	136.0		-	5.8	10
15	72	45.1		-	5.8	9
16	75	137.4		-	10.0	8
17	66	96.6		-	6.1	9
18	73	51.5		-	10.3	9
19	67	44.3		0.5	10.4	8
20	70	91.5		0.5	7.1	9
21	67	48.9		0.5	10.4	9
22	56	128.3		1	8.9	8.5*
23	85	104.1		-	8.2	7
24	66	57.9		-	9.1	9
25	60	96.8		-	11.7	10
26	59	165.9		0.5	5.9	10
27	79	91.8		0.5	5.7	8
28	80	69.8		0.25	10.0	7
29	50	75.9		0.5	10.0	12

30	96	183.6	0.25	8.3	6
31	94	132.3	0.5	8.5	7
32	97	117.9	0.25	10.3	6
33	70	77.8	0.25	10.0	9
34	89	60.3	1	9.0	6.5*
35	100	81.1	0.5	6.0	6
36	80	44.0	0.25	10.0	7
37	77	140.6	-	10.0	8
38	62	33.3	0.5	5.7	9
39	84	160.2	0.5	9.5	8
40	75	147.2	0.5	10.0	8
41	76	98.6	0.25	10.5	8
42	68	81.9	0.3	7.4	9
44	74.2	43.9	1	6.7	7*
45	60	20.6	0.25	10.0	9
46	86	108.1	-	5.8	7
47	90	154.3	1	10.0	6.5*
48	60	29.2	-	8.0	9
49	80	25.8	0.25	6.3	7
50	60	141.5	0.5	8.3	10
51	68	70.8	0.38	7.4	9
52	80	30.2	1	6.3	6*
53	60	148.6	0.5	8.3	10
54	60	30.3	-	8.3	9
55	80	61.6	0.5	8.8	7
56	84	165.5	0.5	9.5	8
57	60	128.8	0.25	12.5	10
58	100	127.1	0.5	10.0	6
59	90	130.4	0.5	10.0	7
60	80	51.3	-	8.8	7

ClCr CG (ml/min): aclaramiento de creatinina según fórmula con fórmula Cockcroft-Gault;  
CMI(mg/L): concentración mínima inhibitoria. (\*): dosis calculada diaria con administración cada 48h

En el algoritmo propuesto por Cojutti y col.(10), la simulación de Monte Carlo demostró que la dosis convencional de 6 mg/kg/día dio lugar a una PTA óptima (80%) en presencia de patógenos con una CMI  $\leq 0,5$  mg/L sólo en pacientes con ClCr 50-100 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, albúmina 2,6-4,5 g/dL y un diagnóstico hematológico distinto de la LMA. Por el contrario, se necesitaron dosis más altas, de hasta 12 mg/kg/día, para lograr este objetivo en los pacientes con ClCr 101-150 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y albúmina 1,5-2,5 g/dL, donde se predijeron PTA subóptimas (60%) incluso con una dosis de 12 mg/kg/día.

El EPA de daptomicina es de unas 6 h, y el efecto de concentraciones sub-CMI puede llegar hasta 12 horas(5). Esta podría ser la justificación de estas dosis elevadas, administradas a intervalos más amplios para evitar la toxicidad muscular asociada. Es importante remarcar que, en nuestro entorno clínico actual, solo en el 10% de los pacientes serían necesarias dosis superiores a las referenciadas por la bibliografía. En estos pacientes, sería muy aconsejable realizar seguimiento farmacocinético estrecho para asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento instaurado con daptomicina.

En la bibliografía, se han recomendado dosis de hasta 12mg/kg administrados cada 24h sin tener en cuenta el tipo de paciente e infección, así como microorganismo a tratar. Según lo observado en este estudio, los valores que alcanza el índice AUC/CMI individuales son superiores a los valores objetivos establecidos por lo que se pone de manifiesto que sería conveniente un ajuste de dosis más exhaustivo con objeto de evitar la sobredosificación, que conlleva posible toxicidad y costes innecesarios.

Este esquema de dosificación, se ha obtenido de las simulaciones realizadas en el modelo PK/PD de unión a proteínas plasmáticas, que ayuda a explicar el comportamiento farmacocinético de la daptomicina, y se utiliza de guía para la optimización de la dosis.

Según la propuesta de dosificación de este estudio, las dosis de daptomicina recomendadas deben individualizarse en función del peso del paciente, su función renal y CMI del germen a tratar, ofreciendo un amplio abanico de dosis para garantizar un tratamiento eficaz y seguro con daptomicina.

Los regímenes de dosificación propuestos son novedosos. Se trata de un ajuste cercano a la medicina de precisión, donde se ha tenido en cuenta el comportamiento farmacocinético de la daptomicina, el paciente (peso y función renal) y el microorganismo a tratar (CMI).

## 5.8. Limitaciones del estudio

Los resultados aportados en esta tesis doctoral pueden ayudar a comprender la farmacocinética de daptomicina, sin embargo, no disponer de valores experimentales de daptomicina libre que permitan confirmar experimentalmente los valores relacionados con la unión a proteínas plasmáticas, así como la relación existente entre ambas variables (daptomicina total y libre) puede considerarse una limitación del estudio. Otras limitaciones del estudio podrían estar relacionados el tamaño muestral y los escasos pacientes con IR grave incluidos en este estudio, ya que impiden caracterizar completamente la farmacocinética del antibiótico en este grupo de población. En este estudio no se calculó el tamaño muestral necesario ya que no existía una experiencia experimental previa elevada en la monitorización de daptomicina. No obstante, los estudios cinéticos de daptomicina publicados en la bibliografía, a excepción de los derivados de los ensayos clínicos pivotaes (Dvorchik y col.(7) con 282 pacientes y Chaves y col.(11) con 442 pacientes) se realizaron una media de 30 pacientes (Tabla 5.4).

**Tabla 5.4.** Tamaño muestral indicado en los estudios consultados relacionados con la farmacocinética de daptomicina.

Estudios farmacocinéticos relacionados con daptomicina consultados	Tamaño muestral
Lou Y, Liu YX, Wang J, Cai L, He L, Yang X, Xu H, He X, Yang X, Wei C, Huang H. Population pharmacokinetics and individual analysis of daptomycin in kidney transplant recipients. <i>Eur J Pharm Sci.</i> 2021 Jul 1;162:105818.	49
Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Valour F, Lustig S, Ader F, Laurent F, Chidiac C, Ferry T. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2016 Apr 22;60(5):3148-51.	23
Xu X, Khadzhynov D, Peters H, Chaves RL, Hamed K, Levi M, Corti N. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2017 Mar;83(3):498-509.	17
Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, Karlsson MO, Menichetti F, Danesi R. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2013 Sep;42(3):250-5.	58
Cojutti PG, Candoni A, Ramos-Martin V, Lazzarotto D, Zannier ME, Fanin R, Hope W, Pea F. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2017 Aug 1;72(8):2342-2350.	30
Soraluce A, Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Maynar J, Carcelero E, Soy D, Isla A. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2018 Aug;52(2):158-165.	16

En este estudio se han incluido 60 pacientes hospitalizados en tratamiento con daptomicina para cualquier indicación. A pesar de que no es un número elevado de pacientes se puede considerar que es suficiente para poder describir el comportamiento farmacocinético de la daptomicina.

No se ha incluido el calcio sérico como una variable de estudio, lo que podría afectar a la fracción de unión a proteínas plasmáticas como han indicado otros autores(67).

A pesar que con el escenario de monitorización con 4 muestras se obtiene un valor de AUC calculado con una precisión adecuada, este no se puede llevar a cabo habitualmente en la práctica clínica dada la dificultad en la toma de muestras en los pacientes hospitalizados.

El modelo PK/PK final desarrollado incluyó 46 pacientes a diferencia de los 59 pacientes incluidos en el modelo inicialmente estudiado en esta Tesis doctoral mediante los parámetros de Dvorchik y col(7). No se estudió este último ajuste con los 46 pacientes finales por lo que no conocemos si se hubieran obtenido mejores resultados en ese análisis.

La falta de disponibilidad de una técnica de cuantificación analítica de la concentración sérica de daptomicina libre que permitiera determinar la relación entre la fracción libre y la total de forma más adecuada podría ser otra limitación para la validación de los resultados obtenidos. Respecto a los parámetros analíticos relacionados con la efectividad, indicar que se incluyeron en el diseño del estudio como evaluación complementaria a los parámetros PK/PD. Fue durante el transcurso del estudio, tras obtener valores elevados de AUC/CMI que pudieran aportar información sobre la efectividad real del tratamiento, cuando se utilizaron las variables combinadas de mejoría clínica y reducción de PCR del 75%. Por este motivo, no se disponía de la totalidad de datos clínicos y no se ha podido realizar un análisis de estos datos completo.

## 6. CONCLUSIONES





1. El modelo farmacocinético seleccionado para describir la fase disposición de daptomicina administrada mediante perfusión intravenosa a pacientes con la función renal conservada consta de dos compartimentos, una cinética de distribución del compartimento central al periférico de primer orden, una cinética de unión a las proteínas plasmáticas no lineal y una cinética de eliminación de la daptomicina no unida a las proteínas plasmáticas lineal.
2. El aclaramiento de creatinina se comporta como covariable estadísticamente significativa en la predicción del aclaramiento plasmático de daptomicina mediante una relación exponencial. Esta relación indica que el aclaramiento de daptomicina en un paciente con  $\text{ClCr}$  de 30 mL/min es un 19% inferior al obtenido en un paciente cuyo  $\text{ClCr}$  es de 90 mL/min.
3. La relación entre el parámetro de exposición a la daptomicina total ( $\text{AUC}_{\text{total}}$ ) y el parámetro de exposición a la daptomicina libre ( $\text{AUC}_{\text{libre}}$ ) es no lineal y permite determinar a partir de los valores de  $\text{AUC}_{\text{total}}$  los valores de  $\text{AUC}_{\text{libre}}$  que deben utilizarse como punto de corte para seleccionar la efectividad del tratamiento con daptomicina. Así, el valor del cociente  $\text{AUC}_{\text{libre}}/\text{CMI}$  que se establece como parámetro PK/PD relacionado con la eficacia bacteriostática y bactericida del antibiótico es de 59 y 107,5, respectivamente.
4. Los ejercicios de simulación realizados indican que la estrategia de dosificación de daptomicina para asegurar la seguridad del paciente y la efectividad bactericida se debe establecer en función de variables dependientes del microorganismo causante de la infección y variables dependientes del paciente. Entre las primeras, la CMI del microorganismo y entre las segundas el peso y el  $\text{ClCr}$  del paciente.
5. Las recomendaciones posológicas en infecciones originadas por patógenos con una CMI de hasta 0,5 mg/L en pacientes con  $\text{ClCr}$  30-90 mL/min y un peso comprendido entre 80 y 100kg, indican que el tratamiento con daptomicina sería eficaz y seguro utilizando una pauta de administración comprendida entre 6 y 8 mg/kg/día. Sin embargo, si en este grupo de pacientes ( $\text{ClCr}$  30-90 mL/min y 80 y 100kg) la infección está causada por patógenos con una CMI de 1 mg/L para alcanzar el efecto bactericida del antibiótico se debería aumentar la dosis y el intervalo de dosificación, siendo la pauta recomendada de 17 mg/kg/48h.
6. En el 81,8% de los pacientes del estudio se han obtenido valores del cociente  $\text{AUC}_{\text{libre}}/\text{CMI}$  superior al objetivo (107,5), lo que indica que las dosis administradas a los pacientes incluidos en el estudio son superiores a las necesarias para tratar las infecciones por microorganismos altamente sensibles a la daptomicina ( $\text{CMI} \leq 0,5$  mg/L). De acuerdo con los ejercicios de simulación realizados, la dosis de daptomicina que se propondría a los pacientes del estudio resulta 0,6mg/kg/día inferior a la dosis media que ha sido administrada.

7. Los ejercicios realizados para determinar el número de muestras de sangre óptimo para seleccionar la dosis de daptomicina a partir de la monitorización farmacocinética, indican que la estimación del AUC del antibiótico a partir de 4 muestras de sangre obtenidas a las 2, 4, 8 y 24 horas post administración es la más precisa.

## 7. ANEXOS



Anexo 1. Clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (código: FAR-DAP-2017-01)



am agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> TERESA GARCÍA MERTÍNEZ  
HOSPITAL GRAL. UNIV. DE CASTELLÓN  
SERVICIO DE FARMACIA  
AVENIDA BENICASSIM S/N  
12004 – CASTELLÓN DE LA PLANA

Fecha: 04/12/2017

**REFERENCIA:** ESTUDIO farmacocinética daptomicina

**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en práctica clínica.” con código FAR-DAP-2017-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 16473 / RG 26875  
Fecha: 05/12/2017 13:04:43

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 04/12/2017

Localizador: 2P25B8K80E

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup> TERESA GARCÍA MARTÍNEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **30 de noviembre de 2017**, por D<sup>a</sup> **TERESA GARCÍA MARTÍNEZ**, para la clasificación del estudio titulado **"Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en práctica clínica."** con código **FAR-DAP-2017-01**, y cuyo promotor es Servicio de Farmacia **HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP).**

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: 2P25B8K80E

Fecha de la firma: 04/12/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(5)</sup>

Madrid, a 04 de diciembre de 2017

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 **agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios**

**Fdo. Cesar Hernández García**

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; 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; el 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; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

<sup>3</sup> Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

<sup>4</sup> En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

<sup>5</sup> De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 04/12/2017

Localizador: 2P25B8K80E

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID





## Anexo 2. Aprobación del CEIm del Hospital Universitario General de Castellón del 28 mayo del año 2018 (Acta 5/2018)

CEIm



GENERALITAT  
VALENCIANA



CASTELLÓ  
DEPARTAMENT DE SALUT

### INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Amparo Barreda Aznar, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón,

#### CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 28 de mayo de 2018, acta 5/2018, tras la evaluación de la propuesta realizada por: Raúl Ferrando Piqueres de la respuesta de aclaraciones estudio observacional (EPA-SP) "Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en práctica clínica". Código de protocolo: FAR-DAP-2017-01. Protocolo versión 2 de 27/04/2018. HIP/CI al paciente versión 2 de 27/04/2018. HIP/CI al representante legal o familiar del paciente versión 1 de 27/04/2018.

Servicio: Farmacia Hospitalaria H.G.U. Castellón  
Investigador Principal: Raúl Ferrando Piqueres

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

**EMITE UN INFORME FAVORABLE.**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

#### Presidente

#### Vicepresidente

**D. Raimundo García Boyero**  
Facultativo Especialista Hematología

#### Secretaria

**D<sup>a</sup> Amparo Barreda Aznar**  
Farmacéutica Atención Primaria

#### Vocales

**D<sup>a</sup> Amparo Andrés Pruñonosa**  
Graduada en Enfermería  
**D. José Vicente Castelló Carrascosa**  
Facultativo Especialista Alergología

**D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clausell**  
Facultativo Especialista Neurología

**D. Juan Vicente Esplugues Mota**  
Farmacólogo Clínico

**D<sup>a</sup> Ana Fernández Herrero**  
Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho  
**D<sup>a</sup> Amparo Ferrandiz Selles**

Avda. Benicàssim, s/n 12004 Castellón - Tel. (+34) 964 725 000 - www.castello.san.gva.es



Jefe de Servicio UCI

**D. Raúl Ferrando Piqueres**

Farmacéutico Hospitalario

**D. Mario Ferrer Vázquez**

Facultativo Especialista Pediatría

**D<sup>a</sup> Eufemia Marcos González**

Diplomada en Trabajo Social

**D<sup>a</sup> Estel Ortells Ros**

Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

**D. Antonio Palau Canos**

Facultativo Especialista Medicina Digestiva

**D<sup>a</sup> Maria Teresa Pitarch Saborit**

Miembro lego

**D<sup>a</sup> Neus Rodríguez Bacardit**

Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria

**D<sup>a</sup> Maria Esther Roselló Sastre**

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

**D. Carlos J. Soriano Navarro**

Facultativo Especialista Cardiología

**D. Juan Francisco Tosca Flores**

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 28 de mayo de 2018

Fdo. Amparo Barreda Aznar  
Secretaría



### Anexo 3. Aprobación por el Comité Autonómico (CAEPO).



Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

#### **RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONAL PROSPECTIVO CON MEDICAMENTOS**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> TERESA GARCÍA MARTÍNEZ. SERVICIO FARMACIA. HOSPITAL GENERAL CASTELLÓN**

Vista la solicitud formulada por D<sup>a</sup> Teresa García Martínez, Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón, con domicilio a efectos de notificación Avenida Benicassim s/n ; 12004 Castellón de la Plana.

#### **ANTECEDENTES**

**PRIMERO-** Con fecha de entrada en la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública 6 de septiembre de 2018 por D<sup>a</sup> Teresa García Martínez, Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón, solicita la autorización para la realización del estudio posautorización observacional titulado Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de Daptomicina en práctica clínica, con código FAR-DAP-2017-01. La documentación completa entra en la Conselleria el 14 de septiembre de 2018.

**SEGUNDO-** El Comité Autonómico de Estudios Postautorización Observacionales Prospectivos de Medicamentos de la Comunitat Valenciana (CAEPO) evalúa el citado estudio y emite informe favorable al Director General de Farmacia y Productos Sanitarios por no contravenir las directrices establecidas en el artículo 24 del RD. 577/2013, de 26 de julio, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y el artículo 8 de la Resolución de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana.

## FUNDAMENTOS DE DERECHO

**PRIMERO-** La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios es competente para autorizar la realización de los estudios posautorización de acuerdo a lo dispuesto en el Decreto 93/2018, de 13 de julio, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento orgánico y funcional de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

**SEGUNDO-** RD. 577/2013, de 26 de julio, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, establece en su artículo 24 que los estudios postautorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización y queda prohibida la planificación realización o financiación de estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.

**TERCERO-** La Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

**CUARTO-** Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, por el que se regula la gestión de ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios.

**QUINTO-** Resolución de 16 de julio de 2009, de la Conselleria de Sanitat, de regulación de los procedimientos, documentación y plazos a observar en la presentación y modificaciones en procesos relacionados con los ensayos clínicos y estudios post-autorización observacionales de medicamentos y productos sanitarios en la Comunitat Valenciana.



De conformidad con ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

### RESUELVE

**PRIMERO- AUTORIZAR** la realización del estudio:

**Título:** Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de Daptomicina en práctica clínica. Protocolo versión 2 de 27/04/2018. HIP/CI: versión 2 de 27/04/2018. HI/CI representante legal o familiar del paciente versión 1 de 27/04/2018

**Código:** FAR-DAP-2017-01.

en los centros sanitarios propuestos en la solicitud:

CENTROS	INVESTIGADORES
Hospital General Castellón	Raúl Ferrando Piqueras
Hospital Arnau Vinanova	Mireya Monzó Rausell

**SEGUNDO-** La realización del estudio está condicionada a que el Gerente del Departamento dé el visto bueno para su realización y firme el correspondiente contrato con el promotor.

**TERCERO-** El promotor deberá comunicar a esta Dirección General la fecha efectiva de comienzo del estudio en cada centro. Asimismo, enviará el informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización de la recopilación de los datos, presentará el informe final del estudio antes de doce meses.

Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse Recurso de Alzada ante la Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación.

València, 25 de septiembre de 2018  
**EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA  
Y PRODUCTOS SANITARIOS**

**José Manuel Ventura Cerdá**



<b>Título del estudio: Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en práctica clínica</b>
--

### **1. INTRODUCCIÓN:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar 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.

### **3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La Daptomicina se utiliza en las infecciones complicadas de piel y partes blandas, en la endocarditis infecciosa y en la infección generalizada. Las dosis autorizadas van de 4 mg/kg a 6 mg/kg, pero actualmente en la práctica clínica se está extendiendo la utilización de dosis mayores de daptomicina, hasta 12 mg/kg/día. El motivo de este aumento de dosis es porque se ha visto en estudios publicados que existe elevada variabilidad entre pacientes, y no se conoce si la dosis utilizada va a ser eficaz para tratar la infección. También se ha relacionado el efecto adverso más significativo de daptomicina (problemas musculares) con valores elevados de daptomicina en sangre.

En el Hospital se analizan los niveles de daptomicina en sangre (técnica conocida como monitorización), por lo que se puede conocer si la dosis utilizada para cada paciente es la correcta y ajustar la dosis en caso de que fuera necesario.

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación, cuyos objetivos son evaluar los resultados de la implantación de la monitorización de daptomicina y el ajuste de dosis, estudiar la asociación entre la eficacia y los niveles de fármaco en sangre y conocer si los efectos adversos musculares están relacionados con elevados niveles de fármaco en sangre.

Si Ud. decide participar, se le realizará un seguimiento de la dosis de daptomicina durante su tratamiento antibiótico.

Se le extraerán 5 tubos de sangre en 24 horas (a diferentes tiempos), para medir el nivel del fármaco que está tomando. Si se requiere modificar la dosis de su tratamiento, se podría volver a extraer otros tubos de sangre para confirmar los niveles de fármaco tras el cambio de dosis.

La duración del estudio es la misma que la duración de su tratamiento antibiótico intravenoso. El número de pacientes que van a participar en este estudio es 50 pacientes.

## **Derechos del paciente**

Este estudio está promovido por el Servicio de Farmacia y se cuenta con la participación del Servicio de Cuidados Intensivos (UCI), Servicio de Medicina Interna, Servicio de Traumatología y Servicio de Cardiología.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y si Ud decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que Ud precise, sin que se vea afectada su relación con el Equipo Médico que le atiende.

Si decide participar, se le comunicará el resultado del estudio, así como cualquier información importante que se descubra a lo largo del mismo y que pudiera afectar a su condición o a su voluntad de seguir participando en el estudio.

## **Deberes y responsabilidad del paciente**

Si usted decide participar en el estudio:

1. Comunicar a su médico o a alguna de las personas del equipo cualquier efecto secundario que aparezca durante el periodo del estudio.
2. Comunicar al equipo investigador si en algún momento desea abandonar el estudio.
3. Si finalmente decide participar, debe firmar este documento de consentimiento informado.
4. Si usted no está en condiciones para firmar el consentimiento, lo podrá firmar su representante legal o familiar.

## **4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

### **Beneficios**

El inicio del tratamiento con este fármaco es decisión de su médico, el cual considera adecuado para el control de su enfermedad de manera independiente al estudio. El fármaco está comercializado desde el año 2007 y cuenta con estudios previos que avalan su eficacia antibiótica.

La participación en este estudio, implica que su equipo médico dispondrá de datos para un mejor seguimiento clínico, especialmente en el aspecto novedoso de los niveles de fármaco. Sin embargo, no podemos garantizarle que obtenga mayor beneficio clínico.

Por otra parte, su participación en el estudio puede ayudar a otros pacientes y a otros médicos en el futuro al proporcionar información relevante sobre el uso de estos fármacos en estas enfermedades.

### **Riesgos del estudio**

La toma de muestras de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma, que desaparecen en pocos días. Más raramente puede producirse mareo en el momento de la extracción de sangre.

Algunos efectos adversos frecuentes que aparecen en algunos pacientes tratados con este fármaco son: otras infecciones, anemia, mareo, ansiedad, dificultad para conciliar el sueño, dolor de cabeza, fiebre, debilidad, presión arterial alta o baja, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómi-



tos, hinchazón o gases, erupción cutánea o picor, dolor, picor o enrojecimiento en el lugar de la perfusión, dolor en brazos o piernas, niveles elevados de las enzimas hepáticas o de la creatina fosfoquinasa (CPK), en análisis de sangre.

#### **5. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:**

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el farmacéutico del estudio Dr. Ferrando (teléfono: 964725130) o el médico del estudio:

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): Dr. Reig (teléfono: 964725150).

Servicio de Cardiología: Dr. Bellver (teléfono: 964725137).

Servicio de Medicina Interna: Dr. Usó (teléfono: 964725169).

Servicio de Traumatología: Dr. Mesado (teléfono: 964725179).

#### **6. CONFIDENCIALIDAD:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados serán disociados mediante un código y sólo su médico o farmacéutico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica, inspectores de buenas prácticas clínicas y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

Las muestras de sangre extraídas se analizarán para obtener los resultados y la muestra sobrante se mantendrá congelada en un congelador a -80°C, situado en el Servicio de Farmacia, durante no más de 5 años, para posibles determinaciones posteriores de la muestra. En estas posibles determinaciones posteriores se informaría al paciente previamente.

#### **Confidencialidad de la historia clínica y de los datos del estudio**

Se le solicita también permiso para incluir sus datos clínicos en relación con la enfermedad actual por la que está en tratamiento antibiótico Base de Datos **diseñada para el estudio**. Sus datos personales

serán tratados de forma confidencial según la LOPD 15/1999 y Ud tendrá derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición a los mismos.

El acceso a su información personal quedará restringida al médico del estudio y al farmacéutico del estudio. Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y de las Autoridades Sanitarias Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, Congresos Médicos o publicaciones científicas, manteniendo siempre una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

## **7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

Ni usted, ni el equipo investigador, recibirán compensación económica, por la realización del estudio.

## **8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:**

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

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

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

### CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: **Evaluación de la implementación de la monitorización farmacocinética de daptomicina en práctica clínica**

Yo, \_\_\_\_\_ (*nombre y apellidos*).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (*nombre del Investigador*)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: ...../.../....

Fecha: ..../..../.....

Firma del participante:

Firma del investigador:



### CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

<b>HOSPITAL:</b> _____	<b>Caso N<sup>o</sup>:</b> /
------------------------	------------------------------

Variables epidemiológicas		
<b>Diagnóstico:</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Talla:</b>	_____ cm	<b>IMC:</b>
<b>Peso:</b>	_____ kg	
<b>Sexo:</b>	Hombre: _____	Mujer: _____

Variables de tratamiento farmacológico	
<b>Fecha de inicio de daptomicina:</b>	
<b>Fecha fin de daptomicina:</b>	
<b>Duración de tratamiento (días):</b>	
<b>Dosis inicio de daptomicina (mg)</b>	
<b>Dosis por kg (mg/kg):</b>	
<b>Intervalo posológico</b>	
<b>OTROS</b>	
<b>Tratamiento con estatinas:</b>	
<b>Principio activo y dosis diaria:</b>	
<b>Tratamiento con otros nefrotóxicos:</b>	

RESULTADOS MONITORIZACIÓN PK/PD		
<b>Dosis n<sup>a</sup></b> _____ <b>(día de la administración): Fecha</b> --/--/--		
<b>Dosis:</b> _____ <b>Hora:</b> _____		
C <sub>min</sub>	Hora: _____	Resultado: _____
C <sub>max</sub>	Hora: _____	Resultado: _____
C 1-2h	Hora: _____	Resultado: _____
C 4-10h	Hora: _____	Resultado: _____
C <sub>24h</sub>	Hora: _____	Resultado: _____
C <sub>MI</sub>		AUC <sub>24h</sub> /C <sub>MI</sub> : _____
AUC <sub>24h</sub>		
Cr/FG		
CPK		
Albúmina		
Recomendación de Cambio de dosis		



## Anexo 7. Hoja de extracción Versión 1 (23/4/2018)

Servicio de Farmacia  
Hospital General Universitario de Castellón

### MONITORIZACIÓN DE DAPTOMICINA

#### HOJA DE EXTRACCIÓN DE MUESTRAS

<b><u>Etiqueta del paciente</u></b>	<b>Peso:</b> _____ <b>Talla:</b> _____
-------------------------------------	---

<b>Tratamiento con Daptomicina</b>	
<b>Fecha de inicio:</b>	
<b>Dosis daptomicina (mg)</b>	
<b>Horario de administración:</b>	

<b>HORARIO DE EXTRACCIÓN DE MUESTRAS</b>					
A continuación se indican las horas de extracción de muestras:					
			Indique la <b>hora exacta</b> a la que se le ha extraído la muestra.	<b>PEGATINA (Nºpetición)</b>	<b>Resultado</b>
<b>Fecha:</b>	Cmin	<u>Hora:</u>	<u>Hora exacta:</u>		
<b>Fecha:</b>	Cmax	<u>Hora:</u>	<u>Hora exacta:</u>		
<b>Fecha:</b>	C1-2h	<u>Hora:</u>	<u>Hora exacta:</u>		
<b>Fecha:</b>	C4-10h	<u>Hora:</u>	<u>Hora exacta:</u>		
<b>Fecha:</b>	C24h	<u>Hora:</u>	<u>Hora exacta:</u>		

- Extraer la sangre en Tubo rojo teja (sin gel separador).
  - Guarde en nevera los tubos de sangre.
- Enviar al Servicio de Farmacia los 5 tubos de sangre juntos.

LOS 5 TUBOS SON EXCLUSIVAMENTE PARA FARMACIA.

Si existen otras peticiones de analíticas deberán cursarse paralelamente de la forma habitual.





## 8. REFERENCIAS



1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos . Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (consultado 2 de noviembre 2022). 2020.
2. Tótolí EG, Garg S, Regina H, Salgado N. Daptomycin : Physicochemical , Analytical , and Pharmacological Properties. 2015;37(6):699–710.
3. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gómez-Grande ML, Jerez V, Lorente-Ramos L, Loza A, et al. [Role of daptomycin in the empirical and directed therapy of infections caused by Gram-positive bacteria in the critically ill patient]. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Mar;24(1):13–24.
4. Cubicin: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. 2012;
5. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. [Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Jan;26 Suppl 1:1–84.
6. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d’Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(4):732–9.
7. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. 2008;48(8):2799–807.
8. Goutelle S, Roux S, Gagnieu M, Claude Valour F, Lustig S, Ader F. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. 2016;60(5):3148–51.
9. Xu X, Khadzhyrov D, Peters H, Chaves RL, Hamed K, Levi M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;83(3):498–509.
10. Cojutti PG, Candoni A, Ramos-martin V, Lazzarotto D, Zannier ME, Fanin R, et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies. 2017;1–9.
11. Chaves RL, Chakraborty A, Benziger D, Tannenbaum S. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Jan;69(1):200–10.
12. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Feb;31(2):108–13.
13. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2021. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2021;

14. Friedman ND. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 19;137(10):791.
15. Juan J. Camarena y Roberto Sánchez. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. In: *Control y Calidad SEIMC*.
16. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Oct;31(8):543–51.
17. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio Á, Delgado T, García-Arcal D, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26(5):285–98.
18. Jose A. García Rodríguez. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. In: Juan J. Picazo, editor. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2000.
19. Wicha SG, Märtson A, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar J, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Apr 16;109(4):928–41.
20. Gómez-Garcés JL, López-Fabal F, Burillo A, Gil Y. [Comparative study of the susceptibility to daptomycin and other antimicrobials against *Staphylococcus* spp. resistant to methicillin and *Enterococcus* spp. using Wider, E-test, and microdilution methods]. *Rev Esp Quimioter*. 2010 Jun;23(2):87–92.
21. Osorio C, Garzón L, Jaimes D, Silva E, Bustos RH. Impact on Antibiotic Resistance, Therapeutic Success, and Control of Side Effects in Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Daptomycin: A Scoping Review. *Antibiotics*. 2021 Mar 5;10(3).
22. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10325):629–55.
23. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (consultado 2 de noviembre 2022). 2017.
24. Markwart R, Willrich N, Eckmanns T, Werner G, Ayobami O. Low Proportion of Linezolid and Daptomycin Resistance Among Bloodborne Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Europe. *Front Microbiol*. 2021 May 31;12.
25. Golikova M v., Strukova EN, Portnoy YA, Zinner SH, Firsov AA. MPC-Based Prediction of Anti-Mutant Effectiveness of Antibiotic Combinations: In Vitro Model Study with Daptomycin and Gentamicin against *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*. 2021 Sep 23;10(10):1148.

26. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic – pharmacodynamic evaluation of daptomycin , tigecycline , and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. 2012;2227–35.
27. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 1;52(3):e18–55.
28. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Mar;35(3):189–95.
29. Canut A, Aguilar L, Cobo J, Giménez MJ, Rodríguez-gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. 2015;33(1):48–57.
30. Wu J, Chen D, Wu J, Chu X, Yang Y, Fang L, et al. Comparative Transcriptome Analysis Demonstrates the Positive Effect of the Cyclic AMP Receptor Protein Crp on Daptomycin Biosynthesis in *Streptomyces roseosporus*. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Jun 4;9.
31. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, Rammaert B, Couet W, Marchand S. Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clinical Pharmacokinetics*. Adis; 2020.
32. Johnston RD, Woodall BM, Harrison J, Campagna SR, Fozo EM. Removal of peptidoglycan and inhibition of active cellular processes leads to daptomycin tolerance in *Enterococcus faecalis*. *PLoS One*. 2021 Jul 23;16(7):e0254796.
33. Kotsogianni I, Wood TM, Alexander FM, Cochrane SA, Martin NI. Binding Studies Reveal Phospholipid Specificity and Its Role in the Calcium-Dependent Mechanism of Action of Daptomycin. *ACS Infect Dis*. 2021 Sep 10;7(9):2612–9.
34. Muenster S, Zschernack V, Dierig B, Frede S, Baumgarten G, Coburn M, et al. Vancomycin and daptomycin modulate the innate immune response in a murine model of LPS-induced sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan 23;35:205873842110313.
35. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.
36. Wu KH, Sakoulas G, Geriak M. Vancomycin or Daptomycin for Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy: Does It Make a Difference in Patient Satisfaction? *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug 1;8(8).
37. Lai CC, Sheng WH, Wang JT, Cheng A, Chuang YC, Chen YC, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec 4;13(1):66.

38. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-Dose Daptomycin for Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Feb 1;54(3):347–54.
39. Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, Pagani L, Hoffmeyer P, Lew D, et al. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop*. 2013 Jul 22;37(7):1375–80.
40. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4190–6.
41. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Dec 1;68(12):2921–6.
42. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul 25;62(9):1455–64.
43. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and Clinical Outcomes when Utilizing High-Dose ( $\geq 8$  mg/kg) Daptomycin Therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009 Jul 7;43(7–8):1211–9.
44. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov;36(5):459–61.
45. Parra-Ruiz J, Peña-Monje A, Tomás-Jiménez C, Pomares-Mora J, Hernández-Quero J. Eficacia y seguridad de daptomicina en dosis elevadas ( $\geq 8$  mg/kg/día). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jun;29(6):425–7.
46. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-Dose Daptomycin for Treatment of Complicated Gram-Positive Infections: A Large, Multicenter, Retrospective Study. *Pharmacotherapy*. 2011 Jun;31(6):527–36.
47. Senneville E, Caillon J, Calvet B, Jehl F. Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):12–9.
48. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3245–9.
49. van der Auwera P, Matsumoto T, Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988;22(2):185–92.
50. Lemaire S, van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Modulation of the Cellular Accumulation and Intracellular Activity of Daptomycin towards Phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-Glycoprotein (MDR1) Efflux Transporter in Human THP-

- 1 Macrophages and Madin-Darby Canine Kidney Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Aug;51(8):2748–57.
51. Kim A, Suecof LA, Sutherland CA, Gao L, Kuti JL, Nicolau DP. In Vivo Microdialysis Study of the Penetration of Daptomycin into Soft Tissues in Diabetic versus Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Nov;52(11):3941–6.
52. Taylor S, Palmer M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(24).
53. Lee BJ, Vu BN, Seddon AN, Hodgson HA, Wang SK. Treatment Considerations for CNS Infections Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* : A Focused Review of Linezolid and Daptomycin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020 Dec 8;54(12):1243–51.
54. Piva S, di Paolo A, Galeotti L, Ceccherini F, Cordoni F, Signorini L, et al. Daptomycin Plasma and CSF Levels in Patients with Healthcare-Associated Meningitis. *Neurocrit Care*. 2019 Aug 3;31(1):116–24.
55. Gika HG, Michopoulos F, Divanis D, Metalidis S, Nikolaidis P, Theodoridis GA. Daptomycin determination by liquid chromatography–mass spectrometry in peritoneal fluid, blood plasma, and urine of clinical patients receiving peritoneal dialysis treatment. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Jul 25;397(6):2191–7.
56. Cardone KE, Lodise TP, Patel N, Hoy CD, Meola S, Manley HJ, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Daptomycin during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 May;6(5):1081–8.
57. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of Daptomycin into Bone and Synovial Fluid in Joint Replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3991–6.
58. Carli A v., Miller AO, Kapadia M, Chiu Y fen, Westrich GH, Brause BD, et al. Assessing the Role of Daptomycin as Antibiotic Therapy for Staphylococcal Prosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect*. 2020 Mar 30;5(2):82–8.
59. Grillon A, Argemi X, Gaudias J, Ronde-Ousteau C, Boeri C, Jenny JY, et al. Bone penetration of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 Aug;85:127–31.
60. Traunmuller F, Schintler M v., Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010 Jun 1;65(6):1252–7.
61. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Dec;36(12):2611–6.
62. Tascini C, di Paolo A, Poletti R, Flammini S, Emdin M, Ciullo I, et al. Daptomycin Concentrations in Valve Tissue and Vegetation in Patients with Bacterial Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jan;57(1):601–2.

63. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient. *Chest*. 2012 May;141(5):1327–36.
64. Han M, Cooper M, Carbone V, Huang J, Zhu Y, Mak J, et al. Plasma Protein Binding Structure-Activity Relationships Related to the N-Terminus of Daptomycin. *ACS Infect Dis*. 2017;3(3).
65. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb;50(2).
66. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, Lasocki S, Seguin P, Vourc'h M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Oct 8;
67. Schneider EK, Huang JX, Carbone V, Han M, Zhu Y, Nang S, et al. Plasma Protein Binding Structure–Activity Relationships Related to the N-Terminus of Daptomycin. *ACS Infect Dis*. 2017 Mar 10;3(3):249–58.
68. Bricca R, Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Becker A, Conrad A, et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: A population analysis in patients with bone and joint infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(4):1012–20.
69. Benefield RJ, Slechta ES, Gast CM, Spivak ES, Hanson KE, Alexander DP. Comparison of the Drug-Drug Interaction Potential of Daptomycin in Combination with Rifampin in Healthy Adult Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec;62(12).
70. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1974;8:650–5.
71. Pai MP, Paloucek FP. The Origin of the “Ideal” Body Weight Equations. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000 Sep 28;34(9):1066–9.
72. Edurne Fernández de Gamarra Martínez, Pau Riera y Armengol, Núria Solé Fabre. Dosificación de Fármacos en pacientes obesos. *Butlletí d'informació terapèutica de Catalunya*. 2013;24(4).
73. Dvorchik BH, Damphousse D. The Pharmacokinetics of Daptomycin in Moderately Obese, Morbidly Obese, and Matched Nonobese Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005 Jan;45(1):48–56.
74. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of Morbid Obesity on the Single-Dose Pharmacokinetics of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Aug;51(8):2741–7.
75. Butterfield-Cowper J, Lodise T, Pai M. A Fixed versus Weight-Based Dosing Strategy of Daptomycin May Improve Safety in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. 2018;38(9):981–5.
76. Bookstaver PB, Bland CM, Qureshi ZP, Faulkner-Fennell CM, Sheldon MA, Caulder CR, et al. Safety and Effectiveness of Daptomycin Across a Hospitalized Obese Population: Results of a Multicenter Investigation in the Southeastern United States.



- Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2013 Dec;33(12):1322–30.
77. Bhavnani SM, Ambrose PG, Hammel JP, Rubino CM, Drusano L. Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. 2016;60(3):1600–7.
  78. Urbón JMG, Mondéjar PL, Martín I. Dosis superior a 6 mg / kg / día de daptomicina según parámetros farmacocinéticos / farmacodinámicos en infecciones por *Staphylococcus aureus*. 2013;37(6):534–8.
  79. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2017 Nov;37(11):1415–31.
  80. Fox AN, Smith WJ, Kupiec KE, Harding SJ, Resman-Targoff BH, Neely SB, et al. Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. Ther Adv Infect Dis. 2019 Jan 30;6:204993611882023.
  81. Ng JK, Schulz LT, Rose WE, Fox BC, Andes DR, Buhr KA, et al. Daptomycin Dosing Based on Ideal Body Weight versus Actual Body Weight: Comparison of Clinical Outcomes. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jan;58(1):88–93.
  82. Lorenzo MP, Housman EL, Housman ST. Evaluation of Fixed-Dose Daptomycin in Obese Patients With Bloodstream Infections Caused by *Staphylococcus aureus*. Annals of Pharmacotherapy. 2020 Mar 18;54(3):290–1.
  83. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Apr 1;47(4):1318–23.
  84. EUCAST. Daptomycin: Rational for the EUCAST clinical breakpoints, version 2. Mayo 2021. Disponible en [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Daptomycin\\_Rationale\\_Document\\_2.0\\_20210512.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Daptomycin_Rationale_Document_2.0_20210512.pdf) Consultado en 7/4/2022. 2021.
  85. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. 2004;48(1):63–8.
  86. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. Pharmacol Res. 2018 Aug;134:280–8.
  87. Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Koshioka S, et al. Incidence of elevated creatine phosphokinase between daptomycin alone and concomitant daptomycin and statins: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022 Jan 5;
  88. Kullar R, McClellan I, Geriak M, Sakoulas G. Efficacy and Safety of Daptomycin in Patients with Renal Impairment: A Multicenter Retrospective Analysis.

Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2014 Jun;34(6):582–9.

89. Lai CC, Sheng WH, Wang JT, Liao CH, Ho MW, Chen CJ, et al. Safety and efficacy of daptomycin for the treatment of hospitalized adult patients in Taiwan with severe staphylococcal infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2012 Feb;45(1):52–7.
90. Butterfield JM, Mueller BA, Patel N, Cardone KE, Grabe DW, Salama NN, et al. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in a Pooled Sample of Patients Receiving Thrice-Weekly Hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb 1;57(2):864–72.
91. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of High-Dose Intravenous Daptomycin Treatment: Three-Year Cumulative Experience in a Clinical Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jul 15;49(2):177–80.
92. Ando M, Nishioka H, Nakasako S, Kuramoto E, Ikemura M, Kamei H, et al. Observational retrospective single-centre study in Japan to assess the clinical significance of serum daptomycin levels in creatinine phosphokinase elevation. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Apr 7;45(2):290–7.
93. Galar A, Muñoz P, Valerio M, Cercenado E, García-González X, Burillo A, et al. Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: Clinical experience in a tertiary care institution. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019 Jan;53(1):40–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857918302747>
94. Tobin CM, Darville JM, Lovering AM, MacGowan AP. An HPLC assay for daptomycin in serum. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2008 Sep 10;62(6):1462–3. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkn414>
95. Reiber C, Senn O, Müller D, Kullak-ublick GA. Therapeutic Drug Monitoring of Daptomycin : A Retrospective Monocentric Analysis. 2015;634–40.
96. Takesue Y, Mikamo H, Kusachi S, Watanabe S, Takahashi K, Yoshinari T, et al. Correlation between pharmacokinetic / pharmacodynamic indices and clinical outcomes in Japanese patients with skin and soft tissue infections treated with daptomycin : analysis of a phase III study ☆. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;83(1):77–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.013>
97. Lai CC, Sheng WH, Wang JT, Cheng A, Chuang YC, Chen YC, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec 4;13(1):66.
98. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*. 2006 Aug 17;355(7):653–65.

99. Dare R, Tewell C, Harris B, Wright P, Nelson G, Talbot T, et al. Effect of statin coadministration on the risk of daptomycin-associated myopathy. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(9).
100. Lehman B, Neuner EA, Heh V, Isada C. A Retrospective Multisite Case-Control Series of Concomitant Use of Daptomycin and Statins and the Effect on Creatine Phosphokinase. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(11).
101. Bland CM, Bookstaver PB, Lu ZK, Dunn BL, Rumley KF. Musculoskeletal Safety Outcomes of Patients Receiving Daptomycin with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct;58(10):5726–31.
102. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level : Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. 2010;12208(12):1568–74.
103. Ukimura A, Oda K, Yoshida M, Nishihara M, Kawanishi F, Yamada T, et al. Observational study to determine the optimal dose of daptomycin based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;
104. Samura M, Hirose N, Kurata T, Takada K, Nagumo F, Koshioka S, et al. Identification of Risk Factors for Daptomycin-Associated Creatine Phosphokinase Elevation and Development of a Risk Prediction Model for Incidence Probability. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec 1;8(12).
105. Avolio AD, Pensi D, Baietto L, Pacini G, Di G, Francesco P, et al. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Septic and Critically Ill Patients. *Drugs*. 2016;76(12):1161–74.
106. Watts A, Toquica Gahona CC, Raj K. Multifocal Pneumonia Amidst the Global COVID-19 Pandemic: A Case of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia. *Cureus*. 2021 Jun 28;
107. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016 Dec 12;5(1):55.
108. Roux S, Ferry T, Chidiac C, Valour F. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Aug;37:95–6.
109. Kumar S, Acosta-Sanchez I, Rajagopalan N. Daptomycin-induced Acute Eosinophilic Pneumonia. *Cureus*. 2018 Jun 30;
110. Lee JY, Garnett CE, Gobburu JVS, Bhattaram VA, Brar S, Earp JC, et al. Impact of Pharmacometric Analyses on New Drug Approval and Labelling Decisions. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Oct;50(10):627–35.
111. Powell JR, Gobburu JVS. Pharmacometrics at FDA: Evolution and Impact on Decisions. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul 30;82(1):97–102.

112. Gieschke R, Steimer JL. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2000 Mar;25(1):49–58.
113. Zheng Q shan, Li L jin. Pharmacometrics: a quantitative tool of pharmacological research. *Acta Pharmacol Sin*. 2012 Nov 5;33(11):1337–8.
114. Mensa J, Soriano A, López- Suñe E, Llinares P, Barberan J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2021.
115. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V v. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977 Oct 17;5(5):445–79.
116. Cristinacce A, Wright JG, Macpherson M, Iaconis J, Das S. Comparing probability of target attainment against *Staphylococcus aureus* for ceftaroline fosamil, vancomycin, daptomycin, linezolid, and ceftriaxone in complicated skin and soft tissue infection using pharmacokinetic/pharmacodynamic models. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;99(4).
117. Pai MP, Russo A, Novelli A, Venditti M, Falcone M. Simplified Equations Using Two Concentrations To Calculate Area under the Curve for Antimicrobials with Concentration-Dependent Pharmacodynamics: Daptomycin as a Motivating Example. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6):3162–7.
118. Vilay AM, Grio M, DePestel DD, Sowinski KM, Gao L, Heung M, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):19–25.
119. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jul 2;9(7):961–79.
120. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498–509.
121. Cockcroft DW GMH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
122. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6).
123. Andrew S. Levey LASCHSY (Lucy) ZAF CIMHIFMJWKPPEFVLTG and JC. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(5):604–12.
124. Ogami C, Tsuji Y, Kasai H, Hiraki Y, Yamamoto Y. Evaluation of pharmacokinetics and the stability of daptomycin in serum at various temperatures. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2017;57:38–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.017>

125. Harron DWG. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: The ICH Process. The Textbook of Pharmaceutical Medicine. 2013;1994(November 1996):447–60.
126. Management P, Division CS. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation ( EC ) No Rapporteur ' s assessment r eport for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation ( EC ) No 1901 / 2006 , as amended Incel. 2015;44(June).
127. Schlossberg D, Samuel R. CUBICIN (Daptomycin). Antibiotics Manual. 2017;44(0):107–8.
128. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001;28(5):481–504.
129. Jun H, Rong Y, Yih C, Ho J, Cheng W, Kiang TKL. Comparisons of Four Protein-Binding Models Characterizing the Pharmacokinetics of Unbound Phenytoin in Adult Patients Using Non-Linear Mixed-Effects Modeling. Drugs R D. 2020 Dec 7;20(4):343–58.
130. Aulin LBS, de Paepe P, Dhont E, de Jaeger A, vande Walle J, Vandenberghe W, et al. Population Pharmacokinetics of Unbound and Total Teicoplanin in Critically Ill Pediatric Patients. Clin Pharmacokinet. 2021 Mar 8;60(3):353–63.
131. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. Ther Drug Monit. 2006 Feb;28(1):67–72.
132. Hennig S, Norris R, Tu Q, van Breda K, Riney K, Foster K, et al. Population pharmacokinetics of phenytoin in critically ill children. The Journal of Clinical Pharmacology. 2015 Mar;55(3):355–64.
133. Toutain PL, Bousquet-Melou A. Free drug fraction vs. free drug concentration: a matter of frequent confusion. J Vet Pharmacol Ther. 2002 Dec;25(6):460–3.
134. Heine R, Kane SP, Huitema ADR, Krasowski MD, Maarseveen EM. Nonlinear protein binding of phenytoin in clinical practice: Development and validation of a mechanistic prediction model. Br J Clin Pharmacol. 2019 Oct 7;85(10):2360–8.
135. Chen J, Ohnmacht C, Hage DS. Studies of phenytoin binding to human serum albumin by high-performance affinity chromatography. Journal of Chromatography B. 2004 Sep;809(1):137–45.
136. Musteata FM. Calculation of Normalized Drug Concentrations in the Presence of Altered Plasma Protein Binding. Clin Pharmacokinet. 2012 Jan;51(1):55–68.
137. D.R. Mould RNU. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development, CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. 6th ed. Vol. 1. 2012.
138. D.R. Mould RNU. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods, CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. 38th ed. Vol. 2. 2013.

139. Savic RM, Karlsson MO. Importance of Shrinkage in Empirical Bayes Estimates for Diagnostics: Problems and Solutions. *AAPS J.* 2009 Sep 1;11(3):558–69.
140. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J.* 2011 Jun 8;13(2):143–51.
141. Lou Y, Liu Y xi, Wang J, Cai L, He L, Yang X, et al. Population pharmacokinetics and individual analysis of daptomycin in kidney transplant recipients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021 Jul;162:105818.
142. Tsukada H, Tsuji Y, Yamashina T, Tsuruta M, Hiraki Y, Tsuruyama M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of daptomycin in a clinical setting. *Journal of Infection and Chemotherapy [Internet].* 2020 Feb;26(2):230–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X19302661>
143. Dadashi M, Sharifian P, Bostanshirin N, Hajikhani B, Bostanghadiri N, Khosravi-Dehaghi N, et al. The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecycline, and Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 10;8.
144. Leyton B, Ramos JN, Baio PVP, Veras JFC, Souza C, Burkovski A, et al. Treat Me Well or Will Resist: Uptake of Mobile Genetic Elements Determine the Resistome of *Corynebacterium striatum*. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 13;22(14):7499.
145. Bloem A, Bax HI, Yusuf E, Verkaik NJ. New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis. *J Clin Med.* 2021 Apr 17;10(8).
146. Antonello RM, Canetti D, Riccardi N. Daptomycin synergistic properties from *in vitro* and *in vivo* studies: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2023 Jan 5;78(1):52–77.
147. Oe K, Sawada M, Nakamura T, Iida H, Saito T. Daptomycin for the Treatment of Gram-Positive Periprosthetic Hip Infections: Can Daptomycin Prevent the Implant Removal? *Cureus.* 2021 Jun 22;
148. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics.* 2021 Aug 21;10(8):1014.
149. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. 2021.
150. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Dec 12;8(1):35.
151. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* 2018 Oct 22;40(5):948–52.

152. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Sep;42(3):250–5.
153. Soraluze A, Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Barrasa H, Maynar J, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2).
154. Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021 Feb 4;
155. Corti N, Rudiger A, Chiesa A, Marti I, Jetter A, Rentsch K, et al. Pharmacokinetics of Daily Daptomycin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(2):143–51.
156. Wenisch JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Dittrich P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Apr 1;67(4):977–83.
157. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, Fallani S, et al. Daptomycin serum levels in critical patients undergoing continuous renal replacement. *Journal of Chemotherapy*. 2012 Oct 12;24(5):253–6.
158. Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL, et al. Pharmacodynamics of Daptomycin in a Murine Thigh Model of *Staphylococcus aureus* Infection. 2001;45(3):845–51.
159. Sellers EM KWJ. Clinical implications of drug-albumin interaction. . In: In: Rosenoer VM, Oratz M, Rothschild MA, editors *Albumin: structure, function and uses*. 1st ed. Oxford: Oxford: Pergamon Press; 1977. p. 159–82.
160. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023 Jan 2;
161. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2336–43.
162. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-Reactive Protein–Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2160.
163. Cojutti PG, Cernelutti A, Mattelig S, Sartor A, Pea F. Real-Time Therapeutic Drug Monitoring-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Complex Antimicrobial Therapy in a Critically Ill Morbidly Obese Patient. *Grand Round/A Case Study. Ther Drug Monit*. 2020 Jun;42(3).
164. Koch BCP, Muller AE, Hunfeld NGM, de Winter BCM, Ewoldt TMJ, Abdulla A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and

- Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome. *Ther Drug Monit.* 2022 Feb 1;44(1):11–8.
165. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28;14:288.
  166. 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.* 2020 Jun 7;46(6):1127–53.
  167. Cairns KA, Abbott IJ, Dooley MJ, Peleg AY, Peel TN, Udy AA. The impact of daptomycin therapeutic drug monitoring on clinical outcomes: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 Feb;61(2):106712.
  168. Chen J, Li S, Wang Q, Wang C, Qiu Y, Yang L, et al. Optimizing Antimicrobial Dosing for Critically Ill Patients with MRSA Infections: A New Paradigm for Improving Efficacy during Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 11;14(4):842.
  169. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clinical Infectious Diseases.* 2019 May 2;68(10).
  170. US FDA. Daptomycin (marketed as Cubicin) information. 2017. Disponible: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021572s059lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021572s059lbl.pdf) Consultado 10 abril 2022.
  171. European Medicines Agency. Cubicin: EPAR—product information (WC500036049.pdf). European Medicines Agency. 2006;
  172. European Medicines Agency. Cubicin: EPAR—scientific discussion (WC500036046.pdf). 2006.



