FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
UNIVERSIDAD DE CHILE

REVALIDACIÓN Y HABILITACION DE TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Proceso 2020

Segunda etapa: enero 2021

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los contenidos de esta disciplina involucran estudiar los efectos de los medicamentos en seres humanos con diferentes condiciones fisiopatológicas para su adecuada selección, evaluación de eficacia, seguridad y utilización.

- Definiciones. Ensayo clínico de medicamentos. Diseño, Fases del desarrollo de medicamentos y Conocimientos adquiridos mediante las Fase I a III y su aplicación en el uso de medicamentos en Fase IV.
- Farmacoepidemiología. Conceptos generales. Aplicación a estudios farmacéuticos.
- Medicina basada en evidencia y análisis crítico de la literatura científica.
- Farmacovigilancia. Métodos, caracterización de las reacciones adversas a medicamentos
- (RAM).
- Bioética y Regulación de la investigación en humanos
- Interacciones entre fármacos y Monitorización de concentraciones de medicamentos en fluidos biológicos. Su interpretación y aplicación en el seguimiento de las farmacoterapias
- Uso de medicamentos en el adulto mayor.
- Uso de medicamentos en pediatría, embarazo y lactancia
- Uso de medicamentos en enfermedades infecciosas y uso racional de antimicrobianos.
- Uso de medicamentos en pacientes con daño renal.
- Uso de medicamentos en patologías crónicas/agudas más prevalentes en Chile (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, manejo del dolor, asma/EPOC, alergias, trastornos gastrointestinales y terapia hormonal)
- Uso de medicamentos en el paciente con depresión y otros trastornos mentales y del sueño.
- Uso de medicamentos en pacientes con daño hepático crónico.
- Uso de medicamentos en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Uso de medicamentos en enfermedades de la piel

Bibliografía

En Internet puede buscar las **Clinical guidelines** de patologías específicas de Europa, Canadá, USA y Chile

Para temas de Farmacología general:

Goodman y Gilman's, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Florez J., Farmacología Humana. M.A. Koda-Kimble, L. Yee Young, Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. E.T. Herfindal, D.R. Gourley, L. Lloyd Hart, Clinical Pharmacy and Therapeutics.

Para Medicina Interna:

J.D. Wilson et al. Harrison's Principles of Internal Medicine.

Manuales para el manejo terapéutico

P.O. Anderson, J.E. Knoben, W.G. Troutman, Handbook of Clinical Drug Data. E. E. Boh, Pharmacy Practice Manual.

Para temas específicos de algunas situaciones patológicas o fisiológicas

L.J. Dodds, Drugs in Use.

Kant. Recomendado para el tema de Geriatría Clínica. Mc Graw Hill. Briggs. Recomendado para el tema de Embarazo y Lactancia

Strom. Pharmacoepidemiology

MATERIAL DE APOYO

Introducción a la Farmacología Clínica

Marcela Jirón A.
Farmacología Clínica
Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéutica
Universidad de Chile
mjiron@ciq.uchile.cl

Farmacología Clínica

- Disciplina científica que estudia el efecto de los fármacos en los humanos.
- Intenta explicar la variabilidad en la respuesta individual a los fármacos a través de ensayos clínicos.
- Surge como respuesta a la preocupación, respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos, luego del desarrollo explosivo del mercado farmacéutico entre 1930 – 1960.

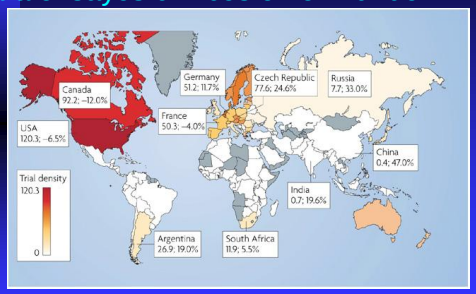
Historia de desastres

- 1937: 107 muertes de niños por sulfanilamida en dietilenglicol----FDA
- 1941: aprox. 300 muertes por fenobarbital en frasco de sulfatiazol---GMP
- 1952: cerca de 180 muertes por cloranfenicol (RAM)
- 1962: cerca de 10.000 niños mla formados por Talidomida.
- 1992: 11 muertes en Argentina por propoleo que contenía propilenglicol–(ANMAT)
- 2004: retiro de rofecoxif (cuestiona funcionamiento de la FDA)
- 2006: 41 muertes en Panamá por Lisinopril que contenía dietilenglicol



Talidomida

Densidad de actividad en reclutamiento para ensayos clínicos en el mundo



Dra. M Jirón

Thiers F. et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008

Tendencia de participación en ensayos clínicos por país

Rank	Country	Number of sites	Share (%)	ARAGR (%)	Trial capacity	Trial density
1	United States	16,200	48.7	-6.5↓	41.7	129.3
2	Germany	4,214	5.7	11.7↑	10.9	51.2
3	France	3,226	4.3	-4.0↓	9.6	50.3
4	Canada	3,032	4.1	-12.0↓	8.6	92.2
5	Spain	2,079	2.8	14.9↑	6.9	46.4
6	Italy	2,019	2.7	8.1↑	6.7	34.6
7	Japan	2,002	2.7	10.3↑	33.4	15.7
8	United Kingdom	1,753	2.4	-6.9↓	7.6	29.1
9	Netherlands	1,304	1.8	2.1↑	6.8	85.0
10	Poland*	1,176	1.6	12.2↑	5.3	30.9
11	Australia	1,131	1.5	8.1↑	5.4	54.4
12	Russia*	1,084	1.5	11.0↑	5.8	7.7
13	Belgium	596	1.3	-9.4↓	5.2	54.8
14	Czech Republic*	790	1.1	24.6↑	3.5	77.6
15	Argentina*	757	1.0	26.9↑	4.8	19.0
16	India*	757	1.0	19.6↑	5.8	0.7
17	Brazil*	754	1.0	16.2↑	5.1	4.0
18	Sweden	739	1.0	-0.6↓	5.1	81.0
19	Mexico*	683	0.9	22.1↑	4.0	6.2
20	Hungary*	622	0.8	22.2↑	4.1	62.5
21	South Africa*	553	0.7	5.5↑	4.3	11.9
22	Austria	540	0.7	9.6↑	3.8	65.1
23	China*	533	0.7	47.0↑	5.3	0.4
24	Denmark	492	0.7	9.2↑	4.4	90.3
25	South Korea*	466	0.6	12.9↑	3.4	9.5

*Countries in emerging regions. ARAGR, average relative annual growth rate. Trial capacity is the number of sites in the country involved in large trials (≥10 or more sites) divided by the number of large trials in the country. Trial density is the number of recruiting sites on April 5th, 2007 divided by the country population in millions.

Dra. M Jirón

Thiers F. et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008

Para enero de 2007, se habían registrado en ClinicalTrials.gov 36,249 estudios realizados.

Auspiciados por sectores públicos y privados en mas de 140 países.

Ranking de países según crecimiento en Nº sitios para ensayos clínicos

Ranking LA / Mundo		País	Nº sitios	% crecimiento
1	4	Perú	125	32,5
2	10	Colombia	119	28,1
3	12	Argentina	757	26,9
4	25	Brasil	754	16,0
5	30	Chile	179	10,6

Extracto para países de Sudamérica
Thiers F. et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008

Dra. M Jirón

Panorama de Ensayos Clínicos en Chile

Inversión por Tipo de Estudio 2007

Tipo de Estudio	US$ Miles
Phase I	0
Phase II	6.439
Phase III	13.727
Phase IV	1.970
Otros	280
TOTAL	22.416



Número de Estudios Clínicos 2007

Type of Study	2007
Phase I	0
Phase II	35
Phase III	98
Phase IV	9
Otros	6
TOTAL	148



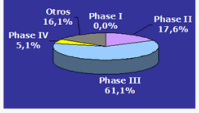
Dra. M Jirón

Fuente: CIF

Panorama de Ensayos Clínicos en Chile

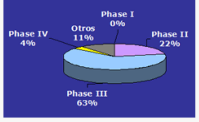
Número de Investigadores Clínicos 2007

Number of Clinical Studies in 2007	
Phase I	0
Phase II	197
Phase III	683
Phase IV	57
Otros	180
TOTAL	1.117



Número de Pacientes Reclutados 2007

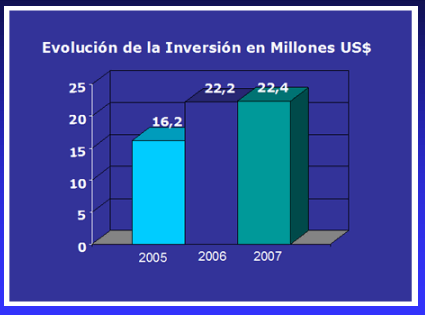
Tipo de Estudio	Nº de Pacientes
Phase I	0
Phase II	1.194
Phase III	3.512
Phase IV	198
Otros	600
TOTAL	5.504



Dra. M Jirón

Fuente: CIF

Panorama de Ensayos Clínicos en Chile



Dra. M Jirón

Fuente: CIF

Ensayo clínico

- Es una investigación experimental diseñada para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un tratamiento en sujetos (voluntarios sanos) o en pacientes.
- Permite determinar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de un medicamento en estudio.
- Permite conocer el perfil preliminar de seguridad y establecer la eficacia.

Características del Ensayo clínico

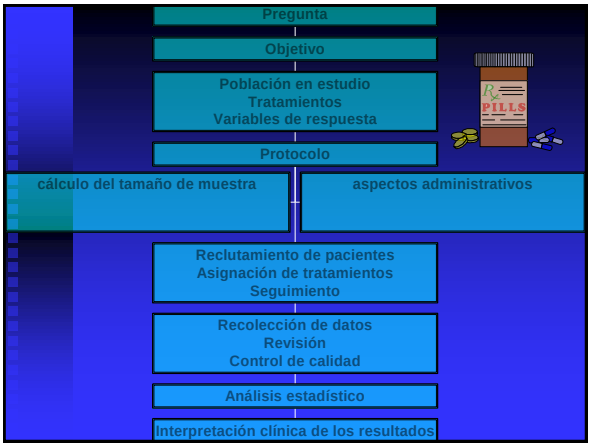
- Planificado y objetivo.
- Prospectivo y experimental.
- Compara intervenciones entre 2 o más grupos de sujetos o pacientes
- Tiene un diseño y tamaño de muestra que intenta disminuir al máximo los sesgos y aumentar la potencia estadística.

Características del Ensayo clínico

- Plantea una hipótesis y objetivos de relevancia para el paciente.
- Permiten medir variables en forma objetiva y cuantificable.
- Cumple con todos los estándares éticos, de GCP/ICH y la regulaciones de las autoridades de salud.

Etapas de desarrollo de un Ensayo clínico

- Pregunta de investigación
- Planteamiento de los objetivos
- Selección del tipo de estudio a realizar
- Confección del protocolo
- Procedimientos en caso de salidas de protocolo
- Selección del sitio(s) donde se realizará (multicéntrico)
- Cumplimiento de las regulaciones sanitarias y éticas nacionales e internacionales
- Seguimiento y monitorización de los pacientes.
- Análisis de los datos
- Reporte de los resultados obtenidos



Diseño de un Ensayo Clínico

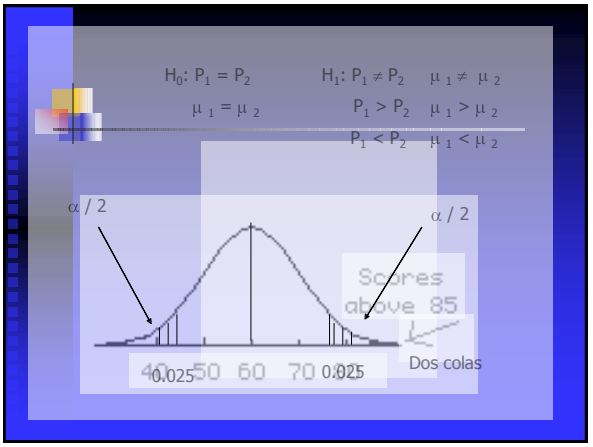
- Pregunta de investigación:
  - Depende de la fase de estudio en la que se encuentre el fármaco
  - Generalmente lo que plantea es si intervención propuesta mejora el tratamiento actualmente existente o respecto a placebo?
- Hipótesis: relación tratamiento-efecto
  - H_0: hipótesis nula
  - H_1:La intervención a realizar mejora en un X% los valores iniciales

Hipótesis

- Cuando se realiza la prueba estadística lo que se busca es comprobar la veracidad de la hipótesis nula (H_0), por lo tanto, se busca rechazar H_0
- La hipótesis nula está fundamentada por antecedentes bibliográficos o corresponde al peor escenario supuesto.

Hipótesis

- Si existe diferencia estadísticamente significativa se dice que se rechaza H_0 y por defecto se asume que hipótesis alternativa (H_1) es verdadera.
- Si no es posible rechazar H_0 se dice que es probablemente verdadera.
- La H_0 y la H_1 son complementarias y por lo tanto en conjunto consideran todos los posibles valores que puede tomar el parámetro en estudio.



Diseño de un Ensayo Clínico

- Definición de los objetivos:
  - Siempre están planteados en infinitivo
  - Permiten expresar clínicamente un resultado numérico
  - Existen general (les) los cuales permiten dar respuesta a la pregunta de investigación
  - Existen específicos los cuales permiten lograr el objetivo general.

Diseño de un Ensayo Clínico

- Tipos de estudios:
  - Ciego: técnicas de enmascaramiento
    - Simple: el paciente no sabe el tratamiento que recibe
    - Doble: el paciente y el médico no saben el tratamiento que recibe el paciente
    - Triple: el paciente, el médico y el estadístico no saben el tratamiento que recibe el paciente
  - Aleatorio ≠ Azar
  - No aleatorio

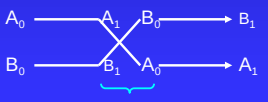
Diseño de un Ensayo Clínico

- Tipos de estudios:
  - Paralelo



Intent to treat (ITT)

  - Cruzado



Wash out, lavado

Diseño de un Ensayo Clínico

- Tipos de estudios:
  - Secuencial (pareado): las parejas son muy similares, excepto por el tratamiento en estudio



Intent to treat (ITT)

Diseño del protocolo

- Fundamentación científica y epidemiológica
- Objetivos (general y específicos)
- Definición de los tratamientos y tipo de estudio Criterios de selección de pacientes (inclusión y exclusión)
- Definición de las variables a estudiar, número de sujetos o pacientes y su monitorización
- Definición del manejo de datos y el análisis estadístico.
- Establece las responsabilidades administrativas y la secuencia de procedimientos durante la realización del estudio.

Determinación del tamaño de muestra y análisis de datos

- Depende de:
  - Tipo de estudio seleccionado (2 o más grupos)
  - Tipo de variable a medir en los objetivos (endpoint) planteados en el estudio.
  - Magnitud de la diferencia a detectar.
  - Magnitud de los errores tipo α (significación estadística) y β (relacionado con la potencia), posibles pérdidas
  - Características de la prueba estadística a usar: una o dos colas



Error α y β

- α= Significación estadística
- 1-β= Potencia

Error tipo I:
rechaza H_0 debiendo aceptarla
Error tipo II:
acepta H_0 debiendo rechazarla

Resultado de la prueba \ Realidad	H_0 verdadera	H_0 falsa
Aceptar H_0	correcto	Error tipo II β
Rechazar H_0	Error tipo I α	correcto



Tipos de análisis de datos

- Depende del tipo de variable y el tipo de distribución

	Continua	Discontinua
Normal Métodos paramétricos	T de Student (comparación de medias de 2 grupos) ANOVA (comparaciones de medias entre 3 o más grupos)	Chi2, para tablas de 2 x 2 y tablas de 2 x n
No normal Métodos no paramétricos	Wilcoxon (comparación de medias de 2 grupos) Kruskal Wallis, Friedman	Chi2 Fischer McNemar

- Condiciones plenamente establecidas al comienzo del estudio (selección de los pacientes, intervenciones a realizar y medición de los resultados)
- Los resultados estadísticamente significativos no necesariamente son clínicamente significativos.
- Validez interna y externa
- Aspectos éticos y legales basados en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Fases para el desarrollo de nuevos medicamentos

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Elena Vega
Santiago, marzo de 2013.

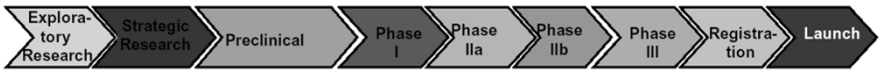
Investigación clínica en el desarrollo de nuevos medicamentos

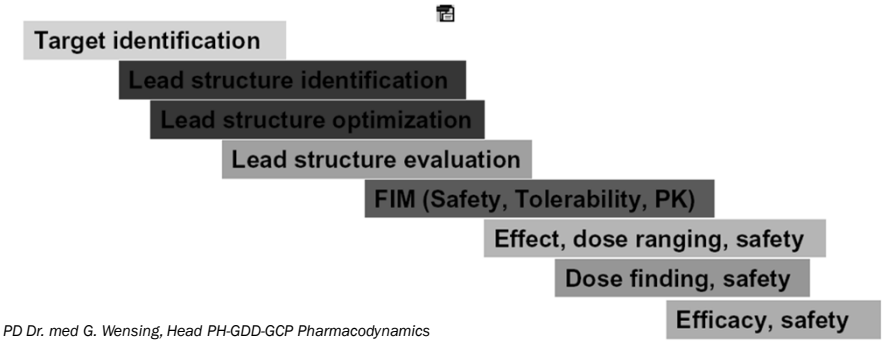
- Investigación orientada a aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de un fármaco (IFA) que permita finalmente formularlo en forma de medicamento y colocarlo a disposición de la sociedad en una o varias indicaciones terapéuticas.

En 1978 el costo total de desarrollo era de $54 millones de dólares; en 1990 era de $231 millones y en 1997 llegó a los US$ 500 millones

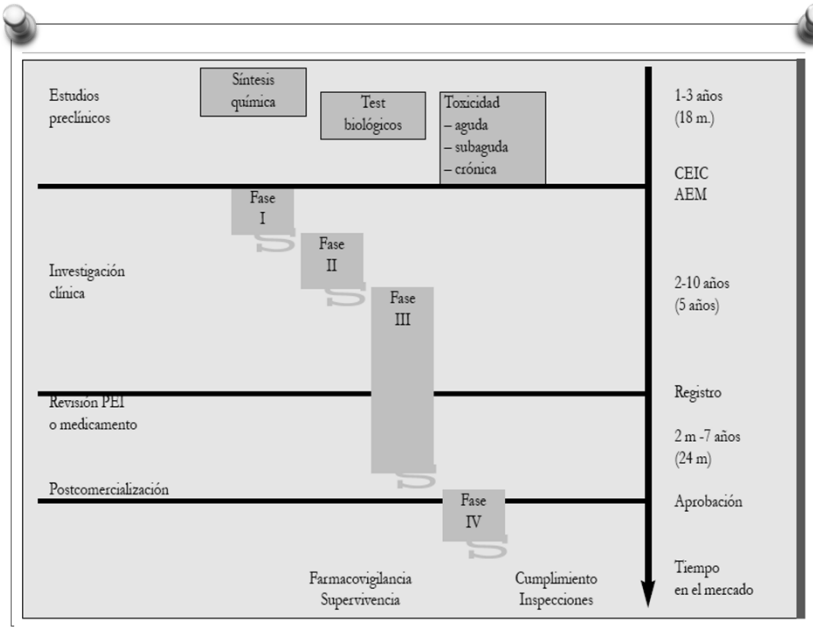
Traditional Development Chaine

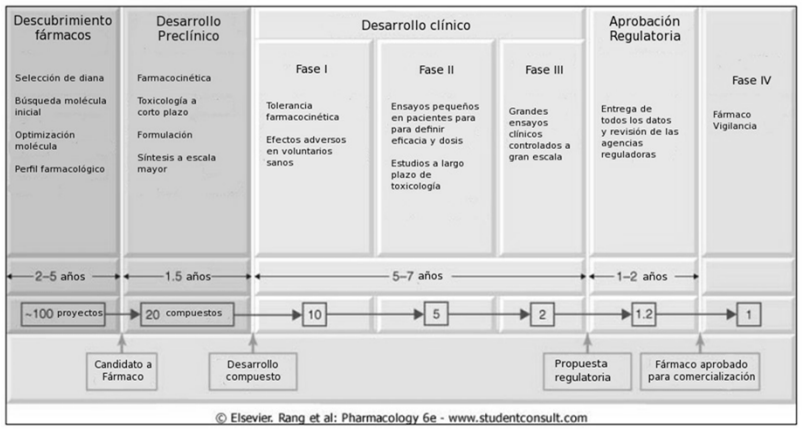
Process





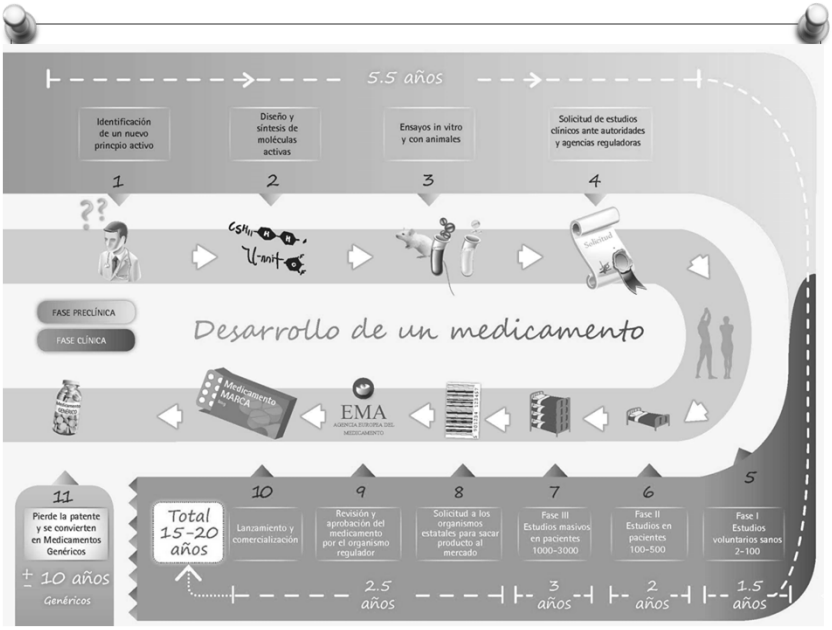
PD Dr. med G. Wensing, Head PH-GDD-GCP Pharmacodynamics
Bayer HealthCare AG, Wuppertal





Estudios pre-clínicos: etapa exploratoria

- Se identifica el objetivo terapéutico y luego se realiza un tamizaje (screening) de miles de sustancias, tratando de seleccionar nuevas drogas para este uso específico.
- A través de estos tamizajes se pueden evaluar varias decenas de miles de compuestos nuevos por semana, utilizando como herramientas sistemas automatizados.



http://www.elblogdemercksalud.es/desarollo-medicamento/

Estudios pre-clínicos

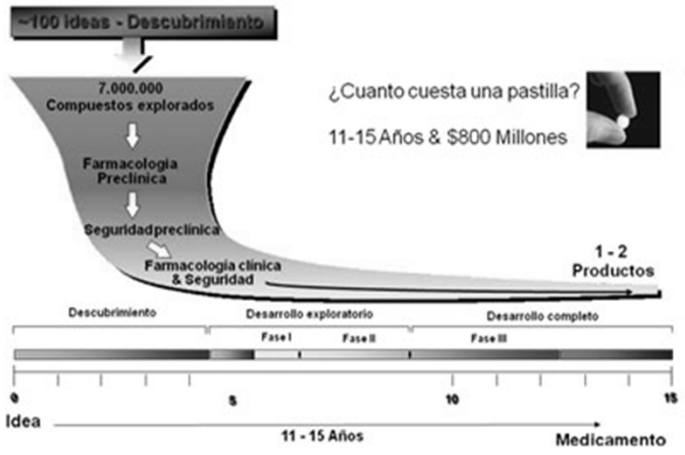
- Se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físico-químicas y el comportamiento del compuesto in vivo e in vitro.
- El propósito primario sigue siendo la evaluación de la actividad biológica.
- Las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que una droga puede afectarlas en forma diferente.

Estudios pre-clínicos: ensayos en animales

- Permiten advertir sobre algunos efectos adversos y tóxicos.
- Si esos efectos son muy severos puede que la investigación se detenga en esta etapa.
- En otros casos, si se estima que es seguro para ser usado en humanos, puede que el hallazgo sea introducido como advertencia.
- Advertencia de efectos muta y teratogénicos en animales exigidos por FDA.
- Sin embargo, que el fármaco no presente estos problemas en la etapa pre-clínica no asegura que no se presente en humanos.

Estudios pre-clínicos

- Se incluyen estudios de estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas.
- Se realizan estudios de toxicidad aguda y crónica y sobre el efecto en la reproducción y su progenie.
- Pueden durar un promedio de 3,5 años para un compuesto exitoso, pero sólo 1 de 1.000 compuestos avanza a la siguiente etapa



https://www.pfizer.es/investigacion_desarrollo/investigacion_biomedica/idi_valor_medicamentos_innovadores.html

Transición de fases

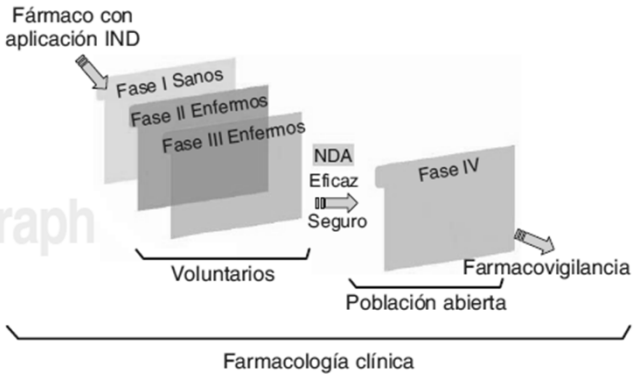
- Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias un expediente (dossier) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos.
- Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco.



Agencias Reguladoras

- FDA (Food and Drug Administration) – Estados Unidos
- EMA (European Medicines Agency) - Comunidad Europea
- MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) – Japón
- COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios) – México
- ANVISA – Brasil
- INVIMA – Colombia
- ANMAT – Argentina

Fases en el desarrollo de nuevos fármacos



Fase I (FIM)

- Primera administración de la droga en el ser humano.
- Las pruebas son realizadas **en voluntarios sanos**, a través de estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis únicas progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo.
- El número de voluntarios en esta etapa varía de 20 a 100 y depende de la droga en estudio.

Fase I (FIM): voluntario sano

Sujeto que, según la información disponible:

- No padece ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto
- Cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales
- Que tiene un estado mental que le permite comprender y otorgar su consentimiento válido para el estudio.

Otros autores añaden que

- Es un sujeto que no va a obtener ningún beneficio terapéutico de su participación en el ensayo clínico.

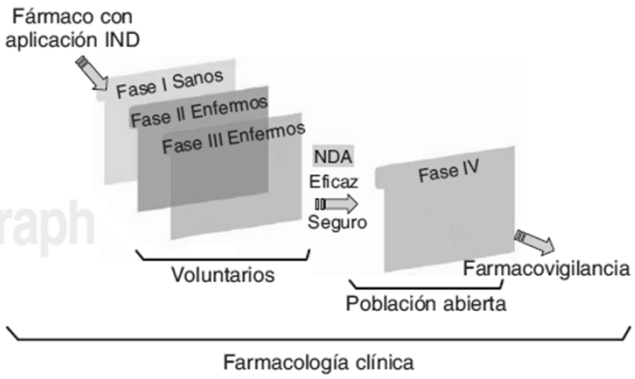
Fase I (FIM): ¿Por qué voluntarios sanos?

- Los datos preclínicos no suelen ser buenos indicadores de un efecto terapéutico en pacientes.
- Es difícil justificar una monitorización intensiva, y a veces molesta, en pacientes.
- Los sujetos sanos tienen mayor autonomía para expresar su consentimiento libremente.
- Las enfermedades pueden producir alteraciones farmacocinéticas imprevisibles.
- En pacientes, los efectos de los fármacos se pueden confundir con síntomas de la enfermedad.
- El objetivo de estos estudios es disponer de suficiente información sobre seguridad y posología antes de administrar el fármaco a pacientes necesitados de tratamiento

Fase I

- El objetivo es determinar el perfil de seguridad, toxicidad y rango de dosis potencialmente eficaz.
- Se establece la dosis máxima tolerada.
- Se empieza a formar un perfil de reacciones adversas comunes.
- Se definen las rutas de administración (EV, PO, IM, etc.).
- Sólo 1 de cada 3 compuestos pasa a la siguiente etapa.
- **No predicen la eficacia**.

Fases en el desarrollo de nuevos fármacos



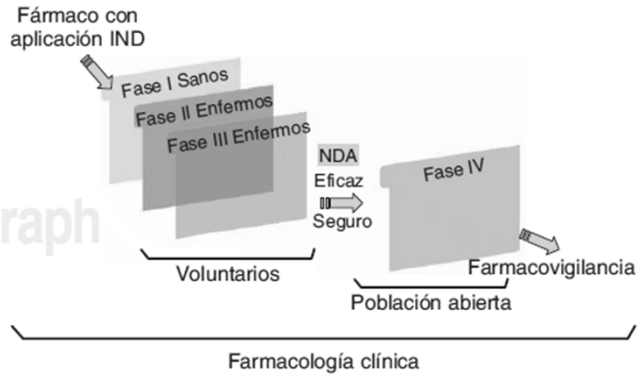
Fase II

- Se realiza en poblaciones homogéneas y restringidas de pacientes que padecen la enfermedad
- Se requieren entre 100 a 500 sujetos.
- Los pacientes son monitorizados, muy estrechamente, a través de varios parámetros de seguridad.

Fase II

- Los objetivos de esta etapa son:
  - Establecer la eficacia, a través de la relación dosis-respuesta,
  - Definir la dosis mínima efectiva
  - Definir la dosis máxima tolerada
  - Determinar los efectos adversos
- Los ensayos son controlados con placebo o con el tratamiento de referencia, cuando no es ético usar placebo
- Son randomizados y doble ciego.

Fases en el desarrollo de nuevos fármacos



Fase III

- Son de acceso expandido, **multicéntricos** y emplean investigadores menos especializados una población más general y son de más larga duración.
- Están diseñados para recolectar **evidencia adicional** sobre efectividad en indicaciones específicas y con una definición más precisa de los efectos adversos relacionados a la droga.
- Se hacen estudios comparativos con un medicamento estándar establecido para el tratamiento de la enfermedad (placebo cuando no hay).
- Implican la medición de múltiples variables y resultados.

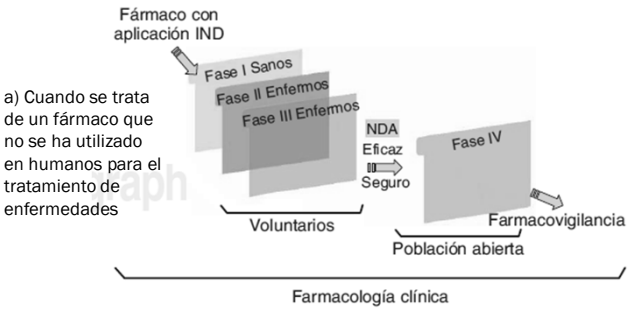
Fase III

- Estos estudios emplean entre 1.000 a 5.000 pacientes de elección más heterogénea, para tratar de semejar la población real que utilizará el fármaco.
- Duran 2 a 4 años.
- Con estos ensayos la compañía podrá disponer de la base para la información regulatoria (etiquetas, indicaciones, efectos adversos, etc.) que requiere la preparación de la NDA.
- Sólo 2 de cada 3 moléculas aprueban esta fase final.
- Se busca confirmar evidencia de eficacia relativa.

Predominancia de algunas características generales en las tres fases de los estudios clínicos de un nuevo fármaco



Fases en el desarrollo de nuevos fármacos



a) Cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades

b) Combinaciones de fármacos ya aprobados,
c) Fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad,
d) Para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.

Ensayos clínicos

Toda evaluación **experimental** de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

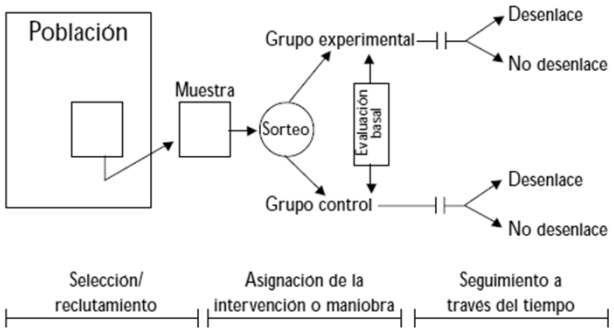
Características de los ensayos clínicos

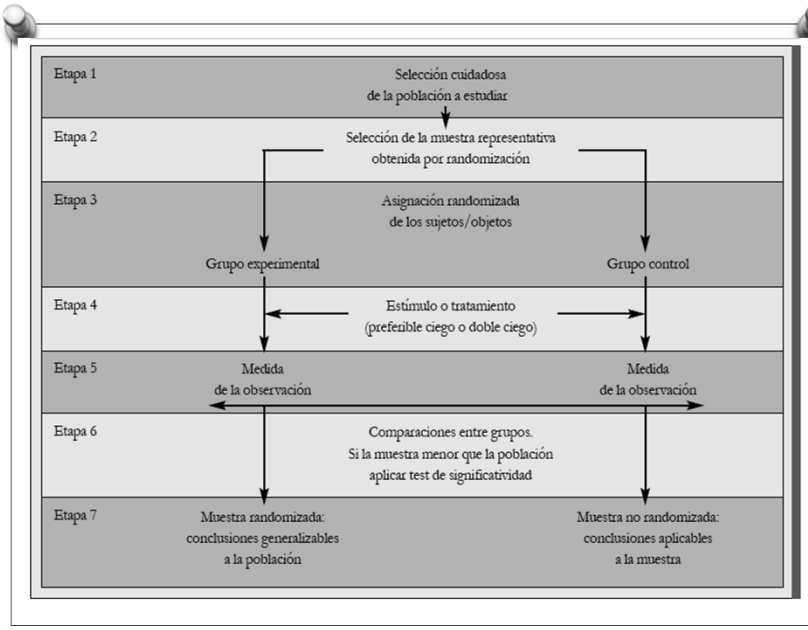
- 1. Ser prospectivo.
- 2. Emplear intervenciones.
- 3. Utilizar un grupo control.
- 4. Idealmente ser randomizado.
- 5. Idealmente ser doble ciego.
- 6. Llevarse a cabo en una muestra.

Diseño de los ensayos clínicos

1. La ética y justificación del ensayo.
2. La población susceptible de ser estudiada.
3. La selección de los pacientes con su consentimiento a participar.
4. El proceso de aleatorización.
5. La descripción minuciosa de la intervención.
6. El seguimiento exhaustivo que contemple las pérdidas y los no cumplidores.
7. La medición de la variable final.
8. La comparación de los resultados en los grupos de intervención y control.

Esquema de un ensayo clínico controlado





Análisis de datos e interpretación de resultados

- Definición de la pregunta de investigación.
  - Depende de la fase de estudio en la que se encuentre el fármaco
  - Generalmente lo que plantea es ¿la intervención propuesta mejora el tratamiento actualmente existente o respecto a placebo?
- Hipótesis: relación tratamiento-efecto
  - H_0: hipótesis nula
  - H_1: La intervención a realizar mejora en un X% los valores iniciales

Análisis de datos e interpretación de resultados

- Elección del test estadístico apropiado.
- Especificación del nivel de significatividad.
- Definir la zona de rechazo.
- Calcular el valor del estadístico para testar la hipótesis nula.
- Interpretación de los resultados del test.

Clasificación de los ensayos clínicos

a) Su finalidad.
b) Relación con el investigador y centros hospitalarios.
c) Su metodología.
d) El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento.
e) El tipo de diseño.

Según investigador y centros

Unicéntrico:

- Realizados por un solo investigador o equipo investigador, en un centro hospitalario.
- Son rápidos y fáciles de realizar.
- Como inconveniente: se realizan con un número pequeño de pacientes y puede ser muy difícil el demostrar posibles diferencias entre tratamientos.
- Pueden ser soporte en estudios fase I o fase II

Según investigador y centros

Multicéntricos:

- Utilizan un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigación.
- Existe un centro coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.
- Permiten estudiar un número suficiente de pacientes en menor tiempo.
- Complejidad en la planificación y la administración del estudio.

Clasificación de los ensayos clínicos

a) Su finalidad.

b) Relación con el investigador y centros hospitalarios.

c) Su metodología.

d) El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento.

e) El tipo de diseño.

Según su metodología

No controlados

- No comportan una comparación con un grupo control o grupo testigo.
- **Grupo control** es el conjunto de pacientes que recibe un tratamiento estándar, bien sea: placebo, fármaco ya conocido o simplemente, ninguna intervención, pero que en ningún caso recibe el fármaco en investigación

Según su metodología

Controlados

- Comportan una comparación estadísticamente válida entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia en experimentación y otro grupo control o testigo.
- Incluye al menos dos grupos de pacientes (o voluntarios sanos) cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento **puedan influir en su asignación.**

Según su metodología

Controlados ABIERTOS

- Tanto el sujeto como el investigador conocen a que tipo de tratamiento o intervención médica ha sido asignado.
- Inconveniente: Sesgos
- Efecto placebo (sustancia farmacológicamente inerte que es capaz de provocar un efecto positivo a ciertos individuos enfermos si éstos creen o suponen que la misma es o puede ser efectiva).

Según su metodología

- Controlados SIMPLE CIEGO
- Son aquellos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento a que ha sido asignado.
- Se trata de neutralizar el efecto placebo.
- Controlados DOBLE CIEGO
- Tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.
- Sí o sí para evaluar la eficacia de nuevos fármacos.

Según su metodología

- Controlados TRIPLE CIEGO
- Ni el investigador, ni el paciente, ni el evaluador conocen la intervención que se está realizando.
- Finalidad: neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador y del evaluador.

Clasificación de los ensayos clínicos

a) Su finalidad.

b) Relación con el investigador y centros hospitalarios.

c) Su metodología.

d) El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento.

e) El tipo de diseño.

Según asignación del tratamiento

- La "**randomización o asignación aleatoria**" es un proceso por el cual cada sujeto del ensayo tiene la misma probabilidad estadística de ser asignado al grupo en el que se vaya a ensayar la intervención médica o al grupo control.

Según asignación del tratamiento

Ensayos clínicos RANDOMIZADOS

- El paciente es asignado a un grupo u otro de tratamiento siguiendo un método de randomización preestablecido: lista de randomización, randomización estratificada, etc.

Ventajas:

- Reducen sesgos de asignación.
- Grupos comparables.

Según asignación del tratamiento

Ensayos clínicos NO RANDOMIZADOS

- Los pacientes son asignados a uno u otro tratamiento, bien sea siguiendo un método de asignación sistemática predeterminada o el juicio del investigador o del paciente.
- Ejemplo de asignación sistemática:
  - la fecha de nacimiento (ej.: días de nacimiento impares/días pares = tratamiento nuevo/estándar),

Clasificación de los ensayos clínicos

a) Su finalidad.

b) Relación con el investigador y centros hospitalarios.

c) Su metodología.

d) El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento.

e) El tipo de diseño.

Según tipo de diseño

Estudios comparativos (grupos paralelos)	Un grupo recibe el nuevo tratamiento y el otro grupo de pacientes recibe el tratamiento estándar o placebo	grupo tratamiento A → pacientes 1, 3, 5 ... grupo tratamiento B → pacientes 2, 4, 6 ...
Estudios cruzados	"Within patients" Cada sujeto recibe dos tratamientos diferentes uno detrás de otro.	tratamiento A → pacientes 1, 2, ... ; tratamiento B → pacientes 1, 2, ...
	En dos (o varias) etapas Cada paciente recibe más de un tratamiento, siendo el orden de asignación randomizado.	random. → pacientes 1: tratamiento A → tratamiento B; pacientes 2: tratamiento B → tratamiento A
En parejas **(matched pairs)**	Agrupar a los sujetos con factores relevantes iguales por parejas. Cada sujeto de la pareja se asigna a un grupo.	grupo tratamiento A → pacientes 1, 2, 3, ... pacientes 1', 2', 3', ... → grupo tratamiento B

Title
Item 1a - Identification as a randomised trial in the title. (CONSORT)

J Pediatr (Rio J). 2013;89(4):381–7

ELSEVIER

Jornal de Pediatria
www.jped.com.br

SBP SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

ARTIGO ORIGINAL

A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole☆

Badriul Hegar[a], Esther I. Hutapea[b], Najid Advani[b], Yvan Vandenplas[c,*]

[a] *Doutor. Médico. Department of Child Health, University of Indonesia, Jacarta, Indonésia*
[b] *Médicos. Department of Child Health, University of Indonesia, Jacarta, Indonésia*
[c] *Doutor. Médico. Department of Pediatrics, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Bruxelas, Bélgica*

Recebido em 29 de outubro de 2012; aceito em 28 de dezembro de 2012

Items que deben ser incluidos en los resúmenes de Ensayos Clínicos cuando van a ser publicados (CONSORT)

Item	Description
Authors	Contact details for the corresponding author
Trial design	Description of the trial design (such as parallel, cluster, non-inferiority)
Methods:	
Participants	Eligibility criteria for participants and the settings where the data were collected
Interventions	Interventions intended for each group
Objective	Specific objective or hypothesis
Outcome	Clearly defined primary outcome for this report
Randomisation	How participants were allocated to interventions
Blinding (masking)	Whether participants, care givers, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment
Results:	
Numbers randomised	Number of participants randomised to each group
Recruitment	Trial status
Numbers analysed	Number of participants analysed in each group
Outcome	For the primary outcome, a result for each group and the estimated effect size and its precision
Harms	Important adverse events or side effects
Conclusions	General interpretation of the results
Trial registration	Registration number and name of trial register
Funding	Source of funding

Page last edited: 24 March 2010

¿Cuando parar un ensayo clínico?

- Se observan reacciones adversas graves
- Hay diferencias relevantes a favor de uno de ellos.
- Por motivos éticos (el grupo que recibe el tratamiento más desfavorable está siendo perjudicado).

- Definir en el protocolo la “regla de interrupción”.
- Hacer análisis intermedios…

Fase IV

Importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización en la detección de reacciones adversas a medicamentos

A) Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización	
Fase	**Número de pacientes**
Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total	<2.500
B) Número de pacientes necesarios para detectar tres casos de una reacción adversa	
Incidencia de la reacción	**Número de pacientes para detectar 3 casos**
1 de cada 100	650
1 de cada 200	1.300
1 de cada 1.000	6.500
1 de cada 2.000	13.000
1 de cada 10.000	65.000

Fase O

- Se hacen en humanos.
- Puede que se solicite a algunos pacientes con cáncer que participen en esta clase de estudios en el futuro.
- Tienen **fines exploratorios** y a menudo se emplean sólo algunas **dosis pequeñas** de un medicamento nuevo en cada paciente.
- Estos pacientes van necesitar biopsias, estudios por imágenes y análisis de sangre adicionales como parte del estudio.
- Objetivos:
  - Determinar si el medicamento alcanza el tumor
  - Determinar cómo actúa el medicamento en el cuerpo humano
  - Ver cómo responden las células cancerosas al medicamento en el cuerpo humano.

http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/otrostratamientos/fragmentado/estudios-clinicos-lo-que-necesita-saber-phase0

Fase O

- Aún no se están utilizando ampliamente.
- También lo llaman ensayo de microdosificación.
- Se expone a un pequeño número de pacientes (≤20) a bajas dosis de un medicamento durante un **período limitado de tiempo**, de siete días o menos
- No son una parte **requerida** para probar un medicamento nuevo, pero sí son parte de un esfuerzo para acelerar y hacer más eficiente el procedimiento.

http://www.actamedica.sld.cu/r1_11/pdf/ensayos.pdf

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Dra. Marcela Jirón
Farmacología Clínica
Fac. Ciencias Químicas y Farmacéuticas
UNIVERSIDAD DE CHILE

Definición Farmacoepidemiología

- Ciencia que estudia el uso y los efectos de los medicamentos en un gran número de personas, con el fin de:
  - Optimizar el uso de los medicamentos en la población

Objetivos de la Farmacoepidemiología

- Entregar información sobre el uso y los efectos de los medicamentos en la población, ayudando a responder las preguntas:
  - Quiénes lo están usando?
  - Cómo lo están usando?
  - Para qué lo están usando?
  - Donde lo están usando?
- Evaluar los riesgos/beneficios de un medicamento en la población

Contribuciones de la Farmacoepidemiología

- Utiliza los métodos epidemiológicos para la obtención de información en estudios post-marketing, que permiten la determinación de:
  - Prevalencia e incidencia, hábitos y razones de uso
  - Tendencias de utilización y prescripción
  - Factores de riesgo y alertar a los sistemas de salud sobre los posibles problemas relacionados con el uso de los medicamentos y las poblaciones en riesgo.

Contribuciones de la Farmacoepidemiología (continuación)

- Comportamiento de medicamentos en poblaciones especiales, no estudiadas en estudios pre-marketing, como ancianos, niños, embarazadas.
- Nuevos usos y efectos adversos (tardíos o poco frecuentes)
- Efecto de otras enfermedades en el efecto de los medicamentos.
- Efecto de las sobredosis y uso crónico
- Implicancias económicas del uso de medicamentos
- Cumplimiento de las obligaciones éticas y legales.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LOS MEDICAMENTOS EN LA FASE IV

- Reporte de casos
- Series de casos
- Estudios de prevalencia
- Casos y controles
- Cohortes, seguimiento intensivo
- Clínico controlado
- Otros



Metodología: diseños



Estudios experimentales

Estudios observacionales

Tipos de Estudios



Series de casos

Reporte de casos

Metaanálisis

Métodos sólidos?



Metaanálisis
Ensayo Clínico Controlado
Estudio de Cohortes
Estudio de casos y controles
Estudios transversales
Serie de casos

sólido

Calidad de la evidencia que aportan

débil

En el caso de RAM hay que detectar el mejor diseño

Estudio de Cohortes



- Seguimiento observacional
- prospectivo o retrospectivo (registros) de una cohorte comparable.
- Gran número de pacientes
- Permite obtener valores de incidencia del evento estudiado en ambos grupos
- costosos y largos
- Más sesgos por variables confundentes de diagnóstico, sesgos de selección y de información

Análisis de la cohorte:
tabla de contingencia

	Evento Ej: (uso de un determinado medicamento en el tiempo)	
	Si	No
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d

RR= (a/a+b)/(c/c+d)

Ej: tasa de cáncer de mama en mujeres que usan anticonceptivos

Estudio de casos y controles

- Retrospectivo
- Observacional
- Más económicos
- eventos raros y RAM.
- Casos: sujetos que tienen el factor en estudio.
- Controles: sujetos iguales a los controles pero sin el factor en estudio
- Muy propenso a los sesgos, especialmente de selección, memoria y medición (instrumentos).

Análisis de la muestra:

	Evento Ej: (efecto adverso)	
	Si	No
casos	a	b
controles	c	d

OR=a*d/b*c=odds ratio

Ej: riesgo de efecto adverso en pacientes expuesto al medicamento X vs lo no expuestos

Estudios Transversales

- Permiten obtener datos de prevalencia
- Permite estudiar grandes grupos poblacionales
- Relativamente poco costosos
- Se pueden realizar en poco tiempo
- Permite estudiar varias exposiciones
- Puede presentar más sesgos de selección y de memoria
- La relación causa efecto no siempre es verificable

Serie de casos

- No son concluyentes, generalmente solo incitan la investigación
- Sólo se informan como porcentajes de casos que presentaron el evento sin tener un grupo comparativo.

Validez



- **Validez interna**: los resultados reflejan lo que realmente es, en forma reproducible.

  Esta validez se pierde si el número de pacientes perdidos supera el 15-20% de la muestra seleccionada.
- **Validez externa**: generalización de los resultados en el resto de la población, en forma plausible.

Fuentes de variación en la mediciones

Error aleatorio

- Producido por el azar

Sesgos (errores sistemáticos)

- Selección

  Comparabilidad entre los grupos
- Información

  memoria: falta de registros

  investigador: atención preferente

Sesgos más frecuentes

- Observador:

  los casos conocen más de su enfermedad que los controles; por lo tanto pueden encontrarse asociaciones que no corresponden.

  el encuestador pone más énfasis en una determinada pregunta.

  selección de pacientes: los controles son casos, disminuye la razón de asociación con el factor.

Sesgos más frecuentes

- Analizadores:
  - pueden jugar con los intervalos de confianza en busca de una asociación
- Publicaciones:
  - generalmente se publican resultados positivos y no por el diseño del estudio
- Confundentes:
  - cuando existen variables confundentes
  - Ej: fumadores que beben café: el café produce cáncer

Sesgos más frecuentes

- Centrípeto:
  - la reputación de un centros puede determinar mayor concentración de pacientes con una determinada patología y gravedad
- Popularidad:
  - los profesionales pueden preferir atender casos de mayor complejidad
- Referencia:
  - los pacientes de distinta gravedad son distintos en cuanto a procedimientos y conocimiento
- Accesibilidad:
  - determinado por su capacidad económica y geográfica

Etapas preliminares

- Título⇒ interesante al lector.
- Autores ⇒ antecedentes previos.
- Resumen ⇒ conclusiones **válidas**, son útiles pero confirmar que sean verdaderas.
- Lugar ⇒ similar al de interés, **aplicabilidad** según recursos, tecnología y tipo de pacientes. (raza, edad, sexo, gravedad, etc), sesgo de referencia mejora los resultados.

Análisis de los Resultados

- La asociación debe ser lo más sólida posible, por ejemplo, diferencia de frecuencia del evento de interés entre los grupos debidas a la causa analizada.
- La asociación postulada en el artículo debe ser consistente con otros estudios (histórico) si existen.

Análisis de los Resultados

- Debe existir una consistencia temporal de los eventos y de dosis (frecuencia)-respuesta, cuando corresponda.
- Debe tener sentido la asociación desde el punto de vista epidemiológico y biológico.

Análisis de los Resultados

- Los pacientes incluidos en el estudio deben ser **identificables** (clínica y sociodemográficamente) y **similares** a los que atendemos (extrapolación de los resultados).
- Debe considerarse tanto la **significancia clínica** (práctica clínica) como la **estadística** (real o azar) considerando un tamaño de muestra adecuado.

Validez de los estudios

- El diseño del estudio debe ser el adecuado según el tipo de pregunta que pretende contestar.
- Tipo de pacientes, variables y resultados obtenidos que permitirán determinar la generalización.

Validez de los estudios

- ¿Cuál es la probabilidad de que los resultados sean consecuencia de un sesgo? Validez interna.
- Magnitud del efecto (muerte en pocos pacientes no es menos malo).

Validez de los estudios

- Probabilidad de que los efectos se produjeran por el azar, relacionado con α y β

Validez en estudios de cohorte

- Todos los miembros de la cohorte:
  - ¿Se han incluido al principio del seguimiento?
  - ¿Presentan un riesgo para el desarrollo del resultado? Ca de útero en isterectomizadas
  - ¿Se encuentran un punto similar del curso de la enfermedad? Variación del pronóstico influye en el recuento de resultados

Validez en estudios de cohorte

- ¿Se ha producido un seguimiento completo de todos los miembros? Sesgos por abandono
- ¿Se han evaluado con la misma intensidad todos los miembros de la cohorte en busca de resultados? Sesgo de determinación
- ¿Se hicieron la comparaciones en forma no sesgada? Igual comparación para ambos grupos

Validez en ensayos clínicos controlados

- ¿Se han satisfecho las directrices básicas de los estudios de cohorte?
- ¿Fueron los pacientes asignados aleatoriamente al grupo tratado y al grupo control?
- ¿Se realizó un estudio ciego? El enmascaramiento asegura la imparcialidad

Validez en ensayos clínicos controlados

- ¿Fueron las intervenciones idénticas en ambos grupos? Comparabilidad
- ¿Se describieron los resultados de acuerdo con el tratamiento asignado o el recibido en realidad? Intento de tratar y eficacia (efecto)

Validez en estudios de casos y controles

- ¿se incluyeron los casos al inicio de la enfermedad?
- ¿fueron los controles similares a los casos excepto por la exposición?
- ¿se hicieron esfuerzos similares y no sesgados para detectar la exposición en los casos y controles?

Validez en los metaanálisis

- Se identificó toda la investigación relevante (tanto los estudios publicados como los no publicados)?
- Incluyó sólo estudios consistentes desde el punto de vista científico? Resumir la evidencias más creíbles.

Validez en los metaanálisis

- Si se calcula una estimación, resumen del efecto:
  - Son los estudios homogéneos? Similares pacientes intervenciones y resultados.
  - Se han valorado los estudios según su tamaño? Mayor tamaño más precisos

Validez en los metaanálisis

- ¿Guarda relación la calidad y los resultados del estudio? Los mejores resultados son los más creíbles.

Validez en estudios de prevalencia

- Cuáles son los criterios para constituir un caso? La prevalencia depende de los que se considere como un caso.
- En qué población se identifican los casos? La prevalencia depende del grupo de individuos en los cuales se describe.

Validez en estudios de prevalencia

- Se describe la prevalencia de una muestra no sesgada? La prevalencia para la muestra estima la prevalencia para la población siempre que la muestra sea no sesgada.

Series de casos y reporte de caso

- Características del paciente (sexo, edad, antecedentes de alergia, otras).
- Patología de base.
- Mención del fármaco sospechoso.
- Dosis del fármaco sospechoso.

Series de casos y reporte de caso

- Tiempo de tratamiento con el fármaco sospechoso.
- Razón de uso del fármaco sospechoso.
- Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso y la aparición del evento adverso.

Series de casos y reporte de caso

- Descripción del evento adverso, incluyendo pruebas de laboratorio u otros exámenes diagnósticos pertinentes.
- Valores normales de las pruebas de laboratorio realizadas.
- Evolución de las pruebas realizadas en el curso del evento adverso.

Series de casos y reporte de caso

- Evolución de las pruebas realizadas al suspender el medicamento sospechoso.
- Investigación de causas alternativas del evento adverso.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs) Y FARMACOVIGILANCIA

Dra. Marcela Jirón
Depto. Ciencias y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
UNIVERSIDAD DE CHILE
Farmacología Clínica

INTRODUCCIÓN

- Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) constituyen una preocupación para:
  - Las autoridades de salud, principalmente, para las agencias reguladoras de medicamentos.
  - Los profesionales de la salud.
  - Las industrias farmacéuticas.
  - Pacientes.

INTRODUCCIÓN

- La preocupación se debe a que:
  - Algunas de las RAMs se desconocen cuando los medicamentos llegan al mercado (Fase IV), en especial algunas que son infrecuentes pero graves o incluso letales.
  - Cuando es necesario retirar medicamentos del mercado, algunos individuos quedan huérfanos de tratamiento.
  - Para las industrias que los sintetizaron significa pérdida económica.
  - Y porque las RAMs además de aumentar morbilidad y mortalidad en los pacientes, se asocian con aumento en los costos en salud.



INTRODUCCIÓN

- Para tratar de detectar las RAMs de los medicamentos cuando están en el mercado se hace necesario:
  - Detectarlas
  - Caracterizarlas
  - Decidir si llegan a constituir un problema de salud pública
  - Tomar las medidas sanitarias que la autoridad de salud estime necesario.
  - Todas estas acciones se enmarcan en lo que se entiende por *farmacovigilancia* (FV).



OBJETIVOS DE LA CLASE

- Los objetivos de esta clase son:
  - Entregar algunas definiciones sobre FV y RAM.
  - Mencionar algunos métodos para cuantificar y/o caracterizar las RAMs.
  - Establecer cuáles son la características de las RAMs
  - Mencionar cómo funciona un Sistema Nacional de Farmacovigilancia.



FARMACOVIGILANCIA

- Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier problema relacionado con medicamentos.
- El objetivo de la FV es aumentar el cuidado y la seguridad del paciente en relación al uso de los medicamentos, apoyar programas de salud pública, entregando información balanceada y confiable para la evaluación efectiva del perfil de riesgo/beneficio de un fármaco.

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

FARMACOVIGILANCIA

- Para la ciencia también son relevantes:
  - Los errores de medicación
  - Los reportes de falta de eficacia
  - El uso de medicamentos para indicaciones no aprobadas y para los que la base científica es inadecuada.
  - Evaluación de mortalidad relacionada con medicamentos.
  - Abuso y mal uso de medicamentos
  - Interacciones de medicamentos.

FARMACOVIGILANCIA

- Sus objetivos específicos son:
  - Mejorar el cuidado del paciente y la seguridad en relación al uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas y paramédicas.
  - Mejorar la salud pública y la seguridad en relación al uso de medicamentos.

FARMACOVIGILANCIA

- Y además son sus objetivos específicos:
  - Contribuir a la evaluación del beneficio, daño, efectividad y riesgo de los medicamentos, promoviendo el uso racional y más efectivo (incluyendo costo-efectividad).
  - Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público.

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)

- Efecto nocivo, no intentado y no deseado, de un medicamento empleado en sus dosis usuales con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento de una enfermedad, o para modificación de una función fisiológica.

OMS



ESTUDIO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA FASE IV

- Empleando metodología epidemiológica.
- Creando un Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Participación activa de todos los profesionales de la salud en la recolección y comunicación de efectos adversos.
- Todo medicamento recientemente introducido al mercado, aún se encuentra en estudio y parte de sus efectos adversos aún no han sido descubiertos.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LOS MEDICAMENTOS EN LA FASE IV

- Reporte de casos
- Series de casos
- Estudios de prevalencia
- Casos y controles
- Cohortes, seguimiento intensivo
- Clínico controlado
- Otros



MÉTODOS PARA ESTUDIAR LOS MEDICAMENTOS EN LA FASE IV

Método de detección	Frecuencia de la RAM				
	>1/10	1/10 a 1/100	1/100 a 1/1000	1/1000 a 1/5000	1/5000 a 1/10000
Reporte centro nacional	-	+	++	++	++
Reporte centro internacional	-	-	+	++	++
Monitoreo intensivo	-	+	++	++	+
Estudios de seguimiento	-	+	++	+	-
Ensayos clínicos	++	++	+	-	-

FRECUENCIAS DE LAS RAM

- En la diapositiva anterior se mostraban diferentes frecuencias, las que en los textos suelen denominarse:
  - *Muy frecuentes o comunes:* > 10%
  - *Frecuentes o comunes:* 1% - 10%
  - *Infrecuentes o no comunes:* 0,1% - 1%
  - *Raras:* 0,01% - 0,1%
  - *Muy raras:* 0,001% – 0,01%
  - *Extremadamente raras:* < 0,001%

CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM

- Ayudan a establecer la *causalidad,* el *tratamiento*, el *pronóstico* y la *prevención*.
- Algunas de las características son:
  - Mecanismo
  - Tiempo de aparición
  - Tratamiento y resultado
  - Gravedad
  - Evolución al suspender medicamento(s) sospechoso(s)
  - Evolución al re-administrar medicamento(s) sospechoso(s)

CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN TIPO DE MECANISMO



Tipo A	Tipo B
Dosis-dependientes	Dosis-independientes

REACCIONES ADVERSAS
Tipo A o *dosis-dependientes*

- Relativamente frecuentes (generalmente >1/100).
- Algunas pueden reproducirse en animales de experimentación.
- Hay cierta relación con la duración del uso.
- Teóricamente, pueden prevenirse.
- Parte de ellas se conocen cuando el medicamento se introduce en el mercado.

REACCIONES ADVERSAS
Tipo A o *dosis-dependientes*

- Pueden ser consecuencia de:
  - La forma farmacéutica empleada
  - Interacción entre medicamentos
  - Efectos laterales
  - Efectos citotóxicos directos
  - Sobredosis relativas
  - Efectos tardíos

REACCIONES ADVERSAS
TIPO B o dosis-independientes

- Debido a características idiosincráticas de los individuos, los medicamentos producen efectos diferentes a los farmacológicos y tóxicos esperados.
- Son difíciles de reproducir en animales de experimentación.
- Son difíciles de prevenir.
- Muy pocas se conocen antes de introducir los medicamentos al mercado.
- Son infrecuentes (1/5.000 - 1/10.000)

REACCIONES ADVERSAS
TIPO B o dosis-independientes

- Pueden corresponder a reacciones por:
  - Intolerancia metabólica
  - Idiosincrasia
  - Hipersensibilidad o alergia

REACCIONES ADVERSAS TIPO B
Hipersensibilidad o Alergia

- Son causadas por mecanismos inmunológicos
- Necesitan de un período de sensibilización para que el medicamento sea reconocido y se produzca la reacción.
- La respuesta es específica y tiene memoria.
- El medicamento, algunos de sus derivados o metabolitos constituyen antígenos (Ag).

REACCIONES ADVERSAS TIPO B
Hipersensibilidad o Alergia

- La reacción inmunológica ocurre a través de diferentes mecanismos.
- De acuerdo a esos mecanismos las reacciones de hipersensibilidad a fármacos pueden clasificarse (Gell y Coombs) en:
  - Tipo I: Hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE)
  - Tipo II: Reacciones citotóxicas
  - Tipo III: Mediadas por complejos inmunes
  - Tipo IV: Mediada por células

REACCIONES ADVERSAS TIPO B

- Son infrecuentes, y:

Son muy difíciles de prevenir y una gran parte de ellas son muy graves, y se desconocen cuando el medicamento se introduce en el mercado

EVENTO ADVERSO → ***Evaluación*** → REACCIÓN ADVERSA

Causalidad

Situación que llama la atención y que se sospecha está relacionada con un medicamento

Evento adverso para el cual existen evidencias que está relacionado con un medicamento

MÉTODOS PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

- Diagnóstico médico implícito (IMD)
- Ayudas diagnósticas estandarizadas (SDA)
- Ayudas diagnósticas por acuerdo entre expertos (RUCAM)
- Instrumento diagnóstico bayesiano (BARDI)

MÉTODOS PARA EVALUAR CAUSALIDAD DE LOS EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS

- Todos los métodos, necesitan de prácticamente los mismos elementos de información.
- Mientras más elementos de información estén disponibles, más fácil se hace la aplicación de cualquier método para evaluar la causalidad.

ELEMENTOS NECESARIOS PARA EVALUAR CAUSALIDAD DE LOS EAM

- Los elementos comunes a todos los métodos para evaluar la causalidad son:
  - Sobre individuo que desarrolla el evento adverso: edad, sexo, antecedentes de alergias y RAMs
  - Sobre enfermedades del paciente.
  - Sobre tratamiento: nombre de medicamentos, fecha de inicio, dosis, vía de administración, fecha de suspensión.
  - Sobre el evento: signos o síntomas, fecha de inicio exámenes de laboratorio, evolución al suspender el medicamento sospechoso y eventualmente, evolución al readministrarlo.
  - Información disponible sobre el evento en fuentes bibliográficas especializadas.

GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

- Generalmente se establece considerando si:
  - Causa la muerte
  - Pone en peligro la vida
  - Causa o prolonga la hospitalización
  - Necesita de tratamiento.
- De acuerdo a estos elementos, pueden clasificarse en:
  - Letales
  - Graves
  - Moderadas
  - Leves



TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

- Las diversas alternativas de tratamiento son:
  - Suspensión de la administración
  - Disminución de la dosis
  - Aceleración de la eliminación
  - (Uso de otros agentes para atenuarlas)

SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA
Organización



COMENTARIOS FINALES

- La farmacovigilancia, dependiendo de las actividades que realizan los profesionales, puede ser vista como una de las actividades del ejercicio profesional relacionado con el uso de medicamentos, una actividad de la regulación de medicamentos o una ciencia.
- En consecuencia, todo profesional de la salud debiera capacitarse y participar en acciones de farmacovigilancia.



INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN CHILE

María Angélica Sotomayor S.
Abogada

JUICIOS DE NUREMBERG

- El principal legado de estos Tribunales Internacionales (Tokio y Nuremberg) es la Corte Penal Internacional, establecida en Roma en 1998 y que cuenta como base fundante de sus reglas de procedimiento los Estatutos de los Tribunales de Nuremberg, Tokio, ex Yugoslavia y Ruanda.

Fue de vital importancia, también, al redactarse:

- La Convención contra el Genocidio de 1948
- La Declaración Universal de Derechos Humanos 1948
- Las Convenciones de Ginebra de 1949 y sus protocolos de 1977.

Algunos crímenes…

- Willowbrook State School Study (1950-1970s)
- Tuskegee (Sífilis en población negra 1932-1972)
- Tragedia de la Talidomida Lab. Grünenthal (1954-1957)
- Ensayos sobre mujeres con VIH y el contagio vertical (1980s)

Alguna regulación (vinculante-no vinculante)

- *Código de Nüremberg 1947*
- Pacto de Derechos Civiles y Políticos (1966) Asamblea General N.U.
- Pacto de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (1966) Asamblea General N.U.
- *Declaración de Helsinki (1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008) de la AMM*
- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de UNESCO 2005
- *Convención de Derechos Humanos y Biomedicina* del Consejo de Europa (Oviedo)

PACTO INTERNACIONAL DE DERECHOS CIVILES Y POLÍTICOS (N.U. 1966)

VIGENCIA 23 DE MARZO DE 1976

"NADIE SERÁ SOMETIDO A TORTURAS, A PENAS O TRATOS CRUELES, INHUMANOS O DEGRADANTES. EN PARTICULAR, NADIE SERÁ SOMETIDO SIN SU LIBRE CONSENTIMIENTO A EXPERIMENTOS MÉDICOS O CIENTÍFICOS". Artículo 7°

Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales 1966.

"Los Estados partes se comprometen a respetar la indispensable libertad para la investigación científica y la libertad creadora"

Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos

- Se reconoce la interrelación entre la ética y los DDHH en el terreno concreto de la Bioética
  - Respeto a la dignidad de la persona
  - Respeto de los derechos humanos
  - Respeto a las libertades fundamentales

Libertad de investigación límites:

"el respeto a los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República, como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes."

(art.2° ley 20.120)

Ley de Investigación N° 20.120 Fines:

- La protección de la vida a partir de la concepción
- La protección de la integridad física y psíquica de los seres humanos
- La diversidad e identidad genética de los seres humanos

Regula investigación científica en seres humanos

Toda aquella que implique algún tipo de intervención física o psíquica

Requisitos:

- profesionales idóneos en la materia
- justificar objetivo y metodología
- ajustarse a la ley
- debe contar con autorización del Director del establecimiento
- informe favorable del Comité Etico Científico

LEY DE INVESTIGACIÓN

- **"El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el director responsable de ella y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe" (Art.11 inc.3°)**

Ley N° 20.120 de 2006

- Art. 9 Sólo se podrá investigar … si se cuenta con consentimiento previo e informado
- Art. 10 profesionales idóneos, metodología adecuada
- Art.11 exigencia de Consentimiento informado
- Art.12 Toda información de un ser humano es reservada
- Art. 13 …de acuerdo a ley de protección de datos personales

CONSENTIMIENTO EN INVESTIGACIÓN

- Consentimiento:
  -previo
  -expreso
  -libre
  -informado del sujeto
- Naturaleza jurídica de la institución
- Contrato? Patrocinador-investigador-probando
- Consentimiento presunto ?
- uso de la imagen

Consentimiento, contenido

- Conocimiento aspectos esenciales investigación:
- información adecuada suficiente y comprensible
- Finalidad
- Beneficios
- Riesgos
- Procedimientos o tratamientos alternativos
- derecho a no autorizar, a revocar autorización

Acta:

- suscrita por probando
- por el responsable de la investigación
- por Director del Centro o establecimiento (Min de Fé)

Comités de Evaluación Ético Científico

- Velar por el bienestar de sujeto de investigación
- Evaluar la calificación del Investigador responsable, los aspectos éticos y metodológicos del proyecto y el balance de riesgos/beneficios
- Velar por el cumplimiento de las normas
- Hacer seguimiento de la investigación
- *Debieran estar acreditados*

COMITÉS

- Fallas metodológicas
- Financiamiento y pronunciamiento del Comité
- Seguros
- Patrocinador- Estado

Investigación permitida:

- cultivo de tejidos y órganos para investigación científica (prohíbe destrucción de embriones para obtención células troncales)
- Investigación e identificación identidad genética: C.I

Investigación prohibida:

- Aquella que no respeta los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana
- aquella que suponga existencia de riesgo de destrucción, muerte o lesión corporal "grave y duradera" para un ser humano
- clonación de seres humanos

Creación figuras penales:

- iniciar proceso o clonar seres humanos
- realizar procedimiento eugenésico (no consejería genética)
- falsificar acta consentimiento
- desarrollar proyecto investigación sin autorizaciones

Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud (D.S. 140/2004) D/O 21-4-2005

"Autorizar los protocolos de investigación científica biomédica en seres humanos que se desarrollen al interior del establecimiento, siempre que hayan sido informados favorablemente en forma previa por el Comité ético Científico correspondiente.."

Regulación de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos

"Ningún producto farmacéutico o cosmético podrá ser comercializado ni distribuido en el país sin que se proceda a su registro previo en el Instituto de Salud Pública"

Excepción:

autorización provisional la venta o uso, sin registro previo para:

- uso medicinal urgente
- investigación científica
- ensayos clínicos

Norma Técnica Nº57/2001 Ministerio de Salud

- Regula el ejercicio de la atribución del Director del ISP
- Recoge las normas éticas internacionales respecto a la materia

Comité de Evaluación Etica:

-
-

- debe actuar de acuerdo a regulaciones locales
- recibe n sobre todo incidente adverso grave
- recibe información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones, conflictos, interés, incentivos para personas.

Comité de Evaluación Ética:

- independiente del Investigador, patrocinador u otros
- debe actuar de acuerdo a regulaciones locales
- recibe información sobre todo incidente adverso grave
- recibe información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones, conflictos, interés, incentivos para personas.

Requerimientos miembros Comités Evaluación Ético Científico

- conocimiento científico
- conocimiento de la cultura y valores de la cultura afectada
- conocimientos éticos y jurídicos

Seguro:

- Debe cubrir efectos adversos independientemente de los seguros públicos o privados de salud.
- Debe considerar compensación por daños, discapacidad o muerte relacionada con la investigación
- debe cubrir las responsabilidades del promotor, del investigador y colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice
- debe cumplir con el principio de proporcionalidad y que existiendo dudas, pueda someterse a arbitraje imparcial.

Ley de Vida Privada

- Protección de datos sensibles
- Recolección de la información
- Bases de datos
- Uso de datos fuera de la investigación

ALGUNOS PROBLEMAS EN RELACIÓN CON LA CIENCIA

- investigación que no aporta al conocimiento
- investigación con falla metodológica
- investigación fallida, interrumpida prematuramente
- retiro del mercado de una droga
- confusión entre promoción e investigación de una droga

IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

- Es una manifestación de la libertad creadora, de la libertad de investigar

  - Mejora la prevención y el diagnóstico de las enfermedades
  - Permite una mayor seguridad en la aplicación de fármacos y terapias
  - Aumenta la eficiencia en la utilización de los recursos de salud
  - Posibilita y facilita el intercambio entre Investigadores

Importancia de la regulación de la Investigación científica

- Dar cobertura jurídica a los nuevos avances científicos.
- Establecer un marco indispensable para facilitar el desarrollo de la investigación biomédica que:
  - de *garantías* para una investigación biomédica segura y respetuosa con los derechos humanos y otros derechos
  - *facilitador* de la investigación biomédica

¡MUCHAS GRACIAS¡





Interacciones farmacocinéticas

Dra. María Nella Gai H
Universidad de Chile

Mecanismos de producción de las interacciones

1.- Farmacéutico.
Incompatibilidades fisicoquímicas
2.- Farmacocinético
3.- Farmacodinámico.
Actúa sobre el mecanismo de acción del fármaco

FOOD	VITAMIN K (micrograms per 100 grams of food)
Apples	less than 5
Asparagus	21
Beans, green	22
Beef, mince	7
Beef, liver	100
Broccoli	100
Cabbage	100
Carrots	15
Cauliflower	150
Lettuce	200
Milk, cow's	5
Milk, cow's, skim	4
Oranges	less than 5
Peas	19
Potatoes	20
Soya beans	190
Spinach	240
Strawberries	13
Wheat bran	80
Wheat germ	37



Interacciones farmacocinéticas

Pueden producirse a nivel de todos los procesos farmacocinéticos

Absorción

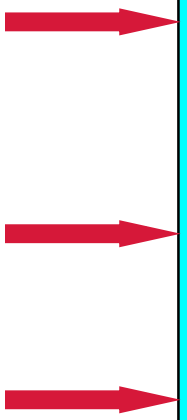
Distribución

Metabolismo

Excreción

Interacciones en el tracto GI

1. Sucralfato, algunos productos lácteos, antiácidos, hierro
2. Omeprazol, lansoprazol, antagonists H2
3. Colestiramina



1. Impide la absorción de quinolonas, tetraciclina y azitromicina
2. Reduce la absorción de ketoconazol, delavirdine
3. Une raloxifeno, hormona tiroidea y digoxina

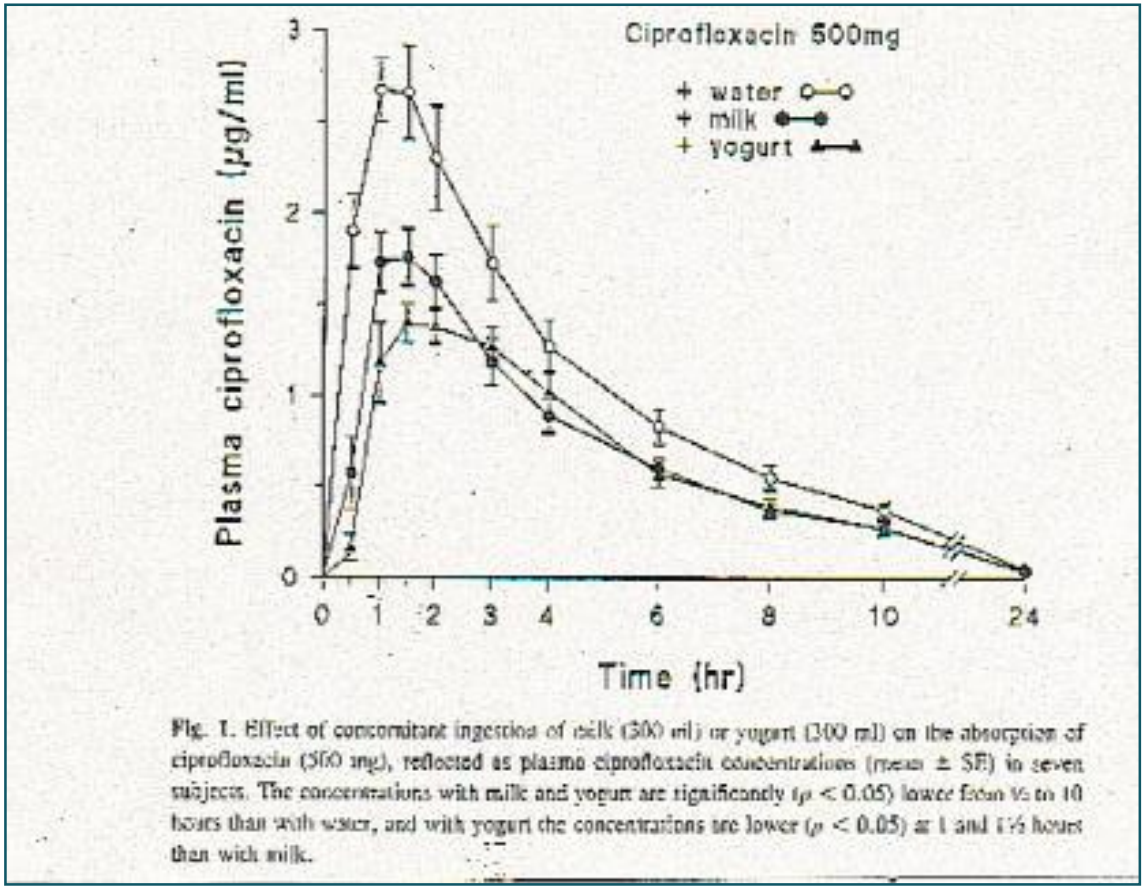
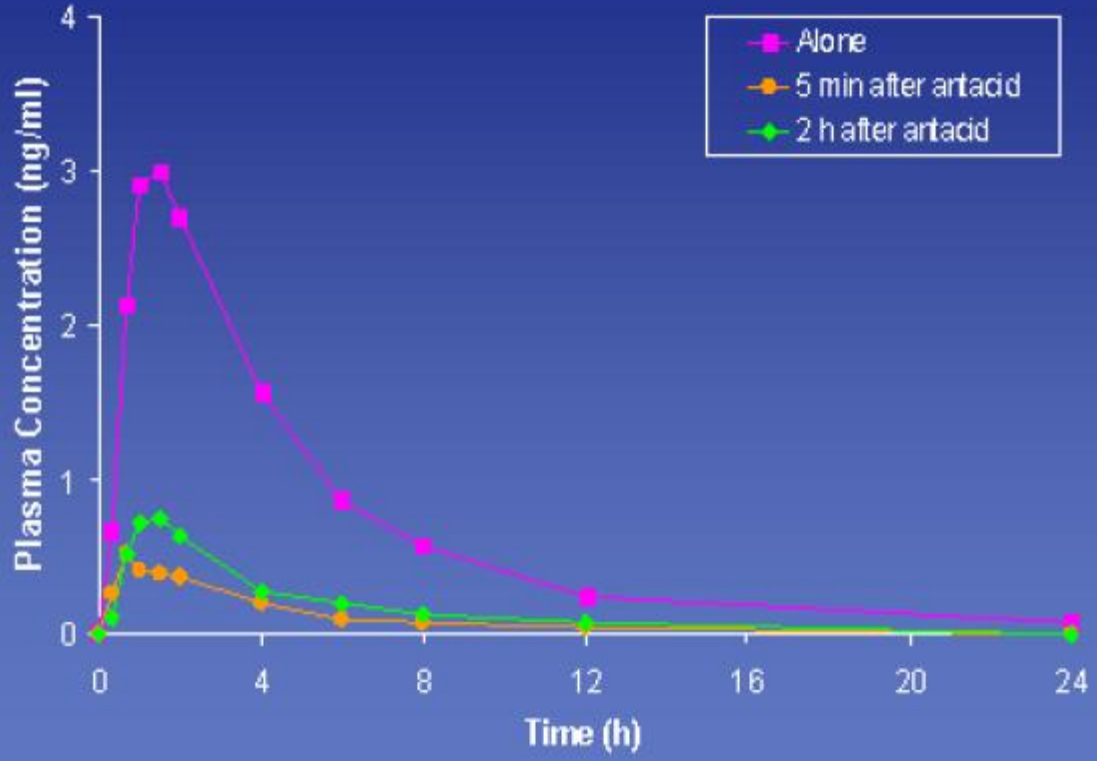


Fig. 1. Effect of concomitant ingestion of milk (300 ml) or yogurt (300 ml) on the absorption of ciprofloxacin (500 mg), reflected as plasma ciprofloxacin concentrations (mean ± SE) in seven subjects. The concentrations with milk and yogurt are significantly ($p < 0.05$) lower from ½ to 10 hours than with water, and with yogurt the concentrations are lower ($p < 0.05$) at 1 and 1½ hours than with milk.

La presencia de iones bi y trivalentes disminuye la absorción por formación de un complejo no absorbible
Neuvonen P. Clin Pharmacol Ther 50: 498-502, 1991

Absorption Interactions

Ciprofloxacin- Antacids



Ciprofloxacin plasma concentration-time profiles for 750 mg ciprofloxacin administered alone, 5 min after 30 ml antacid and 2 h after 30 ml antacid.

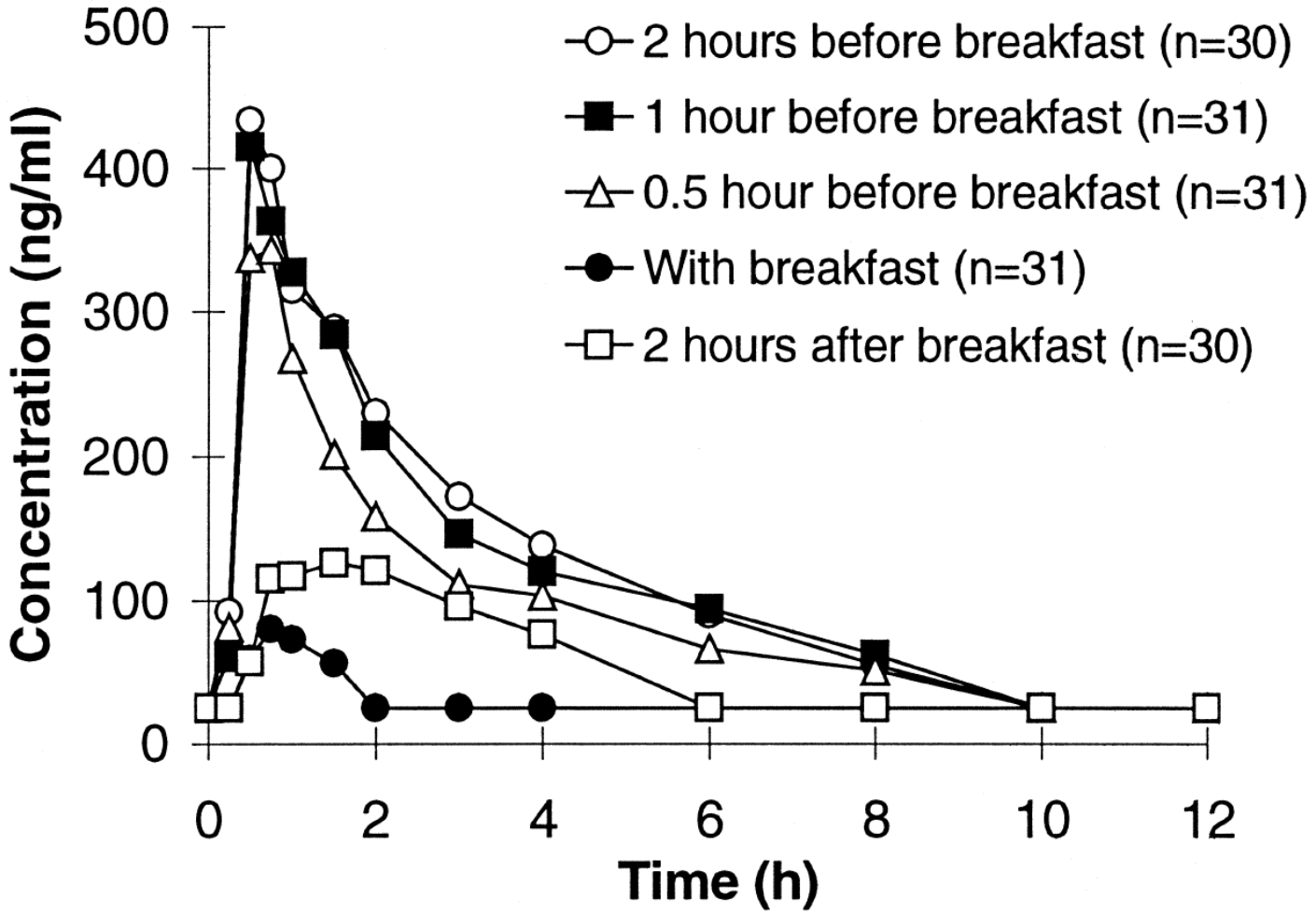


Figure 1. Median serum clodronate concentrations during the five sessions.

Interacciones evitables

- Administrar los medicamentos con 2-3 horas de diferencia de agentes quelantes.

- Precaución con bebidas energizantes y suplementos alimenticios

Felodipino – Jugo de pomelo

- Estudio con agua, con una administración única de jugo de pomelo y con administración 3 veces al día por 5 días con jugo de pomelo.
- Lown K y col. J Clin Inv 99:2545-2553, 1997

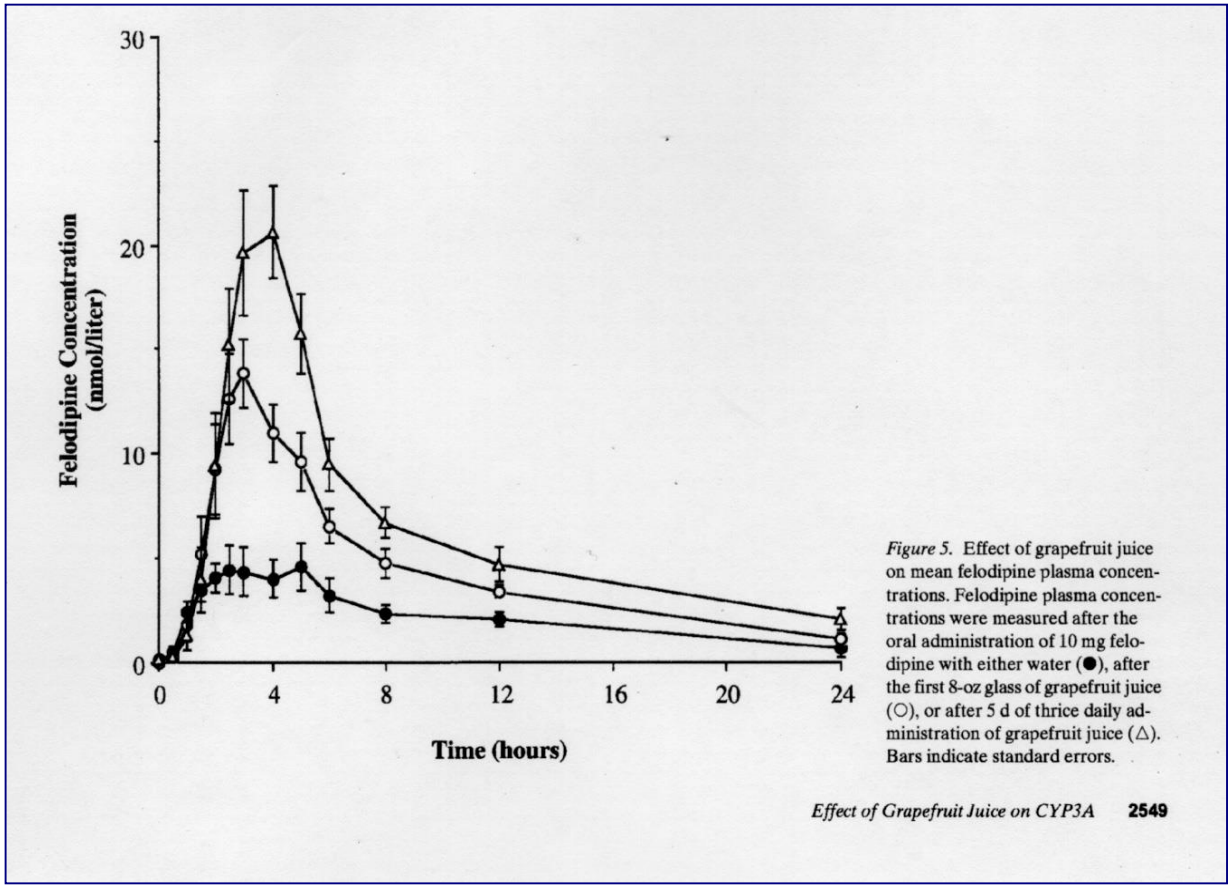


Figure 5. Effect of grapefruit juice on mean felodipine plasma concentrations. Felodipine plasma concentrations were measured after the oral administration of 10 mg felodipine with either water (●), after the first 8-oz glass of grapefruit juice (○), or after 5 d of thrice daily administration of grapefruit juice (△). Bars indicate standard errors.

Mecanismo: inhibición de la eliminación presistémica

TABLE 2

Examples of interactions at the intestinal absorption level: selection of relevant substrates, inducers, and inhibitors of P-glycoprotein (ABCB1)

Group	Substance
Substrates	
Opioids	Loperamide, morphine
Antihypertensives	Aliskiren, carvedilol
Anticoagulants	Dabigatran
Cardiac glycosides	Digoxin
Immunosuppressants	Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
Protease inhibitors	Indinavir, saquinavir
Statins	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Antineoplastic agents	Paclitaxel, anthracyclines, vinca alkaloids, etoposide, imatinib
Inducers	
Anticonvulsants	Carbamazepine (oxcarbazepine less so), phenytoin, phenobarbital, primidone
Tuberculostatics	Rifampicin
Antiretroviral	Efavirenz
St. John's wort extract	Hyperforin
Inhibitors	
Antimycotics	Itraconazole, ketoconazole
Calcium channel blockers	Diltiazem; felodipine; nicardipine; nifedipine; verapamil especially
Macrolide antibiotics	Erythromycin, clarithromycin, not azithromycin
HIV protease inhibitors	Indinavir; nelfinavir; ritonavir especially; saquinavir
Immunosuppressants	Ciclosporin
Antiarrhythmic drugs	Amiodarone, quinidine, propafenone

Example of increased bioavailability through inhibition of P-glycoprotein
• Central inhibition by loperamide after administration of verapamil

Example of reduced bioavailability through induction of P-glycoprotein
• Inefficacy of digoxin after coadministration of carbamazepine

Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33-34): 546-56

Interacciones a nivel de la distribución

Desplazamiento del sitio de unión a proteínas alterando su afinidad aparente

Desplazamiento de F de su unión a proteínas ocurre cuando 2 fármacos se unen al mismo sitio y se produce un desplazamiento competitivo.

Comparación del efecto de un 5% de desplazamiento en la unión a proteínas

Fármaco A	Antes	Después	% aumento
% unido	95	90	
% libre	5	10	100
Fármaco B			
% unido	50	45	
% libre	50	55	10

¿Será así de cuantitativo el cambio?

Desplazamiento en la unión a proteínas

- Clínicamente relevante cuando:
  - Margen terapéutico estrecho y rápido inicio de la acción
  - El desplazamiento va acompañado de una inhibición del metabolismo o cuando la fracción libre del fármaco desplazado tiene una baja razón de extracción.
  - Si no, la mayor fracción de fármaco libre genera una mayor distribución, un mayor acceso a los órganos de eliminación y en consecuencia, no cambia mucho la concentración en el sitio de acción.

Interacciones a nivel del Metabolismo

- Generalmente se dan en Fase I

Cit P450, flavin-mono-oxigenasa, reductasas: representan procesos de velocidad limitada

- Poco frecuentes en Fase II: sustratos necesarios para la reacción de conjugación están en exceso en la célula, no son velocidad limitadas

TABLE 3

Interactions at the cytochrome P450 enzyme level: selection of relevant substrates for which, when used in combination with inhibitors or inducers of the same enzyme, either increased effects and increased occurrence of unwanted effects, or reduced effects or loss of effect must be anticipated (modified from [24])

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	
Clozapine	**NSAIDs**	**Proton pump inhibitors**	**Beta-blockers**	**Macrolide antibiotics**	**Statins**
Imipramine	Celecoxib	Omeprazole	Metoprolol	Clarithromycin	Atorvastatin
Mexiletine	Diclofenac	Lansoprazole	Propafenon	Erythromycin	Lovastatin
Naproxen	Ibuprofen		Timolol		Simvastatin
Tacrine	Naproxen	**Miscellaneous**		**Benzodiazepines**	
Theophylline	Piroxicam	Amitriptyline	**Antidepressants**	Alprazolam	**Anticoagulants**
		Clomipramine	Amitriptyline	Diazepam	Apixaban
	Antidiabetics	Clopidogrel*	Clomipramine	Midazolam	Rivaroxaban
	Glipizide	Cyclophosphamide*	Desipramine	Triazolam	Phenprocoumon
	Tolbutamide	Diazepam	Duloxetin		
		Phenytoin	Imipramine	**Calcium channel blockers**	**Miscellaneous**
	Angiotensin receptor blockers		Paroxetine	Amlodipine	Aripiprazole
	Irbesartan		Venlafaxine	Diltiazem	Buspirone
	Lorsartan			Felodipine	Quinidine
			Antipsychotics	Nifedipine	Quinine
	Miscellaneous		Aripiprazole	Nisoldipine	Ethinylestradiol
	Cyclophosphamide		Haloperidol	Nitrendipine	Imatinib
	Fluvastatin		Risperidone	Verapamil	Sildenafil
	Phenytoin		Thioridazine		Tamoxifen
	Sulfamethoxazole			**Immunosuppressants**	Vincristine
	Torasemide		**Opioids**	Ciclosporin	
	Warfarin		Codeine*	Tacrolimus	
			Dextromethorphan	Sirolimus	
			Tramadol*		
				HIV protease inhibitors	
			Miscellaneous	Indinavir	
			Ondansetron	Ritonavir	
			Tamoxifen*	Saquinavir	

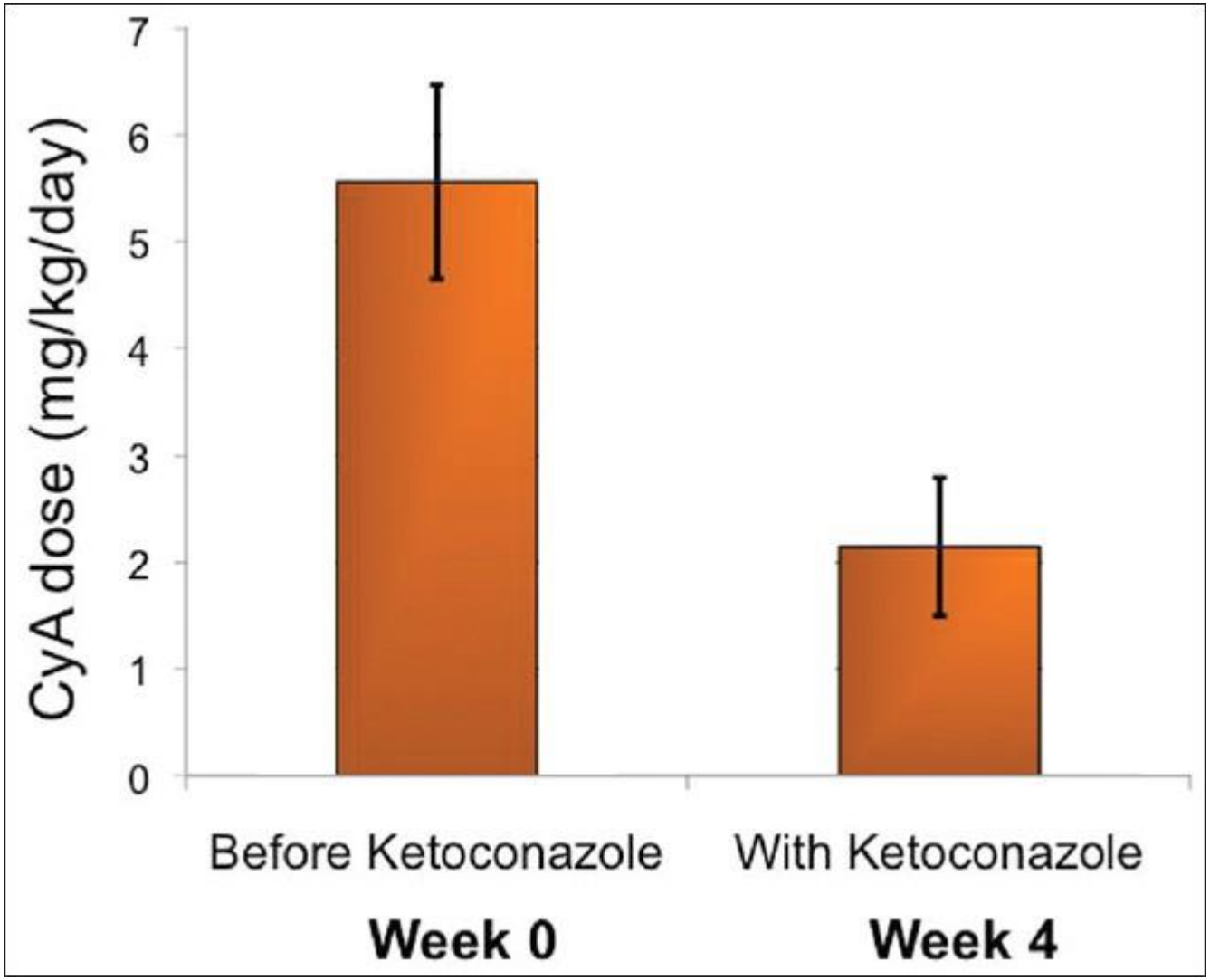
* Prodrug

TABLE 4

Interactions with the most important cytochrome P450 enzymes: inhibitors and inducers (modified from [25])

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inhibitors				
Fluoroquinolones Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin **Miscellaneous** Amiodarone Cimetidine + Fluvoxamine ++ Ticlopidine	Amiodarone + Fluconazole ++ Isoniazide	**SSRIs** Fluoxetine Fluvoxamine **PPIs** Lansoprazole + Omeprazole + **Miscellaneous** Ketoconazole Ticlopidine	**SSRIs** Duloxetin + Fluoxetine ++ Paroxetine ++ **Miscellaneous** Amiodarone Buproprion Cimetidine Quinidine ++ Chlorphenamine Clomipramine Ritonavir	**HIV protease inhibitors** Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ **Macrolides** Clarithromycin ++ Erythromycin + **Azole antimycotics** Fluconazole + Itraconazole + Ketoconazole ++ Voriconazole **Miscellaneous** Aprepitant +, Amiodarone Cimetidine + Diltiazem Naringin + (in citrus fruits) Verapamil +
Inducers				
Tobacco smoke Omeprazole	Rifampicin			Carbamazepine (oxcarbazepine less so) Efavirenz Hyperforin (in St. John's wort) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin

++, strong inhibition; +, intermediate inhibiton; no +, weak or undefined inhibition



Iyengar A, Kamath N, Phadke K D, Bitzan M. Cyclosporine/ketoconazole reduces treatment costs for nephrotic syndrome. Indian J Nephrol [serial online] 2013 [cited 2014 May 15];23:419-23. Available from: http://www.indianjnephrol.org/text.asp?2013/23/6/419/120338

Rifampicin drug interactions

- Microsomal enzyme inducer → ↓ plasma concentration of certain drugs → ↓ drug efficacy.
- Examples:
  - Combined-oral contraceptives
  - Warfarin
  - Corticosteroids
  - Phenytoin
  - Sulphonylurea hypoglycaemics
  - Statins
  - Theophylline
  - Methadone
  - T4

COMPLICATIONS OF TB TREATMENT AND THEIR MANAGEMENT

Dr Liza Ahmad Fisal
14 July 2010

Anticoagulantes

- Las cumarinas (warfarina, acenocumarol) combinan 3 propiedades desfavorables que las hacen susceptibles de interacción con otros fármacos:
- Alta unión a proteínas
- Metabolismo dependiente del CYP 450
- Margen terapéutico estrecho

Warfarina

- Administración en su forma racémica
- Enantiómero S es 2 a 5 veces más activo que el R
- Absorción oral: 80-100% (se descarta eliminación presistémica)
- Tmax: 2-6 horas
- Unión a proteínas plasmáticas: 99-99,5% para ambos isómeros
- Metabolismo estereoselectivo: S a través del CYP2C9, R a través de CYP1A2 y CYP3A4
- Clearance: R es ~ la mitad del S
- Vida media del racemato es de 30-40 horas

Acenocumarol

- Absorción rápida y alta
- Unión a proteínas: sobre 98%
- Vida media: 9 horas
- Enantiómero R es varias veces más potente que el S (al revés que warfarina)
- Razón R/S después de iv u oral es de 2,1-4,6
- S tiene vida media más corta y un Cl total mayor que R y que la mezcla racémica, a pesar de su unión a proteínas similar

Inhibidores del metabolismo de warfarina

- Ciprofloxacin
- Claritromicina
- Eritromicina
- Metronidazol
- Trimetoprim-sulfametoxazol

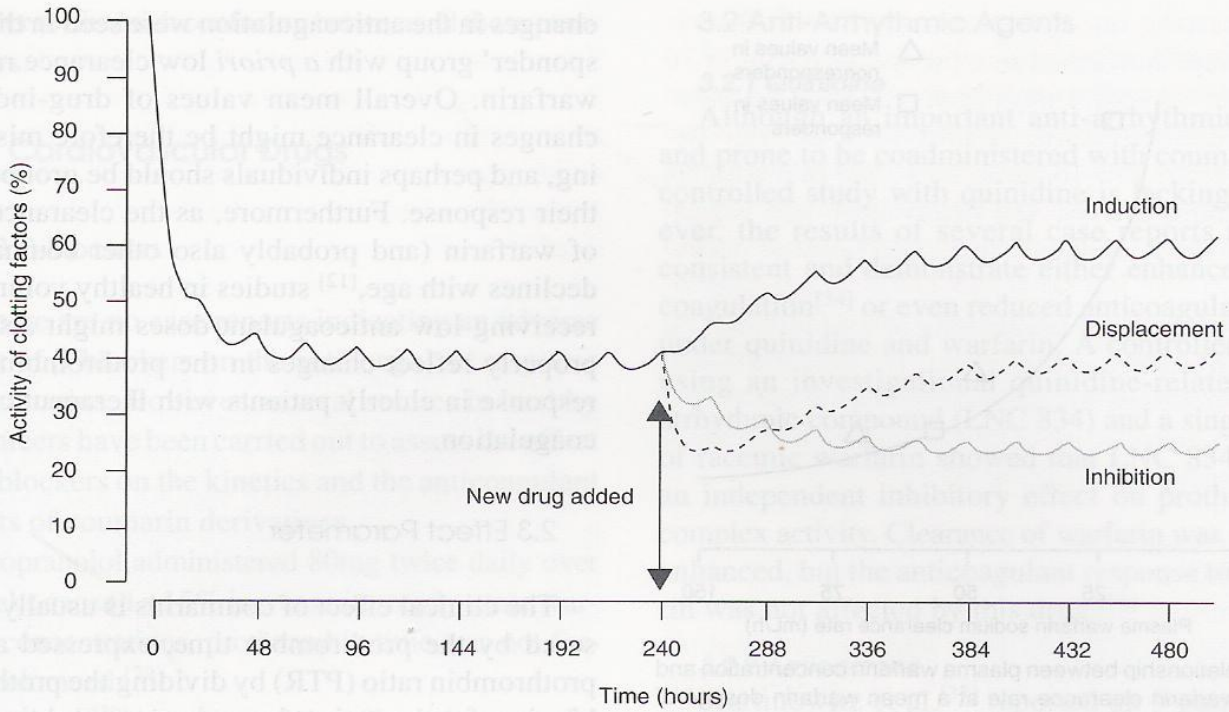


Fig. 1. Simulation of the effect-time course of pharmacokinetic interactions with warfarin (induction by 50%, inhibition by 50% and displacement from protein binding from 99% to 97%. Simulation based on a pharmacokinetic model assuming a 1-compartment disposition model with volume of distribution (Vd) = 13 L/70kg and elimination of half-live ($t_{½z}$) = 32 h[7] and on a pharmacodynamic model assuming a sigmoidal concentration/effect relationship where maximum effect (E_{max}) = 100% inhibition of prothrombin complex activity, concentration of drug producing 50% of E_{max} (EC_{50}) = 1 mg/L and Hill-coefficient = 2[7] and an equilibrium half-life between central and effect compartment = 8 h. Initial dosage was 15mg, followed by 7.5mg/day.

Clin pharmacokinet 1996 30(6): 416-444

Anticoagulantes. Warfarina

- Se han reportado más de 120 interacciones relevantes con fármacos, alimentos y suplementos nutricionales.
- Interacciones con antimicrobianos
  - Farmacocinéticas: CYP1A2, CYP2C9
  - Farmacodinámicas: disminución en la flora bacteriana intestinal que produce vit K
  - Antiretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotidos y los inhibidores de proteasa: metabolismo por isoformas de CYP 450

Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. J Thromb Thrombolysis (2011) 31:326–343
Edith Nutescu · Ittiporn Chuatrisorn · Erika Hellenbart

Table 6 Comparative pharmacokinetic properties of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Direct IIa inhibitor	Direct Xa inhibitor	Direct Xa inhibitor	Direct Xa inhibitor
Pro-drug	Yes	No	No	No
Bioavailability (%)	3–7	80	66	45
Protein binding (%)	35	>90	87	40–59
Half-life (h)	14–17	5–9	8–15	9–11
Elimination	~100% unchanged drug and active metabolites	~50% unchanged drug 50% inactive metabolites	~70% unchanged drug 30% inactive metabolites	~40% unchanged drug 60% inactive metabolites
Route of elimination	Urine: ~80%	Urine: ~70%	Urine: ~25%	Urine: ~35%
	Feces: ~20%	Feces: ~30%	Feces: ~70%	Feces: ~65%
Dosing	Fixed, twice daily	Fixed, once daily	Fixed, twice daily	Fixed, once daily
Substrate of CYP enzymes	No	Yes (CYP3A4, CYP2J2) Major DI	Yes (CYP3A4) Minor DI	Yes (CYP3A4) NR
Substrate of drug transporters: P-gp	Yes	Yes	Yes	Yes

Adapted from references: [152–154]

CYP cytochrome P450, *DI* drug interaction, *NR* no reported, *P-gp* P-glycoprotein

Anticonvulsivantes

Table 4. Clinically Important Drug Combinations Involving AEDs (Level 1-2)

AED	Added Drug	Clinical Consequence	Level of Importance (1-2)	Precautions
Carbamazepine (or phenobarbital, phenytoin, primidone)	Oral contraceptives	Induction of estrogen metabolism, reduction in serum concentrations, and loss of contraceptive effect	Level 1: Should be avoided	Avoid the combination (or use of oral contraceptives with >50 μg ethinylestradiol), utilize barrier contraception. Addition of 4 mg folic acid daily for women of child bearing potential if used
Carbamazepine	Antibiotics: Clarithromycin, erythromycin, troleandomycin	Inhibition of carbamazepine metabolism, elevated serum concentrations, giving rise to potential serious toxicity if the antibiotics are added	Level 1: Should be avoided	Avoid macrolide antibiotics that inhibit CYP3A4, prefer azithromycin or spiramycin
Carbamazepine	Dextropropoxyphene	Inhibition of carbamazepine metabolism, elevated serum concentrations, giving rise to potential serious toxicity if the analgesic drug is added	Level 1: Should be avoided	The combination should be avoided.
Lamotrigine	Oral contraceptives	Induction of lamotrigine metabolism, reduction in serum concentrations by 50 %, and reduced seizure control, if OCs are added	Level 1: Should be avoided	The combination should be avoided. Alternatively, increase in lamotrigine dose and monitor closely

Table 4. Clinically Important Drug Combinations Involving AEDs (Level 1-2)

AED	Added Drug	Clinical Consequence	Level of Importance (1-2)	Precautions
Valproic acid	Lamotrigine	1) Inhibition of lamotrigine metabolism and elevated serum concentrations giving rise to skin rashes, or neurotoxic effects if lamotrigine is added to valproic acid 2) A synergistic pharmacological effect and improved seizure control	Level 2: Dosage adjustments and monitoring are needed	1) Low initial dose and slow titration of lamotrigine dose when initiating therapy, about 50 % of the dose used in monotherapy is required 2) A dose reduction of both drugs may reduce risk of adverse effects without affecting the efficacy
Valproic acid	Phenobarbital	Inhibition of phenobarbital metabolism resulting in elevated serum concentrations, and risk of intoxication if valproic acid is added as a second drug	Level 2: Dosage adjustments and monitoring are needed	A reduction in phenobarbital dose by up to 80 %
Carbamazepine (or phenobarbital, phenytoin, primidone)	Oral anticoagulant: Warfarin	Induction of warfarin metabolism, reduced serum concentrations, increasing the risk of coagulation that may be fatal if enzyme-inducing AEDs are added	Level 2: Dosage adjustments and monitoring are needed	An increase in the warfarin dose required to maintain the INR, close monitoring of INR.
Carbamazepine (or phenobarbital, phenytoin, primidone)	Immunsuppressants: Ciclosporin, tacrolimus	Induction of immunosuppressant metabolism, reduction in serum concentrations, and potential therapeutic failure if enzyme-inducing AEDs are added	Level 2: Dosage adjustments and monitoring are needed	Increase in the dose of immunosuppressant to avoid therapeutic failure, important for drugs with a narrow therapeutic range

AEDs=Antiepileptic drugs. Several references are used, see text for details.

Hipoglicemiantes

Table I. Drug-drug interactions in healthy volunteers: effects of rifampicin (rifampin), a cytochrome P450 inducer, on the AUC of oral antihyperglycaemic agents metabolised in the liver. Results are expressed as the percentage increase in AUC with combination therapy compared with placebo

Drug	Rifampicin (%)	p-Value	Reference
Glibenclamide (glyburide)	−39	($p < 0.001$)	170
Glipizide	−22	($p < 0.05$)	170
Gliclazide	−70	($p < 0.001$)	171
Glimepiride	−34	($p < 0.001$)	172
Repaglinide	−57	($p < 0.001$)	173
Nateglinide	−24	($p < 0.001$)	174
Pioglitazone	NA		
Rosiglitazone	−65	($p < 0.001$)	175
	−54	($p < 0.001$)	176

AUC = area under the concentration-time curve; **NA** = no published data available.

Drug Safety 2005 28(7):607-631

Estatinas

Inhibidores de HMG-CoA reductasa

Table III. Pharmacokinetic properties of current HMG-CoA reductase inhibitors (adapted from Bays et al.[54])

Drug	Predominant metabolic enzyme	Protein binding (%)	Hepatic first-pass extraction (%)	Active metabolites (number)	Renal excretion (%)	Lipophilicity	$t_{1/2\beta}$ (h)
Lovastatin	CYP3A4	>95	40-70	3	30	Yes	2
Pravastatin	Hydroxylase	50	50-70	2	60	No	2
Simvastatin	CYP3A4	>95	50-80	3	13	Yes	3
Fluvastatin	CYP2C9	>99	40-70	No	<6	Yes	3
Atorvastatin	CYP3A4	>98	20-30	2	<2	Yes	15
Cerivastatin	CYP3A4, CYP2C8	>99	50-60	2	24	Yes	3

CYP = cytochrome P450; $t_{1/2\beta}$ = elimination half-life.

Table 1: Changes in systemic exposure of cyclosporine A and statins when co-administered

	Effect on cyclosporine A	Effect on statin
Lovastatin (4,14,15,17,18)	±0% to +115%	+100% to +1900%
Simvastatin (6,13,20)	+12% to +13%	+150% to +500%
Pravastatin (4,19,21)	−4% to +10%	+300% to +2200%
Fluvastatin (5)	±0%	+100%
Atorvastatin (16)	+5%	
Cerivastatin (3,16)	±0 to +15%	+280%

Table VI. Pharmacokinetic interactions between HMG-CoA reductase inhibitors and cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitors (adapted from Dresser[122])

HMG-CoA reductase inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Mean pharmacokinetic effect on HMG-CoA reductase inhibitor (value relative to 1 for control)	
		AUC	C_{max}
Atorvastatin	Grapefruit juice	2.5	1
	Itraconazole	3	1
	Mibefradil	4	
Cerivastatin	Cyclosporin	3-5	3-5
Fluvastatin	Itraconazole	1	1
Lovastatin	Cyclosporin	20	
	Diltiazem	4	4
	Grapefruit juice	15	12
	Itraconazole	15-20	15-20
Pravastatin	Cyclosporin	5	
	Grapefruit juice	1	
	Itraconazole	2	3
	Mibefradil	1	1
	Verapamil	1	1
Simvastatin	Erythromycin	6	3
	Grapefruit juice	16	9
	Itraconazole	>10	>10
	Verapamil	5	3

AUC = area under the plasma concentration-time curve; $\mathbf{C_{max}}$ = peak plasma drug concentration.

Rosuvastatina, ¿dónde están las posibilidades de interacción?

- La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20% (sustrato de P glicoproteína)
- *Distribución:* El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. Aproximadamente el 88% de rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina; esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.
- *Metabolismo:* Rosuvastatina experimenta un metabolismo limitado (aproximadamente 10%).
- *Excreción:* Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina es excretada como droga no modificada en las heces y la parte remanente es excretada por vía urinaria. Aproximadamente el 5% es excretado sin modificaciones en la orina.
- Vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas.
- Cl es de aproximadamente de 50 litros/hora

Interacciones con inmunosupresores

- Pacientes que como parte del tratamiento inmunosupresor reciben corticosteroides desarrollan hiperlipidemias. Se tratan con fármacos del grupo de las estatinas.

American Journal of Transplantation 2001; 1: 382–386
Munksgaard International Publishers

Copyright © Munksgaard 2001

ISSN 1600-6135

Bilateral Pharmacokinetic Interaction Between Cyclosporine A and Atorvastatin in Renal Transplant Recipients

Anders Åsberg[a,*], Anders Hartmann[a], Ellen Fjeldså[a], Stein Bergan[b] and Hallvard Holdaas[a]

[a] Laboratory for Renal Physiology, Section of Nephrology, Medical Department, and [b] Institute of Clinical Biochemistry, The National Hospital, N-0027 Oslo, Norway
** Corresponding author: Anders Åsberg, anderas@klinmed.uio.no*

steroids, has led to an increased incidence of post-transplant dyslipidemia (1), and cardiovascular disease has emerged as the dominant cause of death in renal transplant recipients (2). Although no large prospective study with cardiovascular endpoints examining the effect of statin therapy has been performed in transplanted patients, there is an increased clinical use of different HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in this population. While statins are effective for the treatment of hyperlipidemia in renal transplanted patients, a major caveat to their widespread use is the potential for pharmaco-

Atorvastatin pharmacokinetics

Total plasma HMG-CoA reductase inhibitory activity was about sixfold higher in CsA-treated renal transplant recipients compared with historic controls not treated with CsA. Mean (±%RSD) AUC_{0-24} was 595 ± 260 μg eq × h/L in our study and 79.9 ± 53.7 μg eq × h/L in historic controls (95% CI = 483.9–546.2, $p < 0.05$), while corresponding C_{max} values were 58.0 ± 29.8 and 8.8 ± 56.9 μg eq/L (95% CI = 14.7–83.5, $p < 0.05$). T_{max} tended to be shorter in the renal transplant recipients than in the controls (2.5 ± 1.5 vs. 4.1 ± 69.8 h, 95% CI = −43.2–40.0).

Table 3: Cyclosporine A (CsA) pharmacokinetic parameters before and after 4 weeks of 10 mg atorvastatin treatment in renal transplant recipients (n = 21) (mean ± SD)

	Before	After	p-value
AUC_{0-12} (μg × h/L)	6289 ± 1223	5620 ± 1216	0.013
C_{max} (μg/L)	1652 ± 468	1371 ± 353	0.009
C_{12} (μg/L)	186 ± 33	180 ± 42	0.42
T_{max} (h)	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.5	0.21
$T_{1/2}$ (h)	5.7 ± 1.2	6.2 ± 1.5	0.014

AUC_{0-12}, area under the plasma concentration vs. time curve in the interval 0–12 h; C_{max}, maximum concentration; C_{12}, concentration at 12 h (trough); T_{max}, time to C_{max}; $T_{1/2}$, terminal half-life.

Transplantation Volume 80, Number 1, July 15, 2005

- Cyclosporine (CsA) and the HIV protease inhibitors (PI) used as antiretroviral therapy are substrates and inhibitors of the cytochrome P450 metabolizing enzyme CYP3A4 and tend to increase systemic blood levels, whereas nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTI) are often CYP3A inducers (*1) that increase drug metabolism and decrease blood levels. In addition, both CsA and PI are substrates and inhibitors of P-glycoprotein (2), a transporter found on the apical membranes of intestinal and hepatic epithelial cells, whose function is to decrease absorption and increase excretion of its substrates (3). In intestinal and hepatic cells, P-glycoprotein and CYP3A4 act as a "gauntlet," where the interplay between the two proteins causes sub*strates to exhibit increased metabolism and transport back into the intestinal lumen or the bloodstream (*3, 4). Therefore, concomitant administration of inhibitors of both P-glycoprotein and CYP3A4 systems, such as CsA with PI, would be expected to increase both CsA and PI uptake and systemic blood levels*

- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Amprenavir

Inhibidores de proteasa

- Etravirina
- Delavirdina
- Efavirenz
- Nevirapina

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

16

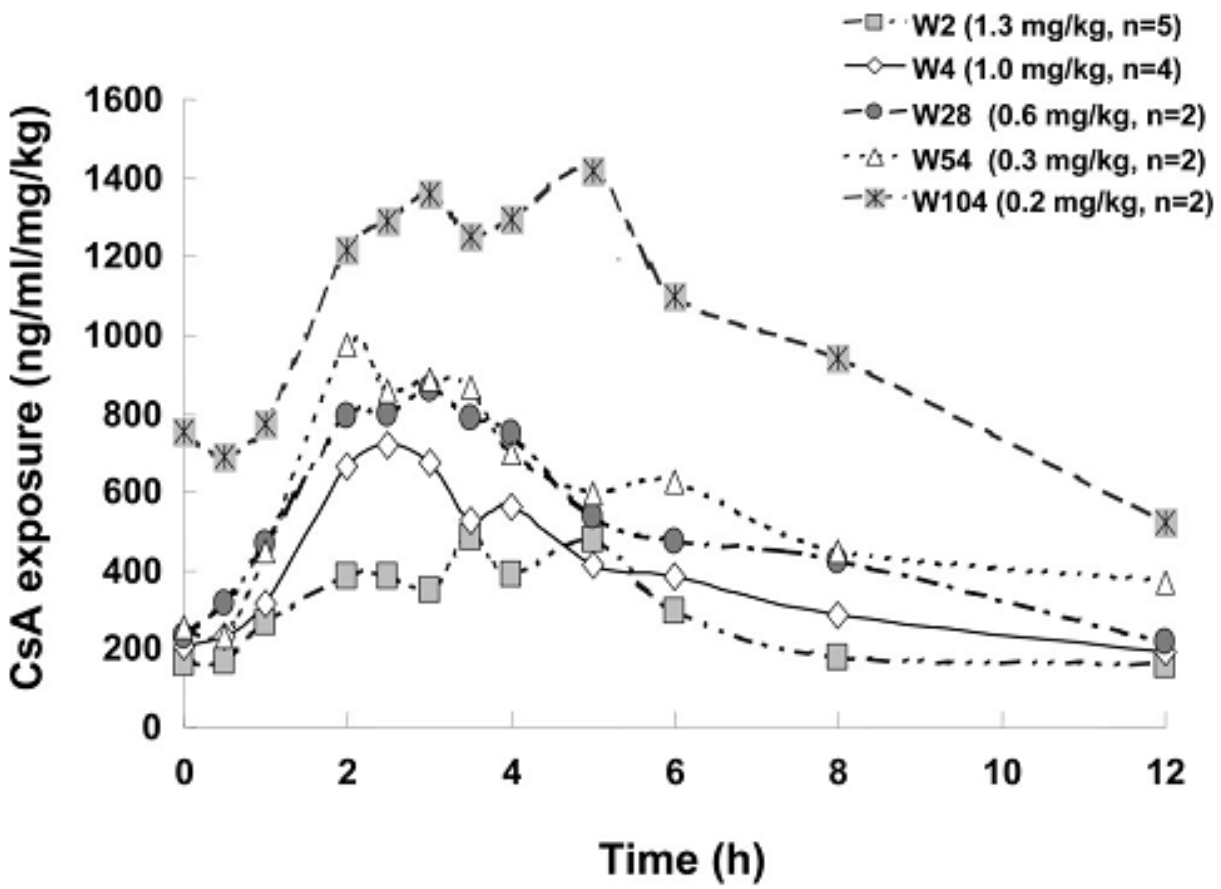


FIGURE 1. Changes in CsA concentration-time curves over a 2-year period for subjects on concomitant PI.

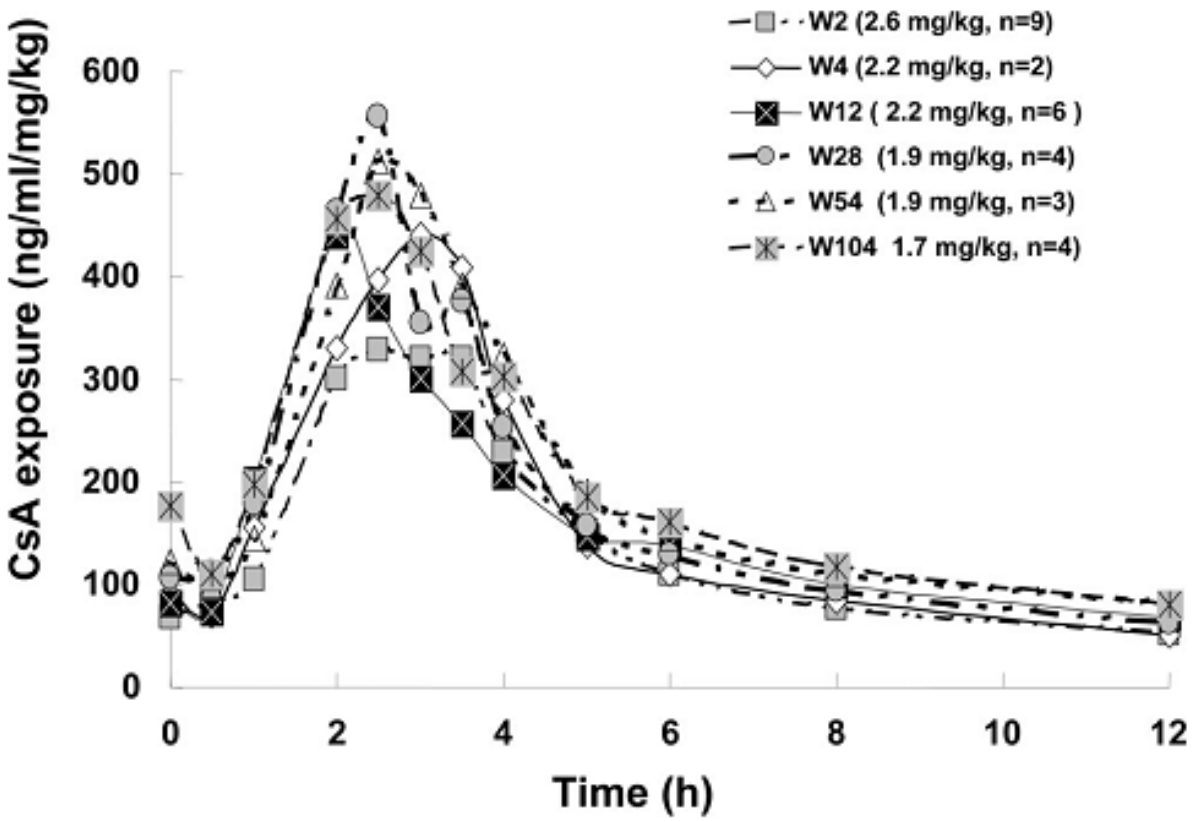


FIGURE 2. Changes in CsA concentration-time curves over a 2-year period for subjects on concomitant NNRTI.

Simvastatin, lovastatin and atorvastatin: metabolized through cytochrome P450 (CYP) 3A, while the metabolism of the other statins is independent of this CYP. All statins are substrate of organic anion transporter polypeptide 1B1, an uptake transporter expressed in hepatocyte membrane that may also explain some drug–drug interactions. All HIV Pis except nelfinavir are coadministered with a low dose of ritonavir, a potent CYP3A inhibitor to improve their pharmacokinetic properties.

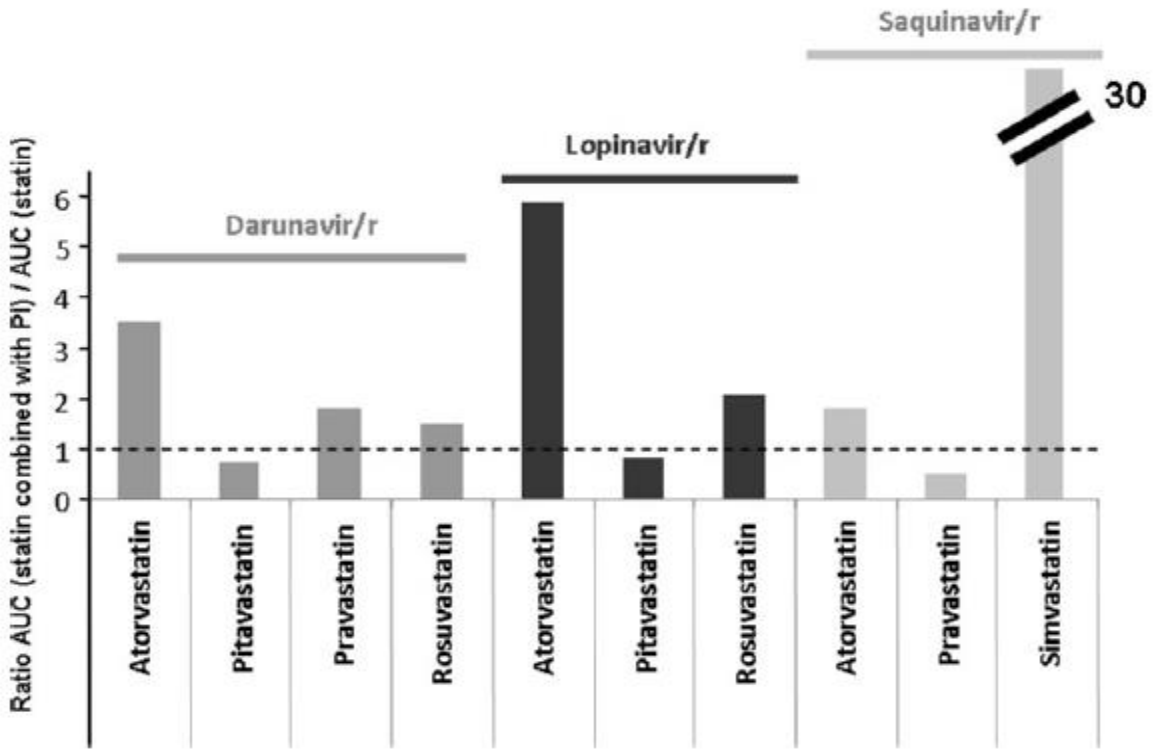


Fig. 3 Average changes in AUCs of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) when co-administered with ritonavir-boosted darunavir, lopinavir and saquinavir versus alone. *AUC* area under the concentration-time curve, *PI* protease inhibitor, *r* ritonavir

Benoit Chauvin · Sylvain Drouot · Aure´lie Barrail-Tran · Jean-Marie Taburet. Drug–Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. Clin Pharmacokinet (2013) 52:815–831

Tabla 63-3. Ejemplos de interacciones metabólicas con trascendencia clínica

Fármaco	Fármaco inductor	Resultado
Warfarina	Rifampicina	Disminuye el efecto anticoagulante
Quinidina	Fenitoína	Disminuyen los niveles de quinidina
Anticonceptivos orales	Carbamacepina	Disminuye el efecto anticonceptivo
Corticoides	Fenitoína	Disminuyen los efectos del corticoide
Haloperidol	Tabaco	Disminuye el efecto del haloperidol
Fenitoína	Rifampicina	Disminuye el efecto del anticonvulsivante
Teofilina	Rifampicina	Disminuye el efecto de la teofilina

Fármaco	Fármaco inhibidor	Resultado
Fenitoína	Isoaniacida	Posible intoxicación por fenitoína
Warfarina	Metronidazol	Posibilidad de hemorragias
Clorpropamida	Cloranfenicol	Posibilidad de hipoglucemia
Petidina	Inhibidores de la monoaminooxidasa	Prolongación de la sedación
Corticoides	Eritromicina	Posible toxicidad por corticoides

Eliminación: a nivel renal

- Alteración del pH urinario
- Ionización de ácidos y bases débiles
- Afecta su reabsorción and excreción.
- Mecanismo utilizado para favorecer o retrasar la excreción

Tabla 63-5. Ejemplos de alteraciones debidas a cambios en el pH urinario

Excreción incrementada por acidificación	Excreción incrementada por alcalinización
Anfetaminas	Salicilatos
Quinidina	Fenobarbital
Procainamida	Clorpropamida
Petidina	Herbicidas clorofenoxi

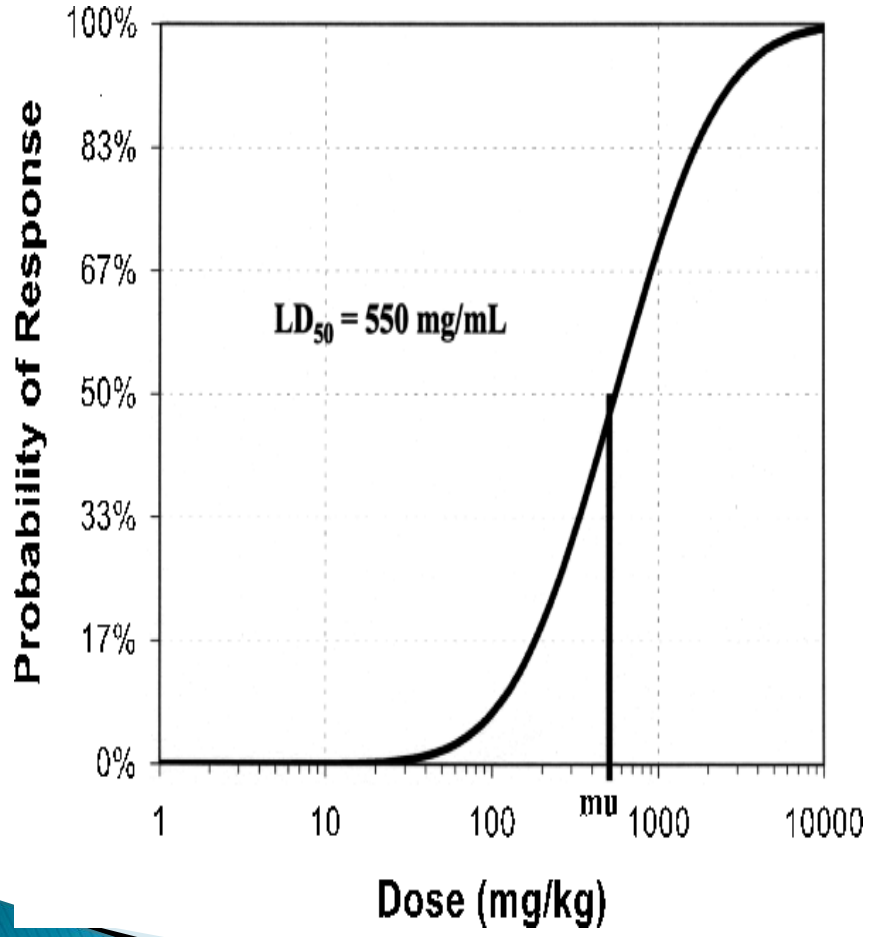
Velazquez. Farmacología básica y clínica

Tabla 63-4. Ejemplos de interacciones en el transporte tubular renal

Fármaco	Interacción	Resultado
Penicilina, indometacina, cefalosporinas	Probenecida	Incremento de los niveles séricos de algunos fármacos con posibilidad de toxicidad
Metotrexato	Salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos	Posibilidad de toxicidad grave por metotrexato
Digoxina	Espironolactona	Incremento de los niveles séricos de digoxina
Litio	Diuréticos tiacídicos	Posible toxicidad por litio

Interacciones farmacocinéticas

Se debe evaluar su importancia: ¿el cambio en la farmacocinética produce o no un cambio en la respuesta?



- Depende de las características del fármaco involucrado, como:

- Rapidez con que se quiere obtener un efecto
- Margen terapéutico
- Inclinación de la curva dosis-respuesta

- La **rabdomiolisis** es una enfermedad producida por necrosis muscular que provoca la liberación a la circulación sanguínea de diversas sustancias que en condiciones normales se encuentran en el interior de las células que componen el tejido muscular, entre ellas la creatina fosfoquinasa (CPK) y la mioglobina. Esta última es la causante de una de las complicaciones más graves, la insuficiencia renal. El nombre se deriva del griego ῥαβδω *rabdo-*, estriado, μυς *myo-*, músculo, y λὐσις -*lisis*, descomposición.
- No es una enfermedad en si misma, sino un síndrome clínico y bioquímico que puede estar originado por múltiples causas. Sin embargo independientemente del origen, las manifestaciones son únicas. Uno de los datos más importantes para el diagnóstico, es la elevación en el plasma sanguíneo de la enzima creatina fosfoquinasa que alcanza unos niveles que multiplican al menos por 5 sus concentraciones normales.[1] El tratamiento básico consiste en admnistrar abundantes cantidades de fluidos por vía intravenosa y puede incluir diálisis o hemofiltración en casos más severos.

Table 1. AEDs and their Main Mechanisms of Elimination and Susceptibility to Pharmacokinetic Interactions

AED	Main Route of Elimination	CYP Degradation	CYP Induction	CYP Inhibition	UGT Degradation	UGT Induction	UGT Inhibition
Carbamazepine	Oxidation	Yes, 3A4, and epoxide hydrolase (metabolite)	Yes, CYP3A4, 2C9, 1A2	No	No	Yes	No
Clobazam	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Clonazepam	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Eslicarbazepine acetate	Glucuronidation	No	Yes, CYP3A4	No	Yes, but isoenzymes not identified	No	No
Ethosuximide	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Felbamate	Oxidations (>50 %), renal excretion (>30 %)	Yes, CYP 3A4, 2E1	CYP3A4*	CYP2C19	No	No	No
Gabapentin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Lacosamide	Demethylation	No	No	No	No	No	No
Lamotrigine	Conjugation	No	No	No	Yes, UGT1A4	No	No
Levetiracetam	Hydrolysis (25 %), renal excretion (75 %)	No, type-B esterase	No	No	No	?	No
Oxcarbazepine	Conjugation (>50 %), renal excretion (<30 %)	No, arylketone reductase	Yes, CYP3A4,	Yes, CYP2C19*	Yes	Yes, UGT1A4	No

Table 1. AEDs and their Main Mechanisms of Elimination and Susceptibility to Pharmacokinetic Interactions

AED	Main Route of Elimination	CYP Degradation	CYP Induction	CYP Inhibition	UGT Degradation	UGT Induction	UGT Inhibition
	%), renal excretion (25 %)	2E1	2C9, 1A2				
Phenytoin	Oxidation	Yes, CYP2C9, 2C19	Yes, CYP3A4, 2C9, 1A2	Yes, CYP2C9	No	Yes	No
Pregabalin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Rufinamide	Hydrolysis, glucuronidation	No, carboxyl esterases	Yes, CYP3A4	No	Yes	No	No
Stiripentol	Oxidation, hydroxylation, O-methylation, glucuronidation	No, carboxyl esterases	No	Yes, CYP 1A2, 3A4, 2C19, 2D6	No	No	No?
Tiagabine	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Topiramate	Oxidation (20-60 %), renal excretion (40-80 %)	Yes, but isoenzymes not identified	Yes, CYP3A4* (>200 mg/day)	Yes, CYP2C19*	No	No	No
Valproic acid	Oxidation (>50 %), conjugation (30-40 %)	Yes, 2A6, 2C9, 2C19, 2B6 and mitochondrial oxidases	No	Yes, CYP2C9, CYP3A4?, and epoxide hydrolase	Yes, UGT1A3, 2B7	No	Yes
Vigabatrin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Zonisamide	Oxidation, reduction, acetylation (>50 %), renal excretion (30 %)	Yes, CYP3A4, and N-acetyl transferase	No	No	No	No	No

*Weak induction or inhibition. AED=Antiepileptic drug. CYP=Cytochrome P450 enzyme, UGT=Uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes.
The most commonly used AEDs are listed. Main routes of metabolism and affection of other enzymes are listed. Isoenzymes are given where they have been identified. Several sources are used, see text.

Table 3. Other Drugs Affecting Commonly used AEDs. Examples from Therapeutic Drug Classes of Clinical Importance

Therapeutic Drug Classes	Affected AEDs	Mechanism of Interaction and Clinical Consequence
Antidepressants and antipsychotics		Enzyme inhibition leading to increased serum concentrations of AEDs
Haloperidol, risperidone	Carbamazepine	
Chlorpromazine	Valproic acid	
Clomipramine	Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, valproic acid	
Sertraline	Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, valproic acid,	
Oral contraceptives	Lamotrigine, valproic acid (oxcarbazepine?)	Induction of metabolism (glucuronidation) and reduced serum concentrations of AEDs
Antimicrobal drugs		Enzyme inhibition by antimicrobal drugs leading to increased serum concentrations of AEDs
Macrolides (clarithromycin, erythromycin, troleandomycin)	Carbamazepine	
Rifampicin	Lamotrigine	
Isoniazid	Carbamazepine, ethosuximide, phenytoin, valproic acid	
Others		
Probenicid	Carbamazepine	Induction of metabolism and reduced serum concentrations of carbamazepine
Antacides Cimetidine	Gabapentin	Decreased absorption of gabapentin Reduction in excretion of gabapentin leading to a prolonged half-life
Salicylates and naproxene	Tiagabine	Displacement of tiagabine from plasma proteins leading to a decrease in the total serum concentration of tiagabine but unchanged free concentration

AEDs=Antiepileptic drugs. The list is not all-including, but relevant examples are given. Several references are used, see text for details and selected reviews [7-13] and the spc of the various drugs.

Interacciones a nivel de la eliminación

- Allopurinol reduce la producción de ácido úrico inhibiendo la xantinoxidasa. La que está involucrada en el metabolismo de fármacos tóxicos como *me*rcaptopurina y azatioprina.
- Si se administran en forma concomitante, se debe reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina a 1/3 a 1/4 de la dosis habitual.

- Erythromycin inhibit the hepatic metabolism of agents such as carbamazepine and theophylline, thereby increasing their effects. The fluoroquinolones (e.g., ciprofloxacin) also increase the activity of theophylline, presumably by the same mechanism.

- Drugs causing inhibition of hepatic mitochondrial enzymes (P-450) Isoniazide, cimetidine, allopurinol, disulfiram, TCA, oral contraceptive, erythromycin, methotrexate, chloramphenicol (increase levels of tolbutamide, phenytoin, theophylline, benzodiazepines, barbiturates).

Table IV. Recommendations in European summaries of product characteristics regarding drug interactions with the HMG-CoA reductase inhibitors

Name	Warnings regarding possible drug interactions
Lovastatin[57]	Drugs which may increase the risk of myopathy include co-administration with fibrates and lipid-lowering doses of niacin.[a] Drugs sharing the P450 metabolic pathway such as cyclosporin, itraconazole, ketoconazole and other antifungal azoles, HIV protease inhibitors, erythromycin, clarithromycin and nefazodone may increase the risk of myopathy. Regular checking of prothrombin time advised when initiating therapy with warfarin
Pravastatin[62]	Low potential for interaction with drugs metabolised by the P450 3A4 pathway. Concomitant administration with cholestyramine/colestipol resulted in a 40 to 50% decrease in bioavailability. One single dose study found an increase in pravastatin levels in cardiac transplant patients receiving cyclosporin
Simvastatin[80]	Increased risk of rhabdomyolysis associated with cytochrome P450 3A4 inhibitors (cyclosporin, mibefradil, itraconazole, ketoconazole, erythromycin and nefazodone) and niacin[a]/fibrates. Slight increase (<0.3 μg/L) in drug concentrations of digoxin compared with placebo. Modest potentiation of the effect of coumarin anticoagulants

Table IV. Recommendations in European summaries of product characteristics regarding drug interactions with the HMG-CoA reductase inhibitors

Name	Warnings regarding possible drug interactions
Fluvastatin[81]	Interaction with bile-acid sequestering agents. Increased blood levels of fluvastatin following concomitant administration with omeprazole, cimetidine or ranitidine, but this is not considered to be of clinical significance. 50% reduction in blood levels following rifampicin administration. Caution advised regarding coadministration with immunosuppressants (including cyclosporin), gemfibrozil, nicotinic acid and erythromycin. Fluvastatin increases the C_{max} and AUC of glibenclamide without clinical effects. Increased prothrombin times and bleeding reported rarely in patients receiving coumarin derivatives
Atorvastatin[82]	Caution advised with concurrent administration with cyclosporin, fibrates, macrolide antibiotics, azole antifungals or niacin.[a] Effect of cytochrome P450 3A4 inducers unknown. Caution advised when coadministering with drugs of narrow therapeutic index which are metabolised by cytochrome P450 3A4. Raised plasma concentrations with erythromycin. Atorvastatin increased the steady-state concentrations of digoxin by 20% and increases in concentrations of norethisterone and ethinyloestradiol. 25% reduction in plasma concentration of atorvastatin and its active metabolites when coadministered with colestipol (synergistic effect on lipids). 35% reduction in plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites following coadministration with an oral antacid suspension containing magnesium and aluminium hydroxides (LDL-C not affected). Small decrease in prothrombin time during the first days of dosing with warfarin. Close monitoring advised in patients receiving warfarin

Table V. Substrates, inducers and inhibitors of the major cytochrome P450 (CYP) enzymes involved in metabolism of the HMG-CoA reductase inhibitors[9,120]

Substrates	Inducers	Inhibitors
CYP2C9		
Aspirin and most NSAIDs, dapsone, diazepam, dicoumarol, fluoxetine, fluvastatin, losartan (activation), moclobemide, phenobarbital, phenytoin, sulphonamides, temazepam, tolbutamide, (*S*)-warfarin, zidovudine	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin (rifampin)	Amiodarone, azole antifungals (weak), cimetidine (weak), chloramphenicol, fluvastatin, fluvoxamine (other SSRIs weak), metronidazole, omeprazole, ritonavir, tolbutamide
CYP2D6		
β-Blockers (several), codeine, dextromethorphan, encainide, flecainide, halothane, hydrocodone, haloperidol, MDMA ('ecstasy'), omeprazole, oxycodone, phenothiazines, propafenone, selegiline, SSRIs, TCAs, venlafaxine		Amiodarone, chlorpheniramine, cimetidine, encainide, fluoxetine, haloperidol, HMG-CoA reductase inhibitors, ketoconazole, nefazodone, paroxetine, phenothiazines, quinidine, ritonavir, sertraline, TCAs, venlafaxine

Table V. Substrates, inducers and inhibitors of the major cytochrome P450 (CYP) enzymes involved in metabolism of the HMG-CoA reductase inhibitors[9,120]

Substrates	Inducers	Inhibitors
CYP3A4		
Alfentanil, alprazolam, astemizole, atorvastatin, cannabinoids, carbamazepine, cerivastatin, calcium channel antagonists, cisapride, clindamycin, clarithromycin, clomipramine, clonazepam, cocaine, cyclosporin, cyclophosphamide, dexamethasone, diltiazem, erythromycin, estrogens, felodipine, fentanyl, halothane, HIV protease inhibitors, imipramine, ketoconazole, loratadine, losartan, lovastatin, mibefradil, miconazole, midazolam, nefazodone, oral contraceptives, prednisone, quinidine, sertraline, sildenafil, simvastatin, sufentanil, SSRIs, TCAs, tamoxifen, terfenadine, triazolam, verapamil, vincristine, (*R*)-warfarin	Barbiturates, carbamazepine, dexamethasone, ethosuximide, phenytoin, rifampicin, rifabutin, sex steroids, troglitazone	Amiodarone, calcium channel antagonists (especially diltiazem), clarithromycin, cyclosporin, danazol, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, fluoxetine, grapefruit juice, ketoconazole, itraconazole, indinavir, lansoprazole, metronidazole, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, norfloxacin, omeprazole, propoxyphene, quinine, ritonavir, saquinavir, sertraline, tacrolimus, tamoxifen, TCAs, troleandomycin, venlafaxine, zafirlukast

CYP = cytochrome P450; **MDMA** = methylenedioxymethamphetamine; **SSRI** = selective serotonin reuptake inhibitor; **TCA** = tricyclic antidepressant.

Interacciones con warfarina

Potenciación (aumento INR)		Inhibition (decrease INR)
Amoxicillin/clavulanate Amoxicillin Amoxicillin/tranexamic rinse Azithromycin Cefamandole Cefazolin Chloramphenicol **Ciprofloxacin**: Clarithromycin **Cotrimoxazole** Doxycycline Efavirenz Etravirine **Erythromycin** **Fluconazole** Gatifloxacin **Isoniazid**	Itraconazole Levofloxacin **Metronidazole**: inh CYP2C9 Miconazole topical gel **Miconazole vaginal suppositories** Moxifloxacin Nalidixic acid Nevirapine Norfloxacin Ofloxacin Ritonavir Saquinavir Sulfisoxazole Terbinafine Tetracycline **Voriconazole**	Cloxacillin Dicloxacillin Fosamprenavir **Griseofulvin** Lopinavir/ritonavir **Nafcillin** Nafcillin/dicloxacillin Nevirapine **Ribavirin**

Un nivel de INR elevado, como INR = 5 indica que existe una alta posibilidad de sangrado, mientras que si el INR = 0,5 entonces hay una alta probabilidad de tener un coágulo. El rango normal para una persona sana es desde 0.9 hasta 1.3, y para personas en tratamiento con warfarina, 2.0 a 3.0

Negrita: interacciones importantes
INR: international normalized ratio

Cardiovasculares

- Acetylsalicylic acid
- **Amiodarone**: interfiere Cl isómeros R y S
- Atorvastatin
- Bezafibrate
- **Clofibrate**
- **Diltiazem**: interfiere Cl isómero R
- Disopyramide
- Ezetimibe
- **Fenofibrate**
- Fluvastatin
- Gemfibrozil
- Glucagon
- Lovastatin
- Metolazone
- **Propafenone**
- **Propranolol**
- Quinidine
- Rosuvastatin
- Simvastatin

Analgésicos, antiinflamatorios, inmunológicos

- Acetaminophen
- Acetylsalicylic acid
- Allopurinol
- Celecoxib
- Dextropropoxyphene
- Indomethacin
- Interferon
- Leflunomide
- Methylprednisolone
- Nabumetone
- **Phenybutazone**
- **Piroxicam**
- Sulindac
- Tolmetin
- Topical salicylates
- Tramadol

Table 7 Summary of dabigatran interactions

	Interaction	Clinical considerations
Food	T_{max} delayed C_{max} and AUC unchanged Reduced inter-individual variability	No dose adjustment is recommended; can be given with or without food
Absorption ↓ dabigatran concentration	Antacids, Pantoprazole	Diminished clinical effect may occur, as may be expected for any drug resulting in an increase in gastric pH during dabigatran administration. Dabigatran should be administered at least 2 h before antacid administration
		No dose adjustment is recommended
P-gp inhibitors ↑ dabigatran concentration	Amiodarone, Verapamil, Quinidine	No dose adjustment is generally recommended for AF patients, however, caution should still be used. To minimize potential for interaction, dabigatran should be given at least 2 h before these drugs
	Digoxin	No dose adjustment is recommended. The combination was safe and well tolerated
CYP3A4 and P-gp inhibitors ↑ dabigatran concentration	Ketoconazole	Caution is advised when co-administering dabigatran with ketoconazole
	Clarithromycin	No dose adjustment is recommended, however, caution should be exercised

Table 7 Summary of dabigatran interactions

	Interaction	Clinical considerations
CYP3A4 and P-gp inducers ↓ dabigatran concentration	Rifampin*	Avoid concurrent use of dabigatran with rifampin if possible. Closely monitor patients for decreased effects of dabigatran if concomitantly administering rifampin
Antiplatelet agents ↑ anticoagulant effect	Aspirin, Clopidrogrel	No dose adjustment is recommended. Caution should be exercised due to added anticoagulant effect
LMWH ↑ anticoagulant effect	Enoxaparin	No dose adjustment is generally recommended. Use with caution
NSAIDs ↑ antiplatelet effect	Diclofenac	No dose adjustment is recommended Monitor for excessive bleeding.due to added antiplatelet effect
Herbs ↓ dabigatran concentration	St. John Wort	Co-administration of these products is not recommended

Adapted from references: [108, 110, 155]

* Case report showed a significant effect on dabigatran level

Cmax maximum plasma concentration, *tmax* time to maximum concentration, *AUC* area under the curve, *aPTT* activated partial thromboplastin time, *P-gp* P-glycoprotein, *CYP3A4* cytochrome P450 3A4, *LMWH* low molecular weight heparin, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs, *AF* atrial fibrillation

Table 8 Summary of rivaroxaban interactions

	Interactions	Clinical considerations
Food	T_{max} delayed	No effect on bioavailability or PK parameters
	C_{max} and AUC increased	No dose adjustment required
	Reduced inter-individual variability	
Absorption	Antacids, H_2 receptor antagonist	No dose adjustment is recommended
CYP3A4 and P-gp inhibitors ↑ rivaroxaban concentration	Ketoconazole*	The use of rivaroxaban is contraindicated in patients receiving systemic treatment with ketoconazole
	Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole	Caution should be exercised. No dose adjustment is required
	Ritonavir*	The use of rivaroxaban is contraindicated in patients receiving systemic treatment with ritonavir
	Clarithromycin	No dose adjustment is recommended. Caution should be exercised
CYP3A4 and P-gp inducers ↓ rivaroxaban concentration	Rifampicin*	Avoid concurrent use of rivaroxaban with rifampicin if possible. Closely monitor patients for decreased effects of rivaroxaban if concomitantly administering rifampicin
	Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital	Phenytoin, carbamazepine and phenobarbital should only be administered with caution in combination with rivaroxaban.
Antiplatelet agents ↑ antithrombotic effect	Aspirin, Clopidrogrel	No dose adjustment is required. Caution should be exercised due to potentiation of antithrombotic effect
LMWH ↑ antithrombotic effect	Enoxaparin	No dose adjustment is generally recommended. Use with caution
NSAIDs ↑ antiplatelet effect	Naproxen	No dose adjustment is recommended. Caution should be exercised
Herbs ↓ rivaroxaban concentration	St. John Wort	Co-administration of these products is not recommended

Adapted from references: [114, 118, 119]

* Case reports showed a significant effect on rivaroxaban levels

PK pharmacokinetic, *Cmax* maximum plasma concentration, *tmax* time to maximum concentration, *AUC* area under the curve, *P-gp* P-glycoprotein, *CYP3A4* cytochrome P450 3A4, *LMWH* low molecular weight heparin, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs

Table II. Drug-drug interactions in healthy volunteers: effects of cytochrome P450 inhibitors on the AUC of new oral antihyperglycaemic agents metabolised by the liver. Results are expressed as percentage increase in AUC with combination therapy compared with placebo

Drug	Histamine H_2 receptor antagonists	Antifungals	Fibric acid derivatives	Other agents
Glimepiride	NA	+138%[177] (fluconazole)	+20%[147] (gemfibrozil)	+33%[177] (fluvoxamine)
Repaglinide	NS [178] (cimetidine)	+15%[133] (ketoconazole) +40%[148] (itraconazole)	+700%[148] (gemfibrozil)	+61%[179] (trimethoprim) +40%[180] (clarithromycin)
Nateglinide	NA	+48%[181] (fluconazole)	NA	28%[182] (sulfinpyrazone)
Pioglitazone	NA	NA	NA	NA
Rosiglitazone	NS[183] (ranitidine)	NA	+130%[150] (gemfibrozil)	+37%[176] (trimethoprim)

AUC = area under the curve; **NA** = no published data available; **NS** = no significant change.

Drug Safety 2005 28(7):607-631

Table I. Effects of pharmacokinetic interactions of other coadministered drugs on the maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) values of sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin (based upon the literature and labelling)[a]

Coadministered drug	Sitagliptin (% change)		Vildagliptin (% change)		Saxagliptin (% change)	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Metformin	↔	↔	↓ 18	↔	↓ 21	↔
Glyburide (glibenclamide)			↔	↔	↔	↔
Pioglitazone			↔	↔	↔	↔
Simvastatin			↔	↔	↑ 21	↑ 12
Ketoconazole					↑ 62[b]	↑ 145[b]
Diltiazem					↑ 63[b]	↑ 109[b]
Digoxin			↔	↔	↔	↔
Rifampicin (rifampin)					↓ 53[c]	↓ 76[c]
Omeprazole					↔	↔
Famotidine					↑ 14	↔
Simethicone [+$Al(OH)_3$ + $Mg(OH_2)$]					↓ 26	↔
Ciclosporin	↑ 68[d]	↑ 29[d]				
Warfarin			↔	↔		

a Most of these modest pharmacokinetic differences seen in trials were not considered clinically relevant.

b According to the labelling, the dosage of saxagliptin should be 2.5 mg once daily when it is coadministered with strong CYP3A4/5 inhibitors.

c Clinical consequence still unknown, although probably modest.

d These modest changes in sitagliptin pharmacokinetics were not considered clinically meaningful.

CYP = cytochrome P450; ↑ indicates an increase; ↓ indicates a decrease; ↔ indicates no significant change.

Clin pharmacokinetics 2010 49(9):573-588

Table II. Effects of pharmacokinetic interactions of sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin on the maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) values of other coadministered drugs (based upon the literature and labelling)[a]

Coadministered drug	Sitagliptin (% change)		Vildagliptin (% change)		Saxagliptin (% change)	
	C_{max}	AUC	C_{max}	C_{max}	AUC	C_{max}
Metformin	↔	↔	↔	↑ 15	↔	↔
Glibenclamide (glyburide)	↔[b]	↔[b]	↔[b]	↔[b]	↑ 16[b]	↔[b]
Pioglitazone			↔	↔	↑ 14	↔
Rosiglitazone	↔	↔				
Simvastatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketoconazole					↓ 16	↓ 13
Diltiazem					↑ 16	↔
Digoxin	↑ 18[c]	↑ 11[c]	↔	↔	↔	↔
Warfarin	↔[d]	↔[d]	↔[d]	↔[d]		
Amlodipine			↔	↔		
Valsartan			↑ 14	↑ 24		
Ramipril			↔	↔		
Norethisterone (norethindrone)	↔	↔				
Ethinylestradiol	↔	↔				

a Most of these modest pharmacokinetic differences seen in trials were not considered clinically relevant.

b Despite the absence of significant effects of gliptins on the pharmacokinetic parameters of glibenclamide, a reduction in the dosage of any sulfonylurea compound is recommended in order to minimize the risk of hypoglycaemia.

c The prescribing information for sitagliptin calls for monitoring of patients who are treated with digoxin.

d The prothrombin time (measured by the INR) was not altered either.

INR = international normalized ratio; ↑ indicates an increase; ↓ indicates a decrease; ↔ indicates no significant change.

Clin pharmacokinetics 2010 49(9):573-588

Monitorización de medicamentos

Dra. María Nella Gai H
Universidad de Chile
mgai@uchile.cl

Monitorización de medicamentos

Se entiende como el proceso por el cual se determinan las concentraciones plasmáticas alcanzadas por un medicamento y se proponen los ajustes necesarios, con la finalidad de hacer un adecuado seguimiento farmacológico.

Mejor efecto terapéutico y la menor incidencia de efectos adversos

Debe entenderse como una herramienta complementaria a la observación clínica.

Objetivos

- Verificar las Cplasm efectivas
- Ajustar o individualizar la terapia
- Verificar el cumplimiento del tratamiento
- Investigar inesperadas faltas de eficacia
- Evitar o anticipar Cpl tóxicas
- Antes de aumentar a dosis inusualmente grandes

Hipótesis fundamental

Existencia de una relación entre la respuesta farmacológica, clínica o toxicológica y la concentración del fármaco en un líquido accesible del organismo, por ejemplo sangre (margen terapéutico)

- La proporción de fármacos que se monitorizan en una unidad de farmacocinética clínica es pequeña.
- Generalmente no superan los 30, lo que equivale a menos de un 0,5% de los fármacos del arsenal terapéutico de un hospital complejo.

Class of Drug	*Commonly Monitored*	*Less Frequently Monitored*
Anticonvulsants	Phenytoin[a], carbamazepine[a] Valproic acid[a], phenobarbital[a] Primidone[a], ethosuximide[a] Lamotrigine	Diazepam, clonazepam Felbamate, methsuximide Gabapentin, zonisamide
Cardioactive	Digoxin[a], quinidine[a] Disopyramide[a], lidocaine[a] Procainamide[a], NAPA[a]	Flecainide, verapamil Mexiletine, tocainide Propanol, amiodarone
Antiasthmatic	Theophylline[a], caffeine[a]	
Immunosuppressants	Cyclosporine[a], tacrolimus[a] Mycophenolic acid[a]	Sirolimus, Everolimus
Antidepressants	Amitriptyline, nortriptyline Doxepin, imipramine Desipramine, clomipramine Trimipramine, lithium[b]	Fluoxetine/norfluoxetine Paroxetine, sertraline Haloperidol
Antibiotic	Amikacin[a], gentamicin[a] Tobramycin[a], vancomycin[a]	Ciprofloxacin, cefazolin Chloramphenicol, nafcillin
Antiviral		Indinavir, nelfinavir Ritonavir, saquinavir Delavirdine, nevirapine
Antineoplastic	Methotrexate[a] cisplatin	Doxorubicin, tamoxifen Cyclophosphamide, 5-fluorouracil
Analgesic	Acetaminophen[a], salicylate[a]	Ibuprofen, pentobarbital

[a] Immunoassay commercially available.
[b] Automated assay commercially available.

¿Cuáles son algunas preguntas farmacocinéticas básicas?

- ¿Es el objetivo mantener concentraciones constantes? Ej: anticonvulsivantes
- ¿Es el objetivo alcanzar concentraciones altas transitorias sin toxicidad? Ej: gentamicina
- ¿Las Cpl se espera que sean muy variables entre individuos a la misma dosis? Ej: fenitoína.

Características del medicamento a monitorizar

- Relación definida entre concentración plasmática /efecto farmacológico y/o toxicidad
- Margen terapéutico estrecho
- Efecto farmacológico difícil de medir
- Relación impredecible entre dosis y efecto clínico: frente a la misma dosis se obtiene el efecto clínico y en otro reacción de toxicidad

Características del medicamento a monitorizar

- La toxicidad del fármaco puede llevar a hospitalización, daño irreversible de algún órgano, e incluso a la muerte
- Puede tener cinética no lineal (dependiente de la dosis)
- Alta variabilidad interindividual
- Cinética modulada por factores genéticos (Farmacogenómica)

Tipos de fármacos para los cuales la monitorización de Cpl no es la elección

Fármaco	Medición del efecto
Anticoagulantes orales	Tiempo de protrombina
Antihipertensivos	Presión arterial
Diuréticos	Pérdida de peso
Hipoglicemiantes	Glicemia

- ¿Existen diferencias en la concentración de fármaco según se monitorice en plasma o suero? ¿En sangre total?
- ¿Se pueden monitorizar otros fluidos biológicos?
- ¿Tiene alguna validez monitorizar cuando no se conoce la relación Cpl-Efecto?

¿Qué importancia tiene la unión a proteínas plasmáticas?

- Fármacos de alta unión (>80%) puede obtenerse una mejor correlación [fármaco libre]/efecto clínico.
- ¿Validez de analizar [fármaco total]/efecto clínico?
- Especialmente aplicable a poblaciones especiales de pacientes: IR, IH, ancianos
- Ej: monitorización de fenitoína libre, carbamazepina libre, ácido valproico libre

Niveles de fármaco libre

- Fármaco libre es el activo porque puede pasar al lugar de acción
- La determinación de fármaco libre podría ser útil para fármacos con un alto porcentaje de unión a proteínas, pero es más difícil y menos reproducible
- Ejemplo: fenitoína (90% unida a proteínas) rango: 10-20 mg/l
  - fármaco libre 10% ⇒ rango: 1-2 mg/l
  - ¿Como interpretar el nivel según la situación del paciente?

Nivel	Paciente	Albúmina	% F libre	[F libre]	Actitud
8 mg/l	normal	4 g/dl	10%	0,8 mg/l	↑ dosis
8 mg/l	desnutrido	2 g/dl	20%	1,6 mg/l	seguir igual
15 mg/l	normal	4 g/dl	10%	1,5 mg/l	seguir igual
15 mg/l	desnutrido	2 g/dl	20%	3.0 mg/l	↓ dosis

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Dr. Francisco Abad Santos

Algunas situaciones que hacen aconsejable la monitorización

- Sospecha de infradosificación
- Sospecha de toxicidad y/o intoxicación aguda por medicamentos
- Interacción potencial de medicamentos
- Fracaso terapéutico y/o modificación de la respuesta farmacológica
  - Alteraciones en la cinética del fármaco
  - BD cuestionable del medicamento
  - Incumplimiento de la prescripción
  - Resistencia al tratamiento

Algunas situaciones que hacen aconsejable la monitorización

- Individualización posológica, especialmente en los siguientes grupos de pacientes:
  - Embarazadas
  - Neonatos
  - Sépticos
  - Transplantados
  - Grandes quemados
  - Pacientes geriátricos
  - Insuficientes hepáticos
  - Insuficientes renales
  - Insuficientes cardíacos
- Control de concentraciones plasmáticas tras la individualización posológica

Clasificación del seguimiento farmacocinético

- Fármacos que necesitan un seguimiento intensivo
- Fármacos que necesitan un seguimiento intensivo durante un corto período
- Fármacos con seguimiento a largo plazo
- Fármacos que se monitorizan en situaciones de intoxicación aguda

Fármacos que requieren un seguimiento intensivo

- Son fármacos cuya utilización conlleva un gran riesgo de intoxicación aguda.
- Ej: metotrexato a altas dosis, ciclosporina, tacrolimus, ácido micofenólico

Fármacos con un seguimiento intensivo por corto tiempo

- Son fármacos utilizados en patologías agudas y que presentan alto riesgo de toxicidad, especialmente en pacientes con deterioro en sus mecanismo de eliminación de fármacos
- Ej: aminoglicósidos (genta, tobra y kanamicina) y vancomicina

Fármacos con un seguimiento a largo plazo

- Fármacos usados en el tratamiento de patologías crónicas.
- Ej:antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico
- Digoxina, teofilina, litio
- Inmunosupresores una vez ajustada su dosis

Fármacos que se monitorizan en situaciones de intoxicación aguda

- Habitualmente son fármacos que se utilizan en terapias crónicas y que se monitorizan en caso de una ingesta masiva (intencional o casual) por su potencial toxicidad.

- Monitorización suele ser única, salvo que se quiera tener certeza de la eliminación del fármaco

Requisitos para hacer monitorización

- Analíticos: BPL
- Farmacocinéticos: forma de administración, parámetros farmacocinéticos, interacciones
  - Tipo de cinética:
    - Lineal: la Cpl y el ABC son directamente proporcionales a la dosis administrada. K, t1/2, Cl, Vd son constantes
    - No lineal: Cpl y ABC no son directamente proporcionales a la dosis administrada. Si la no linealidad se produce en la proceso de eliminación K, t1/2 y Cl dejan de ser constantes.
- Ficha médica
- Anamnesis farmacológica
- Datos del medicamento

Requisitos (cont)

- Ficha médica
  - Datos generales del paciente (nombre, sexo,edad, hábitos, raza)
  - Medicamento a monitorizar
  - Razón de la solicitud
  - Historia de la enfermedad y sus complicaciones
  - Función renal y hepática

Requisitos (cont)

- Anamnesis farmacológica
- Datos del medicamento
  - Dosis
  - Vía e intervalo de administración
  - Duración del tratamiento
  - Farmacocinética
  - Hora de administración
  - Hora de obtención de la muestra

¿Cuando tomar la muestra?

- Toxicidad: Cmax,ss
- Efecto insuficiente: Cmin,ss
- Toxicidad y Efecto insuficiente : Cmax,ss y Cmin,ss
- Situaciones especiales: C2 horas para ciclosporina

¿por qué?

Interpretación de los resultados

- **Datos a tener en cuenta**
  - datos del paciente: edad, sexo, raza, peso, talla, enfermedades concomitantes
  - datos sobre la enfermedad y su evolución
  - datos sobre el tratamiento: dosis, intervalo, vía, duración, tratamientos concomitantes
  - datos sobre la muestra: modo y tiempos de obtención y modo de conservación
  - motivo de la solicitud:
    - inicio del tratamiento
    - falta de respuesta
    - control de cumplimiento
    - sospecha de toxicidad

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Dr. Francisco Abad Santos

Ecuaciones farmacocinéticas importantes

Dosis de carga
Concentración plasmática en EE
Concentración plasmática promedio en EE
Cmáx,ss
Cmín,ss
Clearance
Vida media
Dosis de mantención
Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo

Algunas situaciones especiales

- Pacientes obesos: cuidado con calcular dosis por Kg de peso. Ver si el fármaco se distribuye al tejido adiposo
- Existen tablas para calcular el peso magro

- IBW (kg) for men = [(height (cm) −154) x 0.9] + 50
- IBW (kg) for women = [(height (cm) −154) x 0.9] + 45.5
- Para pacientes obesos
- Adjusted body weight = ideal body weight + 0.4 (actual body weight – ideal body weight)

Algunas situaciones especiales

- Pacientes con sistemas de eliminación alterados. Aumenta la vida media y se produce una mayor acumulación.
- Si el sistema es cambiante en el corto plazo, hay que monitorizar frecuentemente. Ej: diferencias entre IR aguda y crónica

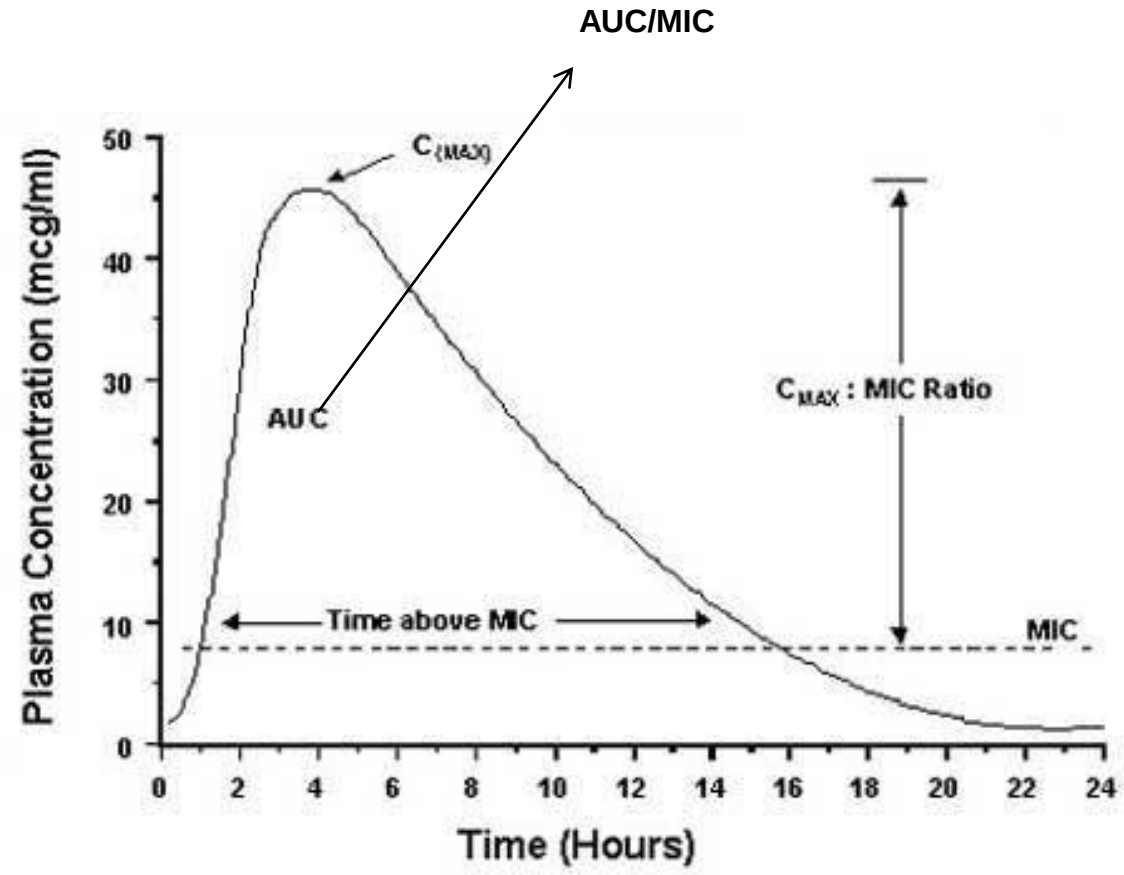
Algunas situaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia renal, se puede recurrir al Cl de creatinina como un buen indicador de la función renal.
- Lamentablemente no se puede decir lo equivalente para la insuficiencia hepática.

Algunas situaciones especiales

- Para algunos antineoplásicos y antibióticos se han visto mejores resultados con determinadas ABC más que con una C plasmática.
- Ello significa tener un número mayor de puntos para establecerla.
- El ABC obedece siempre a la misma expresión general Dosis/clearance o
- Fdosis/Cl

Indicadores farmacocinéticos /farmacodinámicos (PK/PD) para AB



Patrón de Actividad	Antibioticos	Objetivo de la Terapia	Parámetro PK/PD
Tipo I Muerte bacteriana Concentración-dependiente y Efecto persistente prolongado	Aminoglicósidos Daptomicina Fluoroquinolonas Ketolidos	Maximizar concentraciones	Cmax/MIC 24h-AUC/MIC
Tipo II Muerte bacteriana Tiempo-dependiente y Efecto persistente mínimo	Carbapenémicos Cefalosporinas Eritromicina Linezolida Penicilinas	Maximizar duración de la exposición	T>MIC
Tipo III Muerte bacteriana Tiempo-dependiente y Efecto persistente moderado a prolongado	Azitromicina Clindamicina Oxazolidinonas Tetraciclinas Vancomicina	Maximizar cantidad de fármaco	24h-AUC/MIC

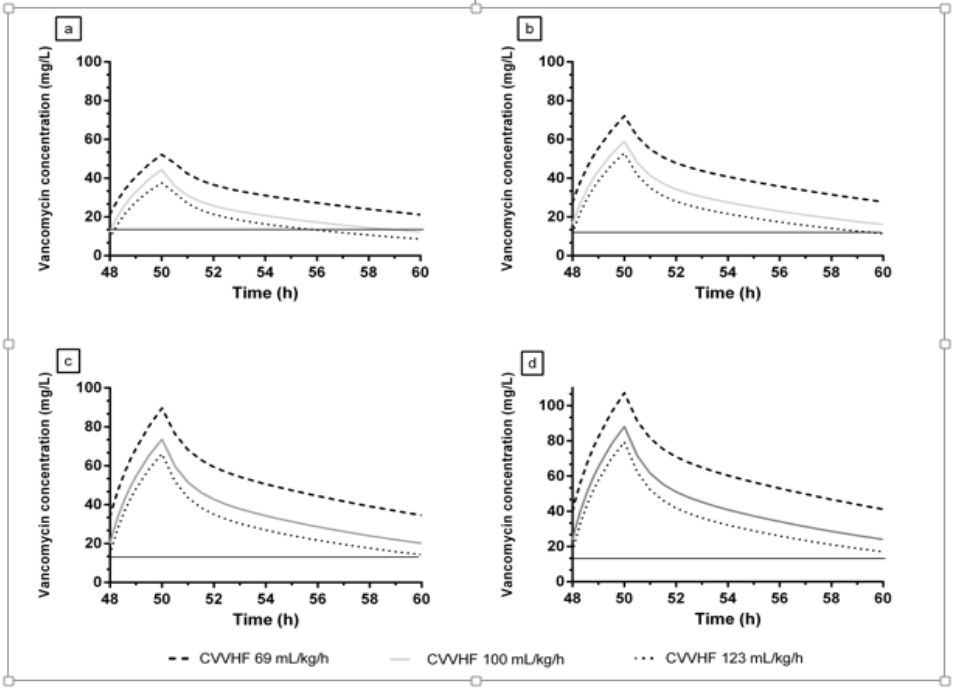
Algunas situaciones especiales

- Fenitoína: recordar que para cinéticas no lineales las expresiones farmacocinéticas son fundamentalmente distintas

- Carbamazepina: es habitual que al cabo de un tiempo de tratamiento, se encuentren concentraciones plasmáticas menores a las calculadas. Ello se debe a la inducción metabólica que produce su administración. Se requiere un nuevo ajuste de dosis

Aplicación farmacocinética poblacional para predecir Cpl de vancomicina en pacientes sometidos a HFHV
Tesis doctoral L Escobar

Figure 1. Simulation of maintenance dose and intermittent dose of vancomycin according to CVVHF intensity after loading dose.



a: 750 mg vancomycin every 12 hours

b: 1000 mg vancomycin every 12 hours

c: 1250 mg vancomycin every 12 hours

d: 1500 mg vancomycin every 12 hours

- En el futuro, el TDM debería incluir información farmacogenética. A diferencia de la TDM tradicional, que no se realiza hasta después de que el fármaco se administra, la TDM orientada por farmacogenética se puede realizar incluso antes de comenzar el tratamiento, disminuyendo el periodo de prueba y error o eliminando ciertos fármacos de consideración. Óptimamente, la farmacogenética clínica y TDM pueden jugar roles complementarios en el manejo de las terapias para lograr resultados positivos (Crews KR. *et al.,* 2011).

PARA RECORDAR

Bolus iv dosis simple

- La Cmáx se produce inmediatamente después de administrar la dosis
- No queda fármaco antes de administrar la dosis siguiente
- Importante: dosis simple no quiere decir una administración única. Puede ser la administración de varias dosis pero sin que se produzca acumulación.

Bolus iv dosis múltiple

- Se produce acumulación
- Se llega a un estado estacionario al cabo de 5 – 7 vidas medias, pero con fluctuaciones
- La Cmáx,ss se produce inmediatamente después de administrar la dosis
- La Cmín,ss se produce inmediatamente antes de administrar la dosis siguiente

Infusión i.v.

- La concentración va en aumento hasta llegar al estado estacionario (EE o SS)
- El EE se logra a las 5 – 7 vidas medias
- Ingresa al organismo una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo (ko)
- El nivel del EE es directamente proporcional a la velocidad de introducción (ko)
- Si aumenta ko aumenta Css, pero no cambia el tiempo para llegar al EE
- Tomar la muestra en el estado estacionario (EE o SS)
- Esperar 5-7 vidas medias. Precaución si hay deterioro en la eliminación

Infusión i.v. intermitente

- La concentración va aumentando mientras está presente la infusión
- Llega al máximo cuando se corta la infusión
- Comienza a disminuir de acuerdo con la vida media del fármaco
- Llega al mínimo inmediatamente antes de la infusión siguiente: si no hay acumulación no queda fármaco al final del intervalo. Si hay acumulación, queda fármaco sobre el cual se acumula la nueva infusión

Extravascular dosis simple o múltiple

- La Cmáx se produce entre 1 y 4 horas después de la administración
- La Cmín justo antes de la próxima dosis
- Cada vez que hay una administración extravascular, considerar la Biodisponibilidad
- Importante: en el medio asistencial es muy común pasar de administración intra a extravascular ¡¡¡CUIDADO CON LA BD!!!

Ecuaciones farmacocinéticas importantes

$$Dosis\ de\ carga = \frac{C_{deseada} \cdot Vd}{F \cdot S}$$

F = Biodisponibilidad

S = factor sal (ej. conversión de aminofilina a teofilina el factor sal es 0,8)

Dosis de carga = Cdeseada x Vd si es i.v y no hay sal involucrada

Ecuaciones farmacocinéticas importantes:
C en estado estacionario

$$Css = \frac{ko}{K \cdot Vd}$$

ko = velocidad de introducción (cantidad/tiempo)

K x Vd = clearance del fármaco (vol/tiempo), habitualmente tabulado como vol/tiempo/kg de peso.

Importante: Css se modifica con ko, en el entendido que el Clearance permanece constante.

Ecuaciones farmacocinéticas importantes:
C promedio en estado estacionario

$$C\ promedio\ EE = \frac{Dosis}{K \cdot Vd \cdot \tau}$$

Dosis/T = velocidad de introducción: cantidad/ tiempo. (Fdosis/T si es extravascular)
T = intervalo de dosificación
K x Vd = clearance del fármaco (vol/tiempo), habitualmente tabulado como vol/tiempo/kg de peso.

Ecuaciones farmacocinéticas importantes:

C máxima en estado estacionario

$$C\,ss\,\max = \frac{Xo}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)$$

$$R = \left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)$$

R = factor de acumulación :número de veces que se acumula la dosis cuando se llega al estado estacionario

Depende de la vida media y τ

τ = intervalo de dosificación

Todas las veces que se administra fármaco cada una vida media, R toma el valor de 2.

Ecuaciones farmacocinéticas importantes: C mínima en estado estacionario

$$C\,ss\,\min = \frac{Xo}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)\cdot e^{-K\tau}$$

$$C\,ss\,\min = Css\,\max\cdot e^{-K\tau}$$

Ecuaciones farmacocinéticas importantes: Dosis de mantención

La magnitud de la dosis de mantención está determinada por la cantidad de fármaco que se perdió en el intervalo de dosificación

$$DM = Css \cdot Cl \cdot \tau$$

En un intervalo de dosificación se perdió una cantidad dada por la depuración (en volumen/unidad de tiempo) por todo el tiempo τ, y desde una Concentración (Css)

Ecuaciones farmacocinéticas importantes:

Clearance

$$Cl = K \cdot Vd$$

Fracción de volumen de distribución que es limpiada o depurada de fármaco por unidad de tiempo

Unidades: L/h, mL/min, L/h/Kg, ml/min/Kg

Ecuaciones farmacocinéticas importantes: Vida media

$$t1/2 = \frac{0.693}{K} = \frac{0.693 \cdot Vd}{Cl}$$

Tiempo necesario para que una concentración disminuya a la mitad. En procesos farmacocinéticos lineales es una constante.

Unidades de vida media: tiempo

Unidades de la constante de velocidad de eliminación K: tiempo $^{-1}$

Utilidad de la vida media y K

- Estimación del tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario
- Estimación del tiempo que se necesitará para eliminar un medicamento una vez que deja de administrarse.

Ecuaciones farmacocinéticas importantes: ABC

- ABC = Dosis/Clearance (i.v)
- ABC = F Dosis/Clearance (e.v)
- Estas son expresiones independientes del modelo farmacocinético



Uso de medicamentos en el paciente geriátrico

Prof. Marcela Jirón A.

Depto de Cs y Tec. Farmacéuticas
Universidad de Chile
mjiron@cig.uchile.cl

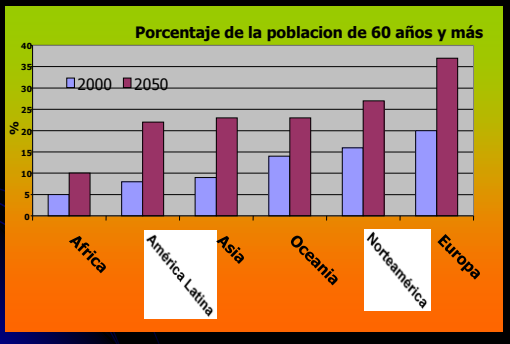


Porcentaje de población de 65 años y más de edad en el mundo
Año 1996

Regiones y países seleccionados	Población de 65 años y más %
Mundo	6
Más desarrollados	14
Menos desarrollados	5
África	3
América del Norte	13
Canadá	12
Estados Unidos	13
América Latina y el Caribe	5
Argentina	9
Chile	7
Cuba	9
México	4
Uruguay	12
Asia	5
Japón	15
Israel	9
Europa	14
Francia	15
Italia	16
Suecia	17
Oceanía	10
Australia	12

Fuente: CEPAL, Oficina de Montevideo, en base a *Population Reference Bureau*, Cuadro de la población mundial 1996, Datos y estimaciones demográficas de los países y regiones del mundo, Washington, junio de 1996.

Nos parecemos a Asia...



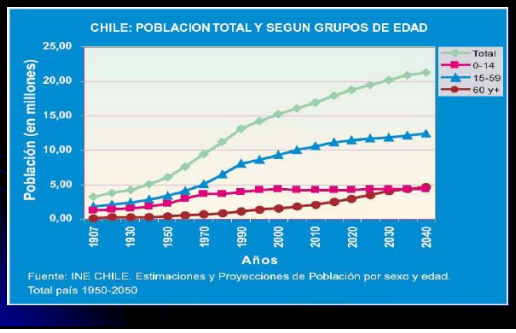
Datos epidemiológicos



Datos epidemiológicos

- Evolución de la Población mayor de 65 años:
  - 1960: 4.3%
  - 1998: 7%
  - 2010: 8.6%
  - Estimación para el año 2025: 16%
- Esperanza de vida al nacer:
  - 1960-1965: 58.05 años
  - 1995-2000: 75.21 años
  - Las mujeres viven cerca de 6 años más que los hombres

Datos epidemiológicos

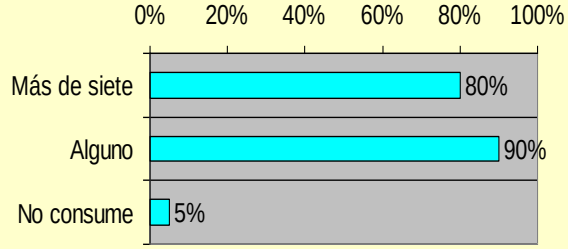


Datos epidemiológicos

- Constituyen cerca del 30% del gasto en medicamentos.
- Cerca del 30% utiliza 10 medicamentos en forma concomitante
- Entre el 14% - 37% de AM de la comunidad tiene prescripción inapropiada y un 40% de los residentes[1]
- El 40% de las muertes en este grupo etario corresponden a causas cardiovasculares
- El 40% de las mujeres y el 14% de los hombres tendrán fracturas por osteoporosis > 50 años, más de 1/3 corresponderán a fracturas de cadera, especialmente por caídas.

(1) Rollason et al, Drugs Aging 2003;20

FÁRMACOS QUE TOMAN USUALMENTE



(Proyecto SABE 2001)

ENS 2003

Tabla IV.1.13.- Prevalencia % (I.C.) de hipertensión sistólica aislada según edad y sexo. Chile 2003.

Edad	Hombres N	Hombres Prevalencia	Mujeres N	Mujeres Prevalencia	Ambos Sexos N	Ambos Sexos Prevalencia
17 – 24	199	1,3 (0,0 - 3,0)	196	0 (- , -)	395	0,7 (0,0 - 1,5)
25 – 44	507	4,2 (2,0 - 6,4)	550	2,5 (0,3 - 4,7)	1057	3,3 (1,8 - 4,9)
45 – 64	482	8,9 (5,4 - 12,4)	614	15,2 (11,4 - 19,0)	1096	12,1 (9,5 - 14,7)
≥ 65	375	31,9 (24,3 - 39,6)	502	39,8 (33,0 - 46,5)	877	36,5 (31,6 - 41,4)
Total	1563	7,5 (5,8 - 9,2)	1862	10,0 (8,4 - 11,7)	3425	8,8 (7,6 - 10,0)

Datos epidemiológicos

- El 37% de las mujeres adultas mayores sufre de incontinencia urinaria y el 18% en hombres.
- El 5.8% de los mayores de 60 años en Santiago sufre depresión, aunque se piensa que este valor está subestimado y el 40% en pacientes hospitalizados, especialmente en hogares.
- Cerca del 50% de los mayores de 85 años sufre de la enfermedad de Alzheimer.

Datos epidemiológicos

- En USA los ≥ 65 años representan el 13% de la población y consumen el 32% de medicamentos.
- El gasto total estimado por uso inapropiado de medicamentos es de 20 billones de dólares/año.
- Entre el 30 – 50% de los AM se queja de problemas para dormir.
- Diferentes estudios muestra que entre el 2.5 y el 50% de las personas presenta algún PRM.

Farmacología clínica

- Evalúa el efecto de los medicamentos en el paciente, con el fin de asegurar el uso adecuado respecto a:
  - Seguridad
  - Eficacia
  - Tolerabilidad

Farmacéutico

- De acuerdo a las condiciones del paciente:
  - Alternativas terapéuticas
  - Formas farmacéuticas
  - Regímenes de administración (dosis y horarios)
  - Duración de la terapia
  - Antecedentes de incumplimiento y automedicación
  - RAM
  - Interacciones entre fármacos y/o con alimentos
  - Errores de medicación
  - Costos
  - Actividades de promoción y prevención
  - Evaluación de resultados clínicos, económicos y humanísticos

Costos asociados a PRM en el Sistema de Salud

Tipo consecuencia	Nº Eventos	Costo por evento US$	Costo Total US$
Consultas médico	126.846.567	109	13.826.775.829
Ingresos a hospital	9.609.722	12.646	121.524.547.854
Visitas a urgencias	18.703.833	308	5.760.780.460
Ingreso a cuidado crón.	3.454.460	9.489	32.779.372.199
Prescrip. adicionales	83.735.556	42	3.516.893.339
Muertes	218.113	---	---
Total			***177.407.869.681***

Ernst FR, Grizzle AJ, Drug-related morbity and mortality: Updating the cost-of illness model, J Am. Pharm. Assoc. 2001, 41:192-199.

Cambios en LADMER de los medicamentos



- Liberación:
  - pH: variaciones en la absorción de medicamentos ácidos o bases débiles, medicamentos de liberación prolongada (costos o tamaño y forma de los comprimidos)

Cambios en LADMER de los medicamentos

- **Absorción:**
  - ↓ secreción ácida, ↑ pH gástrico, ↓ flujo sanguíneo, ↓ motilidad GI, ↓ superficie de absorción.
- **Efecto:**
  - Alteración en la velocidad de disolución, ↓ de la biodisponibilidad del producto, posible ↓ de la velocidad de absorción y con ello de la aparición del efecto.

Cambios en LADMER de los medicamentos

- **Distribución:**
  - Composición corporal: ↓ agua corporal, ↓ tejido magro y ↑ del tejido graso (mujeres ≥ hombres)
  - Unión a proteínas: ↓ albúmina
- **Efecto:**
  - ↓ Vd de medicamentos polares y ↑ Vd de los lipofílicos, retardo en el inicio de acción, ↑ fracción libre de medicamentos ácidos, acumulación en dosis múltiples

Table 2. **Medications Affected by Age-Related Changes in Drug Distribution**

Hydrophilic Drugs		Lipophilic Drugs	High-Protein Bound Drugs	
Decreased distribution/ Increased levels of drug in blood		Increased distribution/ Prolonged clearance time	Increased non-bound drug/ Potential pronounced drug levels	
digoxin	**Exceptions:**	diazepam	naproxen	**Exceptions:**
warfarin	tobramycin	lidocaine	warfarin	lidocaine*
lithium	pancuronium	TCAs	phenytoin	propranolol*
cimetidine		phenothiazines	salicylic acid	
acetominophen		Propranolol	digoxin	
theophylline			ibuprofen	
aminoglycosides		**Exceptions:**	haloperidol	
ACE inhibitors		lorazepam	theophylline	
			meperidine	
			disopyramide	

* In patients with inflammation (such as arthritis)
Sources: Stein BE., 1994; Chutka DS. et al., 1995; Carr M., 1999; Parker BM. et al. 1995; Dawling S. et al., 1989.

Cambios en LADMER de los medicamentos

- **Metabolismo (hepático):**
  - ↓ inducción enzimática, ↓ flujo sanguíneo hepático, ↓ tamaño hepático, alteraciones en la funcionalidad: acetilación, glucuronización, actividad aldehido-deshidrogenasa.
- **Efecto:**
  - Disminución aparente del metabolismo y clearance de ciertos medicamentos, influenciado por factores ambientales (nutricionales, tabaquismo, entre otros)

Cambios en LADMER de los medicamentos

- **Excreción (renal):**
  - ↓ VFG, ↓ FPR, ↓ secreción activa
- **Efecto:**
  - ↓ clearance renal, ↑ vida media de los medicamentos excretados por vía renal

Cambios en LADMER de los medicamentos

- **Respuesta:**
  - Alteración en el nº de receptores, cambios órgano-específicos por la edad, cambios en la actividad enzimática en el SCN, posible alteración de la función de segundos mensajeros
- **Efecto:**
  - Variación en la relación dosis/respuesta, aumento de las reacciones adversas y de los efectos paradojales

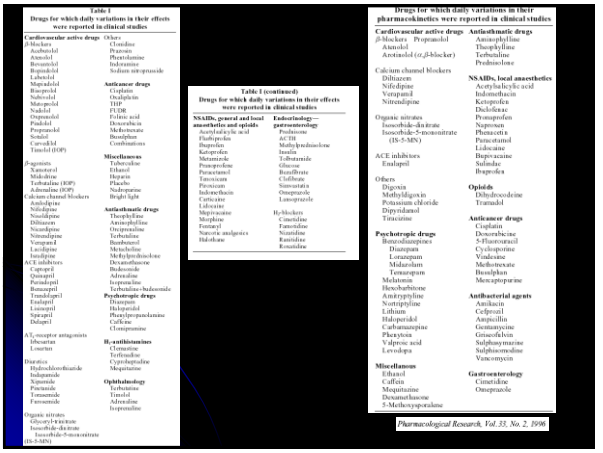
Cronofarmacocinética

Table 2. Chronokinetics after morning (a.m.) versus evening (p.m.) dosing.

Drug	C_{max} ($\mu g\,L^{-1}$)		t_{max} (h)	
	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.
Digoxin	3·6*	1·8	1·2	3·2
Enalaprilat	46·7	53·5	3·5*	5·6
IS-5-MN i.r.	1605·0	1588·0	0·9*	2·1
IS-5-MN s.r.	509·0	530·0	5·2	4·9
Nifedipine i.r.	82·0*	45·7	0·4*	0·6
Nifedipine s.r.	48·5	50·1	2·3	2·8
Oxprenolol	507·0[a]	375·0	1·0	1·1
Molsidomine	27·0	23·5	1·7	1·9
Propranolol	38·6*	26·2	2·5	3·0
Verapamil i.r.	59·4*	25·6	1·3	2·0
Verapamil s.r.	389·0	386·0	7·2*	10·6
Theophylline	a.m. ≥ p.m.		a.m. ≤ p.m.	
Terbutaline	24*	10	3·5*	6·2
Diazepam	250*	170	1*	2
NSAID	a.m. ≥ p.m.		a.m. < p.m.	

*$P < 0.05$, [a]significant difference in half-life. IS-5-MN = isosorbide dinitrate, i.r. = immediate release, s.r. = sustained release.

J Pharm Pharmacol 1999, 51: 887-890



Enfermedades frecuentes en el adulto mayor

- Enfermedades crónicas:
  - Diabetes
  - Hipertensión arterial
  - EPOC
- Demencias
- Depresión
- Insuficiencia cardiaca
- Incontinencia / constipación
- Infecciones respiratorias y urinarias

Síndromes geriátricos

- Caídas e inestabilidad
- Inmovilidad
- Demencia
- Delirium
- Depresión
- Incontinencia
- Otros

Todos estos síndromes pueden ser causa de los medicamentos

Medicamentos más empleados

- antihipertensivos
- antianginosos
- antiarrítmicos
- AINEs (analgésicos y antiinflamatorios no esteroidales)
- laxantes
- broncodilatadores
- antidepresivos
- hipnóticos y ansiolíticos

Variaciones más frecuentes

Medicamentos	Clearance	Vida media
Clordiazepóxido	disminuye	aumenta
Diazepam	disminuye	aumenta
Lorazepam	Sin cambios signif	Sin cambios signif
Digoxina	disminuye	aumenta
Warfarina	disminuye	aumenta
Midazolam	disminuye	aumenta
Propanolol	disminuye	aumenta
Alprazolam	disminuye	aumenta
Teofilina	Sin cambios signif	Sin cambios signif

RAMs en el adulto mayor

- Polifarmacia
- Poliprescripciones desinformadas
- Variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Interacciones entre medicamentos
- Automedicación
- Incumplimiento de tratamientos

Factores que predisponen al incumplimiento en AM

- Edad muy avanzada
- Vivir solo
- Bajo nivel cultural
- Demencia
- Polifarmacia
- Confusión en nombre de medicamentos
- Esquemas complejos
- Aparición de RAM
- Tamaño, color y sabor de los medicamentos
- Característica del envase
- Déficit sensoriales
- Tamaño de la letra del prospecto

Fonda et al. Aust J Hosp Pharm 1991; 21(2)

Uso de medicamentos en el adulto mayor

- Educar al paciente.
- Instruir sobre el correcto uso y administración.
- En caso de emplear instrucciones escritas u orales considerar la limitaciones propias del adulto mayor.
- Verificar que las dosis estén ajustadas de acuerdo a las variaciones de función renal, hepática, peso, etc.
- Indicaciones para prevenir hipotensión ortostática y sus consecuencias.

Consideraciones en el uso de medicamentos en el AM

- Pueden existir diferencias en los valores normales de los exámenes de laboratorio
- Carga asistencial afecta al equipo de salud y se refleja especialmente en aquellos pacientes que requieren formas de cuidado diferentes.
- Variaciones cronofarmacocinéticas podrían tener un mayor impacto en el adulto mayor.
- Los medicamentos efectivos o de primera elección en el adulto pueden ser inapropiados en el adulto mayor.

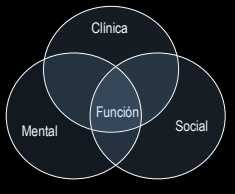
Consideraciones en el uso de medicamentos en el AM

- Para qué?,en cuánto tiempo se espera el beneficio?, sobrevida? Calidad de vida?.
- Los ensayos clínicos habitualmente no incluyen este tipo de pacientes, por lo tanto los resultados no siempre son extrapolables.
- Medicina Basada en experiencia apoyada por la evidencia
- La medicina clásica es el aspecto técnico, el AM requiere de atención multiprofesional y transversalidad

Consideraciones en el uso de medicamentos en el AM

Las evaluaciones en salud deben comprender las 4 dimensiones:

- •Clínica
- •Social
- •Mental
- •Funcional



Algunos medicamentos que afectan la funcionalidad y/o el estado cognitivo del AM

- Beta bloqueadores (atenolol, propanolol, otros)
- Medicamentos que afectan el SNC, como por ejemplo:
  - Benzodiazepinas,
  - Anticonvulsivantes,
  - Neurolépticos,
  - Relajantes musculares,
  - Antidepresivos
  - Antihistaminínicos
  - Ranitidina, famotidina, metoclopramida
  - Anticolinérgicos

Factores de riesgo que afectan las caídas relacionados con medicamentos

- Los pacientes que usan:
  - Benzodiazepinas, fenotiazinas o antidepresivos tienen un marcado aumento del riesgo de 1 o más caídas (27; 95% CI, 3.6-207)
  - Psicotrópicos incrementan el riesgo de 1 o más caídas (mujeres) (1.7; 95% CI, 1.3-2.2)
  - 4 o más medicamentos (1.9; 95% CI, 1.4-2.5), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos en hombres.
  - Benzodiazepinas o antidepresivos están asociados a múltiples caídas (2) (1.8; 95% CI, 1.4-2.2).

Ganz D. et al. JAMA. 2007;297:77-86

Medicamentos asociados a un aumento en el riesgo de caídas

- Múltiples medicamentos
- Antidepresivos
- Ansiolíticos

Int Psychogeriatr. 2008 Oct;20(5):890-910

Consideraciones generales

- Aumento de la incidencia de enfermedades crónicas
- Visitas a varios médicos y farmacéuticos
- Polifarmacia (automedicación, prod. naturales)
- RAM e interacciones
- Costo de los tratamientos
- Incumplimiento de tratamiento
- Falta de credibilidad en la terapia

Problemas frecuentes derivados de uso de medicamentos en el adulto mayor

- Variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
- RAM
- Polifarmacia (5 o más medicamentos)
- Incumplimiento (costos, forma farmacéutica, creencias)
- Interacciones entre medicamentos y con alimentos
- Horarios de administración
- Errores de medicación
- Selección de medicamentos basados en ensayos clínicos y no en la expectativa de edad

Síndromes geriátricos

- Caídas e inestabilidad
- Inmovilidad
- Demencia
- Delirium
- Depresión
- Trastornos del sueño
- Dolor
- Incontinencia
- Otros

Demencia

- Degeneración de las funciones del SNC, afectando la memoria y la capacidad de aprendizaje.
- Alzheimer: Enfermedad progresiva de deterioro crónico de las funciones mentales, cada 70 seg un paciente es diagnosticado (7% en Chile en >60 años)
- Manifestaciones precoces incluyen:
  - Disminución de la atención
  - Falta de concentración,
  - Cambios en la personalidad
  - Olvidos.
- Progresivamente se pierde habilidad para:
  - Encontrar las palabras
  - Desarrollar actividades de la vida diaria
- Hasta
  - Pérdida de la memoria,
  - Completa desorientación,
  - Incapacidad social
  - Pérdida de la independencia
  - Muerte.

Clasificación de las Demencias

- Neurodegenerativas
  - Alzheimer
  - Cuerpos de Lewy
- Vasculares
- Mixtas
- Otras

Tipos más comunes de Demencia

Table 1
Common types of dementia and their typical characteristics

Type of dementia/characteristics	Type of dementia/characteristics
AD Most common type of dementia; accounts for an estimated 60%–80% of cases. Difficulty remembering names and recent events is often an early clinical symptom; apathy and depression are also often early symptoms. Later symptoms include impaired judgment, disorientation, confusion, behavior changes and difficulty speaking, swallowing and walking. Hallmark abnormalities are deposits of the protein fragment beta-amyloid (plaques) and twisted strands of the protein tau (tangles).	Vascular dementia Also known as multi-infarct or post-stroke dementia. Considered the second most common type of dementia. Impairment is caused by decreased blood flow to parts of the brain, often due to a series of small strokes that block arteries. Symptoms often overlap with those of AD, although memory may not be as seriously affected.
Mixed dementia Characterized by the hallmark abnormalities of AD and another type of dementia—most commonly vascular dementia, but also other types, such as dementia with Lewy bodies. Recent studies suggest that mixed dementia is more common than previously thought.	Dementia with Lewy bodies Pattern of decline may be similar to AD, including problems with memory and judgment as well as behavior changes. Alertness and severity of cognitive symptoms may fluctuate daily. Visual hallucinations, muscle rigidity, and tremors are common. Hallmarks include Lewy bodies (abnormal deposits of the protein alpha-synuclein) that form inside nerve cells in the brain.
Parkinson's disease Many people who have Parkinson's disease (a disorder that usually involves movement problems) also develop dementia in the later stages of the disease. The hallmark abnormality is Lewy bodies (abnormal deposits of the protein alpha-synuclein) that form inside nerve cells in the brain.	Frontotemporal dementia Involves damage to brain cells, especially in the front and side regions of the brain. Typical symptoms include changes in personality and behavior and difficulty with language. No distinguishing microscopic abnormality is linked to all cases. Pick's disease, characterized by Pick's bodies, is one type of frontotemporal dementia.
Creutzfeldt-Jakob disease Rapidly fatal disorder that impairs memory and coordination and causes behavior changes. Variant Creutzfeldt-Jakob disease is believed to be caused by consumption of products from cattle affected by mad cow disease. Caused by the misfolding of prion protein throughout the brain.	Normal pressure hydrocephalus Caused by the buildup of fluid in the brain. Symptoms include difficulty walking, memory loss, and inability to control urination. Can sometimes be corrected with surgical installation of a shunt in the brain to drain excess fluid.

Alzheimer and Dementia 2010

Medicamentos aprobados para AD

	Disease stage	Symptomatic activity*	Potential neuroprotective activity
AChEIs: improve cognition, behaviour, and functional and global clinical state			
Donepezil†	All stages[56,57]	AChEI	Possibly decreases Aβ production and Aβ-induced toxicity; modulates expression of AChE isoforms; increases expression of nicotinic receptors[7]
Rivastigmine	Mild to moderate[8]	AChEI and BChEI	Possibly decreases Aβ production and Aβ-induced toxicity; modulates expression of AChE isoforms; increases expression of nicotinic receptors[7]
Galantamine	Mild to moderate[9]	AChEI (nicotinic receptor modulation)	Possibly decreases Aβ production and Aβ-induced toxicity; modulates expression of AChE isoforms; increases expression of nicotinic receptors[7]
Huperzine-A‡	Approved in China for mild-to-moderate stages; dietary supplement in some countries[7]	AChEI	Modulates APP processing by enhancing soluble APPs secretion; antioxidant, anti-apoptotic effects; mitochondrial protection[7,8]
NMDA receptor antagonists: improve cognition, behaviour, and functional state			
Memantine	Moderate to severe (monotherapy and in combination with AChEI)[58–60]	Uncompetitive, voltage-dependent NMDA receptor antagonist	Decreases Aβ toxicity; prevents hyperphosphorylation of tau; decreases microglia-associated inflammation; increases release of neurotrophic factors from astroglia[8–9]

The proposed mechanisms of activity for the different drugs and the indicated disease stage for treatment are shown.[7,8] Aβ=amyloid β. APP=amyloid precursor protein. AChEI=acetylcholinesterase inhibitor. BChEI=butyrylcholinesterase inhibitor. *Donepezil, rivastigmine, galantamine, and huperzine-A all increase cholinergic transmission, whereas memantine decreases glutamate excitotoxicity. †Approved for all stages of Alzheimer's disease in several countries, including the USA, but not in Europe. ‡Published results on randomised controlled trials outside China are not available; optimum therapeutic dosages not yet clear.

Table 1: Approved drugs for treatment in Alzheimer's disease

Manguialasche F et al. Lancet Neurol 2010

Criterios de Beers

- Consenso de restricción de uso
- Identifica los medicamentos o categorías (47) como inadecuados en los AM
- Clasifica el nivel de gravedad al que se expone al AM en 2 niveles
- Asocia un medicamento a un condición mórbida del paciente (19)

Índice de medicación inapropiada (MAI)

- Mide a través de 10 criterios asignando un puntaje
- Evalúa
  - Indicación
  - Efectividad
  - Dosificación
  - Duración de la terapia
  - Información adecuada
  - Información práctica al paciente
  - Interacciones fármaco-fármaco y fármaco enfermedad
  - Duplicidad
  - Costo

Enfermedades frecuentes en el adulto mayor

- Enfermedades crónicas:
  - Diabetes: Metformina, Sulfonilurea de t1/2 corta, insulina
  - Hipertensión arterial: Dihidropiridina + HCTZ, IECA, ARA II, BB
- Demencias: inhibidores de la colinesterasa, memantina
- Depresión: ISRS (sertralina, escitalopram), trazodona, mirtazapina
- Delirium: haloperidol, antipsicóticos atípicos, quetiapina
- Insuficiencia cardiaca: IECA, BB, Espironolactona, Furosemida
- Incontinencia / constipación: Tolterodina/lactulosa
- Trastornos del sueño: Zolpidem

Muchas Gracias

Prof. Dra. Marcela Jirón
mjiron@ciq.uchile.cl

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Uso de medicamentos en embarazo y lactancia

Farmacología Clínica

Elena Vega
Junio de 2013

EMBARAZO: algunos datos

* El embarazo es el periodo comprendido desde la fecundación del óvulo hasta el parto, y su duración es de 37-40 semanas.
* Un estudio realizado por la OMS encontró que, el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante.

Orueta Sánchez, López Gil. Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 107-113

EMBARAZO: algunos datos

* En España se detectó que, el 92,4% de las gestantes tomaba algún medicamento a lo largo del embarazo y que cerca de la mitad habían tomado tres o más medicamentos y que más de la mitad habían tomado algún fármaco durante el primer trimestre de la gestación.
* Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de dicho consumo se realiza a través de automedicación sin control profesional.

Orueta Sánchez, López Gil. Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 107-113

EMBARAZO: Cambios en la farmacocinética

ABSORCIÓN:

Vía oral

* Disminución pH de la saliva
* Disminución de la motilidad intestinal
* Disminución de la secreción de ácido
* Aumento de la secreción de mucus
* Disminución en la velocidad de vaciamiento gástrico

Otra vías

* Función pulmonar: aumentada
* Flujo sanguíneo a la piel: aumentado



EMBARAZO: Cambios en la farmacocinética

DISTRIBUCIÓN:



- Aumento del agua corporal total
- Aumento del volumen plasmático
- Aumento de la grasa corporal
- Disminución de las proteínas plasmáticas
- Disminución de la albúmina plasmática y disminución del grado de unión puede aumentar la fracción de medicamento libre
- La unión a la glicoproteína ácida alfa 1, sufre efectos similares

EMBARAZO: Cambios en la farmacocinética

METABOLISMO:

- Algunos sistemas enzimáticos pueden ser estimulados por los niveles elevados de progesterona. Monitorizar uso de anticonvulsivantes.
- Metabolismo hepático: en general no sufre grandes cambios
- Flujo sanguíneo hepático: inalterado



EMBARAZO: Cambios en la farmacocinética

EXCRECIÓN:

- Aumento del flujo sanguíneo renal
- Aumento de la velocidad de filtración glomerular: sobre un 50%
  - Puede ser necesario un ajuste de dosis (dosis mayores o intervalos de tiempo menores)
  - Monitorizar litio, digoxina, ampicilina, cefazolina,
- el pH urinario se acerca a valores básicos

Otras vías de excreción

- Función pulmonar: aumentada



Tabla I. Modificaciones fisiológicas en el embarazo y consecuencias farmacológicas.

ETAPA FARMACOCINÉTICA	CAMBIOS FISIOLÓGICOS	EFECTO FARMACOCINÉTICO
Absorción	Enlentecimiento del vaciado gástrico. Disminución motilidad gastrointestinal. Aumento del flujo sanguíneo intestinal	Ligero retraso en la absorción. Aumento de la absorción
Distribución	Aumento del agua corporal total. Disminución de la albúmina plasmática. Disminución de la unión a proteínas	Aumento de la forma activa del medicamento. Aumento volumen distribución
Metabolismo	Aumento actividad enzimas microsociales. Disminución actividad sistema oxidasas	Modificación de los requerimientos necesarios
Eliminación	Aumento del filtrado glomerular	Aumento aclaración renal

EMBARAZO: Cambios en la farmacocinética

EMBARAZO Y MEDICAMENTOS

* En la práctica clínica hay que asumir que el tratamiento materno conlleva, inevitablemente, la exposición fetal.

EMBARAZO Y MEDICAMENTOS

* La barrera placentaria es atravesada por la mayoría de fármacos utilizando un mecanismo de difusión simple.
* Es especialmente permeable a:
  * sustancias liposolubles
  * de bajo peso molecular
  * de escasa ionización a pH fisiológico
  * con escasa unión a proteínas plasmáticas.

EMBARAZO Y MEDICAMENTOS

* Se entiende como fármaco teratógeno aquel que administrado durante el *periodo embrionario o fetal* es capaz de producir, directa o indirectamente, una alteración **morfológica** o **funcional** (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento.

MEDICAMENTOS T BARRERA PLACENTARIA

* Para que la alteración se produzca es necesaria la confluencia de varias circunstancias:
  * toma de un fármaco potencialmente teratogénico
  * administración del mismo a una dosis y durante un tiempo suficientes
  * existencia de un feto susceptible
  * que dicha interacción se produzca en un periodo determinado del embarazo.

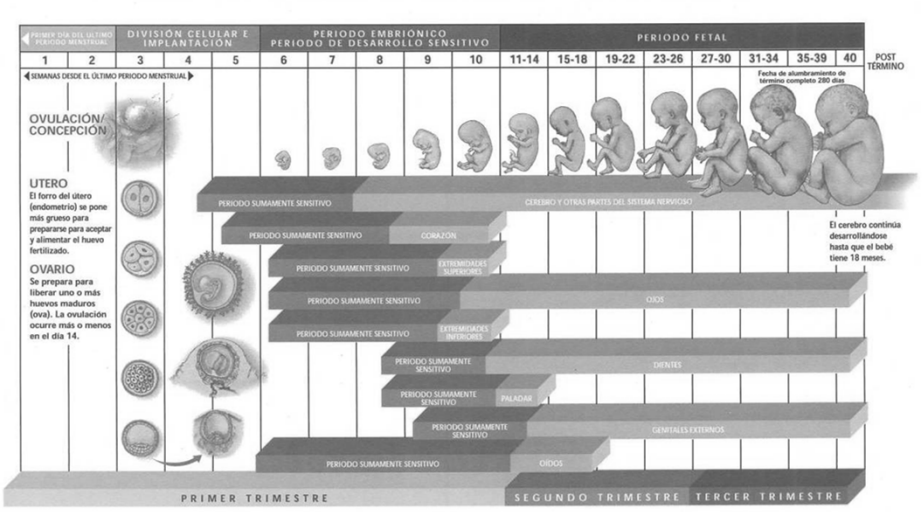
EMBARAZO Y MEDICAMENTOS

* 2 semanas iniciales (**periodo de implantación**): Conocido por periodo "de todo o nada".
* Periodo de la 2ª a la 10ª semana (**periodo de organogénesis**): Es la fase de mayor riesgo, ya que el efecto teratogénico en esta fase puede ocasionar anomalías estructurales que se traducen en malformaciones importantes que en muchos casos son incompatibles con el desarrollo fetal dando lugar a abortos o malformaciones fetales incompatibles con la vida una vez producido el nacimiento.

EMBARAZO Y MEDICAMENTOS

* Periodo ulterior a la 10ª semana (**periodo de desarrollo**): Los fármacos consumidos en esta etapa pueden producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto o alteraciones morfológicas que generalmente son de menor gravedad que las ocasionadas en la fase de organogénesis.

Etapas del desarrollo fetal



Clasificación del riesgo fetal de la FDA

Administration (FDA):

CATEGORIA	SEGURIDAD	DESCRIPCION
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse solo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Tabla 2. Fármacos incluidos en categoría X durante el embarazo (orden alfabético)

Acido acetohidroxámico	Etretinato	Nandrolona
Anticonceptivos orales	Finasteride	Norgestrel
Atorvastatina	Fluoximesterona	Oxandrolona
Belladona	Goserelina	Oximetolona
Bosetan	Isotretinoina	Oxitocina
Clomifeno	Leflunomida	Plicamicina
Danazol	Leuprolide	Pravastatina
Desogestrel	Leuprorelina	Quazepam
Dietilestilbestrol	Levonorgestrel	Quinina
Dihidroergotamina	Lovastatina	Ribavirina
Ergotamina	Medroxiprogesterona	Simvastatina
Estanozolol	Megestrol	Talidomida
Estazolam	Menotropina	Testosterona
Estradiol	Mestranol	Urofolitropina
Estrógenos conjugados	Metiltestosterona	Vitamina A
Estrona	Metrotrexate	Warfarina
Etepóxido	Misoprostol	
Etinilestradiol	Nafarelina	

Tabla IV. Recomendaciones generales para el uso de medicamentos durante el embarazo

- Reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo.
- Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco.
- Prescribir únicamente los fármacos absolutamente necesarios.
- Restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación.
- Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menos riesgo potencial.
- Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad.
- Utilizar la menor dosis eficaz y durante la menor duración posible.
- Evitar, siempre que sea posible, la polimedicación.
- Informar sobre los peligros de la automedicación en estas etapas.
- Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se paute un fármaco.

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

• **Náuseas y/o vómitos. Hiperemesis gravídica:**
✓ Tratamiento no farmacológico: ajuste dietético, reposo postprandial.
✓Alternativas farmacológicas: metoclopramida, dimenhidrinato.

• **Hipertensión arterial:**
✓ Fármaco de elección: metildopa
NO!!!
IECAS
ARAII
Diuréticos

Uso de domperidona en embarazo

* Teratogenicity/Effects in Pregnancy
  * Crosses Placenta: Unknown
  * Clinical Management
* a) Currently, there is a lack of data on the use of domperidone in pregnant women. Until more human data becomes available, domperidone should only be used if the benefit outweighs the potential risk to the fetus.
  * Literature Reports
* a) No human studies have been found to date on the use of domperidone in pregnancy. However, animal studies have used doses greater than 100 times that recommended for humans without any teratogenic effects [1].

[1] Magee LA, Mazzotta P, & Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). Am J Obstet Gynecol 2002; 186:S256-261.

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

- **Pirosis y/o dispepsia:**
- Tratamiento inicial: medidas higiénico-dietéticas
  - comidas ligeras y frecuentes
  - no comer en las horas previas al acostarse
  - elevar unos centímetros el cabecero de la cama
  - evitar las comidas grasas
  - evitar las bebidas soda y productos como el café, el té o el alcohol
- Alternativas farmacológicas:
  - Antiácidos: sucralfato, almagato, hidróxidos de magnesio y aluminio (evitar uso prolongado).

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

- **Estreñimiento:**
- Tratamiento inicial: medidas higiénico-dietéticas
  - ingesta abundante de líquidos
  - dieta rica en residuos
  - ejercicio físico regular
- Alternativas farmacológicas:
  - laxantes formadores de bolo (plantago ovata)
- **NO!!!**
  - aceite de ricino, enemas salinos, enemas parafínicos con detergentes, o medicamentos estimulantes de la motilidad intestinal.

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

* **Fiebre y/o dolor**
* Alternativa farmacológica: Paracetamol (revisar dosis y duración del tratamiento).
* **NO!!!**
* AAS y AINEs
* Opiáceos en el tercer trimestre (depresión respiratoia en RN)
* Ergotamínicos
* Triptanes (falta evidencia)

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

* **Patología infecciosa:**
* Tracto respiratorio:
  * si son de origen viral $\Longrightarrow$ tratamiento sintomático para su control
* Tracto urinario:
  * amoxicilina /clavulánico como tratamiento empírico de elección
* **NO!!!**
  * Eritromicina estolato (riesgo de hepatotoxicidad)
  * Aminoglucósidos (riesgo de daño renal y ótico)
  * Tetraciclinas (retraso del crecimiento óseo y alteraciones dentales)
  * Fluorquinolonas (artropatías y malformaciones cartilaginosas)

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

* **Trastornos del estado de ánimo:**
* Evaluar beneficio riesgo.
* **NO!!!**
* Benzodiacepinas: su empleo se asocia con malformaciones cardiovasculares y urogenitales. Ver Diazepam.
* IRSS: se han asociado a un aumento de malformaciones congénitas cardiovasculares (uso durante el primer trimestre) y con la aparición del síndrome de retirada en los recién nacidos (uso en las semanas previas al parto).

EMBARAZO: Problemas de salud más frecuentes

* **Diabetes Mellitus:**
* Medidas no farmacológicas.
* Alternativa farmacológica:
  * Insulina la opción terapéutica de elección
* **NO!!!**
* Sulfunilureas, metformina, glitazonas:
  * la información disponible sobre su uso en el embarazo es limitada y su perfil de seguridad no está claramente establecido

EMBARAZO: Funciones del farmacéutico

* 1. Asesorar sobre los riesgos teratógenos del embarazo, informar a la paciente sobre los medicamentos permitidos y los contraindicados.
* 2. Hacer un seguimiento personalizado en las mujeres embarazadas con patologías preexistentes.
* 3. Asesorar sobre patologías y síntomas típicos del embarazo.
* 4. Informar sobre los cuidados generales que deben realizarse durante el embarazo.

LACTANCIA: Ventajas

* La lactancia materna exclusiva reduce significativamente la incidencia de enfermedades importantes en el RN.
  * incidencia de otitis media
  * síndrome de muerte súbita
  * diarrea vírica
  * enterocolitis necrosante
  * disminucion de la morbilidad en las infecciones producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR)
* También protege al recién nacido del desarrollo de
  * alergias alimentarias
  * enfermedades cardiovasculares
  * y enfermedades inflamatorias (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)

LACTANCIA: paso de fármacos a la leche materna

* Los fármacos se transfieren a la leche principalmente por difusión determinada por fuerzas de equilibrio entre los compartimientos maternos plasmático y lácteo.
* Desde el plasma materno, atraviesan las paredes de los capilares hasta las células alveolares que revisten los lobulillos mamarios.
* Por lo general, los medicamentos tienen que atravesar las **dos membranas lipídicas** de la célula alveolar para penetrar en la leche.

LACTANCIA: paso de fármacos a la leche materna

* Los fármacos que son muy liposolubles pasan a la leche en concentraciones más **altas** casi sin excepción.
* La estructura fisicoquímica del fármaco cambia a consecuencia del pH más bajo de la leche humana.
* Unión a proteínas: El componente libre (no unido) es el que se transfiere a la leche, mientras que la fracción unida permanece en la circulación materna.

LACTANCIA: paso de fármacos a la leche materna

* Una vez que el fármaco ha pasado a la leche de la madre y ha sido ingerido por el lactante, debe atravesar el tubo digestivo de este último antes de su absorción.
* Tener en cuenta que el fármaco también puede ejercer una acción importante en el tubo digestivo, produciendo diarrea, estreñimiento, entre otros.
* La dosis teórica para el lactante se calcula a partir del valor publicado de Cmáx.

Consideraciones sobre el uso de fármacos durante la lactancia materna*

- Evite el uso de medicación siempre que sea posible.
- Cuando sea necesario, evalúe la dosis infantil y realice una valoración individual del riesgo.
- Con muchos fármacos, se considera segura una dosis infantil relativa < 10%.
- Los fármacos preferidos son aquéllos sobre los que se dispone de datos en la lactancia materna.
- Evite la concentración máxima, amamante antes de la toma de la dosis para reducir la exposición del lactante.
- Puede ser necesario interrumpir la lactancia materna durante varias horas/días, especialmente con compuestos radiactivos.
- Elija fármacos con vidas medias cortas, unión proteínas elevada, biodisponibilidad oral baja o peso molecular elevado.
- Tenga más precaución con lactantes pretérmino o con peso bajo al nacimiento.
- Muchos fármacos son seguros en las mujeres lactantes, y los efectos beneficiosos de la lactancia natural a menudo superan a los riesgos para el bienestar del lactante.

* Adaptado de Hale TW, Ilett KF. Drug Therapy and Breastfeeding: From Theory to Clinical Practice, First Edition ed. London: Parthenon Publishing; 2002.

ESTIMATES OF DRUG EXPOSURE

Daily Infant Dosage (mg/day)=

$\sum$(drug concentration in each milk collection × expreesed volume in each milk collection)

OR

C_{milk}[average drug concentration in milk(mg/mL)] × V_{milk}(volume in mL of milk ingested in 24 hours)

Note: V_{milk} is typically estimated to be 150 mL/kg/day

Relative Infant Dose

% Maternal Dose= [Daily Infant Dosage (mg/kg/day) ÷ Maternal Dose (mg/kg/day)] × 100

% Infant or Pediatric Dose= [Daily Infant Dosage (mg/kg/day) ÷ Infant or Pediatric dose(mg/kg/day)] × 100

Dosis relativa para el lactante

$$DRL = \frac{\text{Dosis del lactante (mg/kg/día)}}{\text{Dosis materna (mg/kg/día)}}$$

En general se considera segura una dosis relativa para el lactante < 10%

The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics
Pediatrics 2013;132;e796;
Hari Cheryl Sachs and COMMITTEE ON DRUGS
(American Academy on Pediatrics)

Lactancia: fármacos tóxicos

Maternal drugs with reported toxicity in breast-fed infants

Drug*	Toxicity
Atenolol	Excessive β-blockade
Caffeine	Irritability, poor sleeping
Cocaine	Marked irritability
Ergotamine	Vomiting/diarrhea
Doxepin	Respiratory depression, Poor suck and swallow, hypotonia, vomiting
Fluoxetine	Irritability Poor weight gain
Lithium	Near therapeutic serum levels in the infants Schou [54]
Nicotine	Shock, vomiting
Phenobarbital	Sedation
Salicylate	Metabolic acidosis
Theophylline	Irritability

*Including substance of abuse.

S. Ito, A. Lee. D rug excretion into breast milk—Overview. Advanced Drug Delivery Reviews 55 (2003) 617–627

Fármacos contraindicados durante la lactancia	
Ansiolíticos	Arazolam
Antiacneicos	Isotretinoína
Antiarrítmicos	Amiodarona (libera yodo)
Antieméticos	Ondansetrón, granisetrón
Antihistamínicos H_1	Cetiricina, clemastina (los anticolinérgicos inhiben la producción de leche)
Antimigrañosos	Ergotamina
Antineoplásicos	
Antiparkinsonianos	Bromocriptina, carbegolida
Antipsicóticos	Litio
Antipsoriásicos	Acitretina
Antirreumáticos/artritis reumatoide	Etanercep, leflunomida, metrotexato, penicilamina
Antivirales	Antirretrovirales VIH
Hipolipemiantes	Estatinas (atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, lovastatina, provastatina). Fibratos. Probucol
Hormonas sexuales	Estrógenos (estriol y estrógenos conjugados). Progestágenos
Inmunosupresores	Tacrolimus
Quinolonas	Ofloxacino, moxifloxacino

http://www.aeped.es/comite-lactancia-materna

Lactancia y medicamentos: información en la web

Lactancia materna, medicamentos, plantas, tóxicos y enfermedades

Consultando por LORATADINA (CLARITYNE, CIVERAN, OPTIMIN, VELODAN)

Nivel de Riesgo 0 **Producto actualizado el 04/09/2011**

Producto	**LORATADINA (Clarityne, Civeran, Optimin, Velodan)**
Grupo	Antihistaminico Sistemico
Riesgo Lactancia	0- Seguro, compatible: no riesgo lactancia-lactante
Alternativa	
Comentario	Antihistamínico de 2ª generación con mínimo efecto sedante.

Datos Farmacocinéticos.- Imprimir

Peso Molecular	383	Unión Proteínas	97	Índice Leche/Plasma	1,2
T. Máx (horas)	1,5	T ½ (horas)	28	Biodisponibilidad (%)	100
Dosis Te. (mg/K/d)	0,003	% Dosis Relativa	1,9	% Dosis Terapéutica	

Ver Leyenda Datos Farmacocinéticos **Ver Leyenda Niveles de Riesgo** **Referencias**

Las recomendaciones suministradas en esta página son realizadas por médicos, pediatras en su mayoría. La

http://www.e-lactancia.org/espanol/inicio.asp

Lactancia: Mensajes a la mamá

* Nutrientes adecuados (calidad y cantidad)
* Adaptado a lo que puede digerir, absorber y eliminar
* Menos infecciones: higiénico, propiedades anti-infecciosas, IgA.
* Menos alergias
* Refuerzo afectivo
* Siempre lista, a la temperatura adecuada
* Ahorro económico
* Todas las mujeres pueden amamantar
* El calostro tiene una composición especial
* Postura correcta
* Higiene del pecho
* Métodos de extracción de leche
* Recomendar consumo de líquidos
* A demanda
* Lactancia hasta los 2 años (OMS)

USO DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

MA. PAULINA JARA C.
FARMACÉUTICO CLÍNICO.

CONCEPTOS BÁSICOS.

Antimicrobianos

Sustancia producida por microorganismo o elaborada total o parcial por síntesis química, inhibe desarrollo o provoca muerte de microorganismos.

Incluye antibacterianos, antiparasitarios, antivirales, anti-fúngicos.

Antibiótico

Molécula que existe naturalmente en el ambiente, sintetizada por organismos vivos y que puede inhibir o destruir otro microrganismo.

CLASIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS.

ORIGEN:
- Naturales o biológicos
- Sintéticos
- Semi-sintéticos

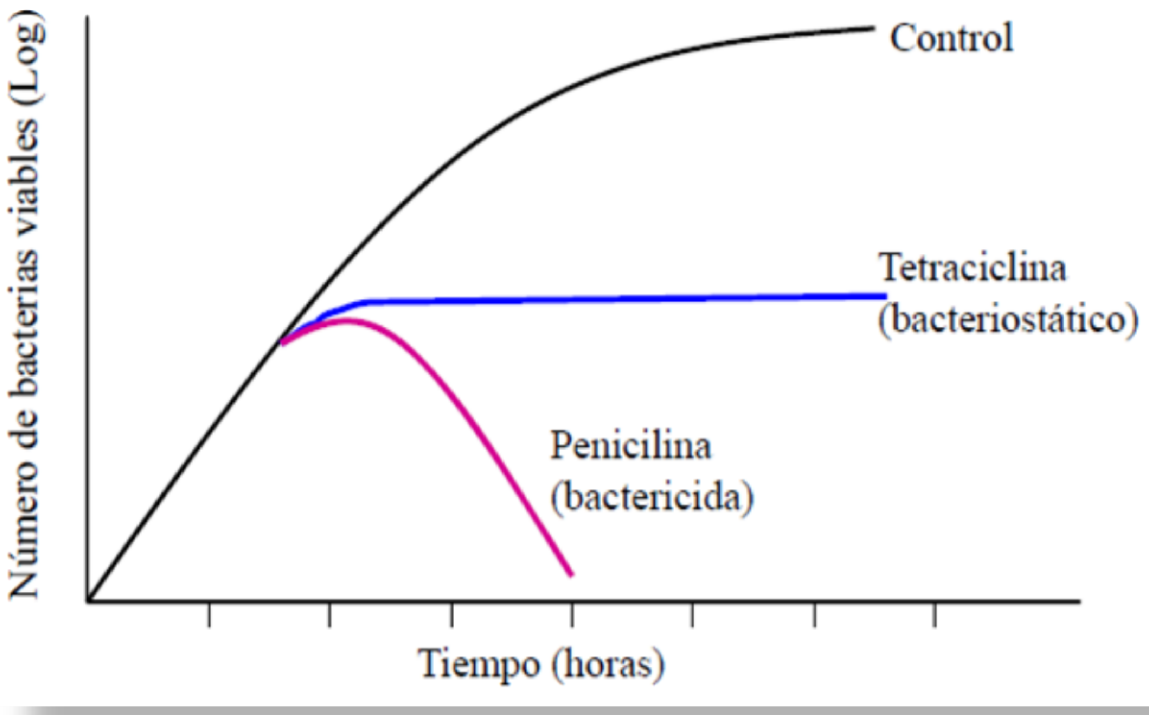
EFECTO:
- Bactericida
- Bacteriostático

ESPECTRO DE ACTIVIDAD:
- Amplio
- Reducido

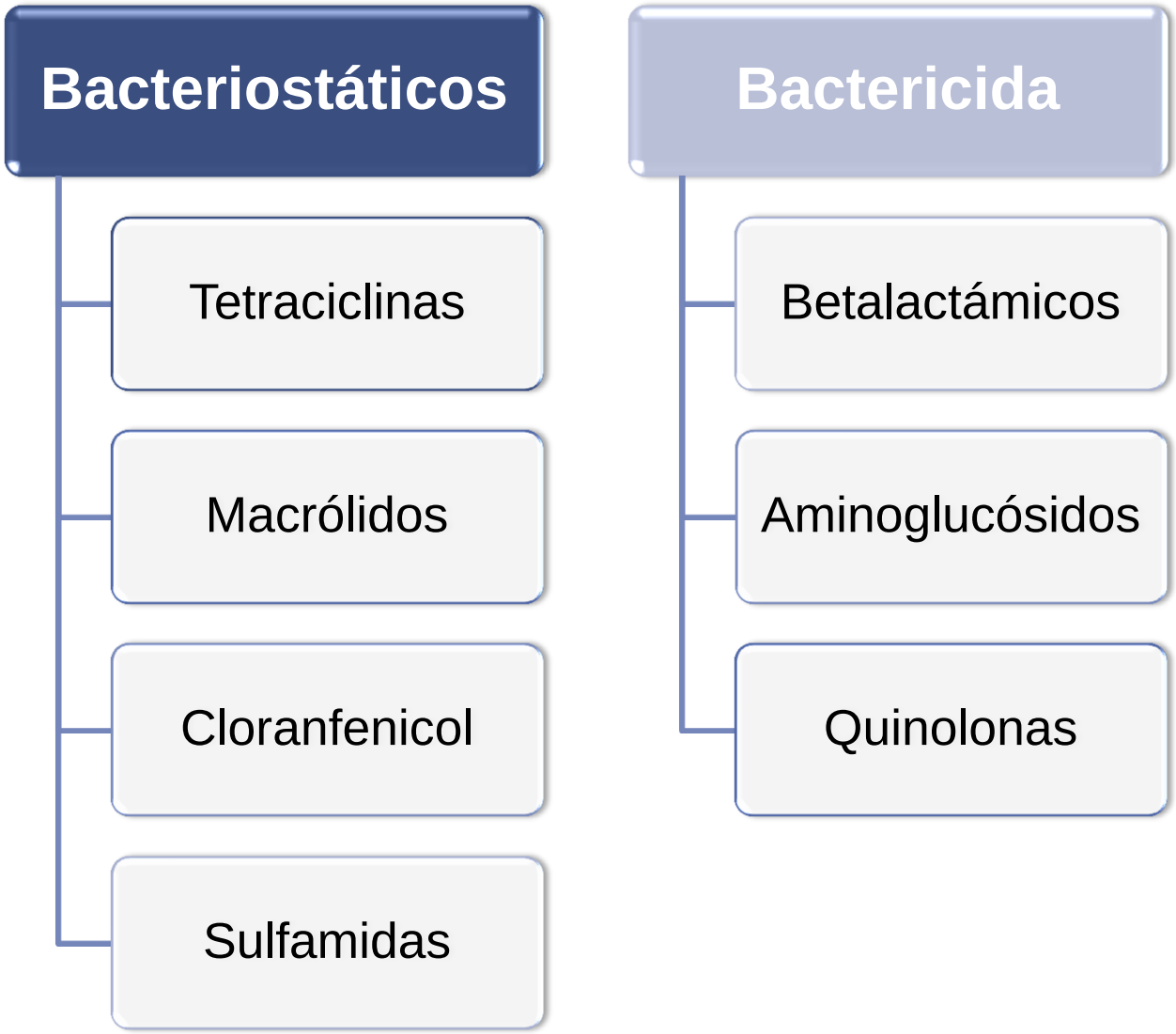
ELECCIÓN DEL ATB ADECUADO:

El fármaco elegido puede ser:

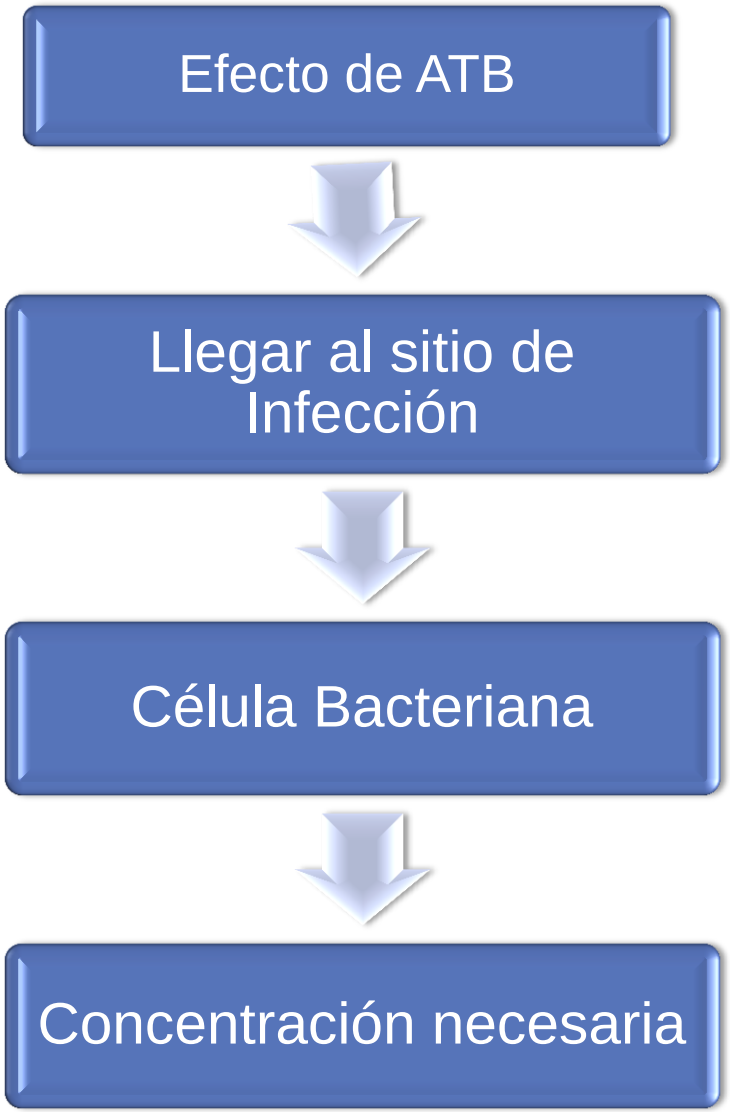
- **Bactericida**
- **Bacteriostático**



BACTERIOSTÁTICO V/S BACTERICIDA.



EFICACIA DEL ANTIBIÓTICO.



- Características farmacodinámicas y farmacocinéticas son determinantes en la eficacia del tratamiento ATB.

¿CÓMO SE SELECCIONA UN ATB?.

- Agente antimicrobiano óptimo
- Espectro Estrecho
- Menos EA
- Menos Toxicidad
- Dosificación
- Niveles adecuados en el sitio de acción
- Concentración ≥ CMI

¿CÓMO SE SELECCIONA UN ATB?.

- **La elección del antibiótico depende entonces:**

Identidad del microorganismo

Sensibilidad del microorganismo

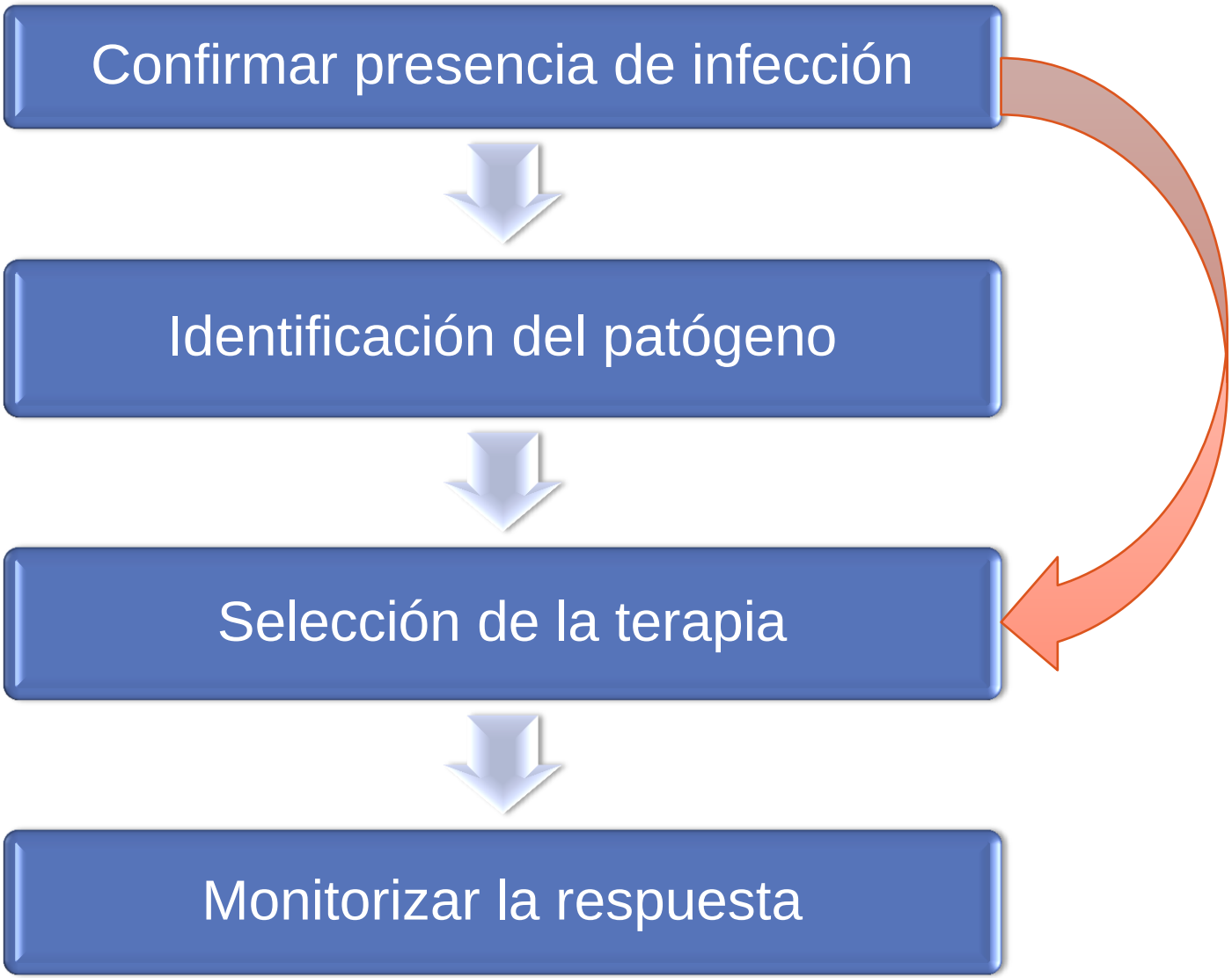
Gravedad de la enfermedad

Toxicidad del ATB

Antecedentes del paciente (alergias y otros)

Costo del tratamiento

SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS.



CONFIRMAR PRESENCIA DE INFECCIÓN.

CONFIRMACIÓN:

Fiebre

Conteo de glóbulos blancos

(Leucocitosis > 10000 cel/mm^3) Neutrófilos, basófilos y eosinófilos, generalmente inmaduros

Hinchazón, eritema y drenaje purulento

Manifestaciones de infecciones profundas

(Renal Pulmonar G.I., etc.)

Presencia de leucocitos en tejidos o fluidos

(LCF, orina, heces, esputo, etc.)

IDENTIFICACIÓN DEL PATÓGENO.

Evaluación microbiológica:

- Extraer muestra antes de iniciar el tratamiento.
- Hemocultivo en pacientes con fiebre.
- Cultivo del fluido infectado.

Precaución en la interpretación de los resultados.

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

Factores que influyen en la selección del ATB:

- Severidad de la enfermedad.
- Factores del huésped.
- Factores del medicamento.

Factores del huésped:

- Alergias
  - No confundir con RAM
  - Alergia cruzada
- Edad
  - Neonatos → función renal y hepática no desarrollada.

  Ej. Cloranfenicol produce shock y colapso CV.
  - Mayores de 65 años → ↓ TFG. Ej. Nefrotoxicidad por aminoglicósidos.

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

Factores del huésped:

- Embarazo
  - Depuración más rápida (penicilinas, cefalosporinas y aminoglicósidos).
  - Teratogenia .
- Anormalidades metabólicas
  - Flujo vascular periférico disminuido.
  - Alteraciones metabólicas predisponen al paciente a RAM. EJ. Deficiencia severa de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

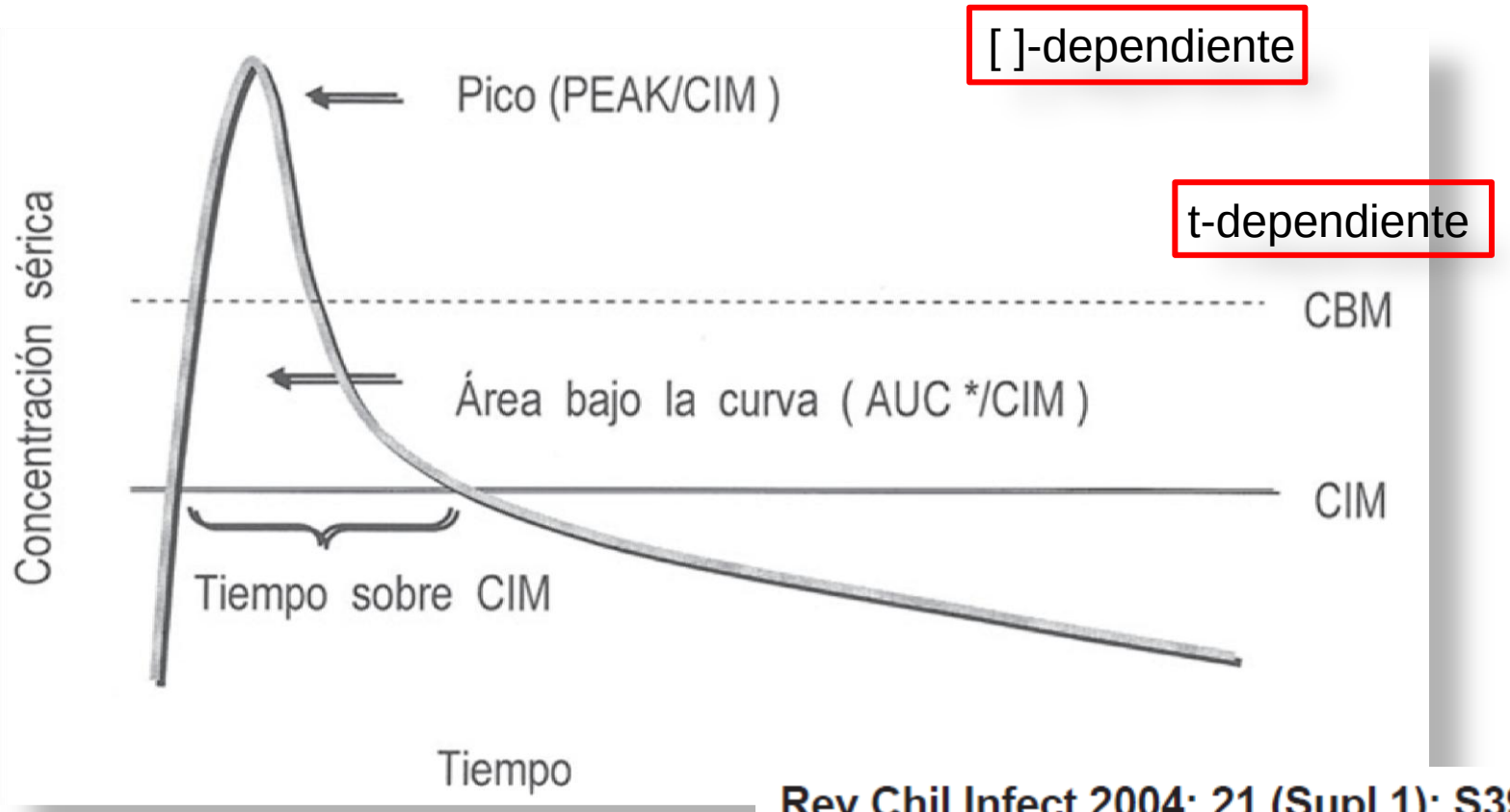
Factores del huésped:

- Disfunción hepática y/o renal.
- Uso concomitante de fármacos.
- Obesidad.
- Comorbilidades:
  - Pacientes diabéticos, inmunodeprimidos.

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

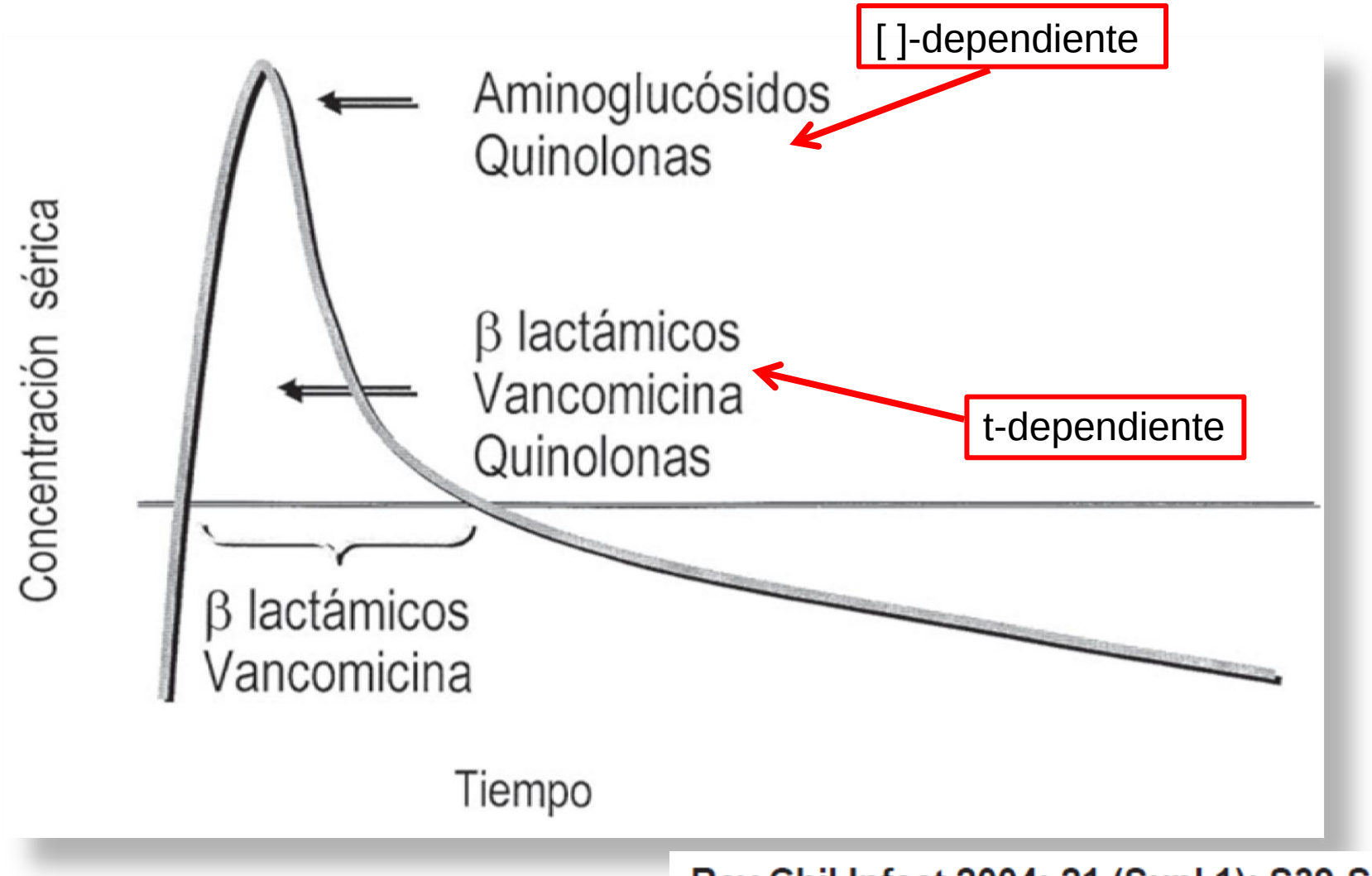
Factores del medicamento

- Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.



Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S39-S44

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.



Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S39-S44

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

Factores del medicamento:

- Penetración a los tejidos
  - Fundamental asegurar óptimas [ ]s del ATB en el fluido que va a favorecer el tejido infectado.
  - Tratamiento parenteral → infecciones de difícil acceso.

- Toxicidad del medicamento
  - SNC → Penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e imipenem.
  - Hematológica → piperacilina, cloranfenicol.
  - Nefrotoxicidad → vancomicina, aminoglicósidos.
  - Colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile.*

SELECCIÓN DE LA TERAPIA.

Usar más de 1 antibiótico

- Infecciones por más de un microorganismo, si éstos no son susceptibles al mismo fármaco.
- Infecciones que ponen en peligro la vida cuando se desconoce el agente causal.
- Organismos difíciles (sinergismo demostrado).
- Prevención de resistencia a antimicrobianos.

MONITORIZAR LA RESPUESTA.

Parámetros usados:	Cultivo del fluido
	Cuantificación de GB
	T° corporal
	Sintomatología (Respuesta Clínica)
	Imágenes radiológicas
	Concentraciones plasmáticas
	PCR
	PCT

MONITORIZAR LA RESPUESTA.

Cambios en VD

Mejoría clínica

Cambio a terapia oral:

Sin fiebre las últimas 24 horas

↓ de GB

Funcionalidad de tracto GI

MONITORIZAR LA RESPUESTA.

Fracaso terapéutico Causado por el medicamento:	Selección inapropiada
	Dosis o vía de administración
	↓ absorción del fármaco
	Interacción medicamentosa o con alimentos
	Cl renal muy acelerado o gran VD
	Baja penetración a los sitios de infección
	Alta unión a proteínas

MONITORIZAR LA RESPUESTA.

Fracaso terapéutico

Causado por el huésped:

- Pacientes inmunodeprimidos.
- Incumplimiento terapéutico.

Causado por el microrganismo:

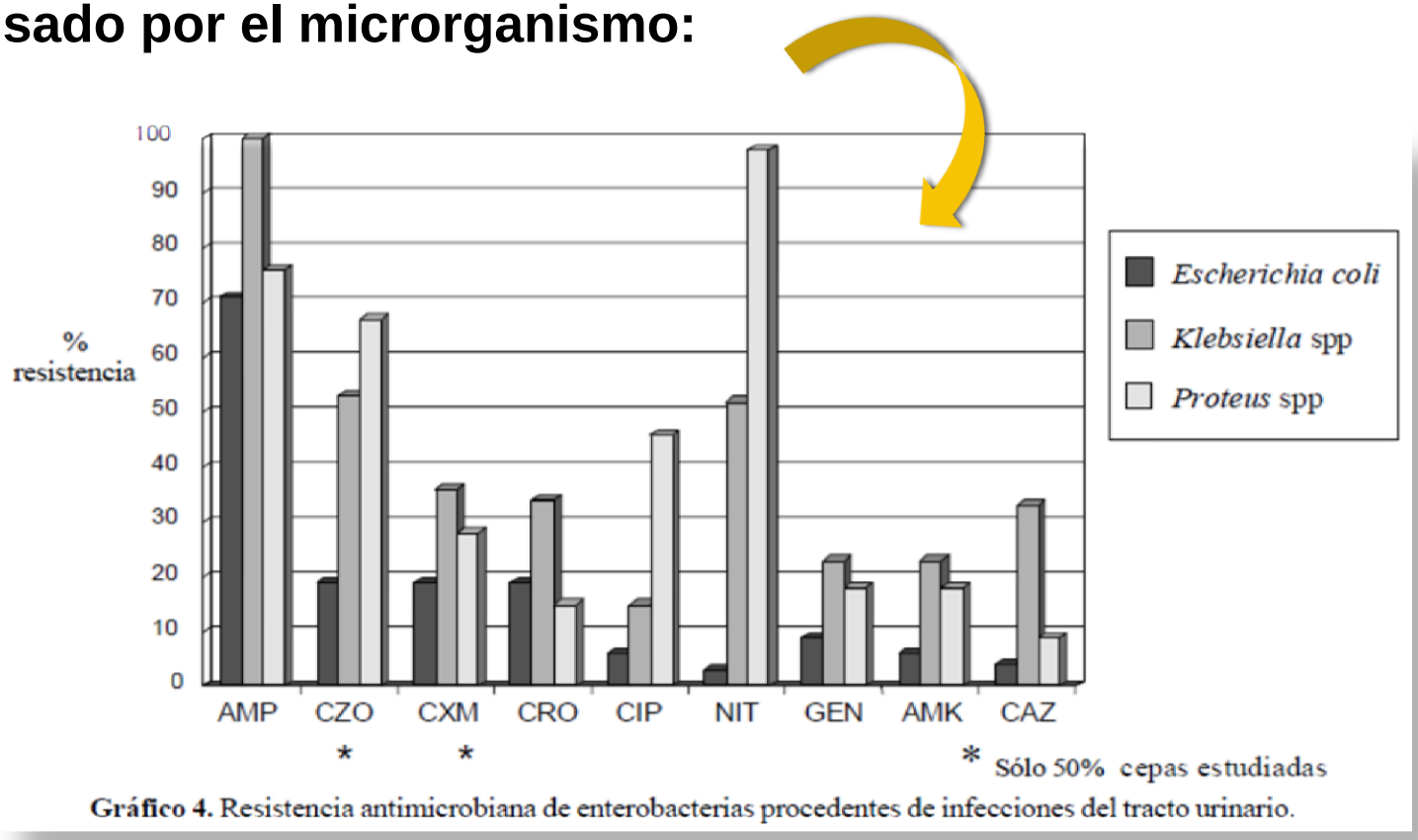


Gráfico 4. Resistencia antimicrobiana de enterobacterias procedentes de infecciones del tracto urinario.

FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS.

β-lactámicos
(Pen, Cefalosporinas, Carbapenémicos,
(-) de β-lactamasas)

Glicopéptidos

Aminoglucósidos

Quinolonas

Sulfamidas/trimetroprim

Tetraciclinas, incluyendo glicilciclinas

Macrólidos, azólidos y lincosamidas

Anfenicoles

Nitroimidazoles (metronidazol)

Nitrofurantoína

Polimixinas

Oxazodilininonas

Rifampicina y otros anti TBC

CONCEPTOS MICROBIOLÓGICOS.

CIM

•Aquella [ ] más baja de un antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano.

CBM

•Aquella [ ] que es capaz de eliminar una población bacteriana.

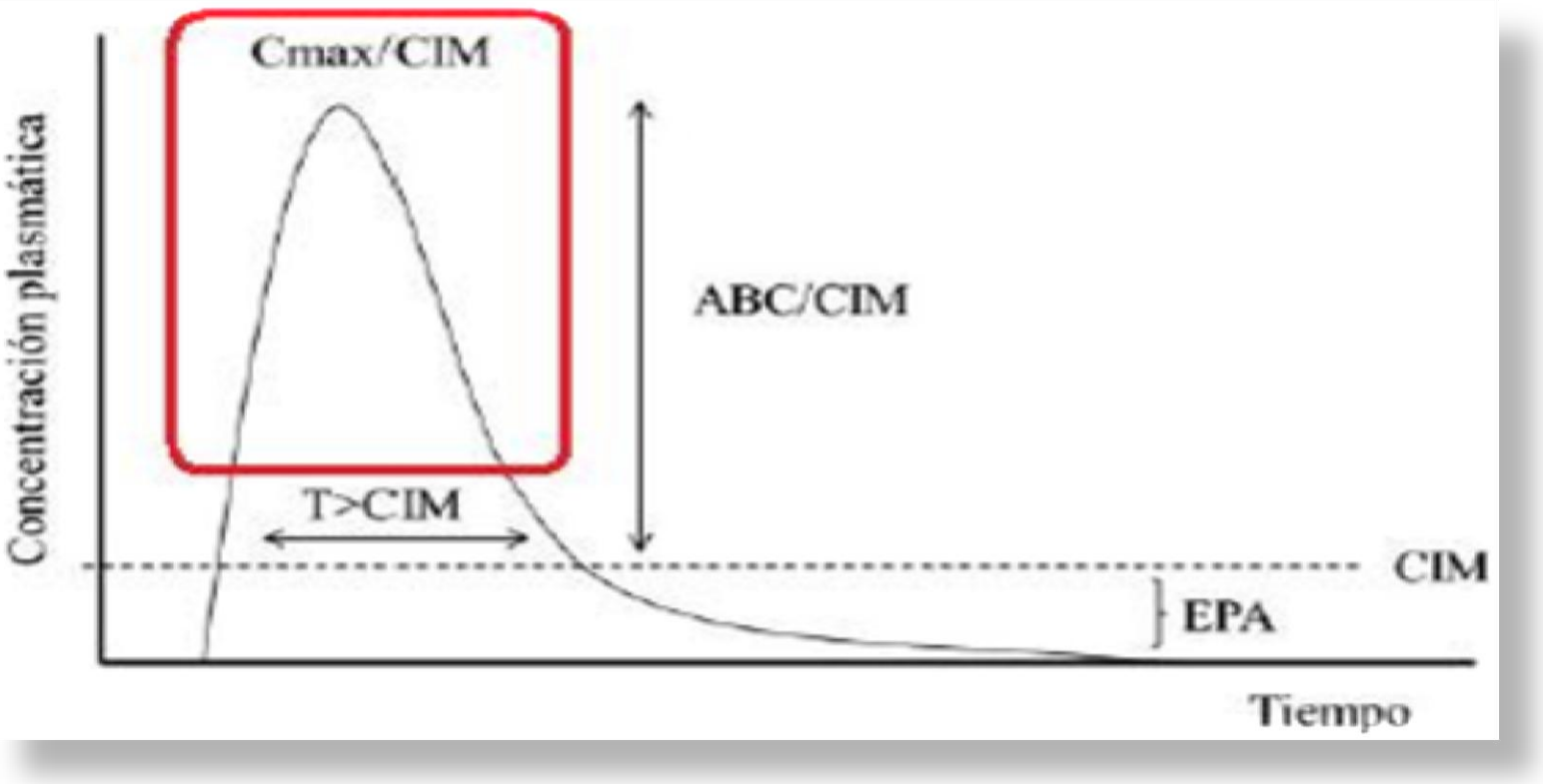
Bactericida

•Antimicrobiano capaz de “matar” bacterias (CBM cercana a CIM).

Bacteriostático

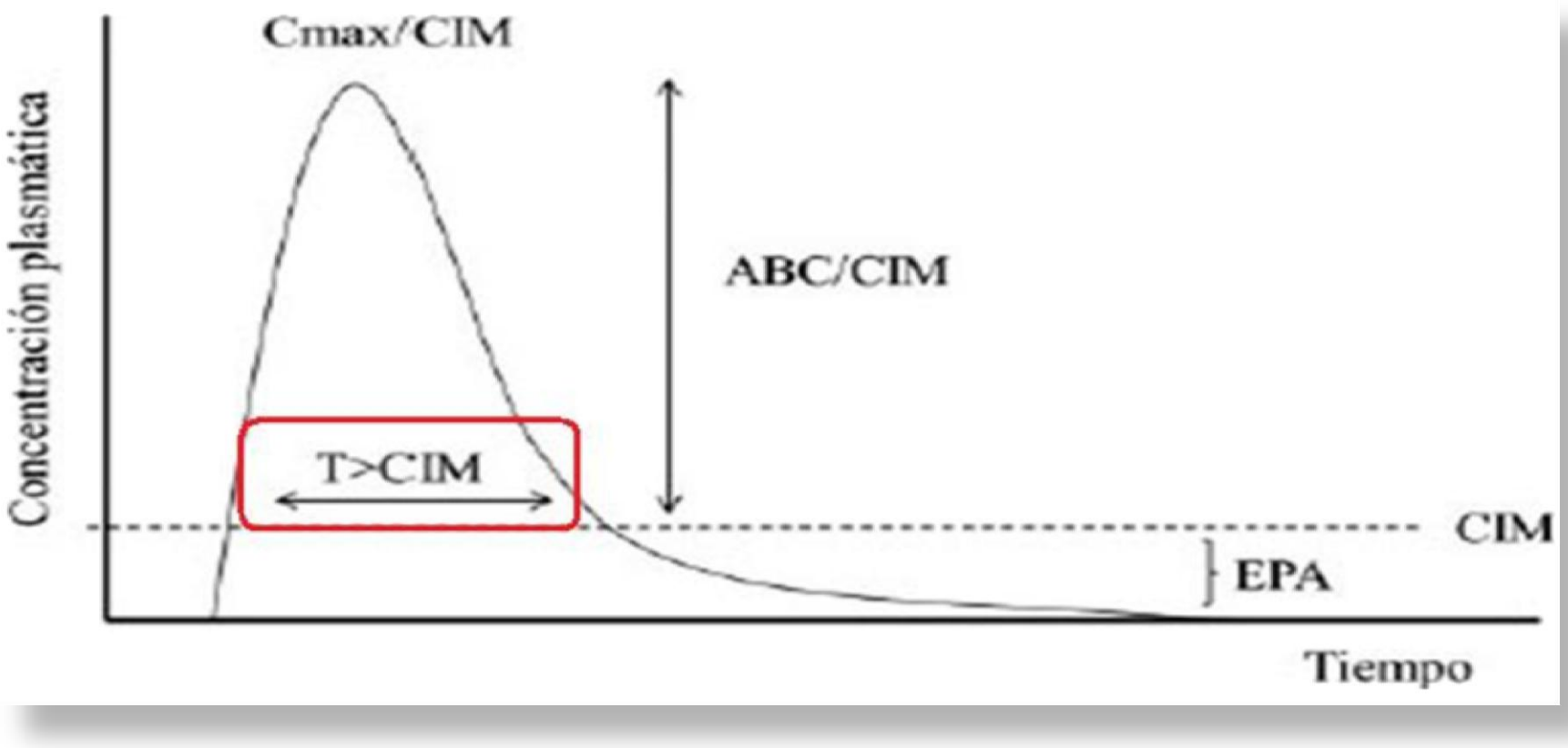
•Antimicrobiano capaz de inhibir la multiplicación bacteriana.

MODELOS PK/PD : "CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE".



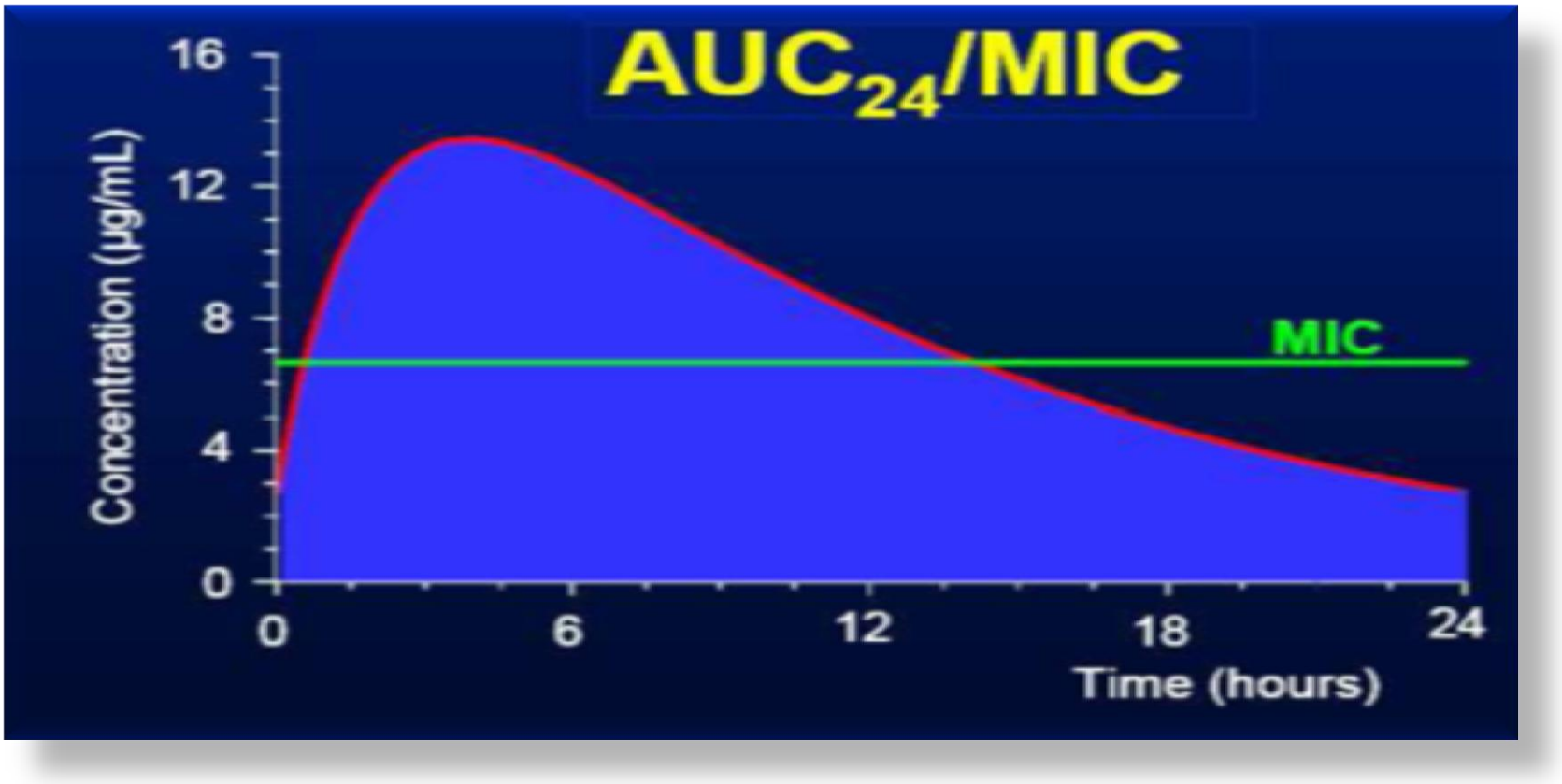
Aminoglucósidos, Fluoroquinolonas.

MODELOS PK/PD : "TIEMPO DEPENDIENTE".



Carbapenémicos, β-lactámicos, Cefalosporinas.

MODELOS PK/PD :
“ABC DEPENDIENTES O ABC/CIM”.



Vancomicina, Linezolid.

MODELOS PK/PD.

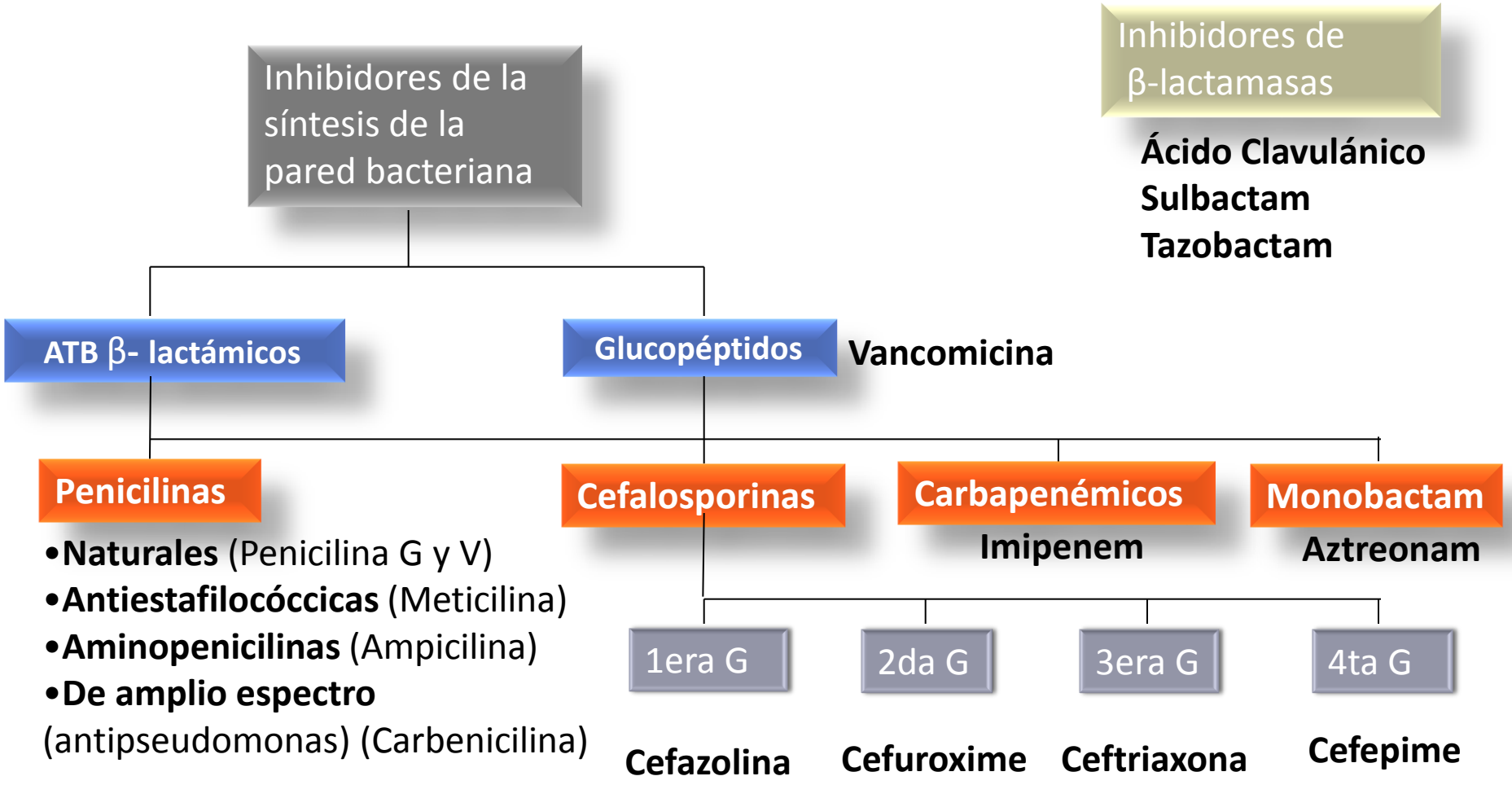
Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	T > MIC	C_{max}:MIC	AUC_{0-24}:MIC

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max}, maximum concentration.

Crit Care Med 2009; 37(3):840-851

¿LOS MÁS USADOS?.



B-LACTÁMICOS.

Penicilinas

Cefalosporinas

Inhibidores de B-lactamasas

Monobactámicos

Carbapenémicos

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

• CID 2013:56 (15 January) • Dulhunty et al

Joel M. Dulhunty,[1] Jason A. Roberts,[1] Joshua S. Davis,[2] Steven A. R. Webb,[3] Rinaldo Bellomo,[4] Charles Gomersall,[5] Charudatt Shirwadkar,[6] Glenn M. Eastwood,[4] John Myburgh,[7] David L. Paterson,[8] and Jeffrey Lipman[1]

- Prospectivo, doble ciego aleatorizado y controlado.
- [ ]pl ATB superan CIM en el 82% de los pacientes IC v/s 29% bolo intermitente.
- **Respuesta clínica fue > en IC** (70% v/s 43%) , pero **días en UCI no fueron significativamente diferentes entre grupos**.

IC de ATB β-lactámicos lograr mayores [ ]pl que la administración intermitente con mejoría en la respuesta clínica .

PENICILINAS.

- Efecto bactericida: Inhibe formación de pared bacteriana, produce la lisis de la bacteria.
- Mayor actividad clínica en procesos infecciosos agudos.
- Sensibilidad: Mayor frente a **G(+).**
- Atóxicas, generalmente bien toleradas y seguras para el huésped.

PENICILINAS.

Penicilinas naturales

- PNC G y PNC V

PNC R a penicilinasa

- oxacilina, cloxacilina

Aminopenicilinas

- ampicilina y amoxicilina

Carboxipenicilinas

- ticarcilina, carbenicilina

Ureidopenicilinas

- piperacilina, mezlocilina

PENICILINAS USOS CLÍNICOS.

Penicilinas naturales: infecciones por **cocos G(+) y anaerobios y para G(-) seleccionados**

Ejs.: Faringo-amigdalitis por *S. pyogenes*, meningitis por

N. meningitidis; Sífilis, Leptospirosis (PNC sódica, PNC benzatina).

PNCs R a penicilinasa: Tto. infecciones estafilocócicas; activos tb. para otros G(+).

Ej.: celulitis, erisipela, endocarditis, (cloxacilina).

PENICILINAS USOS CLÍNICOS.

Aminopenicilinas: espectro parecido al de PNCs naturales, amplía cobertura a G(-), incluyendo enterobacterias.

Ej.: Profilaxis y tratamiento de endocarditis, meningitis por Listeria, NAC, sinusitis (Ampicilina, amoxicilina).

Pueden asociarse a (-) β-lactamasas ampliando espectro anti G(+), G(-) y anaerobios productores de β-lactamasas.

PENICILINAS USOS CLÍNICOS.

Carboxi y ureido PNCs, cubren bacilos G(-) resistentes a aminopenicilinas, especialmente *P aeruginosa* (Piperacilina)

Estos ABs también pueden asociarse a (-) de B-lactamasas para ↑ actividad frente a microrganismos productores de estas enzimas y evitar Resistencia

Sulbactam

Tazobactam

Ac. Clavulánico

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO.

Espectro de acción:

Enterobacterias

E coli, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, H influenzae.

* **No activas para *Estafilococo dorado***

PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS.

- Chile: cloxacilina y flucloxacilina.

- VO.

- **USOS TERAPÉUTICOS:**
  Tratamiento de infecciones bacterianas aeróbicas y anaeróbicas, tanto G(+), como G(-).
  Específicamente:
  * Infecciones de la piel (piodérmicas) y de tejidos blandos
    Abscesos, impétigo, furúnculos.

PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS.

- **Ticarcilina + Ac. clavulánico**
  - ***** Administración i.v.
  - c/4 a 6 hrs.

- **Piperacilina + Tazobactam**
  - ***** Administración i.v.
  - * c/8 hrs.

Espectro de Acción

Cocos aeróbios G(+) y G(-).

Pseudomonas, Enterobacterias, Klebsiella y Serratia.

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,[1,2] Ben Lomaestro,[3] and George L. Drusano[2]

- Tto PAE en UCI con IC de piperacilina–tazobactam.
- 194 pacientes: 102 IC y 92 infusiones intermitentes de piperazilina–tazobactam.
- Mortalidad a los 14días fue menor en IC, duración de hospitalización fue menor en IC (21d frente a 38d).

- **IC piperacilina-tazobactam es más adecuada y mejores resultados en UCI con infección con PAE.**

FARMACOCINÉTICA DE PENICILINAS.

Absorción

- Pen G es sensible al ácido (no vo).
- Excepto amoxicilina todas las Pen orales ven modificada su absorción en presencia de alimentos.
- PGB y PG/procaína son sales poco hidrosolubles de depósito uso IM.

Distribución

- Buenas [ ]tisu.
- Buenas [ ]pl.
- Atraviesan la BHE en presencia de infección.

RAMS MÁS FRECUENTES DE PEN.

Rxs de Hipersensibilidad:

Anafilaxia, Urticaria precoz (Penicilina).

Dermatitis de contacto (Ampicilina).

Ototoxicidad y nefrotoxicidad.

GI (2-5 %)

Diarrea (2-5%), Colitis (< 1%): (Ampicilina).

Hematológicas:

Neutropenia reversible (1-4%) Anemia hemolítica (poco frecuente) (Pen)

Disfunción plaquetaria (3%) (Ticarcilina).

(-) DE B-LACTAMASAS.

Actividad antibacteriana débil (no deben usarse solos).

Restauran la actividad antibacteriana de ATBs como amoxicilina, ampicilina, cefoperazona, piperacilina.

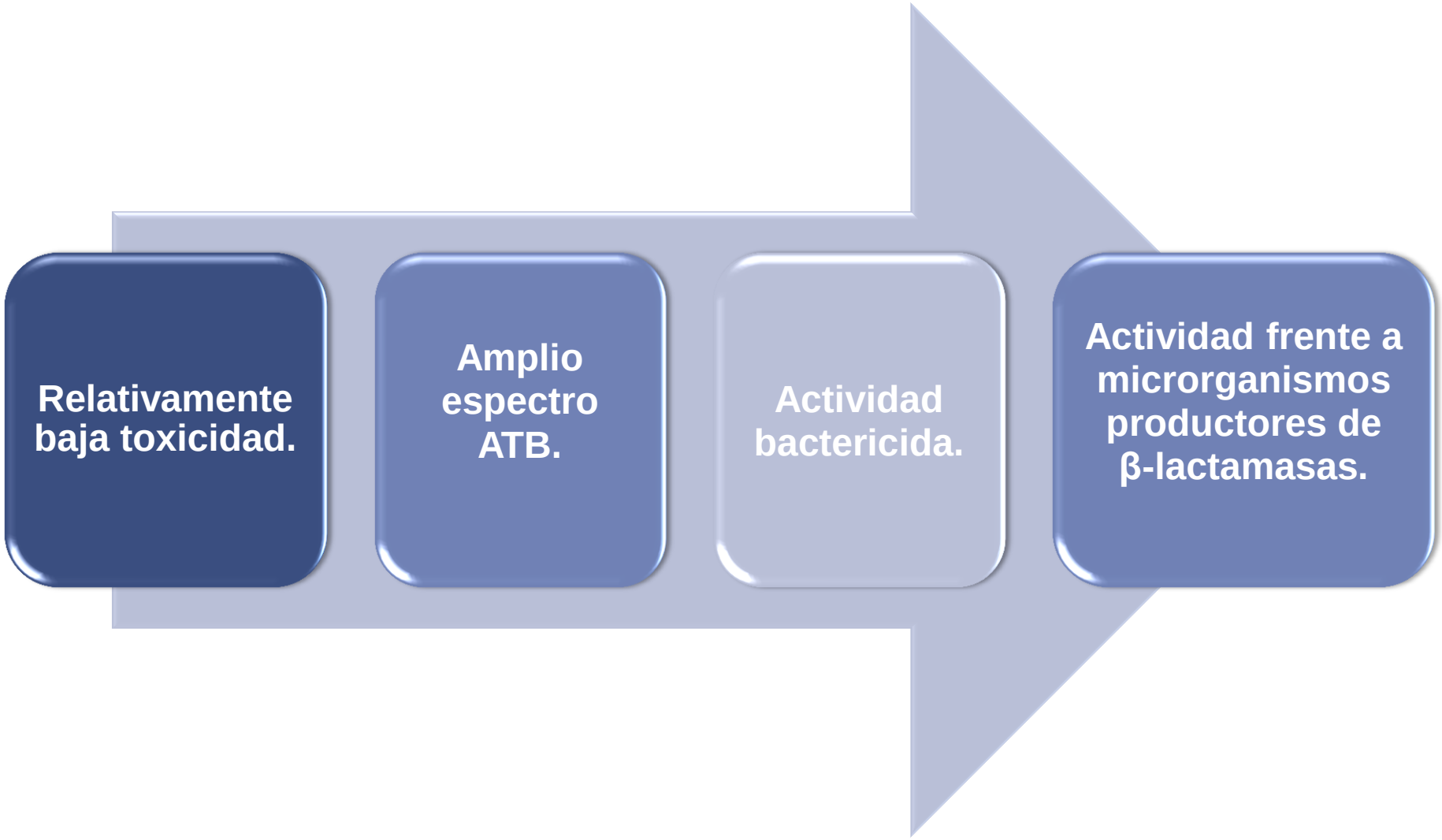
Efectivos contra β-lactamasas producidas por *S. aureus, H. influenza, M. catarrhalis,* bacteroides, algunas enterobacterias.

β-lactamasas cromosomales (inducibles y algunas constitutivas) de *Serratia, Pseudomonas, Enterobacter* y algunas enterobacterias NO son inhibidas.

(-) DE B-LACTAMASAS.

Usos Clínicos:	
	Sinusitis
	NAC, neumonía aspirativa.
	Infecciones de piel y partes blandas
	Infecciones intra-abdominales
	ITU
	Meningitis
	Infecciones asociadas a mordeduras
	Infecciones en pie diabético

CEFALOSPORINAS.



ESPESTRO ACCIÓN CEFALOSPORINAS.

Pobre Anti- PAE

1ra		2da		3ra		4ta		5ta	
VO	PE	VO	PE	VO	PE	VO	PE	VO	PE
Cefadroxilo	Cefazolina	Cefuroxima	Cefuroxima	Cefixima	Cefotaxima		Cefepime		Ceftobiprol
Cefradina	Cefradina	Cefaclor	Cefotetam		Ceftriaxona				Ceftarolina
	Cefalotina				Ceftazidima				
					Cefoperazona				

Anti- H. influenza

Bien Anti- PAE

Gram (+)

Pseudomona aeruginosa

Gram (-)

Gram (+)

NO cubren atípicos

FARMACOCINÉTICA CEFALOSPORINAS.

- [ ]pl y pulmonar adecuada.
- [ ] en parénquima renal disminuye en presencia de infección.
- Excreción renal excepto cefoperazona (3era G).

CEFALOSPORINAS DE 1ª GENERACIÓN.

Usos Clínicos

Infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus* sensible y faringitis Streptococica cuando se desea evitar el uso de PNCs

Profilaxis quirúrgica (cefazolina)

ITU de la comunidad

NO indicados para otitis media, sinusitis y neumonías

CEFALOSPORINAS DE 2ª GENERACIÓN.

Indicación en sinusitis complicada, infección de tejidos blandos, ITU no complicada.

Cefuroxima infecciones de la comunidad producidas por *Neumococo, Haemophilus y Moraxella* (incluidas las productoras de β-lactamasas) que necesiten o no hospitalización (neumonía)

Usos Clínicos

CEFALOSPORINAS DE 3ª GENERACIÓN.

Usos Clínicos:	contra bacilos G(-) facultativos.
	Poseen potente actividad anti neumococo (incluyendo a aquellos con resistencia intermedia a PNC) y otros *streptococcos.*
	menos activos contra G(+), pero a excepción de ceftazidima poseen actividad anti *SAMS.*
	Indicación en neumonías graves o ITUs complicadas y no complicadas de la comunidad (PNA).
	Han probado utilidad en varios tipos de infecciones nosocomiales (neumonía, infección de herida operatoria).

Idealmente no deben ser usadas para infecciones de la comunidad leves a moderadas o que no requieran hospitalización.

RAMS CEFALOSPORINAS.

Hipersensibilidad:

5-10% reacción cruzada con alergia a Penicilinas.

Reacciones digestivas.

Otros:

Nefrotoxicidad en altas dosis.

Grupo químico metiltetrazol produce:

* Trastornos de la coagulación (hipoprotrombinemia).
* Reacciones tipo disulfiram.

CARBAPENÉMICOS.

BLEE

Tabla 1. Clasificación de los carbapenémicos (2).

Grupo	Características	Ejemplos
Grupo 1	Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios Actividad limitada frente a bacilos gramnegativos no fermentadores Adecuado para infecciones extrahospitalarias	Ertapenem
Grupo 2	Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios Actividad excelente frente a bacilos gramnegativos no fermentadores Adecuados para infecciones intrahospitalarias y adquiridas en las UCI	Imipenem y productos relacionados: pamipenem* Meropenem y productos relacionados: doripenem**, lenapenem*, sanfetrimen* biapenem* y faropenem*
Grupo 3	Actividad frente a SARM	Productos en desarrollo (CS-203 y otros)

CARBAPENÉMICOS.

- Amplio espectro de actividad G(+) y G(-) aerobias como anaerobias.
- Rápida penetración a través de membrana externa de G(-).
- Gran estabilidad a la hidrólisis por β-lactamasas.
- Rápida acción bactericida frente a G(-) y G(+), con una CMB en torno a 2 veces la CMI.

Efecto post ATB de hasta 2 hrs. frente a G(-) y mayor G(+).

CARBAPENÉMICOS.

- De uso exclusivamente intra-hospitalario.
- infecciones causadas por enterobacterias MR y como terapia empírica de infecciones graves en pacientes con tratamientos ATB previos.
- Meropenem posee discreta mayor actividad anti G(+).
- No activos frente a *S. maltophilia, B. cepacia* (ausencia de una porina), *S. aureus MR, E. faecium.*
- **Ertapenem uso IM, rol fuera del hospital.**

CARBAPENÉMICOS.

Uso Clínico:

Espectro antimicrobiano

Cocos G(+):

Estreptococos incluyendo Neumococo (cepas R a Pen).

S aureus (algunas cepas MR).

Bacilos G(–):

Enterobacterias incluyendo cepas productoras de β-lactamasas.

PAE (enfermedades nosocomiales).

Anaerobios:

Bacteroides fragilis (Infecciones intra-abdominales, peritonitis, abscesos intra-abdominales, abscesos hepáticos).

CARBAPENÉMICOS.

Farmacocinética:	No se absorben por vo: adm IV.
	Excreción renal, requieren ajuste de dosis en IR .

Imipenem Hidrolizado por una dipeptidasa del túbulo renal, por lo que se administra con cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa.

RAMS CARBAPENÉMICOS.

- Digestivas (náuseas y vómitos): 1-20%.
- Convulsiones (1,5% imipenem, 0,5% meropenem).
- Puede existir hipersensiblidad cruzada con otros β-lactámicos.
- Cuidado en pacientes con IR.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
ELSEVIER
DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 68 (2010) 251–258

Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation ☆

Lois S. Lee[a], Martina Kinzig-Schippers[b], Anne N. Nafziger[c], Lei Ma[d], Fritz Sörgel[b,e], Ronald N. Jones[f], George L. Drusano[d], Joseph S. Bertino Jr. [c,*]

- Imipenem/cilastatina y Meropenem son ATBs que infunden IV 30 a 45 min.
- Estudio aleatorio de18 adultos, recibieron 1g de Imipenem/cilastatina o Meropenem como un IV de dosis en 30 min o 3 h.

Infusión de 3 hrs. mejoraron la [ ]pl en comparación con infusiones de 30 min.
Infusiones prolongadas tienen el potencial para optimizar la eficacia

GLICOPÉPTIDOS.

Vancomicina y Teicoplanina.

Inhiben la síntesis de la pared celular.

Vancomicina: ATB bactericida de espectro limitado.

Su importancia radica en que ha sido el principal tto contra infecciones por SAMR (uso intrahospitalario).

Nuevos Glicopéptidos: Oritavancina y Dalvavancina.

VANCOMICINA.

- **Mecanismo de acción**

Interfiere con la síntesis del mucopéptido de la pared celular de la bacteria. No presentan resistencia cruzada con ningún ATB.

- **RAM:** Posible daño renal y ótico, flebitis, escalofríos con fiebre, hipotensión, síndrome del cuello rojo y del hombre rojo.

Máximo 2 g por día

GLICOPÉPTIDOS.

ERV

Usos clínicos:

La > de los *S. aureus*, S. epidermidis, streptococco y enterococco son susceptibles a **vancomicina.**

Útil infecciones por SAMR y tratar infecciones por G(+) en pctes. alérgicos a la PNC.

Sinergia con aminoglicósidos para tratar infecciones por enterococo y *SAMR*.

Meningitis por neumococo con R de alto nivel a la PNC.

Infecciones por Enterococo resistente a ampicilina.

Infecciones por *CD* (colitis pseudomembranosa) (VO) (125mg/6hrs).

QUINOLONAS.

- **bactericida**
- **VO o EV**

- Compuestos de espectro progresivo a medida que ↑ de generación.

- Destinadas como quimioterapéutico urinario, las generaciones recientes han mejorado su espectro antibacteriano y aspectos farmacocinéticos, especialmente gracias a la fluorización de la molécula (fluoroquinolonas).

GENERACIONES DE QUINOLONAS.

A medida que ↑ la generación

- Se amplía el espectro.
- Mejoran sus características farmacocinéticas.
- Se reduce la probabilidad de resistencia.
- En algunos casos se reduce el potencial de interacciones.
- y las reacciones adversas (RAMs) a nivel del SNC.

GENERACIONES DE QUINOLONAS.

• QT

Generación	Compuesto	Espectro
Primera	Acido nalidíxico	BGN
Segunda	Ciprofloxacino	BGN + Actividad sobre micobacterias
	Norfloxacino	BGN
	Fleroxacino	BGN
Tercera	Levofloxacino	BGN + CGP* + agentes atípicos neumonía
	Gatifloxacino	BGN + CGP + agentes atípicos neumonía + anaerobios
	Trovafloxacino	BGN + CGP + agentes atípicos neumonía + anaerobios

Infecciones urinarias

Infecciones urinarias y sistémicas

Quinolonas de 3ª y 4ta generación cubre G(+) (Neumococo, estafilococos, enterococos), eso expande su uso a infecciones respiratorias altas y bajas.

QUINOLONAS.

Indicaciones:	Infecciones respiratorias
	Infecciones de piel y partes blandas
	ETS
	ITU
	Neumonía comunitaria
	Infecciones por bacterias atípicas
	Infecciones intra abdominales
	Enfermedad por arañazo de gato (Bartonella)
	Otitis externa maligna (*PAE*)

FARMACOCINÉTICA QUINOLONAS.

- Buena VO.
- Biodisponibilidad 70-99%.
- T máx 1-2 hrs. (V.O.).
- [ ]pl alcanzadas por V.O. son similares que por vía IV.
- El acceso al SNC es inferior para las nuevas FQ en relación a ciprofloxacino.
- Moxifloxacino muestra mayor penetración a macrófagos alveolares y epitelio bronquial.

QUINOLONAS.

RAMs:	Problemas del SNC: Nausea, vómito, dolor de cabeza, mareo.
	Nefrotoxicidad: cristaluria.
	Fototoxicidad.

Interacciones con medicamentos: Teofilina, Warfarina, cafeína, cliclosporina.

SULFAS → COTRIMOXAZOL (TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL).

Uso Clínico:	Neumonía por *Pn. Jiroveci.*
	Infecciones por Nocardia.
	ITU por agentes sensibles o como profilaxis.
	Infecciones por *SAMR.*
	Infecciones por *Stenotrophomona maltophillia.*

ESPECTRO DE ACCIÓN SULFAS.

Prevención de colonización de quemaduras y heridas:

- *Clamidia trachoma*: tracoma.
- *Nocardia asteroides* (actinomicete): Nocardiosis.
- Enterobacterias (*E. coli, P. mirabilis*): Infec. tracto urinario (cistitis).

Infecciones respiratorias, gastrointestinales, próstata, tracto genitourinario.

FARMACOCINÉTICA SULFAS.

- **Administración:** Oral, rectal, I.V.
- **Distribución:** unen a albúmina (60-90%). Pasan a LCR, sinovial, pleural, peritoneal, atraviesan barrera placentaria.
- **Metabolismo:** Acetilación en Hígado.
- **Excreción:** Eliminación renal.
- Formación de cristales en pH ácido o neutro (formación de cálculos renales).

SULFAS.

Nefrotoxicidad por cristaluria (ingesta de agua).

Desordenes hematopoyéticos, hepáticos.

Hipersensibilidad: urticaria, angioedema.

Potenciación de otras drogas: hipoglicemiantes (tolbutamida), anticoagulantes (warfarina).

RAMs

METRONIDAZOL.

Fundamentalmente se usa para infecciones por anaerobios.

Infecciones intra-abdominales (asociado).

Infección por *Clostridium difficile.*

Infecciones parasitarias (Entamoeba, Giardia, etc.).

MACRÓLIDOS.

Eritromicina
Claritromicina
Azitromicina

- Infecciones en alérgicos a β-lactámicos.
- Infecciones respiratorias por bacterias atípicas.
- *Mycobacterium avium* en VIH.
- Coqueluche.
- Cólera.

MACRÓLIDOS

ESPECTRO ACCIÓN:	*C. trachomatis, Ureaplasma* → *urealyticum* ITU.
	M. pneumoniae.
	Treponema pallidum→ sífilis.
	Legionella pneumophila→ legionelosis.
	Corinebacterium difteriae → difteria.
	Bordetella pertussis →*t*osferina.

FARMACOCINÉTICA MACRÓLIDOS.

Administración: Oral, Eritromicina (Cubierta entérica), Claritromicina y azitromicina estables (más resistentes al medio ácido).

Distribución: **No** en LCR, **Si** fluido prostático, leche materna.

Metabolismo: Hígado, interacción Cyt P-450.

Excreción: Eritromicina y azitromicina por bilis (heces) Claritromicina por riñón y bilis.

T1/2PL MACRÓLIDOS.

Fármaco	Horas
Eritromicina	1,5
Claritromicina	8,5
Azitromicina	> 40

MACRÓLIDOS.

RAMs:	Dolor Epigástrico: Frecuente
	Ictericia
	Ototoxicidad

- **Interacciones:** Warfarina, Carbamazepina, Ciclosporina, Teofilina.
- **Contraindicaciones:** Disfunción hepática.

LINCOSAMIDAS.

- Lincomicina, **Clindamicina** (VO o EV).
- Inhiben síntesis Sub unidad 50 S del ribosoma.
- Actividad frente a cocos G(+)s y anaerobios.
- Focos respiratorios o abdominales con infecciones poli-microbianas.
- Infecciones de piel y partes blandas.

CLINDAMICINA.

- **Usos clínicos:**

  Infecciones respiratorias, piel y tej. óseo.

  Útiles en infecciones por bacterias G(+), resistentes a β-Lactámicos.

- **Farmacocinética:**

  Absorción oral : Buena.

  Distribución : Amplia incluso en tejido óseo.

  No atraviesa la BHE.

- **RAM** : Trastornos GI, colitis pseudomembranosa por ↑ de la población de *C. difficile*.

TETRACICLINAS (TETRACICLINA Y DOXICICLINA).

ATB de amplio espectro.

Tetraciclina

Brucelosis, infecciones por SAMR, alternativa a la PNC en sífilis, bacterias atípicas.

- Otros derivados semisintéticos son: doxiciclina y minociclina.

ESPECTRO DE ACCIÓN TETRACICLINAS.

•Amplio espectro: G(+) y G(-) aerobios y anaerobios.

•Especies de Clamidias: Linfogranuloma venéreo.

• *Mycoplasma pneumoniae:* Neumonía.

• Espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*): Enfermedad de Lyme (Garrapatas).

• *Haemophilus influenzae*: meningitis.

• *Vibrio cholerae*: Cólera.

FARMACOCINÉTICA TETRACICLINAS.

Oral: Evitar Antiácidos y leche.

Distribución: Concentran en el hígado, riñón, bazo, piel, huesos y dientes.

Atraviesan barrera placentaria, alcanzan leche materna. Poco en LCR.

Metabolismo: Hígado en forma de conjugados glucuronidos solubles.

Excreción: Bilis y orina.

TETRACICLINAS

RAMs:

Dolor Epigástrico**:** irritación de la mucosa gástrica.

Efectos sobre tejidos calcificados: especialmente en niños en desarrollo (retraso crecimiento, dentición amarilla, hipoplasia del esmalte dental).

Hepatotoxicidad, Fototoxicidad.

Problemas vestibulares: mareos, náusea, vómito.

Hipertensión intra-craneana (dolor de cabeza, visión borrosa).

AMINOGLICÓSIDOS.

Eficacia contra G(-)

Amikacina

Gentamicina

Tobramicina

Estreptomicina

Kanamicina

Neomicina

- *E. coli, klebsiella pneumoniae, Proteus, Enterobacter aerogenes*: ITU., septicemia, sepsis.
- *PAE*: infecc. Pulmón (VM), piel (quemados), artritis (HIV).
- *Mycobacterium tuberculosis* (estreptomicina).

AMINOGLICÓSIDOS.

FARMACOCINÉTICA:

Administración:

Parenteral (exc. neomicina que es tópica).

Distribución:

En tejido niveles bajos y en fluidos variable.

Excreción:

Todos son excretados rápidamente por orina.

RAMS AMINOGLICÓSIDOS.

- **Ototoxicidad**
  - Daño Vestibular y coclear
  - Sordera o Laberintitis crónica reversibles, si se detectan a tiempo
  - **Estreptomicina mayor ototoxicidad** (Dosis altas (2 g/día x 60-120 d)

- **Nefrotoxicidad**
  - Insuficiencia renal
  - Reversible en su etapa inicial
  - Dosis altas sostenidas en el tiempo aumentan toxicidad renal
  - **La más nefrotóxica es Neomicina**

- **Bloqueo neuromuscular y Apnea**
  - Inhibición de la liberación de Ach
  - Bloqueo de receptores post-sinápticos
  - Puede presentarse a dosis terapéuticas, no depende de la vía de
    - administración
  - **Neomicina es la mas peligrosa**

AMINOGLICÓSIDOS.

Usos clínicos:	Sepsis severas con o sin bacteriemia por bacilos G(-)s entéricos y no fermentadores.
	PNA.
	Endocarditis (sinergia con B-lactámicos o glicopéptidos).
	TBC.
	En sinergia para infecciones por Listeria.
	Brucelosis.
	Vía intratecal para ventriculitis, vía NBZ para NIH.

OXAZOLIDINONAS.

Linezolid:

- Compuesto bacteriostático.
- Inhibiendo la síntesis proteica y tiene espectro restringido a cocáceas G(+) y algunos otros grupos de microorganismos.

LINEZOLID.

- *S aureus*, incluyendo *SAMR.*
- Estreptococos, incluyendo neumococo.
- Enterococo, incluyendo **ERV.**
- Bacilos G(-): Listeria, Nocardia, Bacillus, Rhodococcus.
- *Mycobacterium tuberculosis.*
- Micobacterias atípicas: *Mycobacterium avium*.

LINEZOLID

Usos Clínicos:	Infecciones de piel y tejidos blandos.
	Alérgicos a B-lactámicos.
	Infecciones del SNC.
	NAVM por *SAMR.*

Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion☆

Chiara Adembri[a,*], Stefania Fallani[b], Maria Iris Cassetta[b], Silvia Arrigucci[b], Alessandra Ottaviano[a], Patrizia Pecile[c], Teresita Mazzei[b], Raffaele De Gaudio[a], Andrea Novelli[b]

International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 122–129

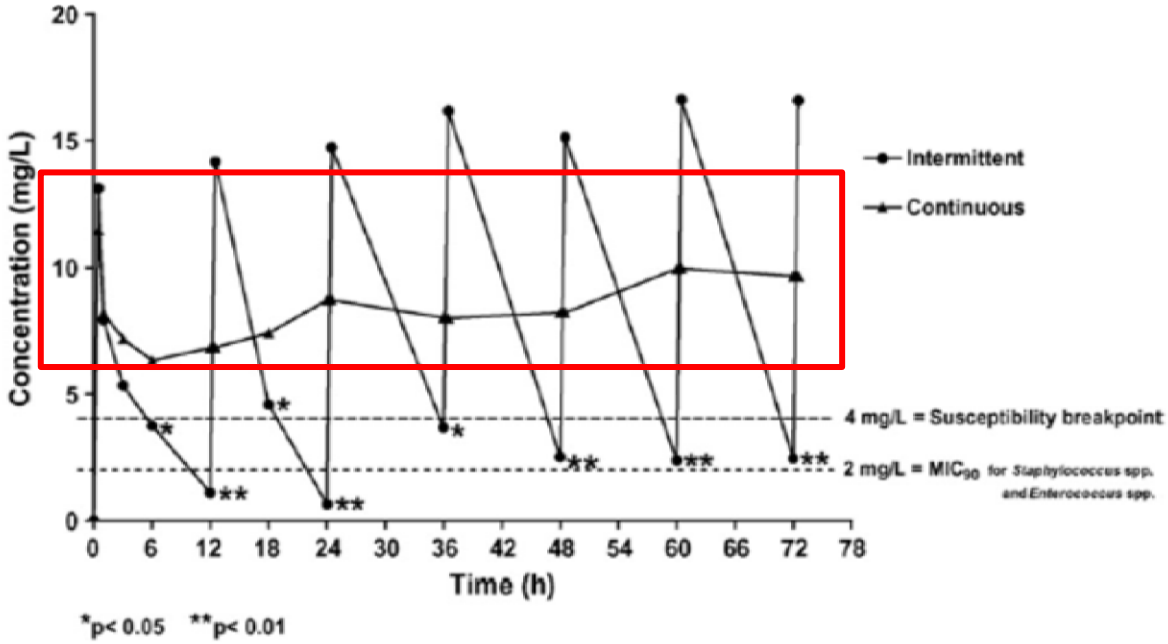


Fig. 1. Mean serum concentrations of linezolid in critically ill septic patients after intravenous administration of 1200 mg daily: intermittent versus continuous infusion ($n = 8$ patients each group).

De acuerdo a los parámetros PK/PD, IC tiene ventajas vs infusión intermitente.

TIGECICLINA.

- ATB de amplio espectro, incluyendo G(+).
- Bacteriostático.
- Inhibe la síntesis proteica, al unirse a la sub-unidad 30S.
- Actividad *in vivo e in vitro* demostrada frente a *SAMS, SAMR*.

TIGECICLINA

Uso Clínico:	Infecciones intra-abdominales.
	Infecciones de piel y partes blandas.
	En infecciones poli microbianas.
	Neumonía nosocomial.
	No recomendada para bacteremia.

Evaluación de la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. Revisión sistemática de la literatura científica

Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Patricia Moya Cordero, Jesús Ruiz-Aragón, Juan Máximo Molina Linde, Sergio Márquez-Peláez y Virginia Motilva Sánchez

Rev Chilena Infectol 2013; 30 (6): 591-597

- Revisión sistemática, 3 estudios con pacientes con NAC y 1 con NH.
- En NAC la eficacia de Tigeciclina (88,6-90,6%) no fue inferior a levofloxacino (85,3-87,2%). El “test de no inferioridad” fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$).
- En NH, tigeciclina presentó una eficacia de 67,9% frente a 78,2% de imipenem/cilastatina.
- **Tigeciclina no es inferior a levofloxacino en pacientes con NAC, pero inferior a Imipenem/cilastatina en pacientes con NH, demostró tener un buen perfil de seguridad.**

COLISTINA

Actividad bactericida [ ] dependiente.

Excreción renal, ajuste de dosis.

Colistimetato hidrolizado a Colistina en el plasma.

[ ]s en pulmón, pleura, LCR, hueso serían bajas.

Administrado vía IV, Intratecal, Nebulizado.

No activo frente a *Proteus, Providencia, Serratia y Burkholderia.*

Espectro: *ACA, PAE ,E. coli, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Haemophilus, Stenotrophomonas, Mycobacterias.*

Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes

Rev Chil Infect 2007; 24 (5): 360-367

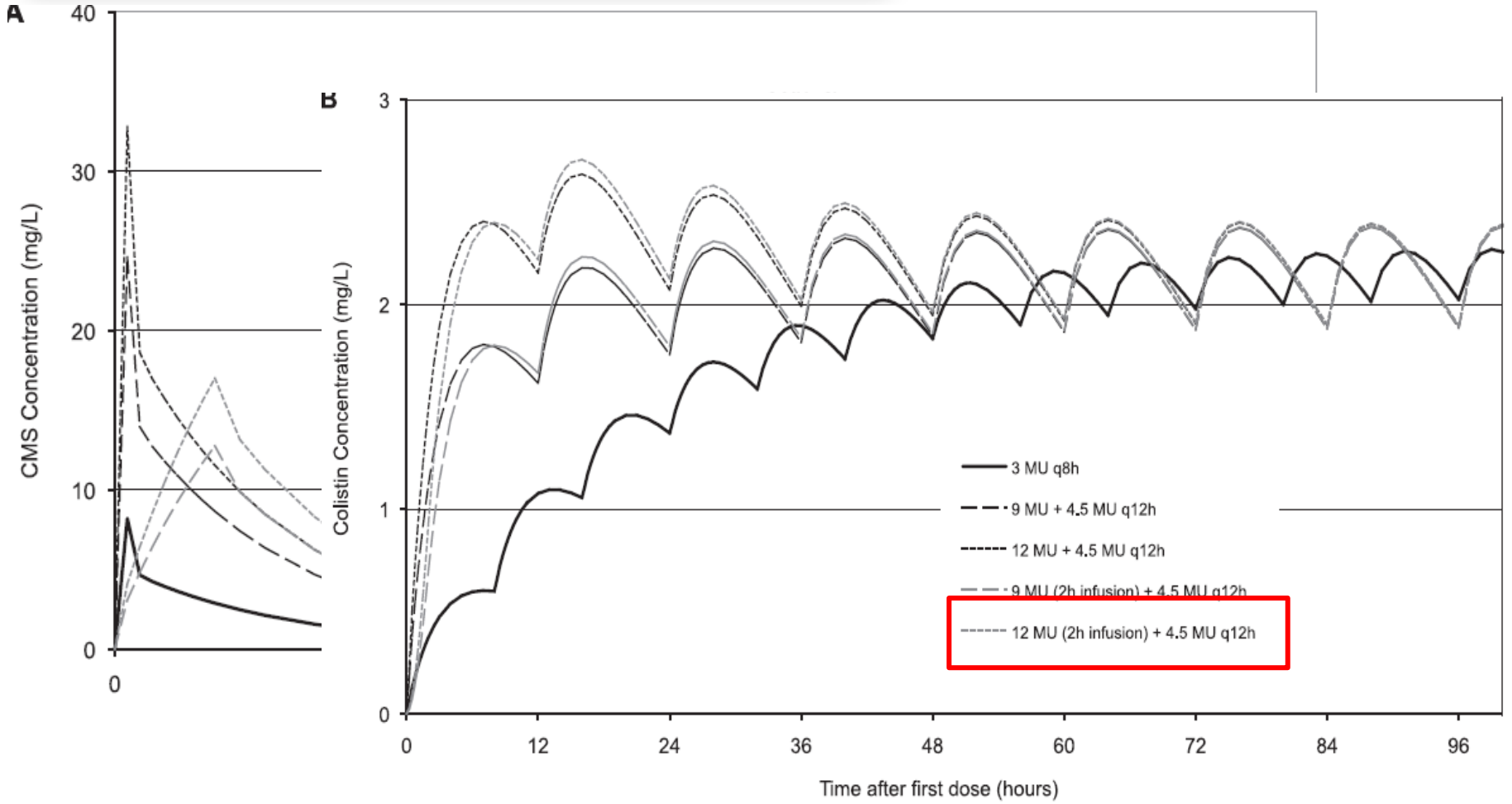
Alberto Fica C., Ignacio Céspedes J., Macarena Gompertz G., Mauricio Jalón V., Andrea Sakurada Z. y Enzo Sáez L.

- Reutilización progresiva de colistín.
- Análisis retrospectivo de tratamientos con Colistín EV administrados por más de 48 hrs., analizando datos clínicos, microbiológicos, respuesta terapéutica y evolución hasta el egreso.
- 24 ttos, $\bar{x}$ 3,2 (± 2,85) días desde el dg de infección por *PAE* o *ACA*.
- **Colistín EV es seguro en tratamiento de infecciones por bacilos G(-) pan-resistentes, pero, su eficacia terapéutica es limitada, especialmente, en pacientes tratados por neumonía.**

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria▽† Vol. 53, No. 8

D. Plachouras,[1]* M. Karvanen,[2] L. E. Friberg,[3] E. Papadomichelakis,[4] A. Antoniadou,[1] I. Tsangaris,[4] I. Karaiskos,[1] G. Poulakou,[1] F. Kontopidou,[1] A. Armaganidis,[4] O. Cars,[2] and H. Giamarellou[1]

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3430–3436

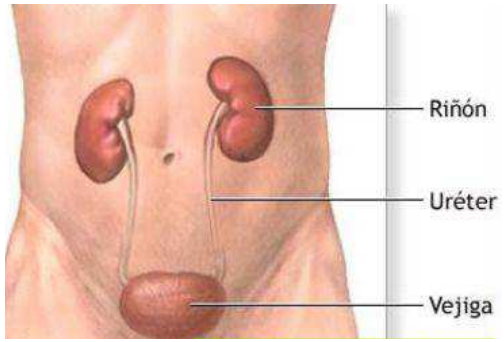


Uso de medicamentos en pacientes con daño renal

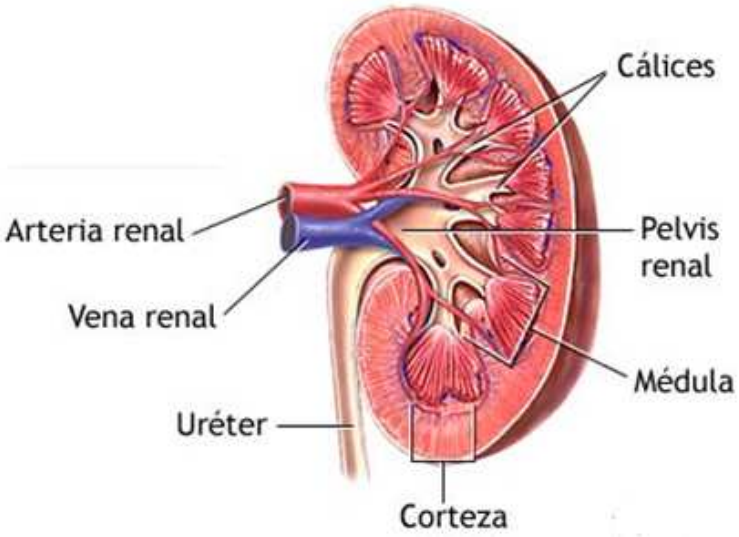
QF Carolina Lobos A.
Alumna Título Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica
Universidad de Chile

INTRODUCCIÓN: Riñón

- Los riñones son órganos con forma de frijól, situados en la cavidad retroperitoneal



- Partes principales:
  Corteza, médula y papila

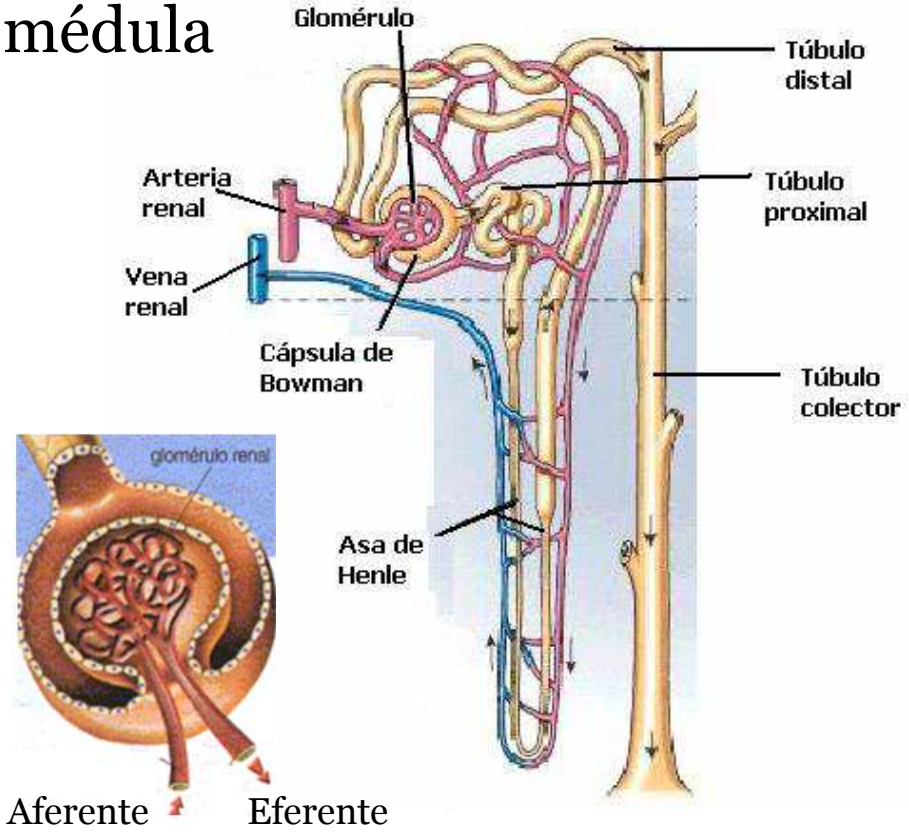


- Vasos renales:
  Arteria renal → Arteriolas → Capilares → Arteriolas → Vena renal

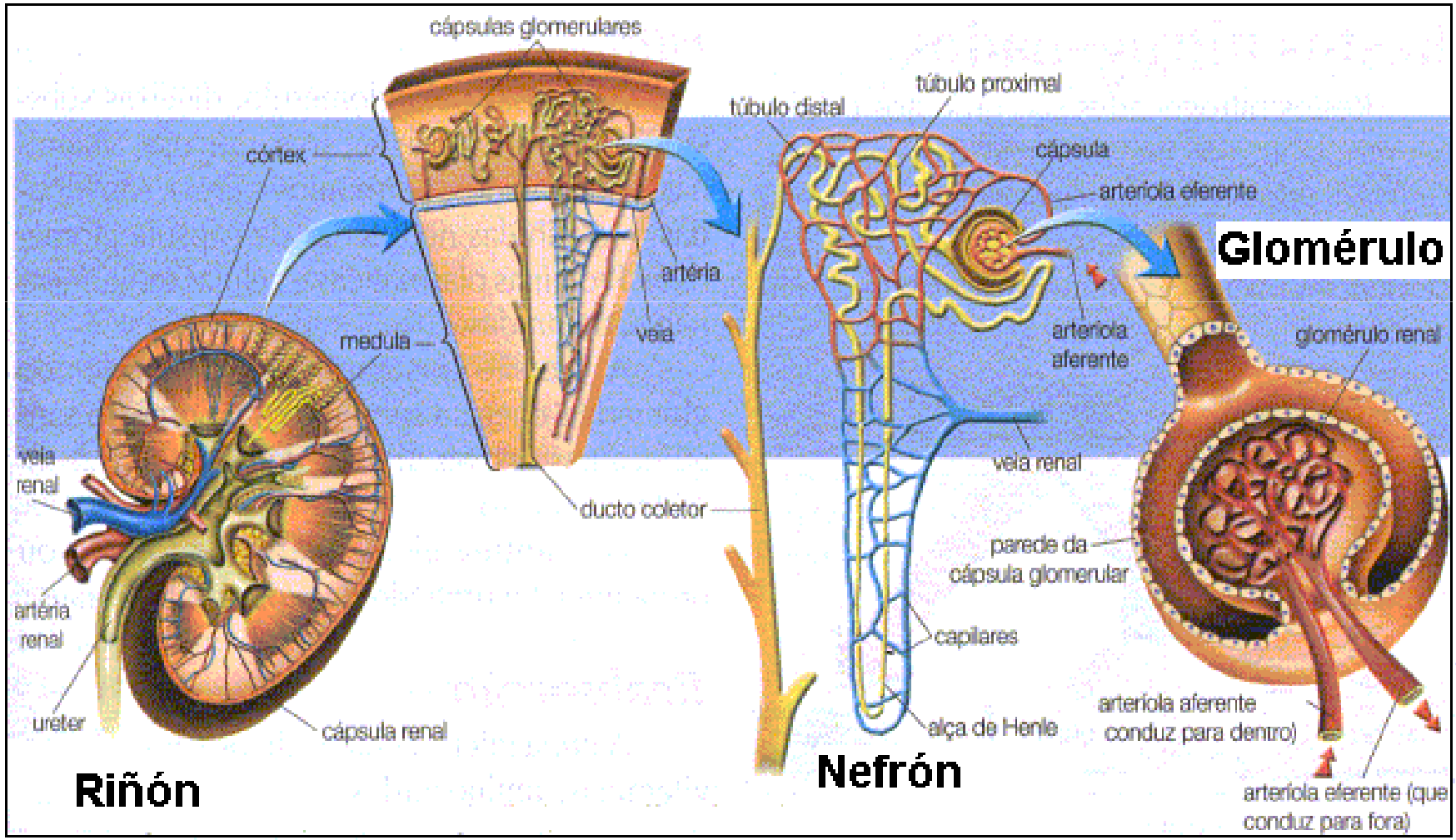
INTRODUCCIÓN: Nefrón

- Es la unidad funcional del riñón
- Cada riñón contiene 2 millones de nefrones
- Se ubican entre la corteza y médula

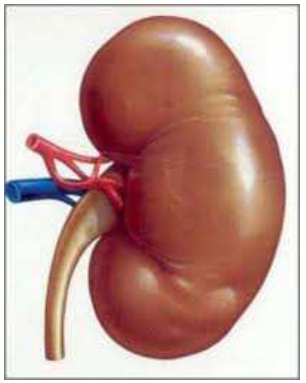
- Partes del nefrón:
  - Glomérulo
  - Cápsula de Bowman
  - Túbulo proximal
  - Asa de Henle
  - Túbulo distal
  - Conductos colectores



INTRODUCCIÓN



FUNCIÓN RENAL

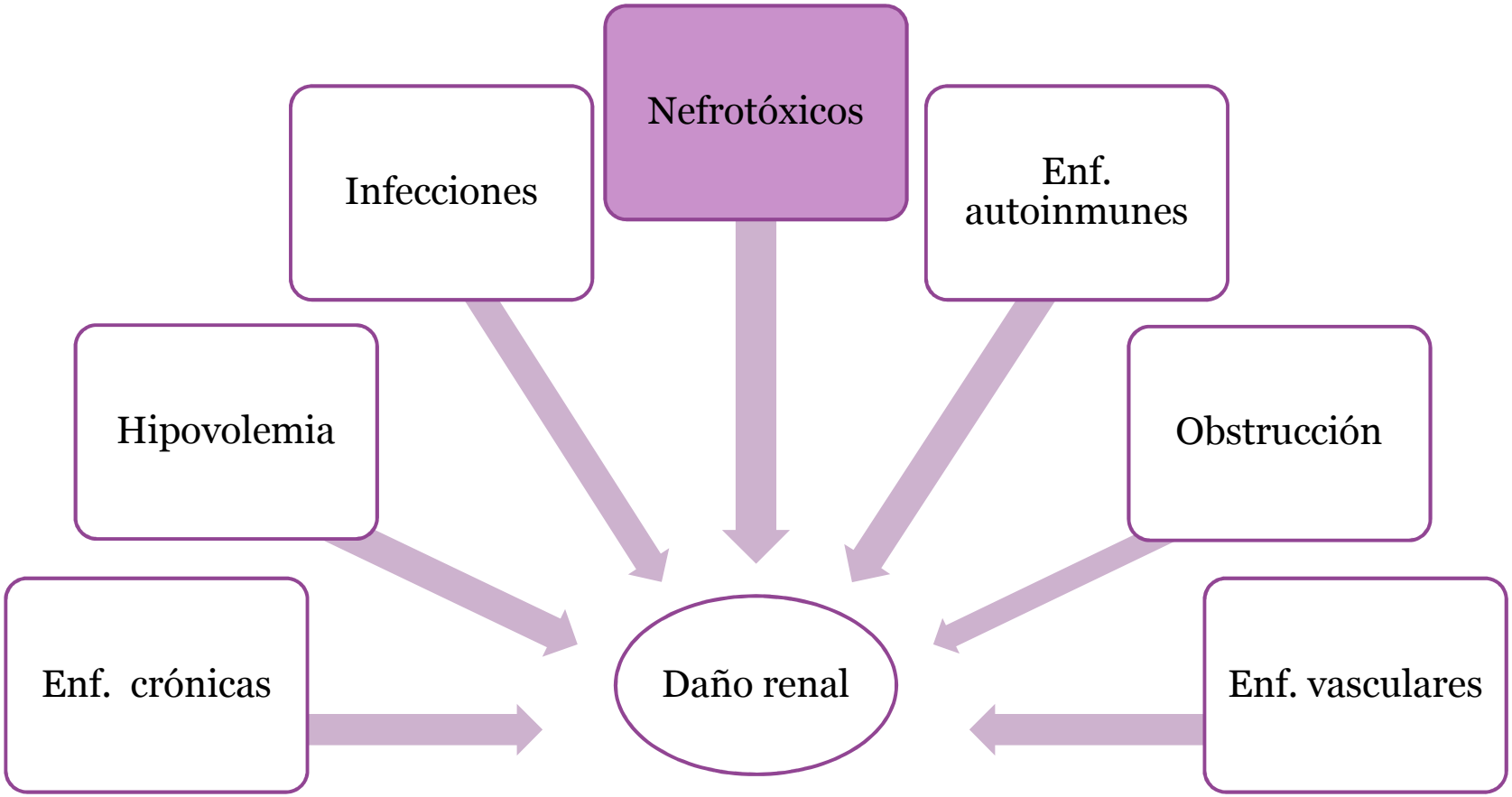


- Función excretora
  - Eliminar desechos (sustancias nitrogenadas)
  - Producción de orina (1.000-1.500 ml/día)
  - Velocidad de filtración glomerular 120 ml/min

- Función reguladora
  - Mantener el volumen y composición de los líquidos corporales:
    - Na^{+}, K^{+}, Cl^{-}, Mg^{+2}, Ca^{+2}, $HPO4^{-2}$
  - Regular el pH sanguíneo ($HCO3^{-}$, H^{+})

- Función endocrina
  - Sintetizar y secretar:
    - Renina, Eritropoietina, 1,25 dihidroxicolecalciferol

DAÑO RENAL


Nefrotóxicos
Infecciones
Enf. autoinmunes
Hipovolemia
Obstrucción
Enf. crónicas
Daño renal
Enf. vasculares

DAÑO RENAL

- Anormalidades de la estructura o función del riñón.

- Se caracteriza por:
  - Reducción del volumen de orina
  - Disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG)
  - Acumulación de productos nitrogenados (Crea, NUS, Urea).

- El deterioro puede ser:
  - Rápido y transitorio: Injuria Renal Aguda
  - Lento, progresivo e irreversible: Enfermedad Renal Crónica

Injuria Renal Aguda (AKI)

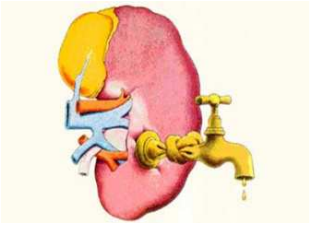
- Disminución abrupta de la función renal en días u horas.

- Se caracteriza por:
  - Disminución de la VFG
  - Acumulación de productos nitrogenados en sangre
  - Alteración hidro-electrolítica
  - Desequilibrio ácido-base

- Se define como:
  - Incremento en la Crea plasm > 0,3 mg/dL en 48 hrs
  - Aumento en la Crea plasm 1,5 veces su basal en los últimos 7 días
  - Volumen urinario <0,6 ml/kg/hr durante 6 hrs

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Injuria Renal Aguda (AKI)

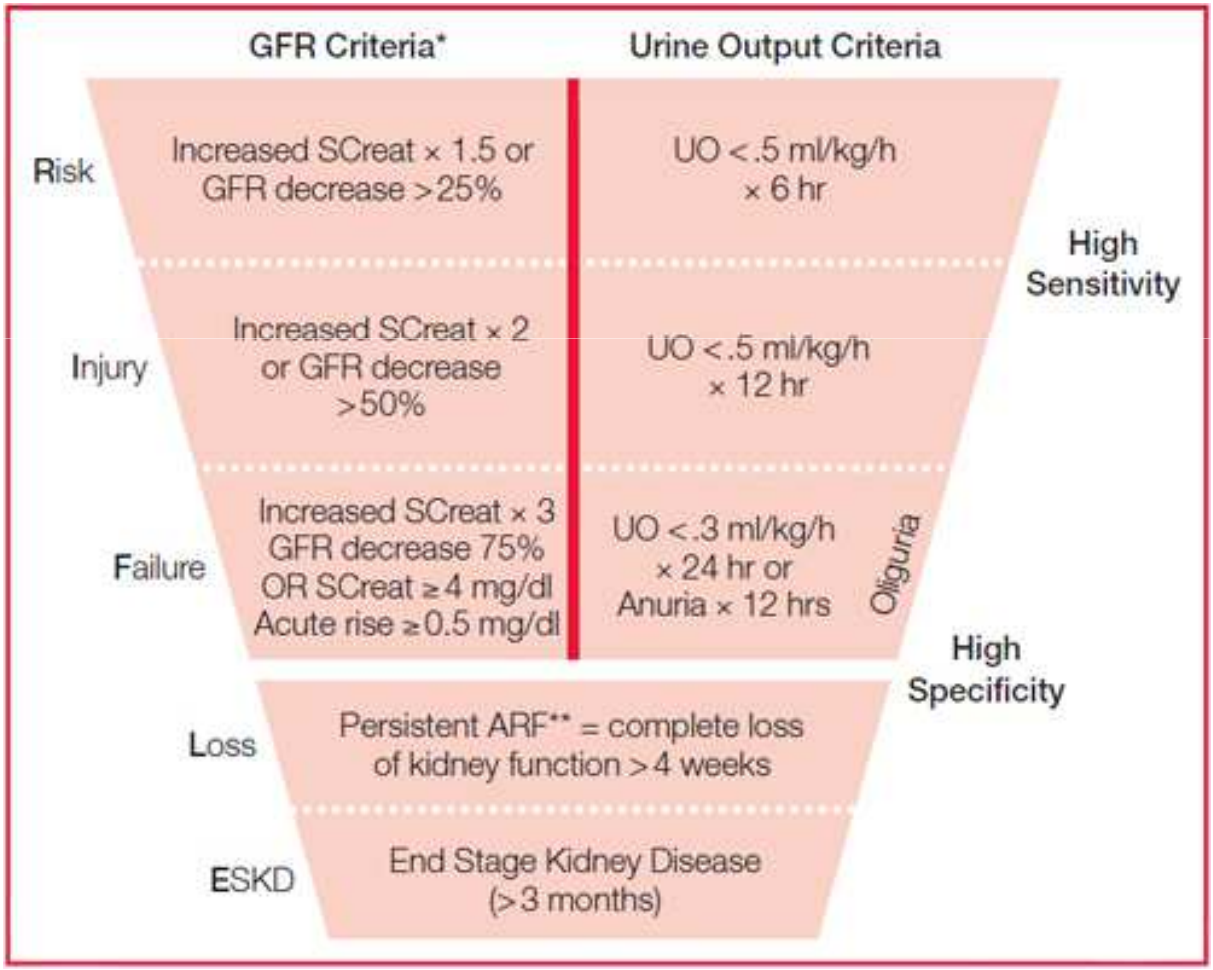


Etapa 1

Etapa 2

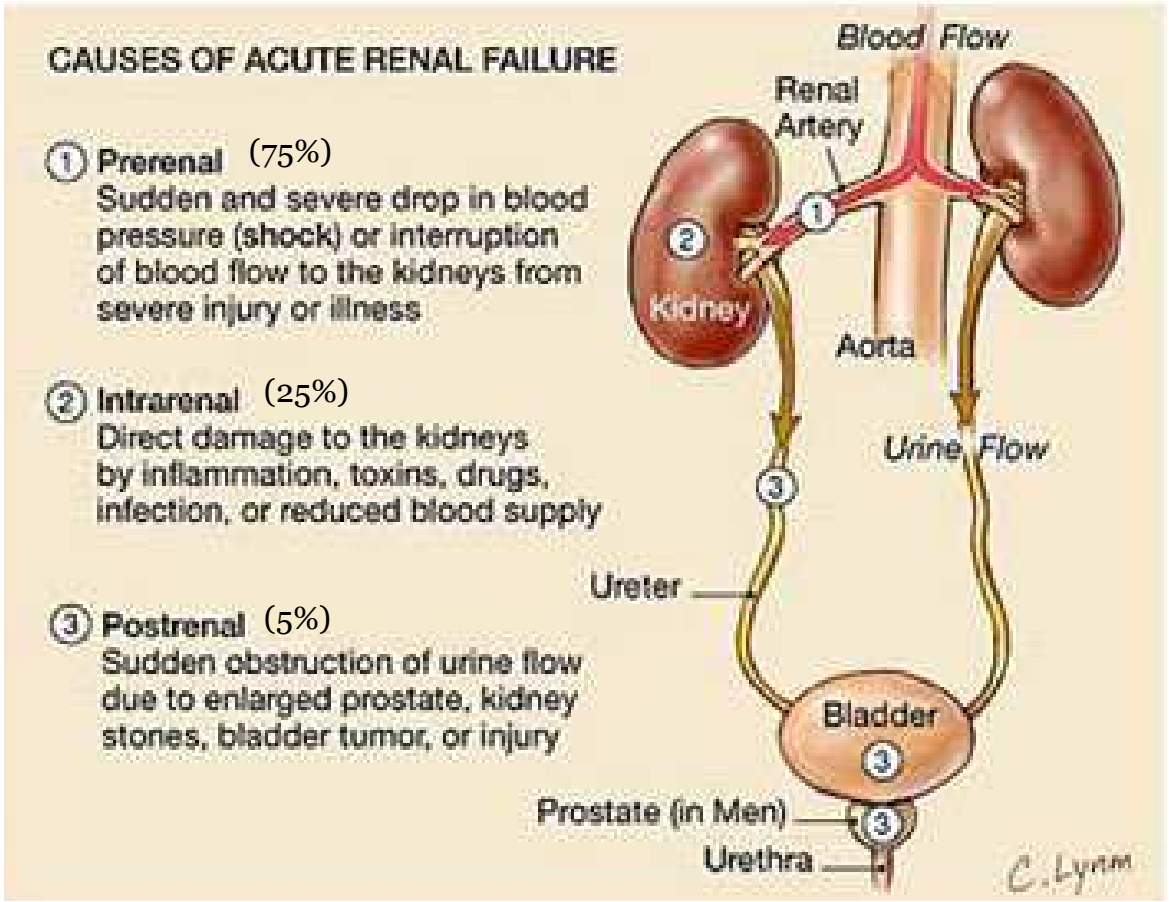
Etapa 3

Insuficiencia renal aguda (IRA)
Requiere terapia de reemplazo renal (TRR)



KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Causas de la AKI



Pre-renal: Hipoperfusión renal
Hemorragias, deshidratación, IC
Hipotensión, diuréticos, Sépsis
Vasoconstricción arteria renal

Renal: Daño al parénquima
Daño glomerular (proteinuria)
Necrosis tubular (isquemia o nefrotóxicos)
Nefritis intersticial (Infección, Reacción inmune)

Post-renal: Obstrucción TU
Cálculos
Hipertrofia prostática Benigna
Tumores

TU: tracto urinario
IC: Insuficiencia cardiaca

Textbook of Medical Physiology. Elsevier 2006.

Diagnóstico AKI

- Aumento Crea plasm > 0,3 mg/dL en 48 hrs, 1,5 veces su basal en los últimos 7 días, volumen urinario <0,6 ml/kg/hr durante 6 hrs

CREATININA

Muestra: *Sangre*

	05/11/2013	04/11/2013	03/11/2013	Unidad	Valores de Referencia
CREATININA	3.3*	2.50*	2.30*	mg/dL	0.7 - 1.2
VELOCIDAD FILTRACION GLOMERULAR	14.59	20.10	22.13	ml/min	

NITRÓGENO UREICO

Muestra: *Sangre*

	05/11/2013	04/11/2013	03/11/2013	Unidad	Valores de Referencia
NITRÓGENO UREICO	38.00 *	34.00*	34.00*	mg/dL	7 - 17

ELECTROLITOS

Muestra: *Sangre*

	05/11/2013	04/11/2013	03/11/2013	Unidad	Valores de Referencia
SODIO	139.00	138.00	139.00	mEq/Lt	137 - 145
POTASIO	5.90 *	4.80	5.40*	mEq/Lt	3.5 - 5.1
CLORO	112.00 *	113.00*	113.00*	mEq/Lt	98 - 107

Manejo AKI

- Pre-renal: Corregir hipoperfusión utilizando solución salina
- Renal: Retirar nefrotóxicos, tratar infecciones y enfermedades
- Post-renal: Corregir obstrucción, drenar orina

- En general: Resolución en días o semanas
  - No usar fármacos nefrotóxicos
  - Ajustar dosificación de fármacos
  - Corregir la acidosis metabólica e hiperkalemia
  - No se recomienda el uso de diuréticos excepto cuando existe sobrecarga de volumen (edema)
  - Dializar cuando existe sobrecarga de volumen, hiperkalemia, acidosis metabólica y signos de uremia

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Enfermedad renal crónica (ERC)

- Deterioro lento y progresivo de la función renal: VFG<60 ml/min por más de 3 meses.

- Conjunto de anormalidades de la estructura o función del riñón, que se presentan con marcadores de daño renal por más de 3 meses:
  - Albuminuria
  - Alteraciones del sedimento urinario (hematuria, cilindros)
  - Anormalidad en los electrolitos
  - Anormalidad estructural/histológica del riñón

- Puede progresar a enfermedad renal crónica terminal (insuficiencia renal crónica) y requerir diálisis o trasplante.

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Etiología de la ERC

Renal

- Glomerulonefritis
- Nefritis intersticial
- Enfermedad renal isquémica
- Anomalías congénitas

Enfermedades sistémicas

- Diabetes
- Hipertensión arterial
- LES
- Amiloidosis
- Hipercalcemia crónica
- Hipokalemia crónica

Medicamentos y sustancia químicas

- Aminoglicósidos
- Anfotericina B
- Ciclosporina
- Medio de contraste
- AINEs
- IECAs

Diagnóstico tardío
Irreversibles
Objetivo: Retardar la progresión

E. Herfindal. CLINICAL PHARMACY and THERAPEUTICS. 5°Ed.

Progresión de la ERC

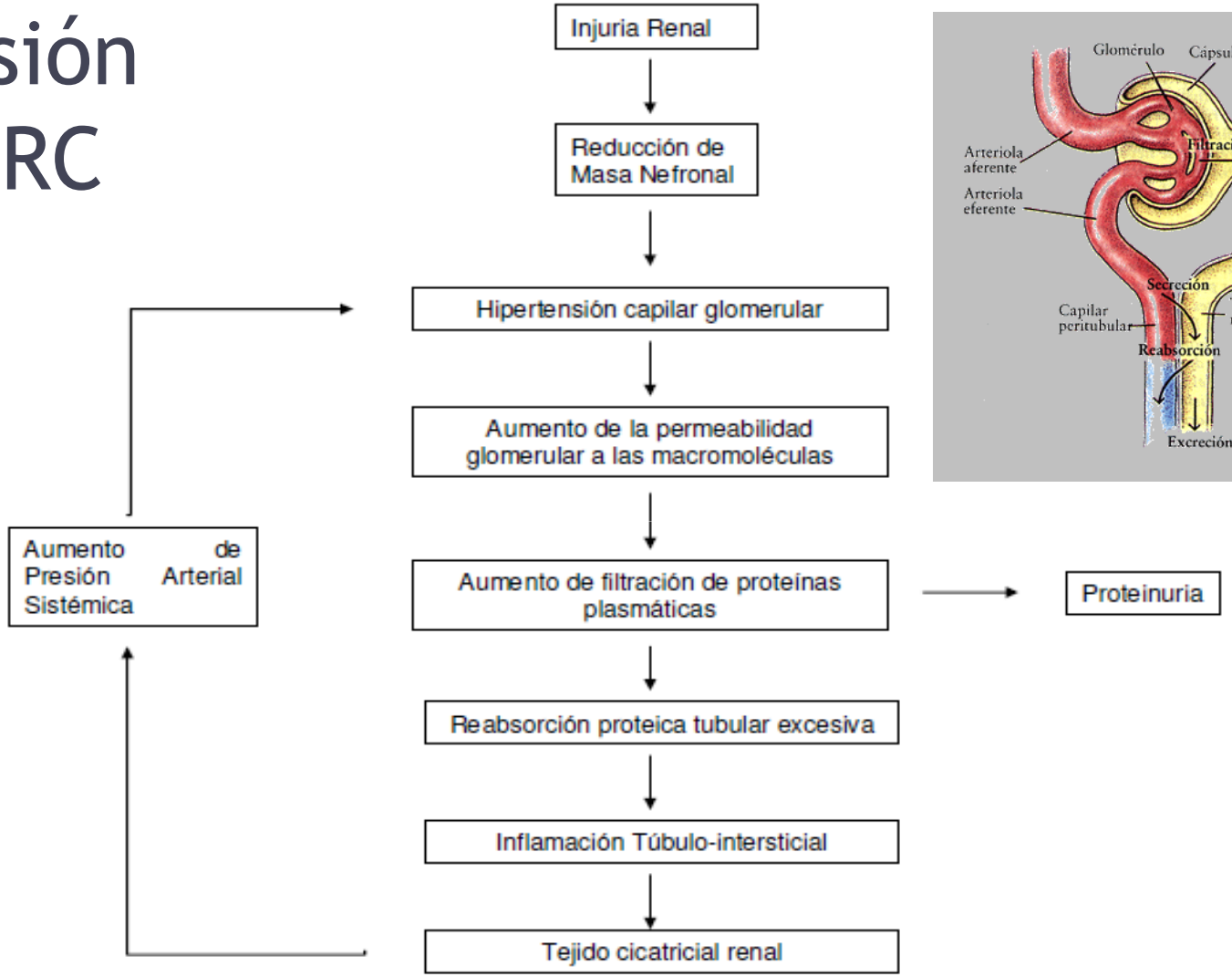


Figura 1. Representación esquemática de los principales eventos de la progresión de daño renal.

Etapas de la ERC

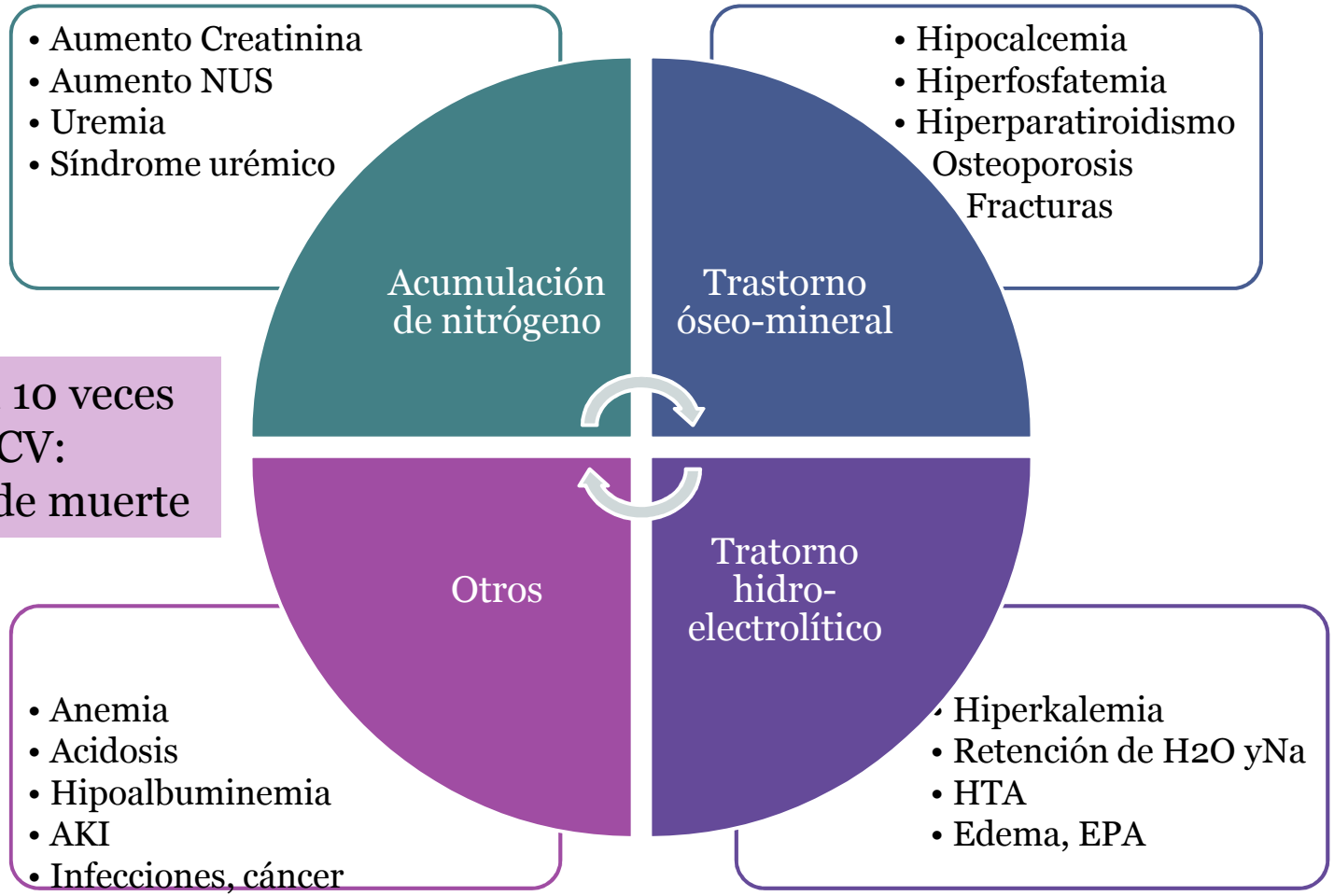
Tabla 2. Etapas de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Etapa	Descripción	VFG (mL/min/1.73 m2
1	Daño renal con VFG normal o ↑	≥90
2	Daño renal con ↓ leve VFG	60-89
3	↓ moderada VFG	30-59
4	↓ severa VFG	15-29
5	Falla renal ó IRC	<15 (o diálisis)

- Una VFG < 60 ml/min/1.73 m^2, por sí sola define ERC, porque se ha perdido al menos la mitad de la función renal, nivel ya asociado a complicaciones.
- Si VFG es mayor o igual a 60 ml/min/1.73 m^2, el diagnóstico de ERC se establece mediante evidencias de daño renal.

Guía Clínica Prevención de la Enfermedad Renal Crónica. MINSAL, 2010

Consecuencias de la ERC



Aumenta 10 veces el riesgo CV:
1° causa de muerte

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Exámenes relevantes en ER

EN SANGRE

- Creatinina: 0,8-1,2 mg/dL
- Electrolitos: Na 137-145, K 3,5-5,1, Cl 98-107
- Nitrógeno ureico: 7-17 mg/dL
- Hemograma
- Perfil bioquímico (NUS, calcio, fósforo, bicarbonato, Albúmina, glicemia)
- Perfil lipídico

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Exámenes relevantes en ER

EN ORINA

- Orina completa
  - Color, trasparencia, densidad (1,014-1,026), pH (4,8-6,5)
  - Proteínas (ausentes), presentes en glomerulopatías
  - Glucosa (ausente), presente en DM si glicemia > 200 mg/dL
  - Cetonas (ausentes), presente en cetoacidosis
  - Eritrocitos (ausente), presente ITU, hipertrofia benigna de próstata, cálculos, otras
  - Bacterias (ausente), presente en caso de infección urinaria
  - Nitritos (ausentes), presentes en caso de infección urinaria
- Albúmina, Nitrógeno ureico, Creatinina cuantitativa, Na y K.

OTROS

- Anatómicos: pielografía, ecografía, cintigrafía
- Histológicos: biopsias

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Prevención de la progresión de ERC

- Hipertensión:
  - Meta <140/90 mmHg cuando albuminuria <30mg/día
  - Meta <130/90 mmHg cuando albuminuria >30mg/día
  - En caso de no lograr las metas usar antihipertensivos

- Albuminuria: Uso de nefroprotectores o anti-proteinúricos
  - IECA ó ARAII en diabéticos con albuminuria 30-300mg/día
  - IECA ó ARAII todos los pacientes con albuminuria > 300mg/día

- Control glicémico: HbA1c ≈ 7%
- Dislipidemia: Colesterol total <70mg/dL, < 100mg/dL
- No usar nefrotóxicos: Riesgo de AKI
- Estilo de vida: dejar de fumar y actividad física
- Dieta: Restricción de; proteínas, sal (<5 gr/día), fosfatos y potasio

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Manejo de la ERC

- Tratamiento de comorbilidades
  - HTA, DM, IC, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, LES, etc.
- Anemia: Hb <13 g/dL en hombres, <12 g/dL mujeres
  - Eritropoyetina, hierro, ácido fólico
- Trastorno óseo/mineral: hipocalcemia, hiperfosfatemia, osteoporosis
  - Calcio, calcitriol, quelantes de fosfatos, bifosfonatos (VFG>30ml/min)
- Acidosis: Bicarbonato <22 meq/L
  - Bicarbonato de sodio
- Hiperkalemia: K> 5,5
  - Dieta, diuréticos de asa, resina de intercambio Kayexalate, hemodiálisis

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Insuficiencia renal

- Etapa final de la enfermedad renal crónica ó aguda
- VFG < 15 ml/min
- Síndrome urémico: Estado de intoxicación
  - Cardiovascular: Pericarditis, edema pulmonar, arritmias
  - Nervioso: Encefalopatía, neuropatía periférica, convulsiones
  - Dermatológico: Piel pálida, deshidratada, prúrito, escarcha urémica
  - Gastrointestinal: Vómitos, anorexia, hemorragia GI
  - Inmune: Susceptibles a infecciones y neoplasias
  - Coma urémico y muerte
- Terapia de reemplazo renal: Diálisis o Trasplante

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Diálisis

- Técnica que depura moléculas pequeñas y corrige trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base.
- Indicación: VFG<15 ml/min, hiperkalemia, encefalopatía, pericarditis, acidosis metabólica inmanejable.
- Además de filtrar desechos, eliminan medicamentos y es necesario ajustar o reponer la dosis.

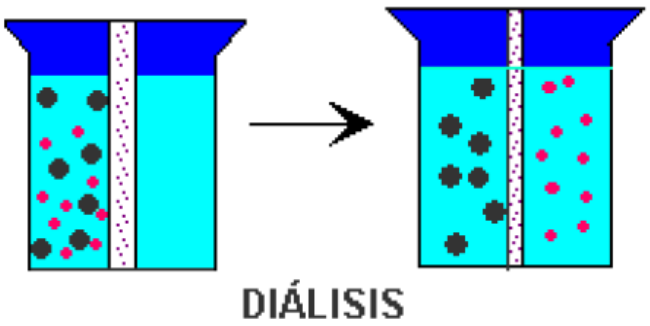


Figura 2: El fenómeno de diálisis, con una membrana semipermeable entre los dos compartimientos.

HEMODIÁLISIS

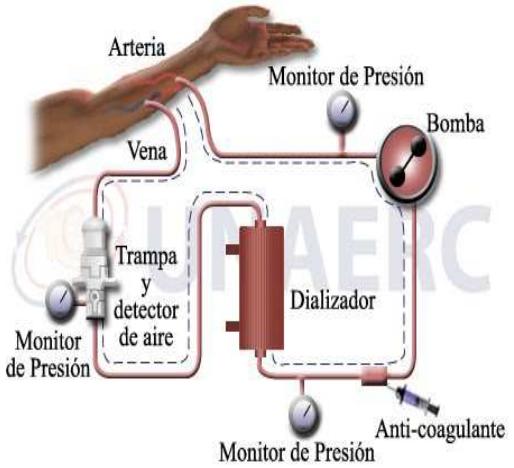
PERITONEODIÁLISIS

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Hemodiálisis (HD)

- En chile, 1.001 PMP lo que corresponde a 17.014 pacientes
- Elimina desechos tóxicos y exceso de líquidos por medio de un filtro que se conecta a una máquina
- Indicación: tres veces a la semana durante 4 horas
- Complicaciones: hipotensión, calambres, IC, infecciones (VIH, hepatitis), pérdida de hierro, pobre calidad de vida, **extracción de medicamentos.**

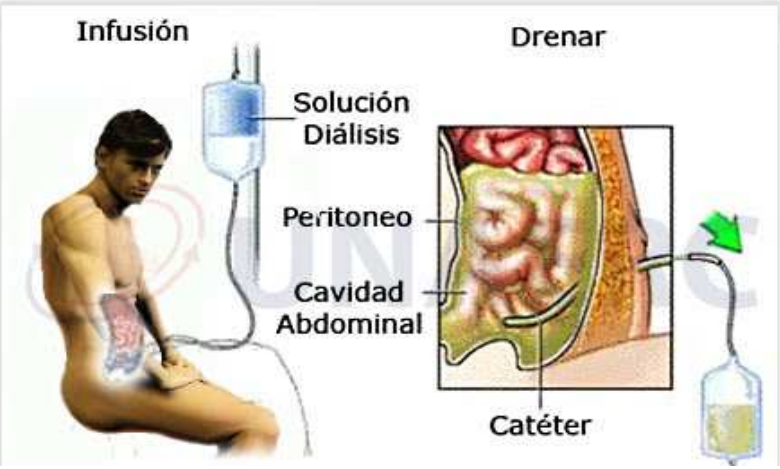




Hemodiálisis. Sociedad Chilena de Nefrología 2012

Peritoneodiálisis (PD)

- En Chile hasta el año 2008 se observaron 812 PMP (13.613 pacientes)
- Elimina sustancias tóxicas utilizando la membrana peritoneal
- Indicación: 4 intercambios diarios
- Complicaciones: Infecciones, obstrucción, hipoalbuminemia, aumento de peso, hierglicemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia, dolor, pobre calidad de vida, **extracción de medicamentos**.

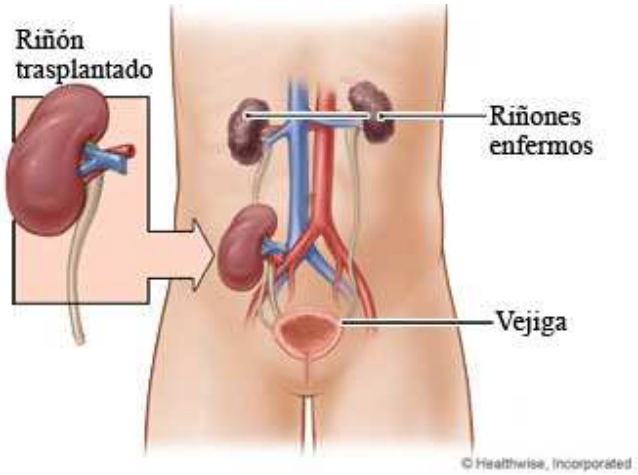




Diálisis peritoneal. MINSAL 2010

Trasplante

- La tasa de trasplante renal en Chile: 17 PMP (2008)
- Indicación: Todos los pacientes con IR (< 65 años) que estén en condiciones clínicas de aceptar un trasplante y de someterse a terapia inmunosupresora.
- Mayor expectativa y calidad de vida
- Complicaciones: Rechazo del órgano, infecciones, muerte
- Uso de inmunosupresores:
  - Alto costo
  - Infecciones
  - Interacciones
  - RAM
  - No adherencia al tratamiento



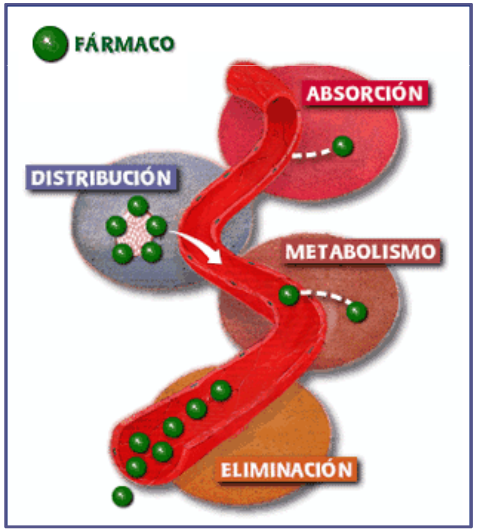
Bases de la medicina clínica. Trasplante renal. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Uso adecuado de medicamentos en pacientes con enfermedad renal (ER)

- Cambios farmacocinéticos en las diferentes etapas de la ER y en diálisis
- Ajuste de la dosificación
- Polifarmacia → RAM e interacciones
- Medicamentos nefrotóxicos
- Alto riesgo de problemas relacionado a medicamentos y errores de medicación
- Falta de adherencia a la terapia

Matthew R. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014, Mason N. Seminars in Dialysis 2010, Verbeeck R. Eur J Clin Pharmacol 2009.

Cambios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad renal (ER)



Cambios farmacocinéticos en ER

- Absorción
  - Vómitos, náuseas y retardo del vaciamiento gástrico
  - Cambio de pH por uso de bicarbonato
  - Interacciones con quelantes de fosfatos

- Distribución
  - Disminución de la unión a proteínas plasmáticas
  - Aumento de la fracción libre de fármaco, disponible para ejercer su efecto farmacológico o tóxico, y para eliminarse
  - Volumen de distribución (Vd) aumentado para fármacos hidrofílicos

Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2009.

Cambios farmacocinéticos en ER

- Metabolismo
  - Actividad enzimática del CYP 450 disminuida
  - La actividad de las glucuroniltransferasas se mantiene
  - La disminución de la eliminación presistémica aumenta la biodisponibilidad
  - Disminuye el metabolismo renal
  - Fármacos que no se eliminan por la orina también podrían acumularse

- Excreción renal
  - Pérdida de la función excretora del riñón
  - Aumento de la vida media de fármacos
  - Acumulación de fármacos y metabolitos activos
  - Existe una correlación lineal entre la excreción de medicamentos y la VFG

Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2009.

Cambios farmacocinéticos en ER

- Los fármacos más susceptibles a los cambios farmacocinéticos son los que se eliminan inalterados por la orina:
  - Antagonistas del receptor H_2 de histamina
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
  - Digoxina
  - Litio
  - B-lactámicos
  - Aminoglicósidos
  - Vancomicina
  - Entre otros

Falconnier A. Drug dosage in patients with renal failure. Journal of General Internal Medicine 2001.

Cambios farmacocinéticos en ER

- Diálisis
  - Diseñada para extraer desechos, pero también elimina medicamentos
  - La eficiencia de la diálisis para eliminar medicamentos depende de:

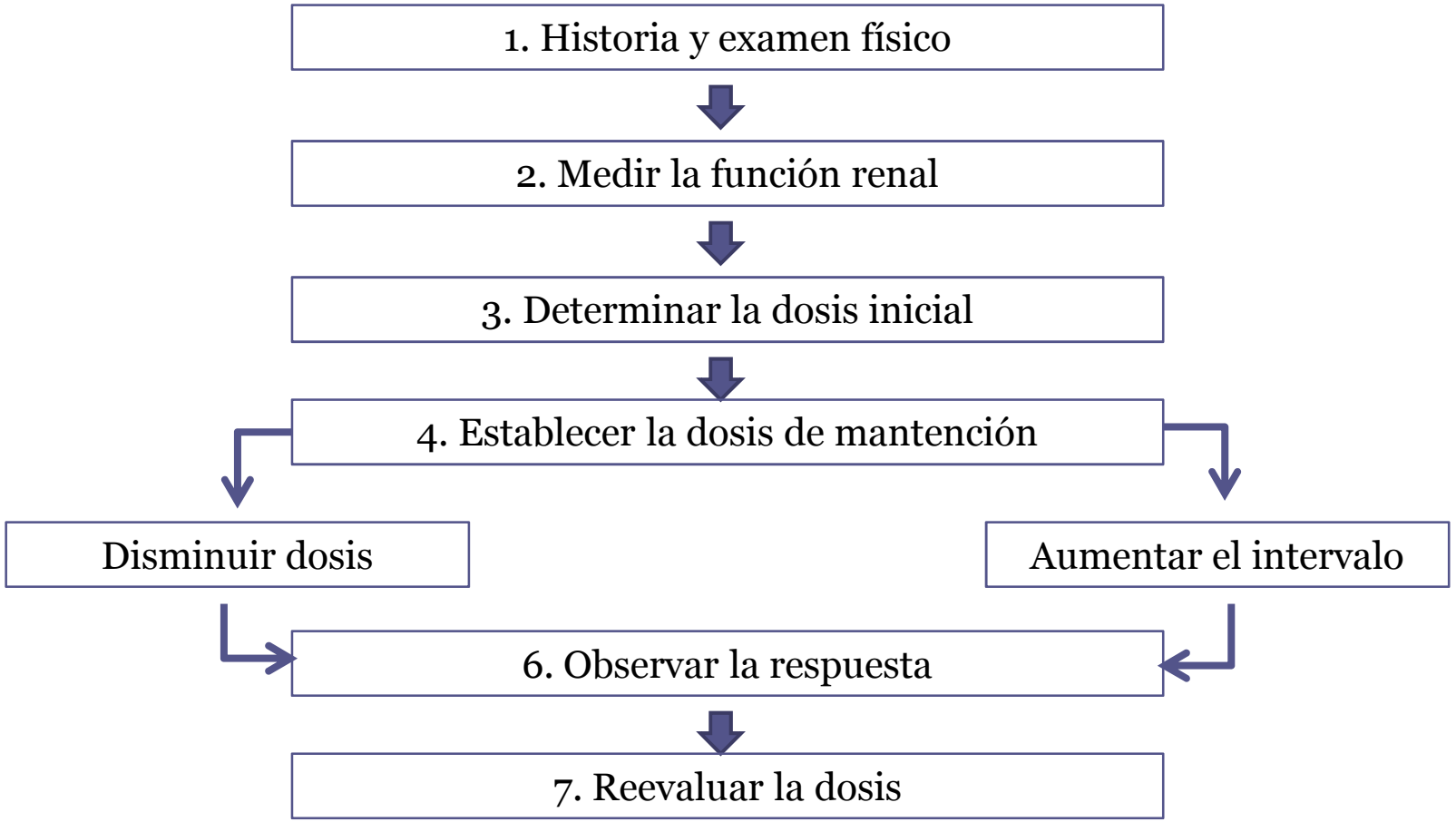
Medicamento	• Excreción renal • Hidrofílicos • Bajo peso molecular (<500 Da) • Baja unión a proteínas plasmáticas • Bajo volumen de distribución
Tipo de diálisis	• Tamaño del poro de la membrana • Superficie de remoción de la membrana • Tipo de dializador (flujo, eficiencia) • Tiempo de diálisis • Hemodiálisis o peritoneodiálisis

Falconnier A. Drug dosage in patients with renal failure. Journal of General Internal Medicine 2001.

Ajuste de la dosificación en pacientes con enfermedad renal (ER)



Ajuste de la dosificación en pacientes con enfermedad renal (ER)



Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

1. **Historia y examen físico**

- Útil para establecer si existe aumento del LEC (edema o ascitis) o disminución (deshidratación o hipovolemia)
- Es conveniente obtener el peso del paciente
- Conocer la etapa de la ER y si requiere diálisis
- Conocer la condición social del paciente

Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

2. Medir la función renal

- La VFG basada en la Creatinina plasmática es el mejor indicador de función renal

- La creatinina se modifica con la dieta y la masa muscular (edad, genero, estado nutricional, contextura física)

- La VFG puede calcularse a través de:
  - Cockcroft-Gault (CG)
  - MDRD
  - CKD-EPI

Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

2. Medición de la función renal

Tabla IIb. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (unidades convencionales)

MDRD - 4

FG *estimado*= 186 x (creatinina)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

MDRD - 4 IDMS

FG *estimado*= 175 x (creatinina)$^{-1,154}$ x (edad)$^{-0,203}$ x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

MDRD- 6

FG *estimado* =170 x (creatinina)$^{-0,999}$ x (edad)$^{-0,176}$ x (urea x 0,467)$^{-0,170}$ x (albúmina)^{0,318} x (0,762 si mujer) x (1,180 si raza negra)

Cockcroft-Gault

$$\text{Aclaramiento de creatinina } \textit{estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina})} \times (0{,}85 \text{ si mujer})$$

Abreviaturas y unidades

FG: filtrado glomerular (mL/min/1,73m^2)
Aclaramiento de creatinina (mL/min)
Edad (años)
Peso (kg)
Creatinina: concentración sérica de creatinina (mg/dL)
Urea: concentración sérica de urea (mg/dL)
Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/dL)

S. García. Sociedad Española de Nefrología 2006

Ajuste de la dosificación en ER

2. Medición de la función renal

Table 1: CKD EPI Equation for Estimating GFR Expressed for Specified Race, Sex and Serum Creatinine in mg/dL (From *Ann Intern Med* 2009;150:604-612, used with permission)

Race	Sex	Serum Creatinine, S_{cr} (mg/dL)	Equation (age in years for ≥ 18)
Black	Female	≤ 0.7	$GFR = 166 \times (S_{cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{Age}$
Black	Female	> 0.7	$GFR = 166 \times (S_{cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
Black	Male	≤ 0.9	$GFR = 163 \times (S_{cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
Black	Male	> 0.9	$GFR = 163 \times (S_{cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
White or other	Female	≤ 0.7	$GFR = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{Age}$
White or other	Female	> 0.7	$GFR = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
White or other	Male	≤ 0.9	$GFR = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
White or other	Male	> 0.9	$GFR = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$

CKD-EPI equation expressed as a single equation:

$$GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ [if female]} \times 1.159 \text{ [if black]}$$

where:
S_{cr} is serum creatinine in mg/dL,
κ is 0.7 for females and 0.9 for males,
α is -0.329 for females and -0.411 for males,
min indicates the minimum of S_{cr}/κ or 1, and
max indicates the maximum of S_{cr}/κ or 1.

S. García. Sociedad Española de Nefrología 2006

Ajuste de la dosificación en ER

2. Medición de la función renal

- Cockcroft-Gault
  - Mejores resultados en pacientes adultos mayores
  - Es menos exacta que MDRD en pacientes obesos y con grados más avanzados de enfermedad renal crónica.
- MDRD
  - Más exacta en ERC
  - No está validada en pacientes >70 años, niños, pacientes con función renal normal, AKI, embarazo, pacientes con edemas, amputados y desnutridos.
- CKD-EPI
  - Igual exactitud que MDRD en pacientes con ERC
  - Mejor exactitud y precisión en pacientes con VFG >60 ml/min

- Calculadoras:
  - www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
  - www.senefro.org/modules.php?name=calcfg

S. García. Sociedad Española de Nefrología 2006

Ajuste de la dosificación en ER

2. Medición de la función renal

Tabla 3. Situaciones clínicas en las que la estimación de la VFG mediante el uso de ecuaciones no sería confiable

Individuos que siguen dietas especiales: vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina.
Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular: amputaciones, pérdida de masa muscular, en enfermedades musculares, parálisis.
Individuos con un índice de la masa corporal inferior a 19 kg/m^2 ó superior a 35 kg/m^2.
Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
Edades extremas.
Embarazo.
Estudio de potenciales donantes de riñón.

Bonafonta X. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. Semin Fund Esp Reumatol. 2009.

Ajuste de la dosificación en ER

3. Dosis inicial

- En caso de que el volumen del LEC no esté alterado, la dosis inicial es la misma que la dosis en individuos con función renal normal.

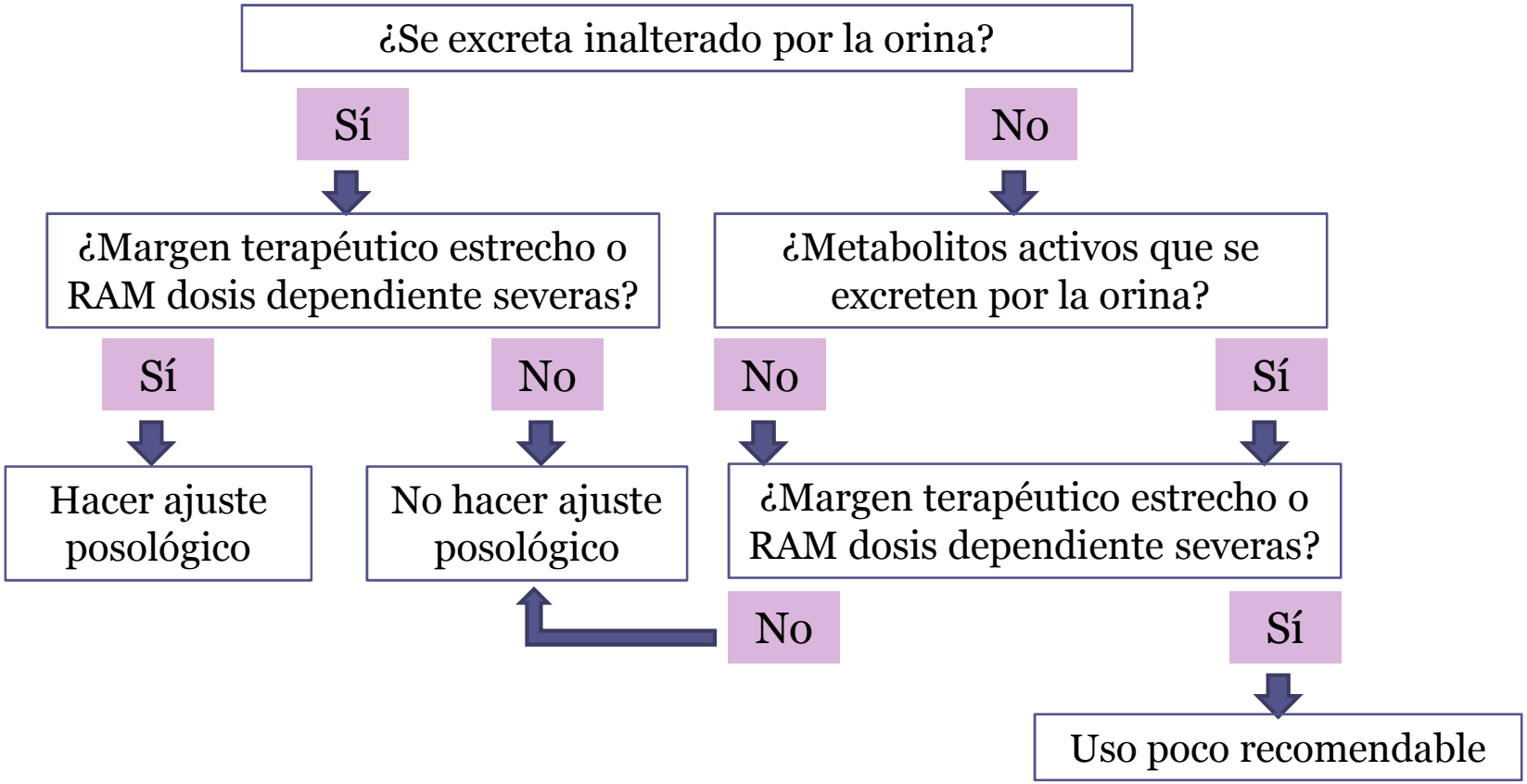
- Si la vida media del medicamento está muy prolongada, y se requiere un rápido efecto, se recomienda administrar una dosis de carga.

- La dosis de carga puede calcularse mediante la siguiente fórmula:
  - Dosis de carga= Vd (L/kg) x PCI (kg) x Cpl (mg/L)
  - Donde:
    - Vd: Volumen de distribución
    - PCI: Peso corporal ideal
    - Cpl: Concentración plasmática deseada

Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

4. Dosis de mantención: Ajuste de dosis



Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

4. Dosis de mantención

- Los métodos disponibles para ajustar la dosificación tienen una base farmacocinética.

- Todos necesitan conocer el valor de Creatinina plasmática o el Clearance de creatinina de 24 horas.

- En general se recomienda:
  - Reducir la dosis de mantenimiento (> riesgo de toxicidad)
  - Prolongar el intervalo de dosificación (> riesgo de niveles subterapéuticos)
  - Ambos
  - Diálisis: Si el fármaco es eliminado se debe administrar post-diálisis o reponer la dosis (dependiendo del fármaco)

Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

Ajuste de la dosificación en ER

Tabla 3
Dosis recomendadas de algunos medicamentos según la tasa de filtración glomerular renal (TFGR ml/min/1,73 m²)

Medicamentos	Porcentaje de la dosis usual en función de la TFGR		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
Analgésicos opioides			
Meperidina	No dar	No dar	No dar
Morfina	100	75	50
Antihipertensivos			
Captopril	100	75	50
Enalapril	100	75-100	50
Fosinopril	100	100	75-100
Lisinopril	100	50-75	25-50
Ramipril	100	50-75	25-50
Atenolol	100	50	25
Bisoprolol	100	75	50
Antifúngicos			
Fluconazol	100	50	50
Itraconazol	100	50	50*
Antibióticos			
Amikacina	60-90 c/12 h	30-70 c/12-18 h	20-30 c/24-48 h
Gentamicina	60-90 c/8-12 h	30-70 c/12 h	20-30 c/24-48 h
Imipenem	100	50	25
Meropenem	100	50 c/12 h	50 c/24 h

Bonafonta X. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. Semin Fund Esp Reumatol. 2009.

Ajuste de la dosificación en ER

Tabla 3
Dosis recomendadas de algunos medicamentos según la tasa de filtración glomerular renal (TFGR ml/min/1,73 m²)

Medicamentos	Porcentaje de la dosis usual en función de la TFGR		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
Ceftriaxona	100	100	100
Cefepima	100	50-100	25-50
Cefixima	100	75	50
Claritromicina	100	50-100	50
Penicilina G	100	75	20-50
Amoxicilina	c/8 h	c/8-12 h	c/12 h
Ciprofloxacino	100	50-75	50
Levofloxacino	100	50	50 c/48 h
Nitrofurantoína	100	No dar	No dar
Hipolipemiantes			
Atorvastatina	100	100	100
Simvastatina	100	100	50
Otros medicamentos			
Alopurinol	75	50	25
Ranitidina	75	50	25
Omeprazol	100	100	100
Metoclopramida	100	75	50

Bonafonta X. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. Semin Fund Esp Reumatol. 2009.

Ajuste de la dosificación en ER

5. **Observación de la respuesta**

- Todos los ajustes posológicos buscan alcanzar niveles terapéuticos. Sin embargo los ajustes pueden generar tanto dosis insuficientes como excesivas.

- Siempre debe hacerse un estrecho seguimiento de los resultados obtenidos con el ajuste.

- Cuando sea posible es conveniente medir concentraciones plasmáticas (vancomicina, aminoglicósidos, fenitoina).

Inés Ruiz. Uso de medicamentos en pacientes con daño renal crónico. 2011.

RAM en pacientes con ER

Los pacientes con ER son especialmente susceptibles a:

- Hiperkalemia: Inhibidores del eje RAA, diuréticos ahorradores de K^+, β-bloqueadores, AINEs, cotrimoxazol, ciclosporina, tacrolimus, etc.
- Hipoglicemias: insulina, hipoglicemiantes orales (glibenclamida)
- Hemorragias: Anticoagulantes, HBPM, aspirina, AINEs
- HTA (Retención de Na y H20): AINEs, corticoides
- Retención Mg, fosfatos : Antiácidos, laxantes (enema)
- AKI por fármacos: Nefrotóxicos, diuréticos, colchicina, etc.

Matthew R. Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease . Curr Opin Nephrol Hypertens 2014.

Interacciones en pacientes con ER

Los pacientes con ER son especialmente susceptibles a:

- Bicarbonato: Disminuye la absorción de aquellos que requieren pH ácido para absorberse (hierro, levotiroxina, calcio, etc.)

- Quelantes de fosfato (sales de calcio, hidróxido de aluminio): forman complejos insolubles con tetraciclinas y quinolonas. También elevan el pH GI.

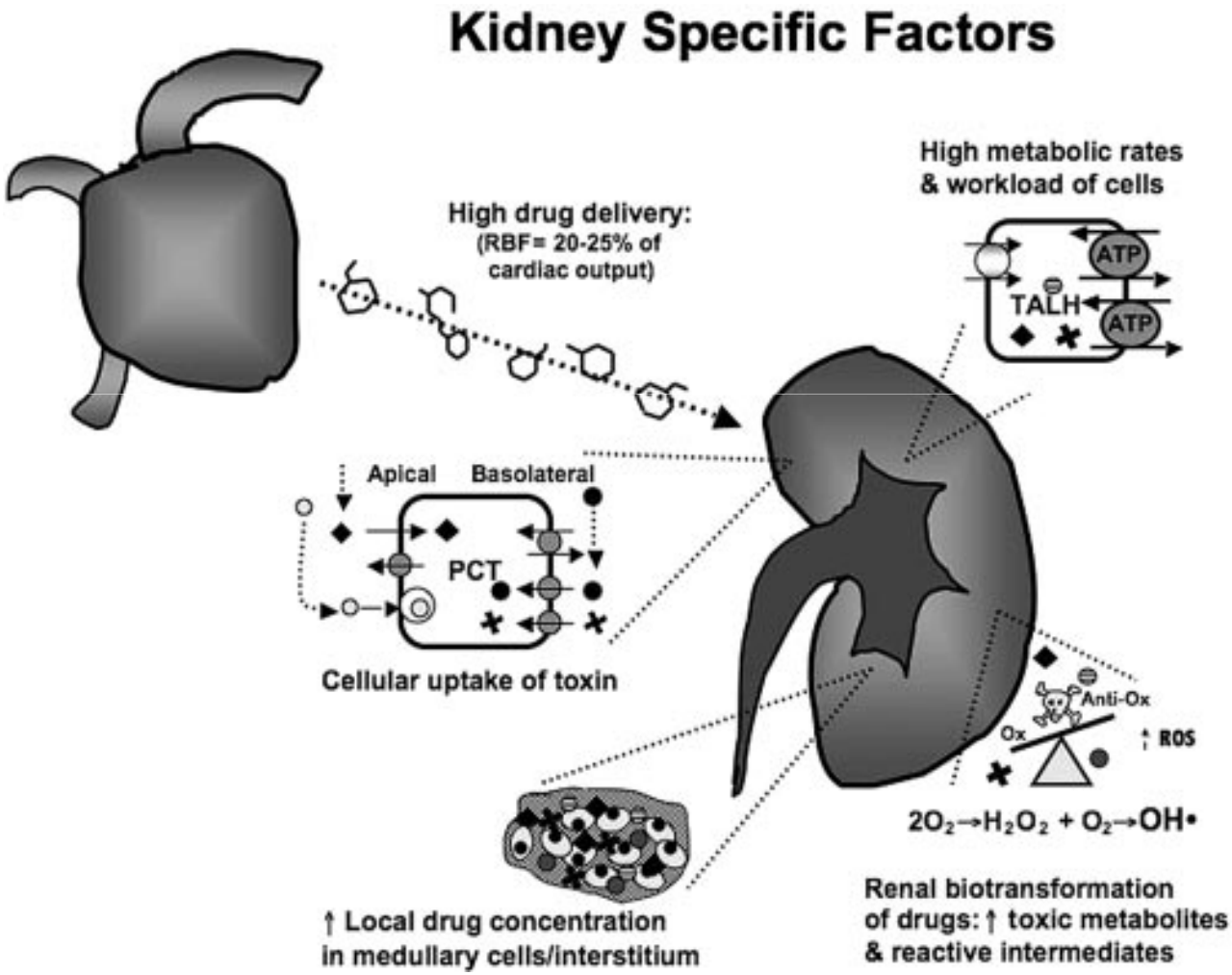
- Uso en conjunto de:
  - Hiperkalemiantes (IECAs-espironolactona)
  - Hipoglicemiantes (insulina-glibenclamida)
  - Nefrotóxicos (AINEs-IECAs, vancomicina-aminoglicósidos)

Matthew R. Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease . Curr Opin Nephrol Hypertens 2014.

Nefrotoxicidad por medicamentos



Nefrotoxicidad por medicamentos



Perazella M. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009.

Nefrotoxicidad por medicamentos

Table 2. Risk factors that increase renal vulnerability to nephrotoxins[a]

- Patient-Specific Factors
  - Female sex
  - Old age (>65 yr)
  - Nephrotic syndrome
  - Cirrhosis/obstructive jaundice
  - Acute/Chronic kidney disease
  - True or effective volume depletion
    - Decreased glomerular filtration rate
    - Enhanced proximal tubular toxin reabsorption
    - Sluggish distal tubular urine flow rates
  - Metabolic perturbations
    - Hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia
    - Alkaline or acid urine pH
  - Immune response genes
  - Pharmacogenetics favoring drug toxicity
    - Gene mutations in hepatic and renal P450 system
    - Gene mutations in renal transporters and transport proteins
- Kidney-Specific Factors
  - High rate of blood delivery (20-25% of cardiac output)
  - Increased toxin concentration in renal medulla & interstitium
  - Biotransformation of substances to reactive oxygen species
  - High metabolic rate of tubular cells (loop of Henle)
  - Proximal tubular uptake of toxins
    - Apical uptake via endocytosis/pinocytosis
    - Basolateral transport via OAT and OCT
- Drug-Specific Factors
  - Prolonged dosing periods and toxin exposure
  - Potent direct nephrotoxic effects of the drug or compound
  - Combinations of toxins/drugs promoting enhanced nephrotoxicity
  - Competition between endogenous and exogenous toxins for transporters, increasing toxin accumulation within the tubular cell
  - Insoluble parent compound and metabolite with intratubular crystal precipitation

[a]OAT, organic anion transporters; OCT, organic cation transporters.

Perazella M. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009.

Nefrotoxicidad por medicamentos

- Los efectos adversos que afectan al riñón pueden ser dosis dependientes o independientes.
- Los medicamentos pueden afectar al glomérulo, túbulos y parénquima renal.
- La mayor parte se expresa como un problema agudo, pero también pueden llevar a ERC.
- La medicamentos causan principalmente 3 síndromes renales:
  1. AKI
  2. ERC
  3. Síndrome Nefrótico

Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002.

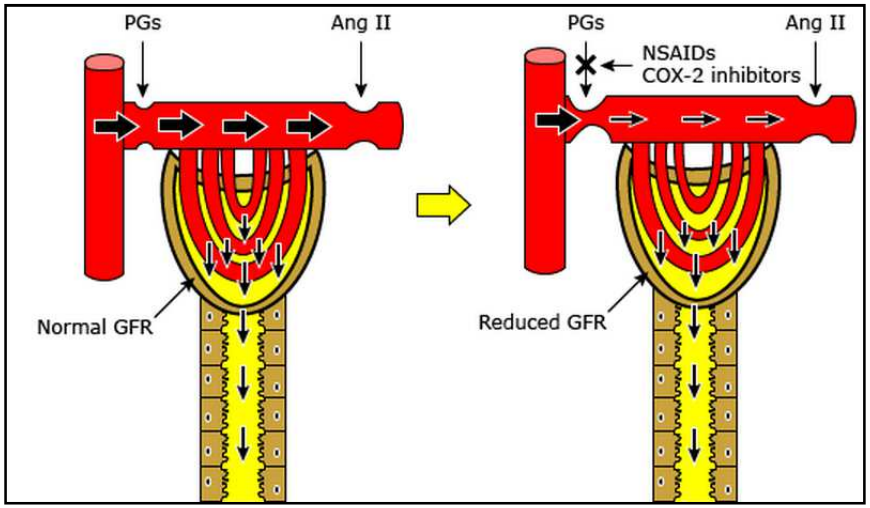
Nefrotoxicidad por medicamentos

1. **AKI**

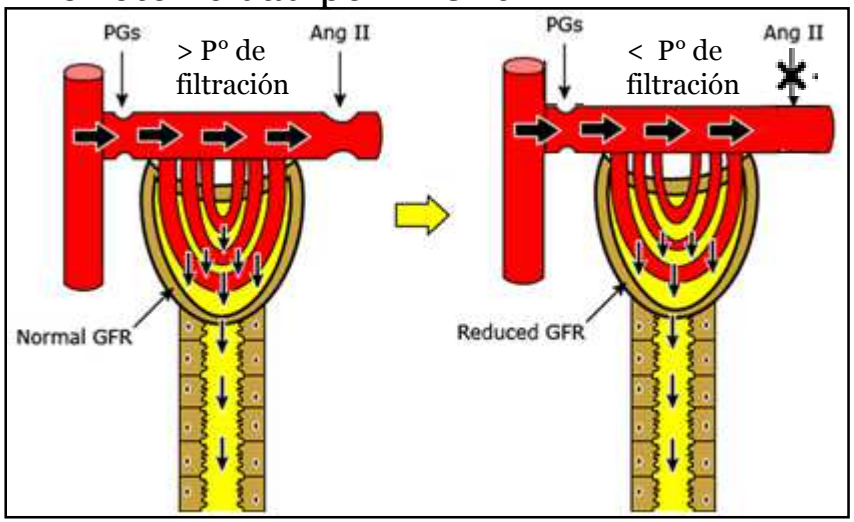
a) Pre-renal:

- Reducción del volumen o la presión sanguínea suministrada al riñón
- Diuréticos, AINEs, IECAs, medios de contraste, ciclosporina, tacrolimus
- Tratamiento: Retirar nefrotóxico

Nefrotoxicidad por AINEs



Nefrotoxicidad por IECAs



Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002.

Nefrotoxicidad por medicamentos

1. **AKI**

b) Daño renal:

- Necrosis tubular aguda:
  - Toxicidad directa, trastorno de producción de energía, radicales libres, etc.
  - Aminoglicósidos, anfotericina, medios de contraste, estatinas (rabdomiolisis)

- Nefritis intersticial aguda (Reacción idiosincrática)
  - Manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad
  - Cefalosporinas, AINE, diuréticos, litio, ranitidina, omeprazol, alopurinol, etc.
  - Tratamiento: Retirar nefrotóxico, si persiste corticoides, inmunosupresores

- Microangiopatía trombótica
  - Trombosis arteriolar aferente o glomerular
  - Fiebre, anemia hemolítica, trombocitopenia, disfunción renal, trastorno SNC
  - Ciclosporina, tacrolimus, ticlopidina, clopidogrel, cisplatino, etc.
  - Tratamiento: Retirar nefrotóxico, plasmaféresis, HD crónica, trasplante

Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002.

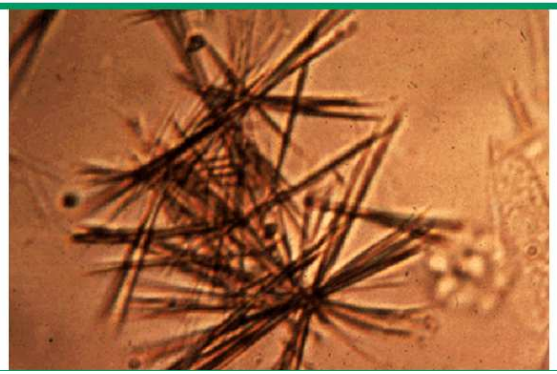
Nefrotoxicidad por medicamentos

1. **AKI**

c) Post-renal:

- Obstrucción del flujo urinario en los túbulos o uréteres por la formación de cristales
- Aciclovir, sulfonamidas, metotrexato, triamtereno y vitamina C.
- Factores de riesgo: deshidratación, IR, administración de medicamentos en bolos, acidosis o alcalosis metabólica.
- Tratamiento: Retirar el nefrotóxico, hidratar y alcalinizar la orina

Photomicrograph showing urine sediment of a patient with sulfonamide crystalluria



2014 UpToDate

Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002.

Nefrotoxicidad por medicamentos

2. **ERC**
   - Generalmente se presenta como una enfermedad túbulo intersticial
   - Abuso de analgésicos, litio, ciclosporina, nitrosourea y hierbas chinas
   - Lenta elevación de la Crea, acidosis tubular, proteinuria tubular
   - Puede ser reversible o irreversible
   - Tratamiento: Retirar nefrotóxico, diálisis crónica, trasplante

3. **Síndrome nefrótico**
   - Debido a disfunción glomerular
   - Marcada proteinuria
   - Penicilamina, AINES, interferon, hidralazina, captopril
   - Edema, proteinuria e hipoalbuminemia
   - Tratamiento: Retirar el nefrotóxico, diálisis crónica, trasplante

Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002.

Nefrotoxicidad por medicamentos

Medidas de prevención

- Individualizar el riesgo/beneficio del uso del nefrotóxico para cada paciente
- Monitorizar la función renal (Crea, VFG, NUS, ELP)
- Mantener una buena hidratación
- Ajuste de dosificación de medicamentos
- Evitar interacciones entre nefrotóxicos o fármacos que pueden incrementar concentraciones plasmáticas del nefrotóxico
- Manejar la falla renal lo más pronto posible:
  - Retirar el nefrotóxico, hidratación, comenzar diálisis.

Perazella M. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009.

Seguridad del paciente con ER

- Pacientes susceptibles a sufrir problemas relacionados a medicamentos y errores de medicación
- La dosis de medicamentos debe ser ajustadas según la VFG
- Evitar el uso de nefrotóxicos y de fármacos de eliminación renal
- No usar hierbas medicinales, suplementos nutricionales ni medicamentos de venta libre
- No utilizar medicamentos de liberación prolongada
- Fomentar la adherencia a la terapia

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

Seguridad del paciente con ER

Table 32 | Cautionary notes for prescribing in people with CKD

Agents	Cautionary notes
1. Antihypertensives/cardiac medications	
RAAS antagonists (ACE-Is, ARBs, aldosterone antagonists, direct renin inhibitors)	• Avoid in people with suspected functional renal artery stenosis • Start at lower dose in people with GFR <45 ml/min/1.73 m^2 • Assess GFR and measure serum potassium within 1 week of starting or following any dose escalation • Temporarily suspend during intercurrent illness, planned IV radiocontrast administration, bowel preparation prior to colonoscopy, or prior to major surgery • Do not routinely discontinue in people with GFR <30 ml/min/1.73 m^2 as they remain nephroprotective
Beta-blockers	• Reduce dose by 50% in people with GFR <30 ml/min/1.73 m^2
Digoxin	• Reduce dose based on plasma concentrations
2. Analgesics	
NSAIDS	• Avoid in people with GFR <30 ml/min/1.73 m^2 • Prolonged therapy is not recommended in people with GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Should not be used in people taking lithium • Avoid in people taking RAAS blocking agents
Opioids	• Reduce dose when GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Use with caution in people with GFR <15 ml/min/1.73 m^2
3. Antimicrobials	
Penicillin	• Risk of crystalluria when GFR <15 ml/min/1.73 m^2 with high doses • Neurotoxicity with benzylpenicillin when GFR <15 ml/min/1.73 m^2 with high doses (maximum 6 g/day)
Aminoglycosides	• Reduce dose and/or increase dosage interval when GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Monitor serum levels (trough and peak) • Avoid concomitant ototoxic agents such as furosemide
Macrolides	• Reduce dose by 50% when GFR <30 ml/min/1.73 m^2
Fluoroquinolones	• Reduce dose by 50% when GFR <15 ml/min/1.73 m^2
Tetracyclines	• Reduce dose when GFR <45 ml/min/1.73 m^2; can exacerbate uremia
Antifungals	• Avoid amphotericin unless no alternative when GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Reduce maintenance dose of fluconazole by 50% when GFR <45 ml/min/1.73 m^2 • Reduce dose of flucytosine when GFR <60 ml/min/1.73 m^2

KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

4. Hypoglycemics	
Sulfonylureas	• Avoid agents that are mainly renally excreted (e.g., glyburide/ glibenclamide) • Other agents that are mainly metabolized in the liver may need reduced dose when GFR <30 ml/min/1.73 m^2 (e.g., gliclazide, gliquidone)
Insulin	• Partly renally excreted and may need reduced dose when GFR <30 ml/min/1.73 m^2
Metformin	• Suggest avoid when GFR <30 ml/min/1.73 m^2, but consider risk-benefit if GFR is stable • Review use when GFR <45 ml/min/1.73 m^2 • Probably safe when GFR $\geqslant 45$ ml/min/1.73 m^2 • Suspend in people who become acutely unwell
5. Lipid-lowering	
Statins	• No increase in toxicity for simvastatin dosed at 20 mg per day or simvastatin 20 mg /ezetimide 10 mg combinations per day in people with GFR <30 ml/min/1.73 m^2 or on dialysis[449] • Other trials of statins in people with GFR <15 ml/min/1.73 m^2 or on dialysis also showed no excess toxicity
Fenofibrate	• Increases SCr by approximately 0.13 mg/dl (12 μmol/l)
6. Chemotherapeutic	
Cisplatin	• Reduce dose when GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Avoid when GFR <30 ml/min/1.73 m^2
Melphalan	• Reduce dose when GFR <60 ml/min/1.73 m^2
Methotrexate	• Reduce dose when GFR <60 ml/min/1.73 m^2 • Avoid if possible when GFR <15 ml/min/1.73 m^2
7. Anticoagulants	
Low-molecular-weight heparins	• Halve the dose when GFR <30 ml/min/1.73 m^2 • Consider switch to conventional heparin or alternatively monitor plasma anti-factor Xa in those at high risk for bleeding
Warfarin	• Increased risk of bleeding when GFR <30 ml/min/1.73 m^2 • Use lower doses and monitor closely when GFR <30 ml/min/1.73 m^2
8. Miscellaneous	
Lithium	• Nephrotoxic and may cause renal tubular dysfunction with prolonged use even at therapeutic levels • Monitor GFR, electrolytes, and lithium levels 6 monthly or more frequently if the dose changes or the patient is acutely unwell • Avoid using concomitant NSAIDs • Maintain hydration during intercurrent illness • Risk-benefit of drug in specific situation must be weighed

Abbreviations: ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SCr, serum creatinine.

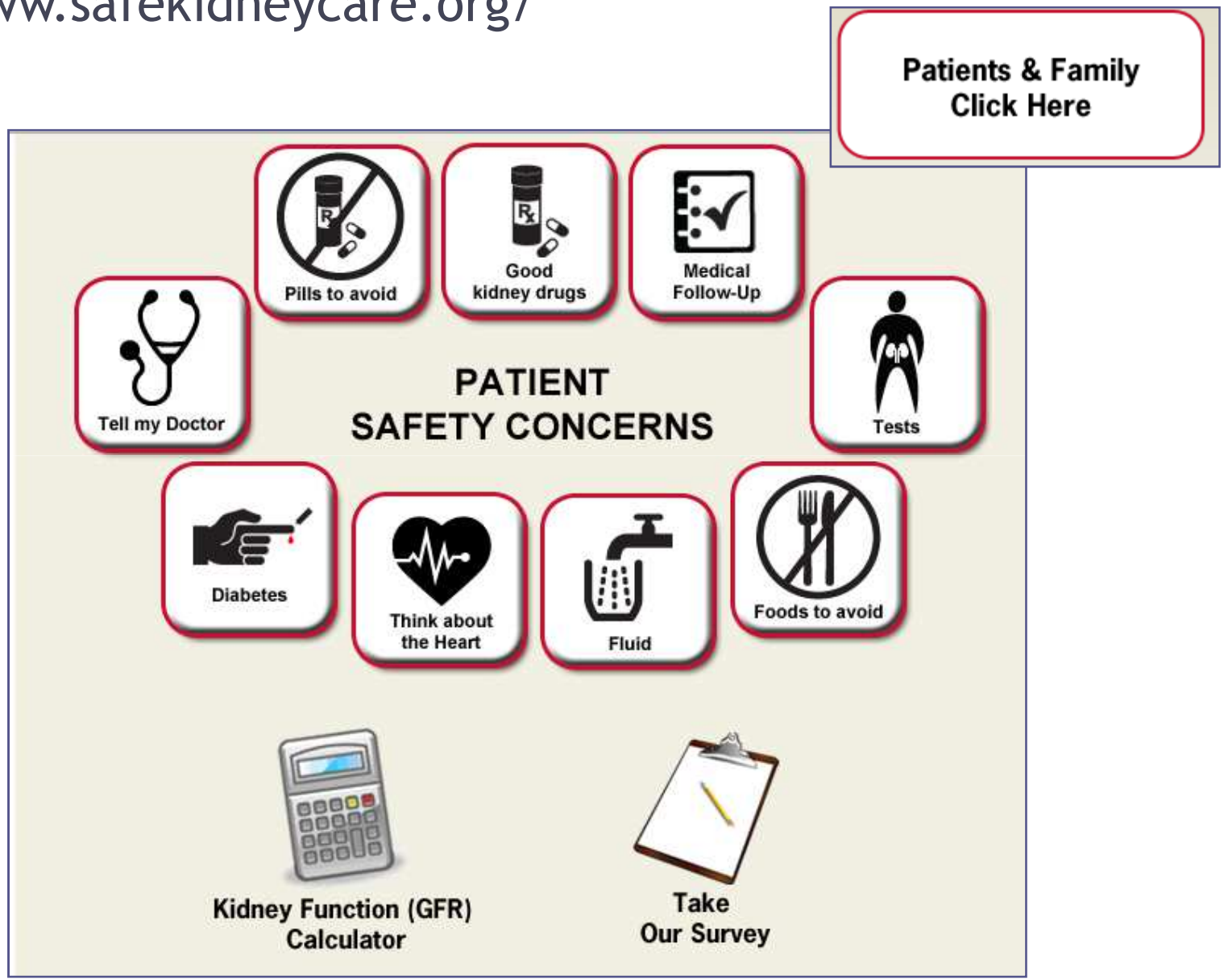
KDIGO. Kidney International Supplements (2013)

http://www.safekidneycare.org/

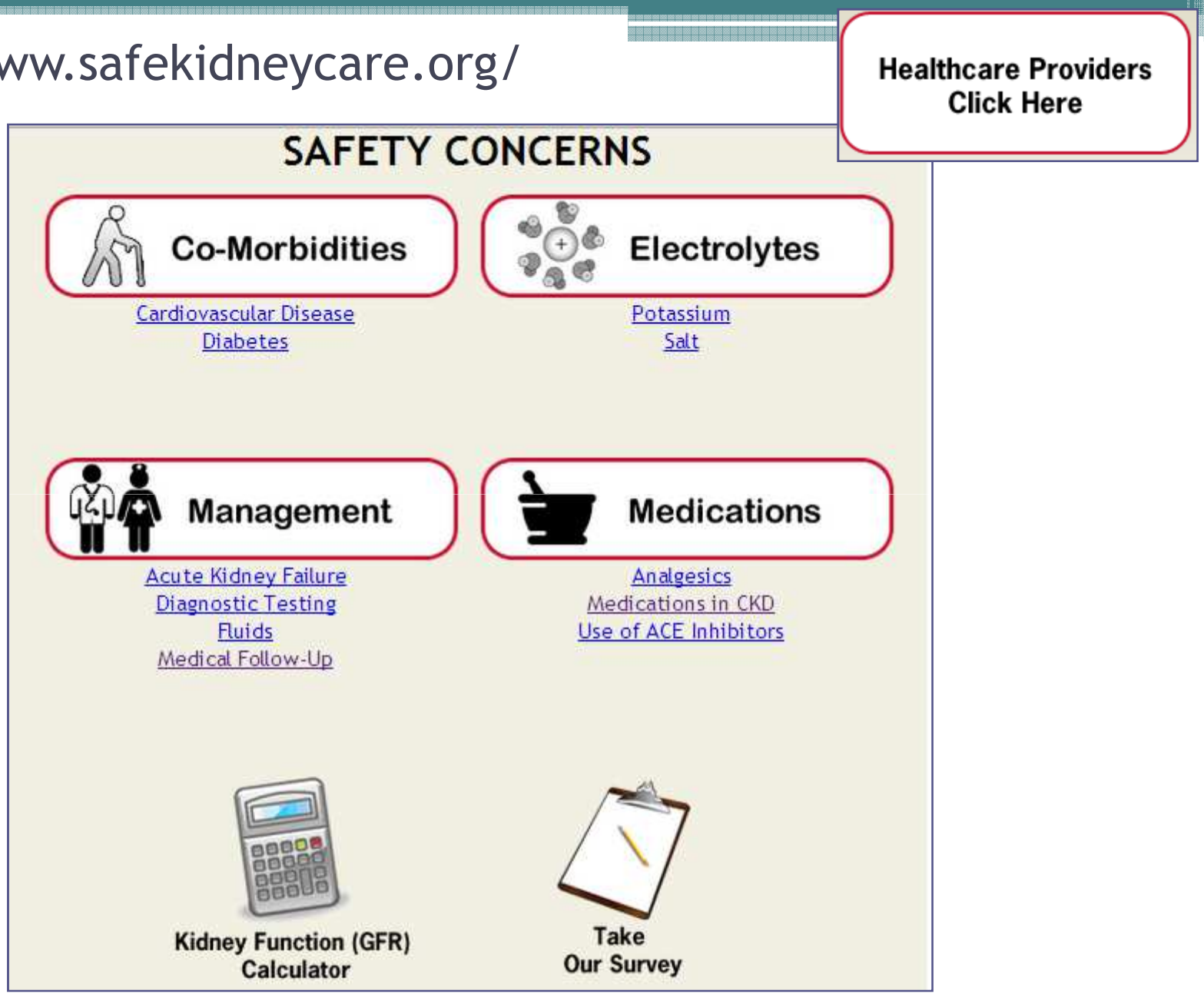


http://www.safekidneycare.org/

What to Tell my Doctor, Nurse, or Pharmacist?



http://www.safekidneycare.org/



Uso de medicamentos en pacientes con daño renal

QF Carolina Lobos A.
Alumna Título Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica
Universidad de Chile

Abril 2014

Uso de medicamentos en EPOC y Asma

Dr. Mauricio Ruiz C.
Director Académico
Hospital Clínico U. de Chile

Contenidos

- Broncodilatadores:
  - Betaadrenergicos de acción corta y larga
  - Anticolinergicos de acción corta y larga
  - Técnica Inhalatoria
  - Teofilinas
- Antiinflamatorios
  - Antileucotrienos
  - Corticoides
- Inmunomodulación
  - Anticuerpos anti IgE y receptor de IL-4

Clasificación de los fármacos adrenergicos

- No selectivos (α y β):
  - Adrenalina
  - Efedrina
- Selectivos sobre receptores β
  - - Agonistas β_1 y β_2
      - Isoprotenerol
      - Orciprenalina
  - - Agonistas β_2
      - De corta duración:
        - Salbutamol
        - Fenoterol
      - De larga duración
        - Salmeterol
        - Formoterol
        - Indacaterol
        - Vilanterol

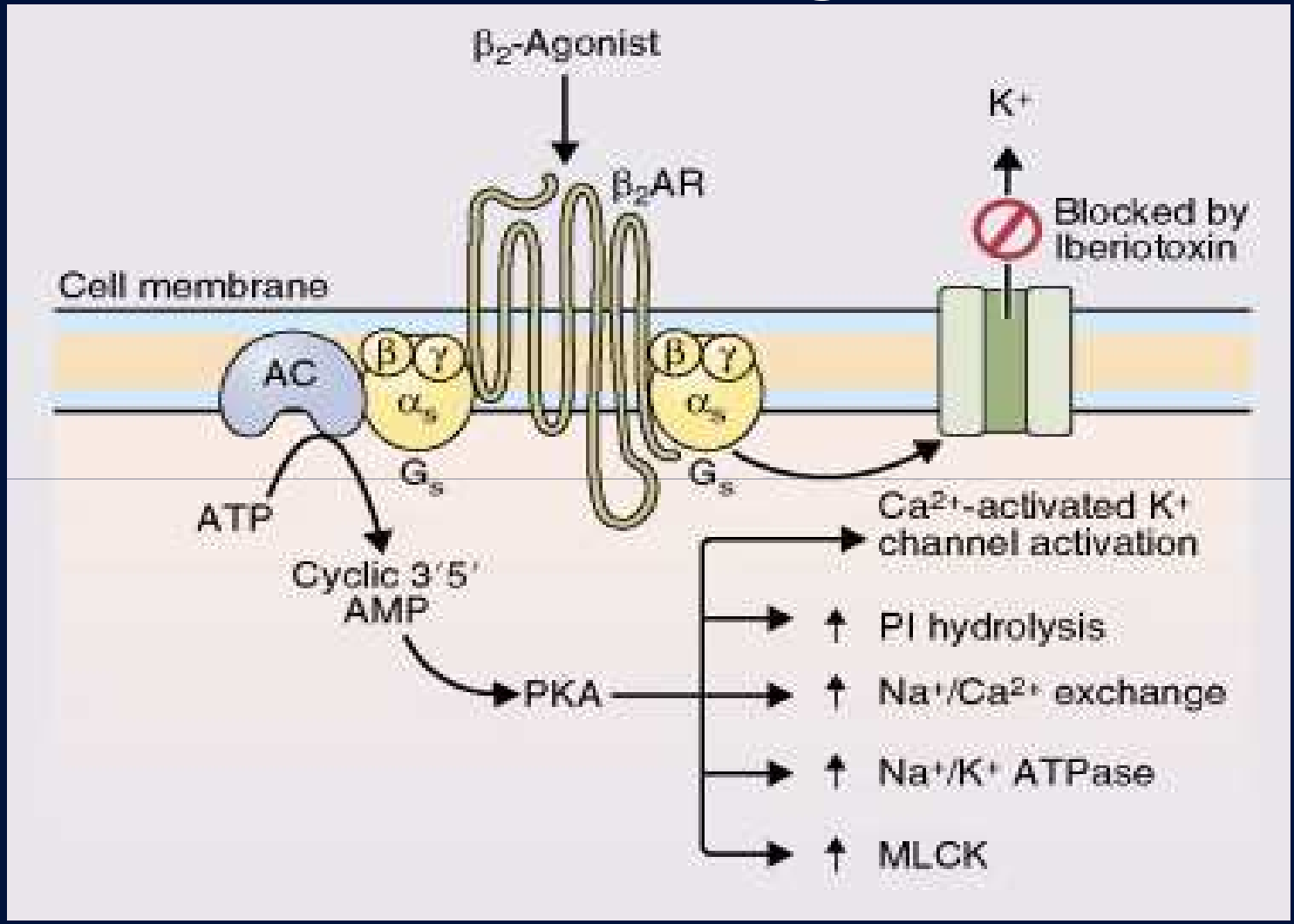
Mecanismo de acción de los β_2 adrenergicos

- Se une al receptor transmembrana activando la Subunidad G
- Esto último activa la adenilciclasa que a partir de ATP forma 3,5 AMPc que actúa como segundo mensajero activando la PK A que provoca:

  - Reducción del Ca^{+} intracelular

- El receptor beta adrenergico activa canales de K^{+}

Betaadrenergicos



Los β_2 adrenergicos de acción larga son lipofilicos

Localización y función de los betaadrenergicos

Tipo celular	Función
Músculo liso	Miorelajación
Epitelio bronquial	Aumento del transporte de iones Aumento del Clearence mucociliar
Glándulas submucosas	Aumento secreción
Células Clara	Aumento secreción
Nervios colinérgicos	Reduce liberación de acetilcolina
Miocardio	Aumenta frecuencia
Vasos bronquiales	Vasodilatación

Bloquean la liberación de mediadores de los mastocitos

Aplicación clínica de los β_2 adrenergicos

- Asma
  - De acción corta
    - Alivio temporal, uso a demanda
  - De acción larga
    - Sinergia con corticoides inhalatorios
    - Nunca en monoterapia
- EPOC
  - De acción corta:
    - Uso a demanda
  - De acción larga
    - Terapia de mantención
    - Reduce exacerbaciones

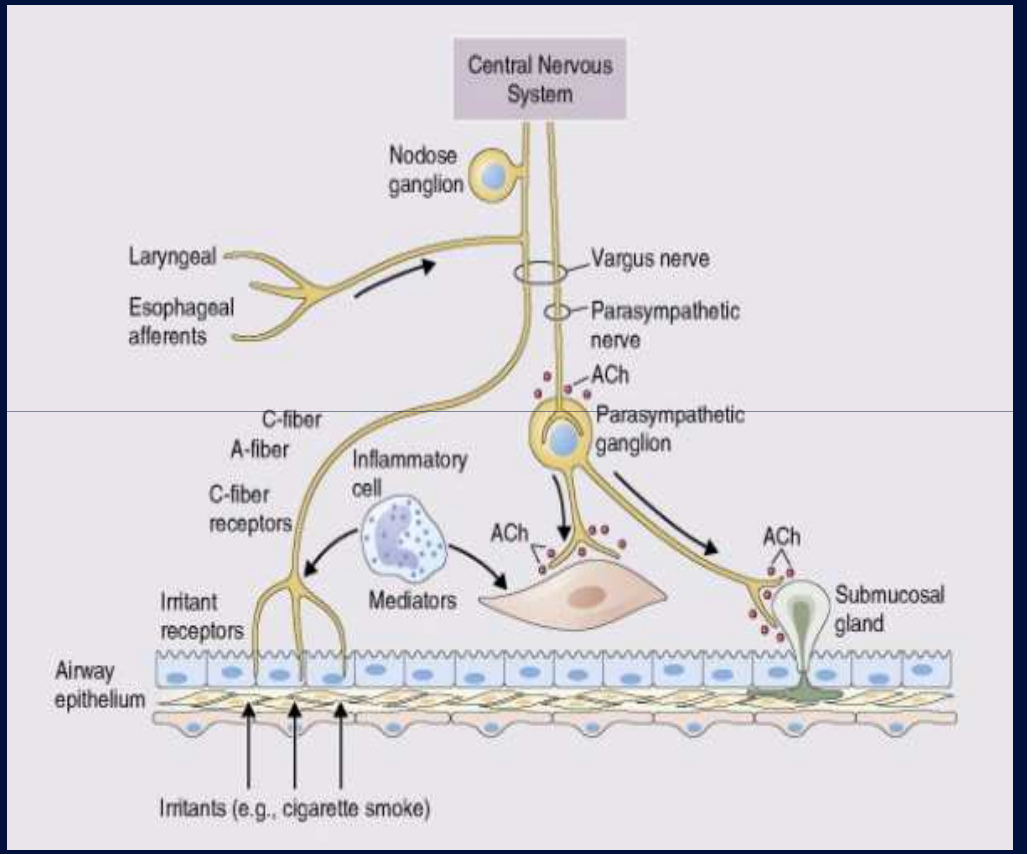
Reacciones adversas

- Temblores
- Calambres
- Taquicardia
- Efectos metabolicos: Hiperglicemia, Aumento de insulina, hipertrigliceridemia, aumento de piruvato y lactato por glicogenolisis
- Hiperkalemia
- Hipoxemia
- Tolerancia

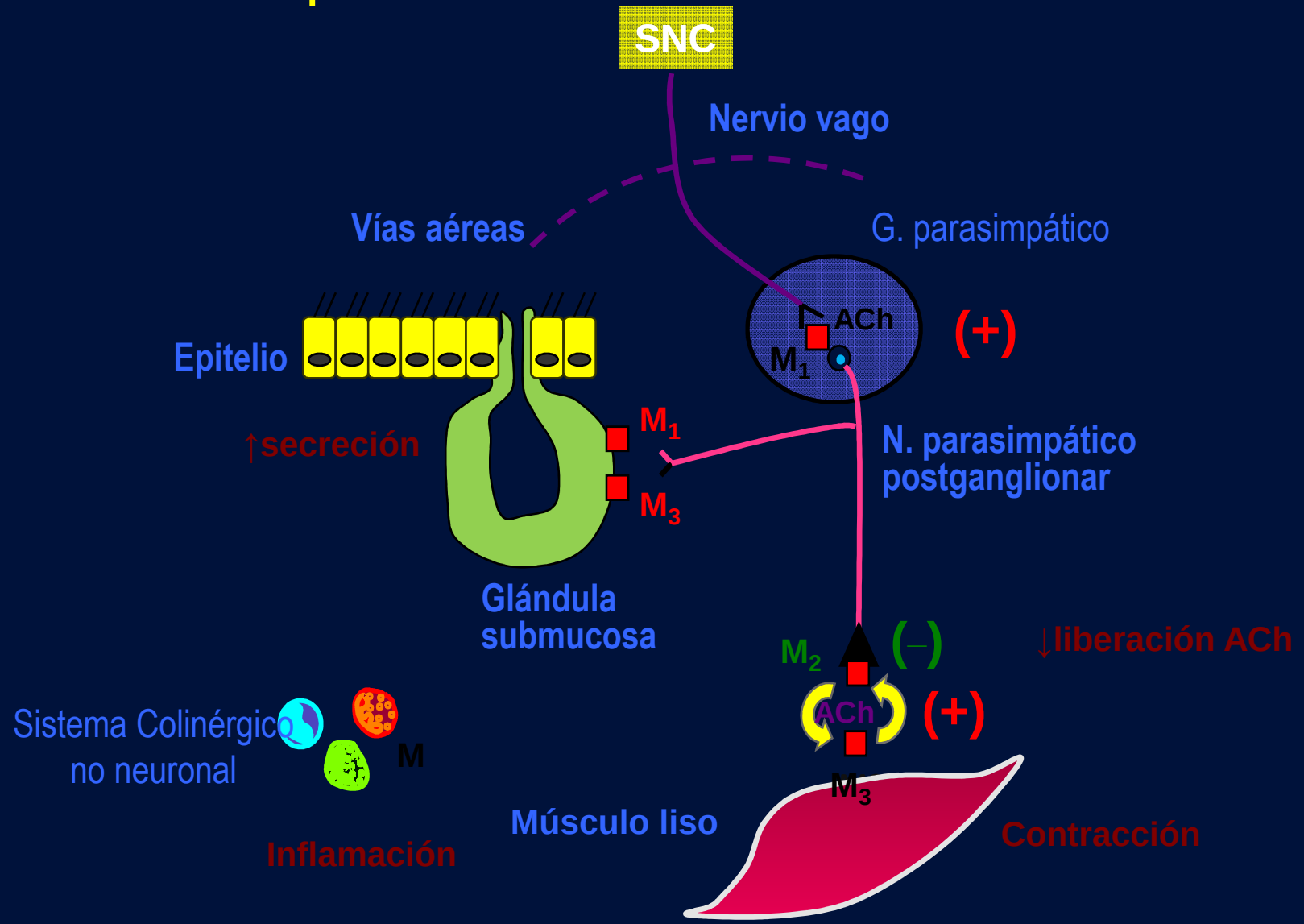
Inhaladores anticolinergicos

Bromuro de Ipratropio: bloquea Receptores muscarinicos 1,2 y 3

Tiotropio: Bloquea receptores Muscarinicos 1 y 3



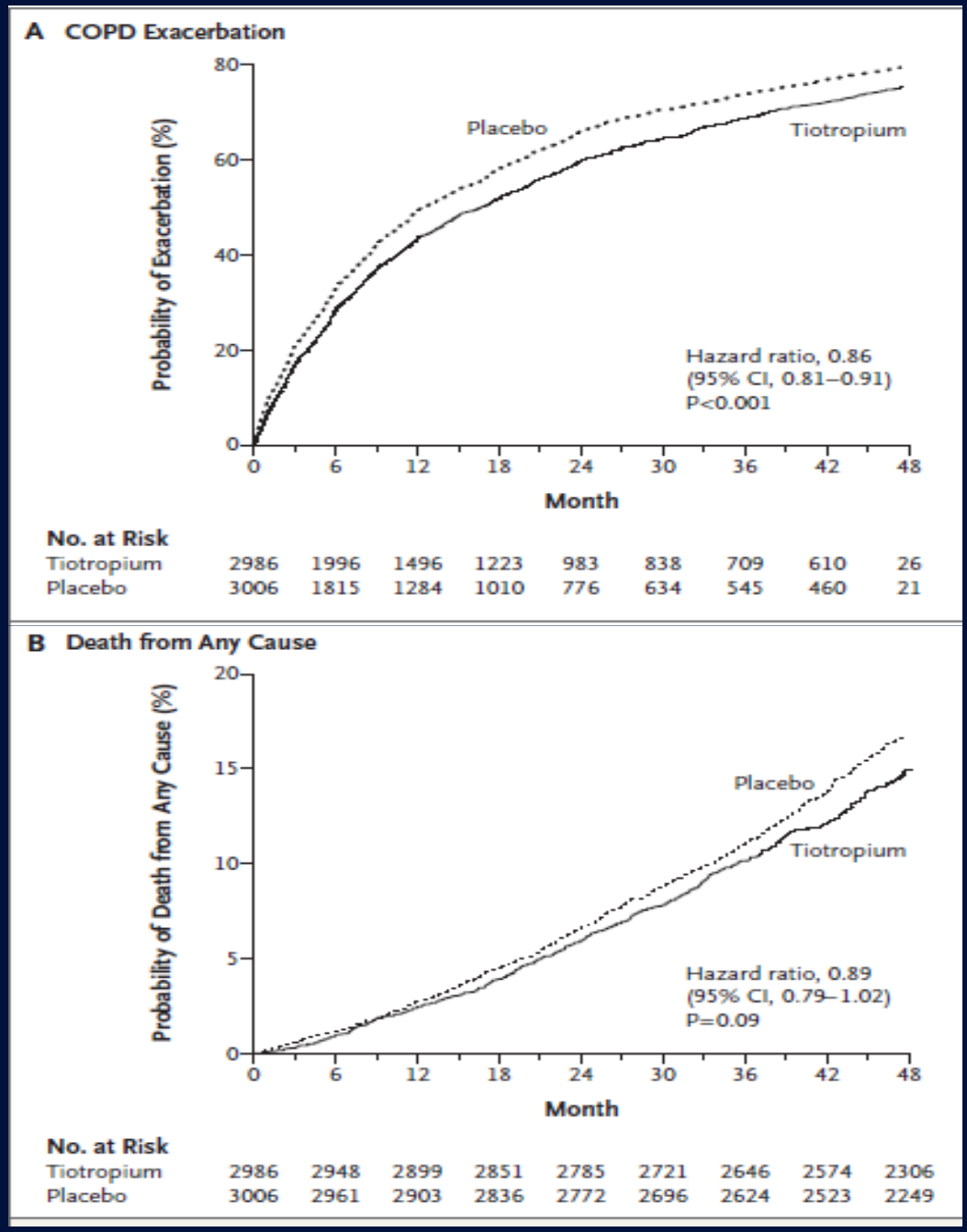
Receptores muscarínicos de la vía aérea



Aplicación clínica de los Anticolinergicos

- Asma
  - De acción corta
    - Efecto débil
    - Sinérgico con B2 adrenergicos
  - De acción larga
    - Sin rol definido
- EPOC
  - De acción corta:
    - Uso a demanda, más efectivo que asma
  - De acción larga
    - Terapia de mantención
    - Reduce exacerbaciones
    - Reduce atrapamiento

Tashkin et al NEJM 2008;359:1543



Efectos Adversos de los anticolinergicos Inhalatorios

- Sequedad bucal
- Irritación faríngea
- Taquicardia estreñimiento
- Irritación conjuntival, trastornos de acomodación e hipertensión intraocular
- Retención urinaria
- Aumento de la mortalidad cardiovascular ??

Técnica correcta de inhalación

- Posición sentada
- Efectuar una espiración lenta y profunda
- Colocar la boquilla del cartucho totalmente en la boca, cerrándola a su alrededor.
- Una vez iniciada la inspiración presionar el cartucho y seguir inspirando en forma lenta y profunda hasta CPT.
- Retirar el cartucho en la boca y *aguantar la respiración* durante unos 10 segundos.
- Si debe administrar una o más dosis del mismo u otro aerosol, hay que esperar un mínimo de 30 segundos entre cada toma.
- La distribución pulmonar de la medicación inhalada mejora con la utilización del espaciador.

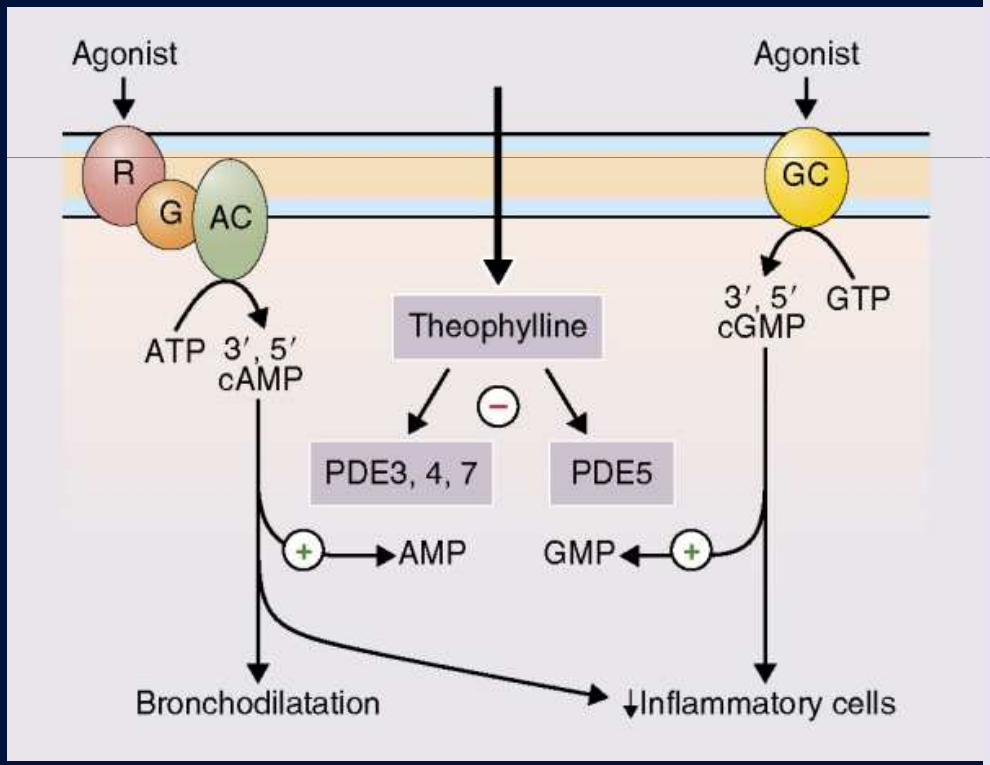
Espaciadores

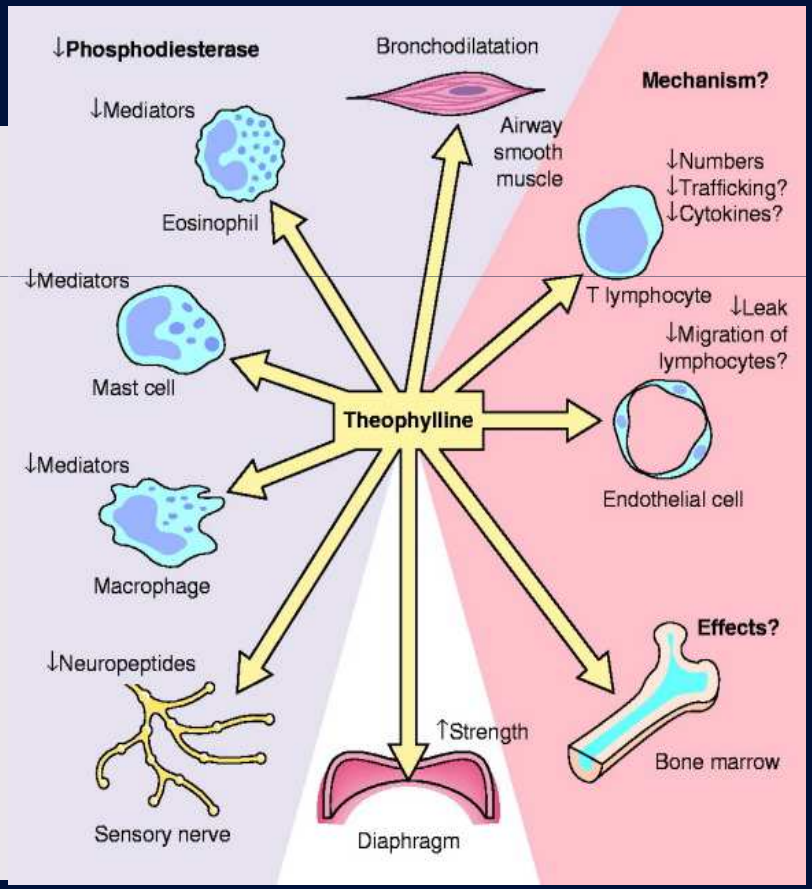


Mecanismo de acción de las Metilxantinas

- Inhibición de las Fosfodiesterasa
- Antagonista de la adenosina
- Estimulación de la liberación de catecolaminas
- Actividad antiinflamatoria al reducir el Calcio intracelular y aumentar la actividad de enzimas deacetiladoras

Controladores - Xantinas





Características farmacológicas

- Levemente hidrosolubles
- Absorción variable
- Peak de concentración plasmática entre las 4 y 6 horas de administrado
- Metabolización hapática por el sistema microsomal (Citocromo P450)
- Excreción renal
- Estrecho margen terapeútico: Niveles plasmáticos entre 10 y 20 mg/l

Inhibitors and inducers of cytochrome P450 3A4

Strong inhibitors	Moderate inhibitors	Strong inducers
Atazanavir	Abiraterone	Aminoglutethimide
Boceprevir	Amiodarone	Armodafinil*
Chloramphenicol	Aprepitant	Bexarotene*
Clarithromycin	Bicalutamide	Bosentan
Cobicistat containing coformulations	Cimetidine	Carbamazepine
Conivaptan	Ciprofloxacin*	Dexamethasone
Darunavir	Clotrimazole	Efavirenz
Delavirdine	Crizotinib	Enzalutamide
Fosamprenavir	Cyclosporine	Etravirine
Imatinib	Desipramine	Fosphenytoin
Indinavir	Diltiazem	Griseofulvin*
Isoniazid*	Danazol*	Mitotane*
Itraconazole	Dasatinib*	Modafinil*
Ketoconazole	Dronedarone	Nafcillin
Lopinavir	Efavirenz	Nevirapine
Nefazodone	Erythromycin	Oxcarbazepine
Nelfinavir	Fluconazole	Pentobarbital
Nicardipine	Fosaprepitant	Phenobarbital
Posaconazole	Grapefruit juice	Phenytoin
Ritonavir and ritonavir containing coformulations	Haloperidol	Primidone
Saquinavir	Lapatinib	Rifabutin
Telaprevir	Metronidazole	Rifampin (rifampicin)
Telithromycin	Miconazole	Rifapentine
Voriconazole	Mifepristone*	St. John's wort*
	Norfloxacin	Vemurafenib*
	Quinupristin-dalfopristin*	
	Sertraline	
	Sitaxsentan	
	Tamoxifen*	
	Tetracycline	
	Verapamil	
	Zafirlukast*	

Efectos adversos de las teofilinas

- Hipokalemia, hiperglicemia
- Temblor, rabdomiolisis
- Vómitos y dolor abdominal
- Convulsiones, letargia, alucinaciones visuales, cefalea
- Arritmias

Roflumilast

Table I. Efficacy of oral roflumilast (ROF) in patients (pts) with moderate to severe (M2-107,[22] M2-127,[24] M2-128[24]) or severe (M2-112,[23] M2-124,[18] M2-125[18]) chronic obstructive pulmonary disease. Results of randomized, double-blind, multinational trials. Mean changes from baseline in forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) and exacerbation rates. Treatment durations are shown in parentheses and pt numbers for the modified intent-to-treat populations are in square parentheses (numbers in analyses vary)

Study	Daily regimen	Pre-bronchodilator FEV_1		Post-bronchodilator FEV_1		Exacerbation rate[a]
		baseline (L)	change (mL)	baseline (L)	change (mL)	
ROF vs PL[b]						
Rabe et al.[22]	ROF 250 μg (24 wk) [578]	1.40	24***	1.52	29[c]****	1.0†
(M2-107)	ROF 500 μg (24 wk) [555]	1.41	49****	1.50	51[c]****	0.8†‡
	PL (24 wk) [280]	1.45	−39	1.57	−45[c]	1.1
Calverley et al.[23]	ROF 500 μg (52 wk) [760]	1.03	9**	1.13	12[c]***	0.9[c]
(M2-112)	PL (52 wk) [753]	1.05	−27	1.15	−26[c]	0.9[c]
Calverley et al.[18]	ROF 500 μg (52 wk) [766]	1.07	46[c]***	1.16	57****	1.1[c]*
(M2-124)	PL (52 wk) [759]	1.06	8[c]	1.15	8	1.3[c]
Calverley et al.[18]	ROF 500 μg (52 wk) [773]	0.95	33[c]****	1.05	44****	1.2[c]**
(M2-125)	PL (52 wk) [798]	0.98	−25[c]	1.07	−17	1.5[c]
ROF + long-acting bronchodilator vs PL + long-acting bronchodilator[d]						
Fabbri et al.[24]	ROF 500 μg + SAL (24 wk) [466]	1.43	39[c]****	1.51	68****	1.9
(M2-127)	PL + SAL (24 wk) [467]	1.41	−10[c]	1.49	8	2.4
Fabbri et al.[24]	ROF 500 μg + TIO (24 wk) [371]	1.47	65[c]****	1.55	74****	1.8
(M2-128)	PL + TIO (24 wk) [372]	1.49	−16[c]	1.56	−7	2.2

a Mean number of mild, moderate or severe,[22-24] or moderate or severe[18,23] exacerbations per pt per y[18,23,24] or during treatment.[22]

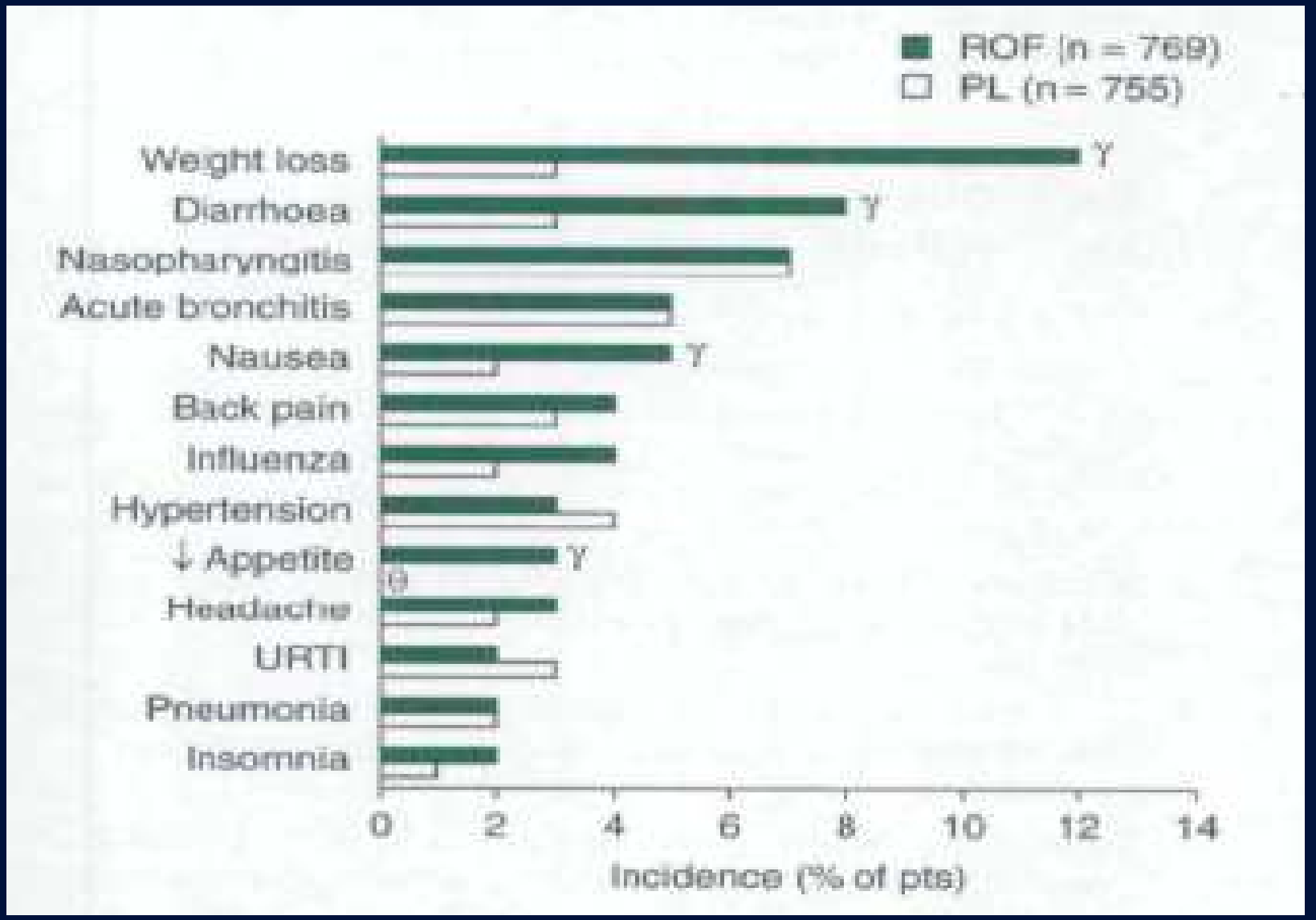
b Pts could receive short-acting β_2-adrenergic receptor agonists and systemic corticosteroids as needed and continue daily short-acting anticholinergics,[18,22,23] long-acting β_2-adrenergic receptor agonists[18] or inhaled corticosteroids.[23]

c Primary endpoint.

d Pts could receive short-acting β_2-adrenergic receptor agonists and systemic corticosteroids as needed.

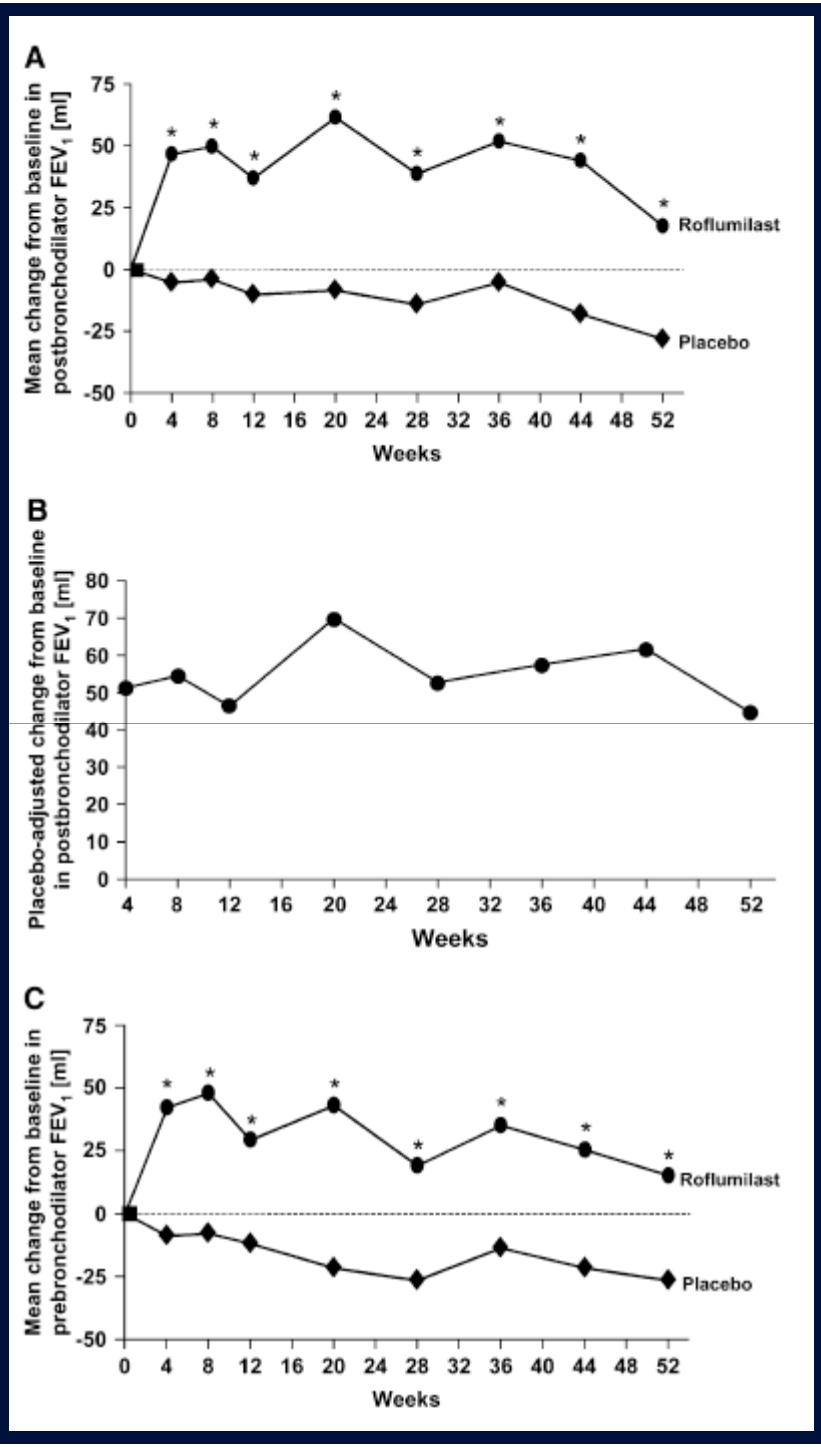
PL = placebo; **SAL** = salmeterol; **TIO** = tiotropium bromide; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p\leq0.001$, **** $p<0.0001$ vs PL; † $p=0.0029$ for combined ROF groups vs PL; ‡ $p=0.0114$ vs ROF 250 μg.

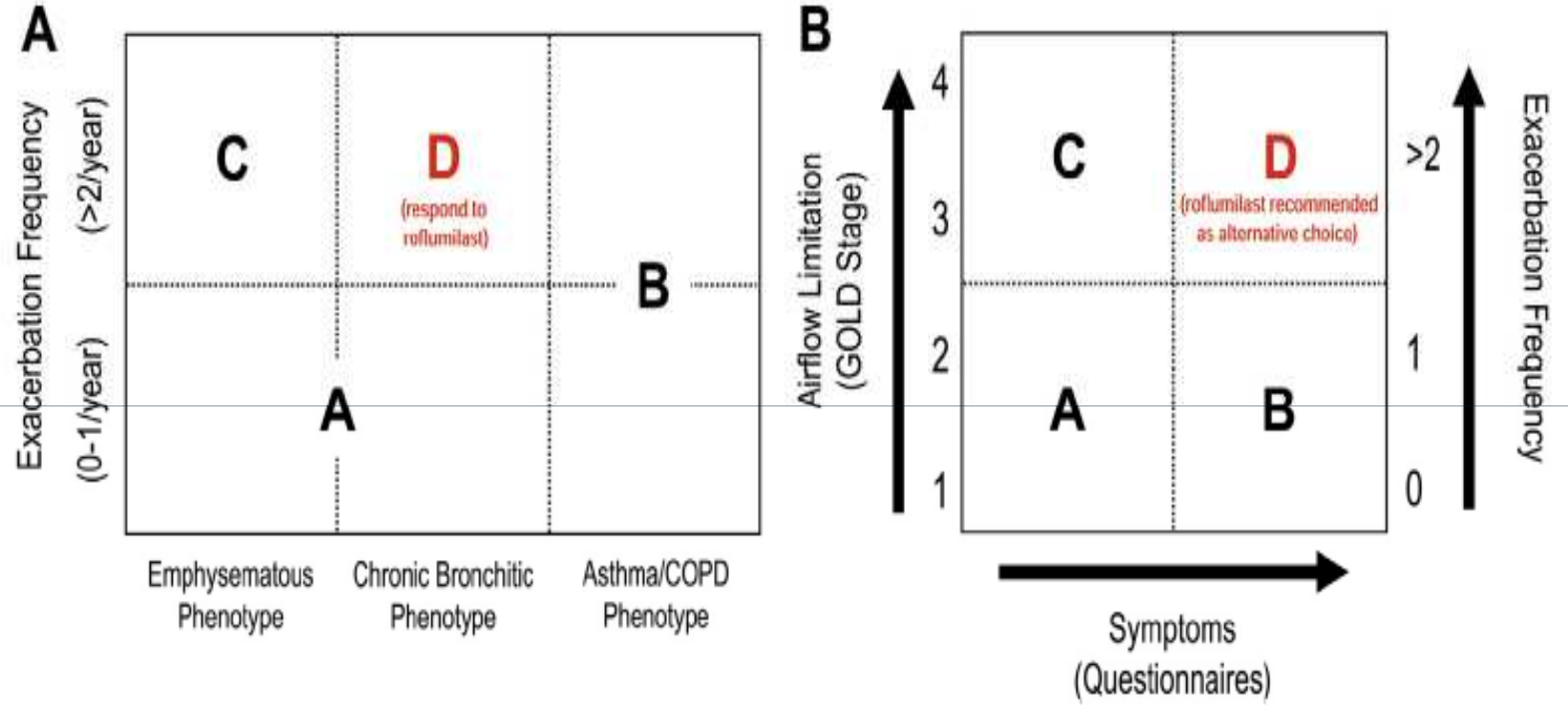
Sanford Drugs 2010; 70(12): 1616-1627



Sanford Drugs 2010; 70(12): 1616-1627

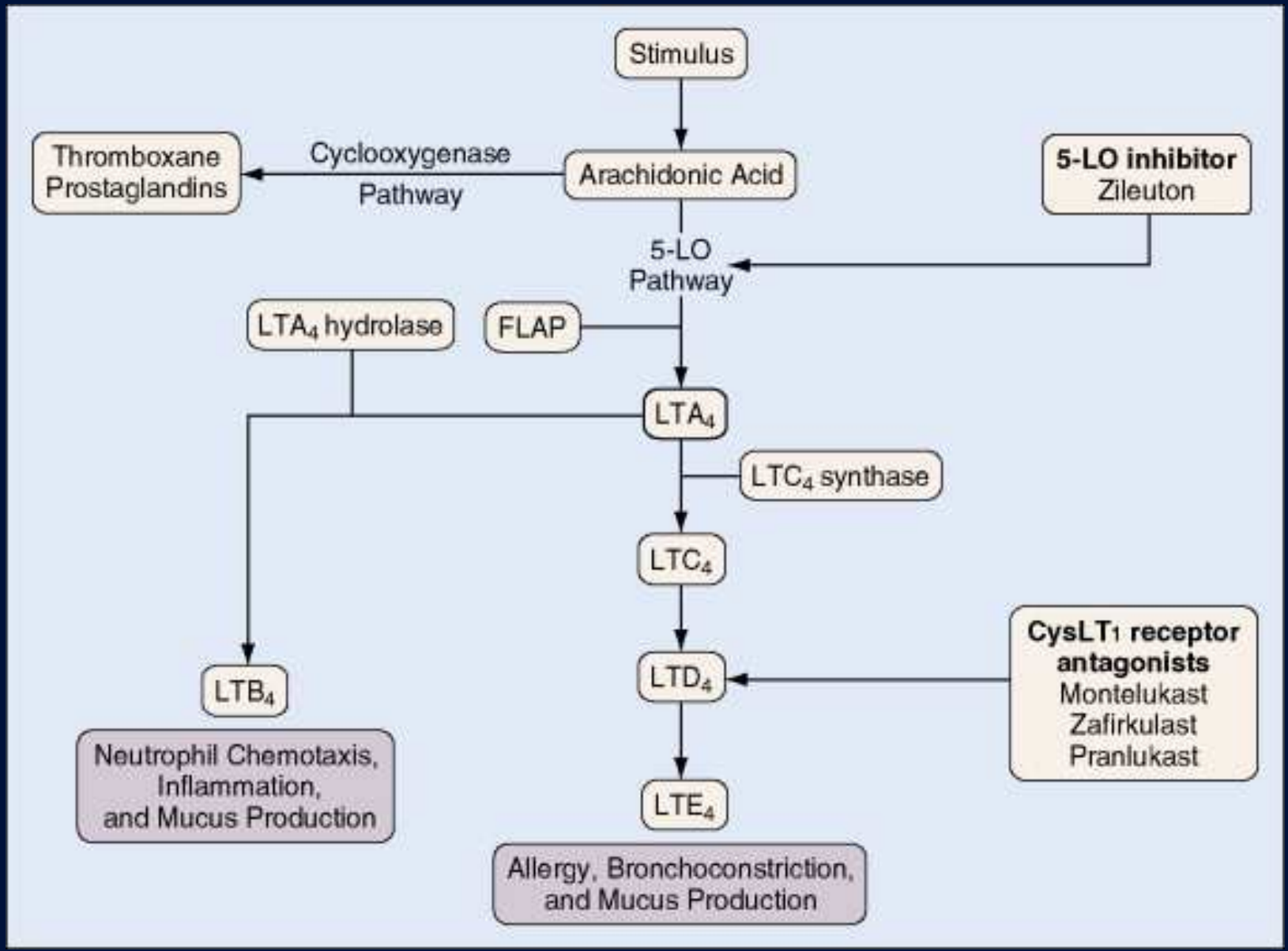
Calverley et al
Am J Respir Crit Care Med 2007;156:174





Giembycz et al Clin Chest Med 2014; 35:203-217

Antileucotrienos



Antileucotrienos

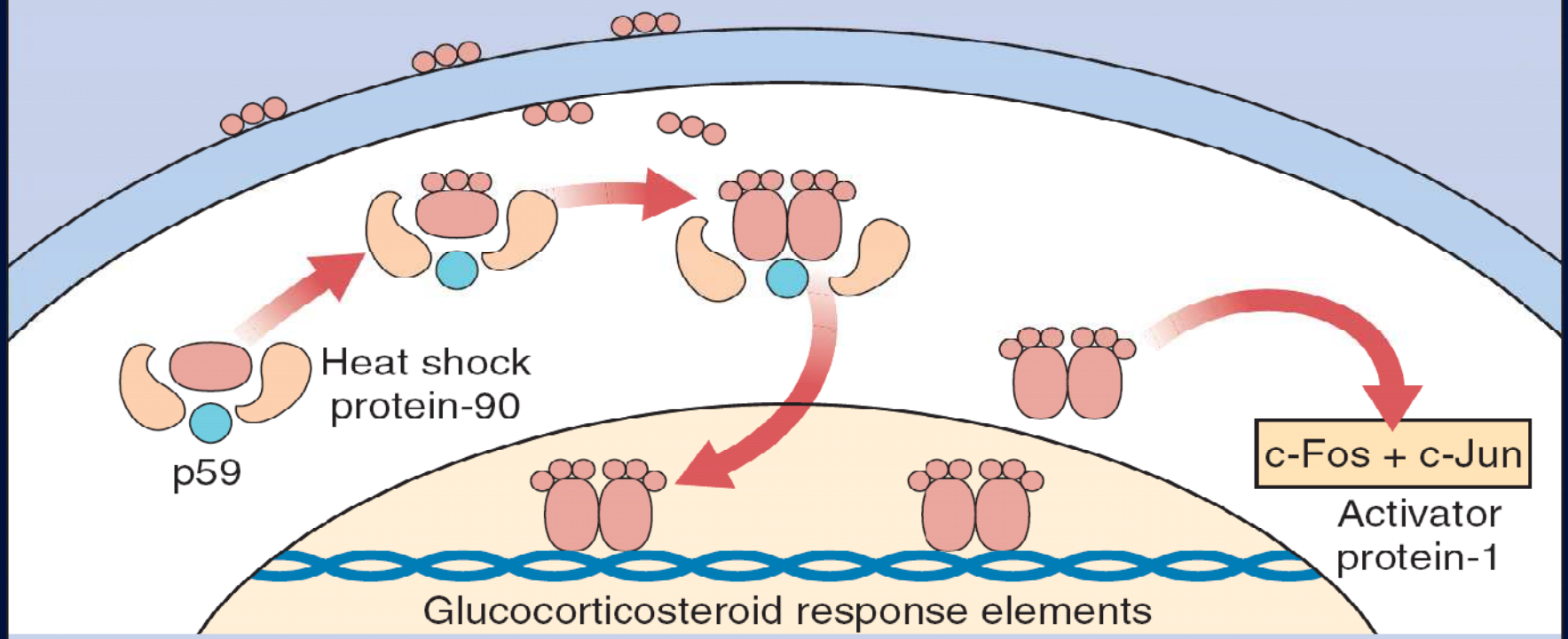
- Alternativa a corticoides en asma leve a moderada
- Útil en algunos pacientes con asma inducida por aspirina
- Puede ayudar a reducir dosis de corticoides en asma severa
- En niños puede ser útil como controlador del asma inducida por el ejercicio

Efectos adversos de los antileucotrienos

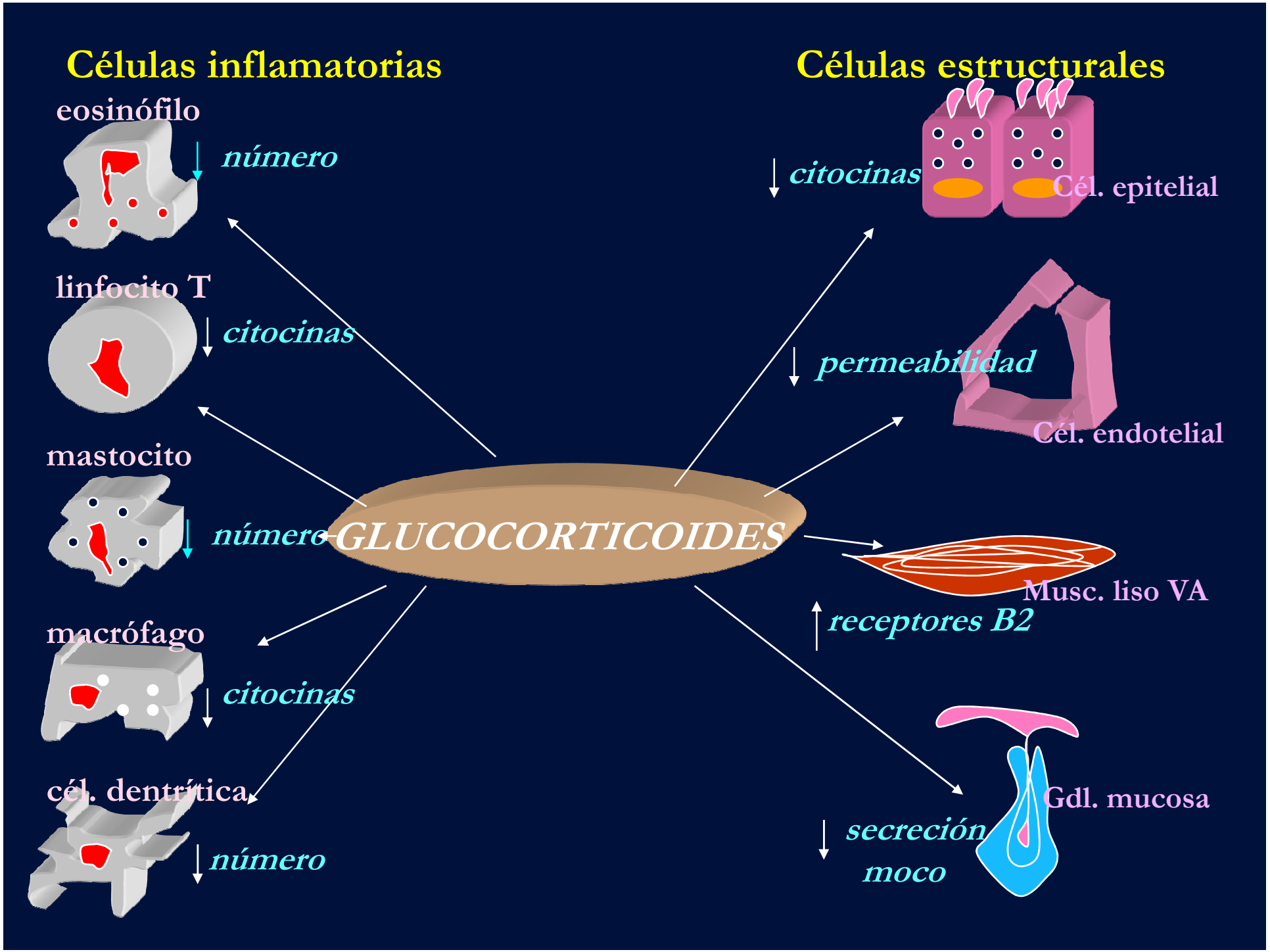
- Daño hepático (Zileuton)
- Vasculitis de Churg Strauss

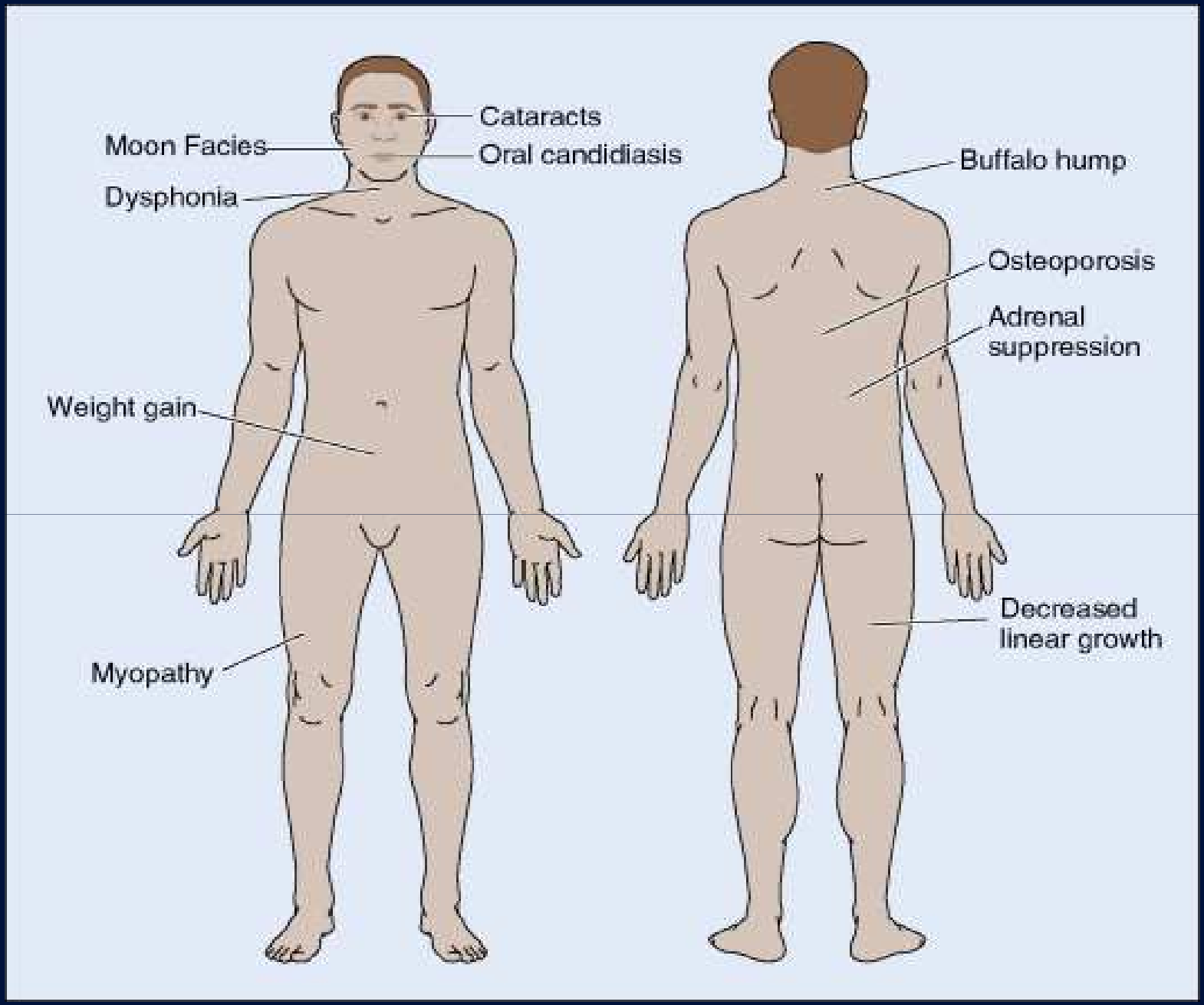
Corticoides

Proposed mechanisms of action of glucocorticosteroid in reducing inflammation



Increase or decrease in gene product directly	Decrease in nuclear factor-kB, and thereby a decrease in cytokines	Increase in ribonucleases, and thus a decrease in messenger RNA	Increase in gene product indirectly (e.g. binding to glucocorticosteroid response elements which overlaps with another regulatory site)


Células inflamatorias
Células estructurales
eosinófilo
número
linfocito T
citocinas
mastocito
número
macrófago
citocinas
cél. dentrítica
número
GLUCOCORTICOIDES
citocinas
Cél. epitelial
permeabilidad
Cél. endotelial
Musc. liso VA
receptores B2
Gdl. mucosa
secreción
moco


Cataracts
Moon Facies
Oral candidiasis
Dysphonia
Buffalo hump
Osteoporosis
Adrenal suppression
Weight gain
Decreased linear growth
Myopathy

Corticoides inhalatorios

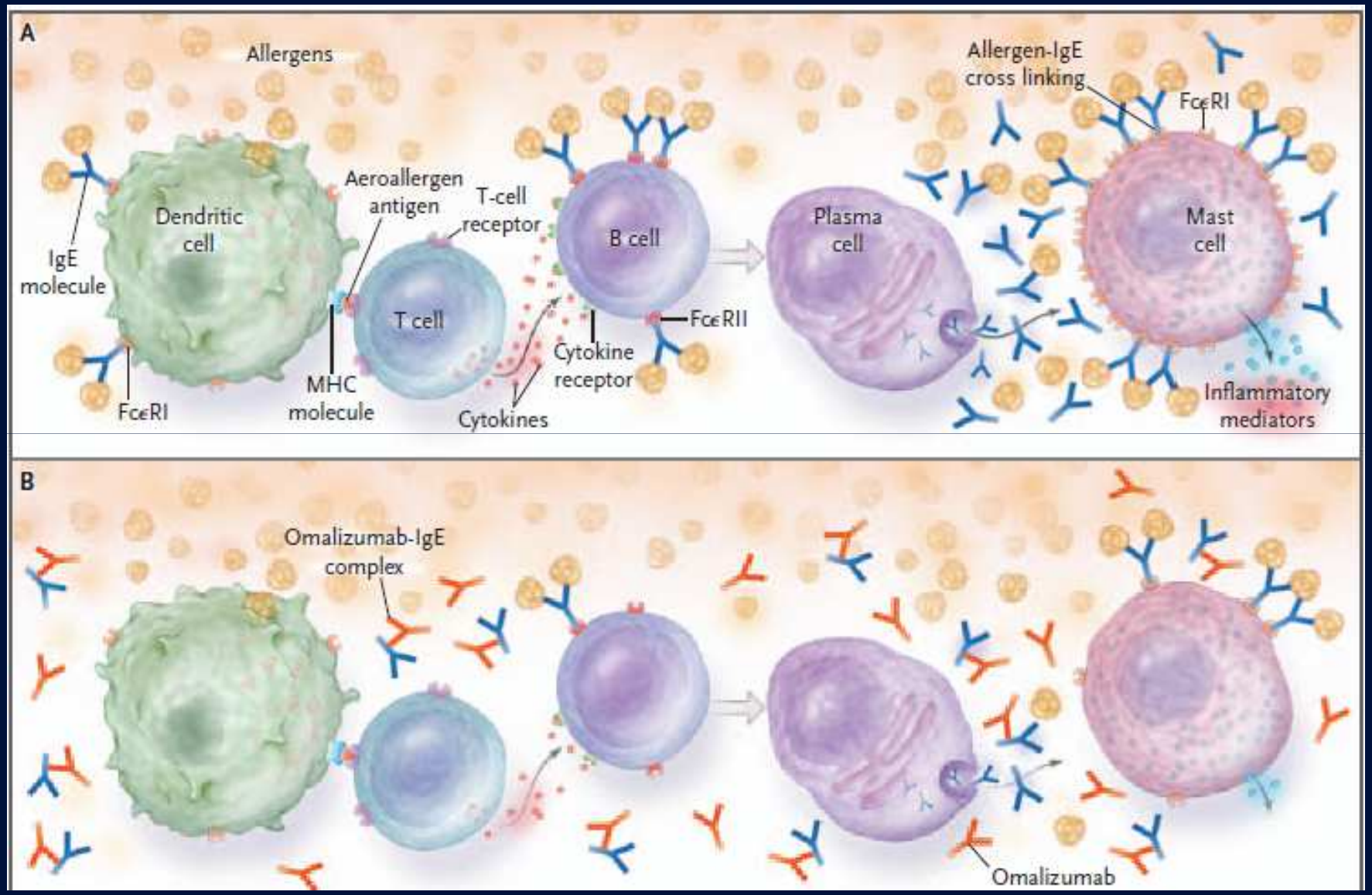
	Topical anti-inflammatory potency	Systemic potency	Ratio between topical and systemic potencies
Halogenated			
Beclomethasone dipropionate	0.4	3.5	0.1
Triamcinolone acetonide	0.3	5.3	0.06
Flunisolide	0.7	12.8	0.05
Fluticasone propionate	1.7	0.07	25
Nonhalogenated			
Budesonide	1	1	1

Efectos adversos de los corticoides

- **Inhalatorios:**
- Candidiasis orofaringea
- Disfonia
- Odinofagia
- ¿osteoporosis?
- ¿insuficiencia suprarrenal?
- ¿Retraso pondoestatural?
- ¿Cataratas?
- ¿Glaucoma?
- Mayor riesgo de NAC y TBC

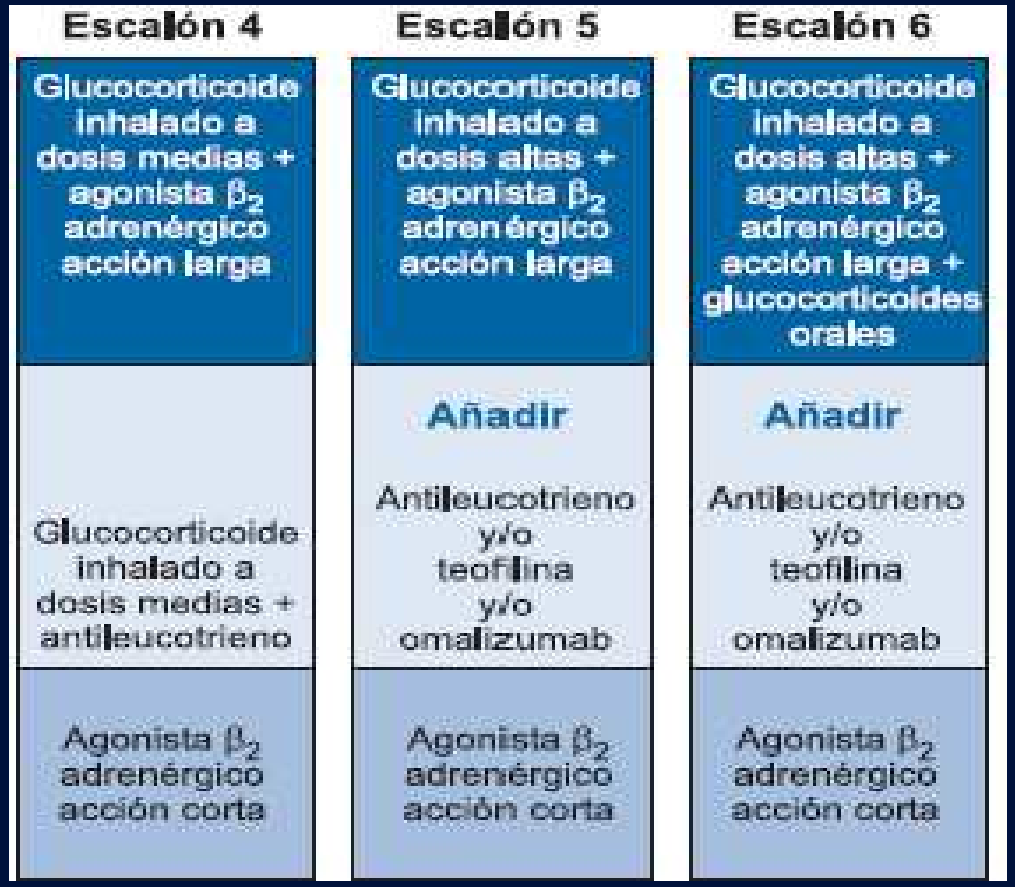
- **Sistémicos:**
- Osteoporosis
- Insuficiencia suprarrenal
- Diabetes esteroidal
- HTA
- Inmunodeficiencia celular
- Glaucoma
- Cataratas
- Hirsutismo
- Obesidad centripeta
- Miopatia esteroidal

Omalizumab



N Engl J Med 2006;354:2689-95.

Omalizumab

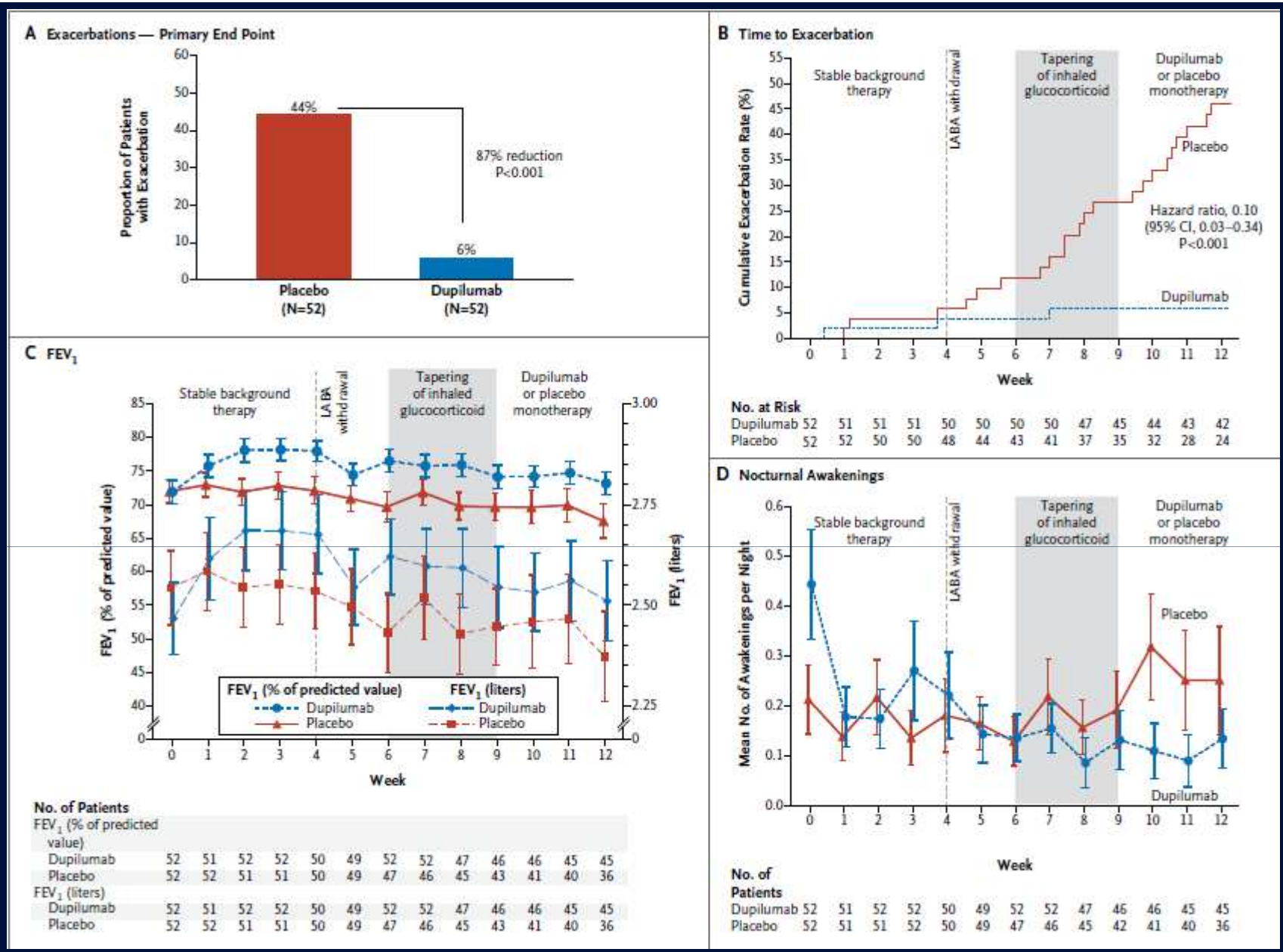


Niveles de IgE: 30 – 700 UI/ml
Mayores de 12 años

Efectos adversos:

- Cefalea
- Molestias Gastrointestinales
- Virosis respiratorias
- Cáncer??
- Anaflaxia

Costo promedio USS 12000



Wenzel et al. N Engl J Med 2013;368: 2455-2466

Asma

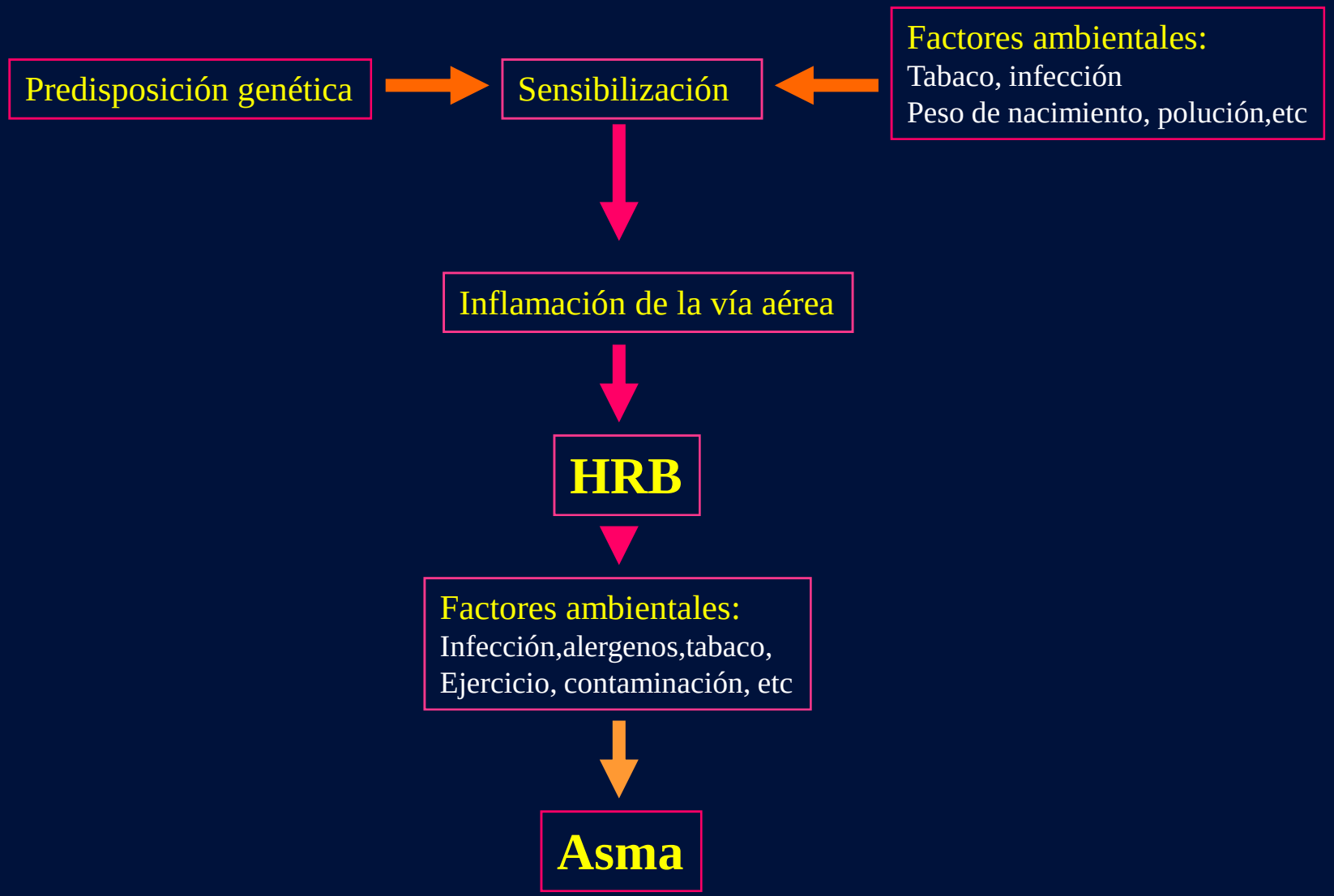
Concepto

- Enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual muchas células juegan un rol, en particular los mastocitos, eosinofilos y linfocitos T.En sujetos susceptibles, esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea y tos de predominio nocturno o matinal. Estos síntomas son asociadas a limitación variable del flujo aéreo que es al menos parcialmente reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa una hiperreactividad bronquial a una variedad de estímulos.

Epidemiología

- Prevalencia desde 2% hasta 35%
- En Chile es del 10,6%
- La tendencia es al incremento.
- El aumento es más acentuado en los adultos
- La mortalidad del asma va en aumento

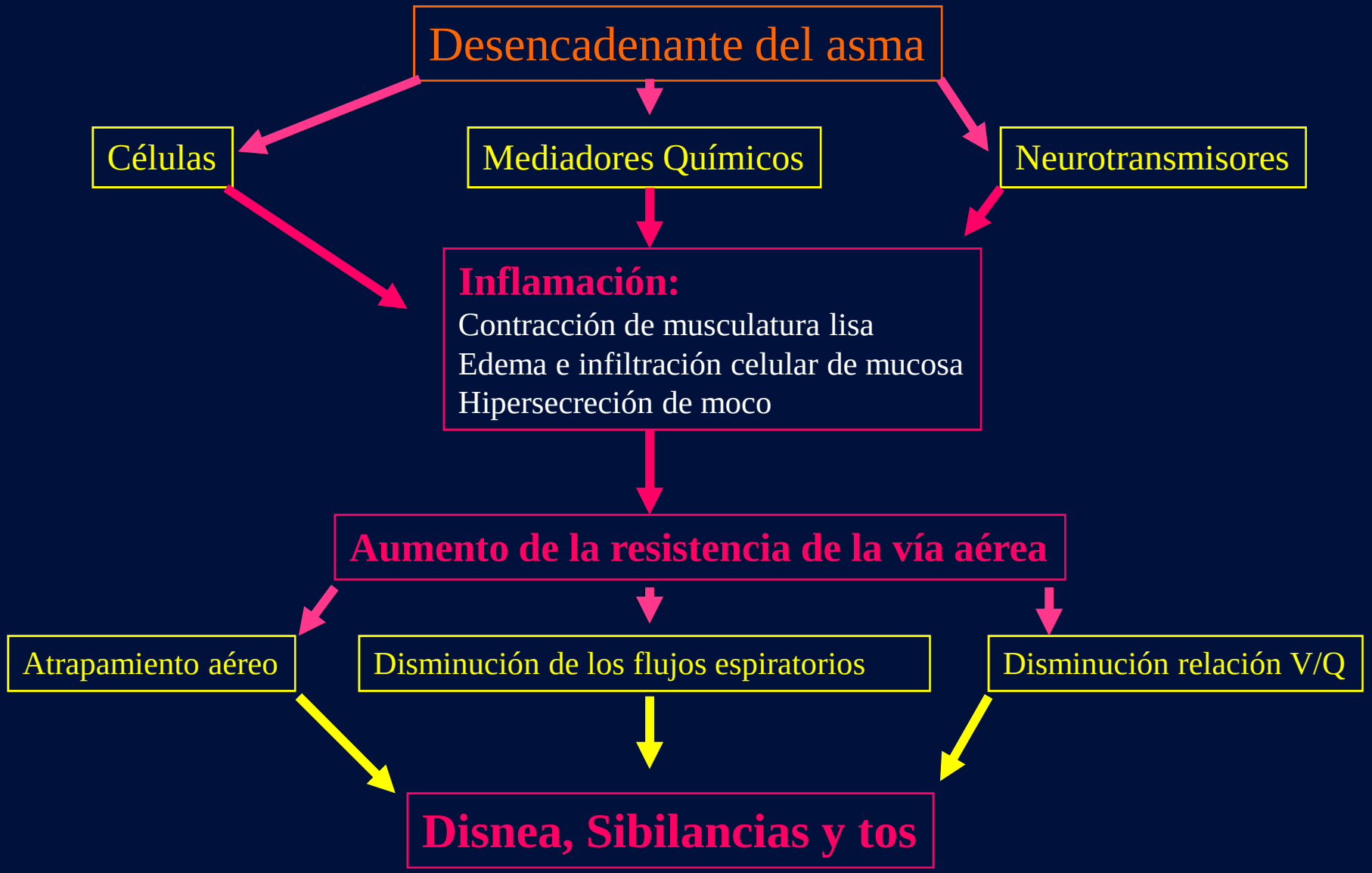
Integración de los factores de riesgo en el desarrollo del asma



Anatomía patológica

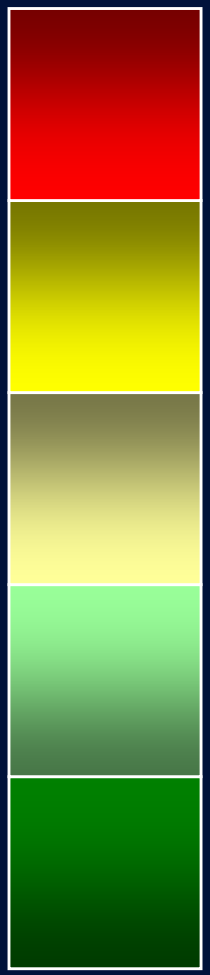
- Descamación epitelial
- Infiltrado inflamatorio a base de eosinofilos, linfocitos Th y mastocitos.
- Aumento del grosor de la membrana basal.
- Hipertrofia del músculo liso.
- Hipertrofia de las glándulas mucosas
- Tapones de moco

Fisiopatología del Asma



Tratamiento escalonado del asma

CI: corticoides inhalatorios



Idem + corticoides sitémicos

Asma corticodependiente

CI a altas dosis + Agonistas B_2adrenérgicos de Acción larga +/- teofilinas +/- anticolinergicos

Persistente severa

Altas dosis de CI o CI a dosis bajas + Agonistas B_2adrenérgicos de acción larga

Persistente moderada

Agonistas B_2adrenérgicos +/- CI a dosis bajas

Persistente leve

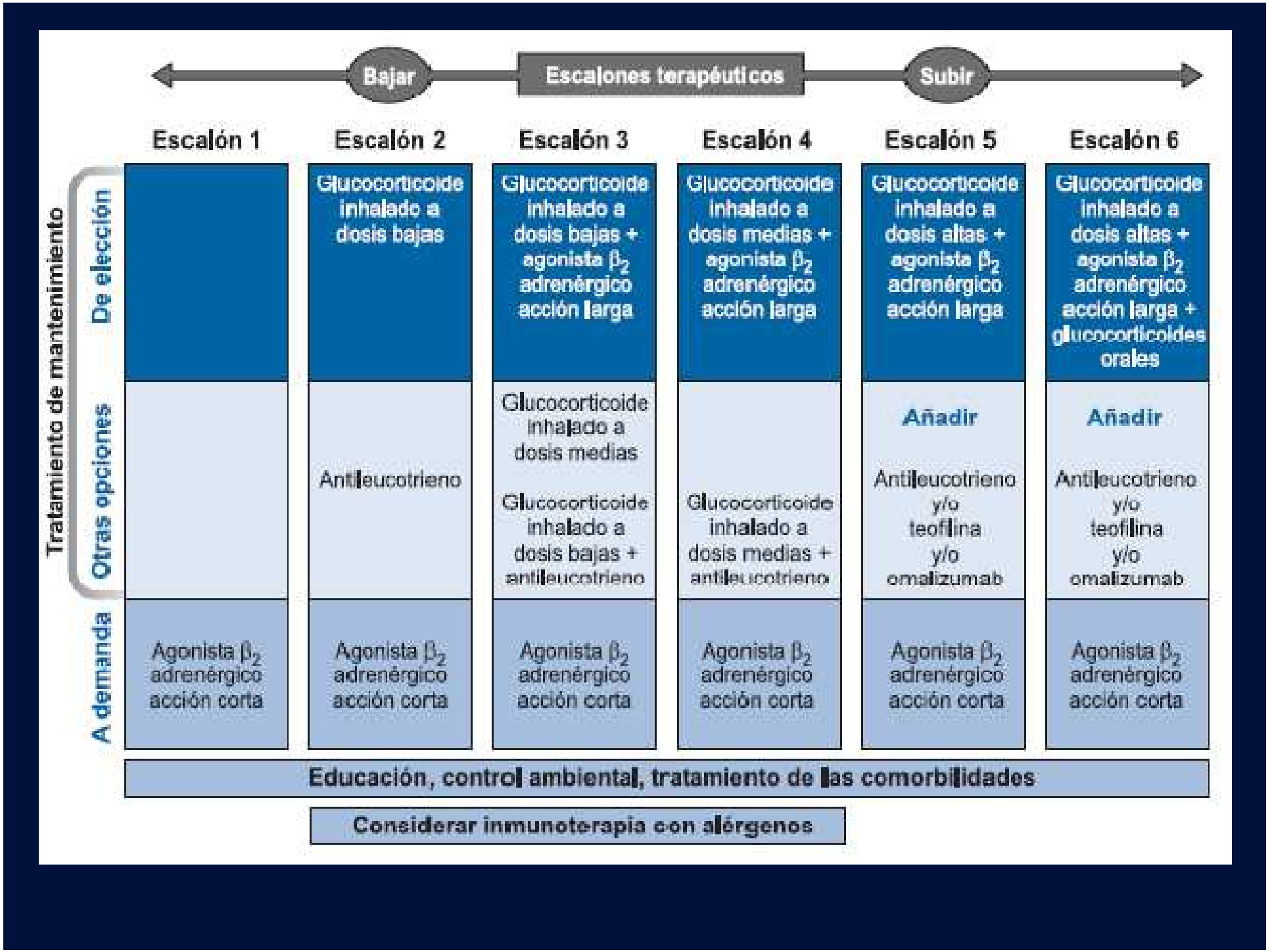
Agonistas B_2adrenérgicos a demanda

Intermitente leve

Tabla 2.6 Clasificación del control del asma en adultos

	BIEN controlada (todos los siguientes)	**PARCIALMENTE controlada** (cualquier medida en cualquier semana)	**MAL controlada**
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar			
– **FEV_1**	> 80% del valor teórico	< 80% del valor teórico	
– **PEF**	> 80% del mejor valor personal	< 80% del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas			
– **ACT**	≥ 20	16-19	≤ 15
– **ACQ**	≤ 0,75	≥ 1,5	no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

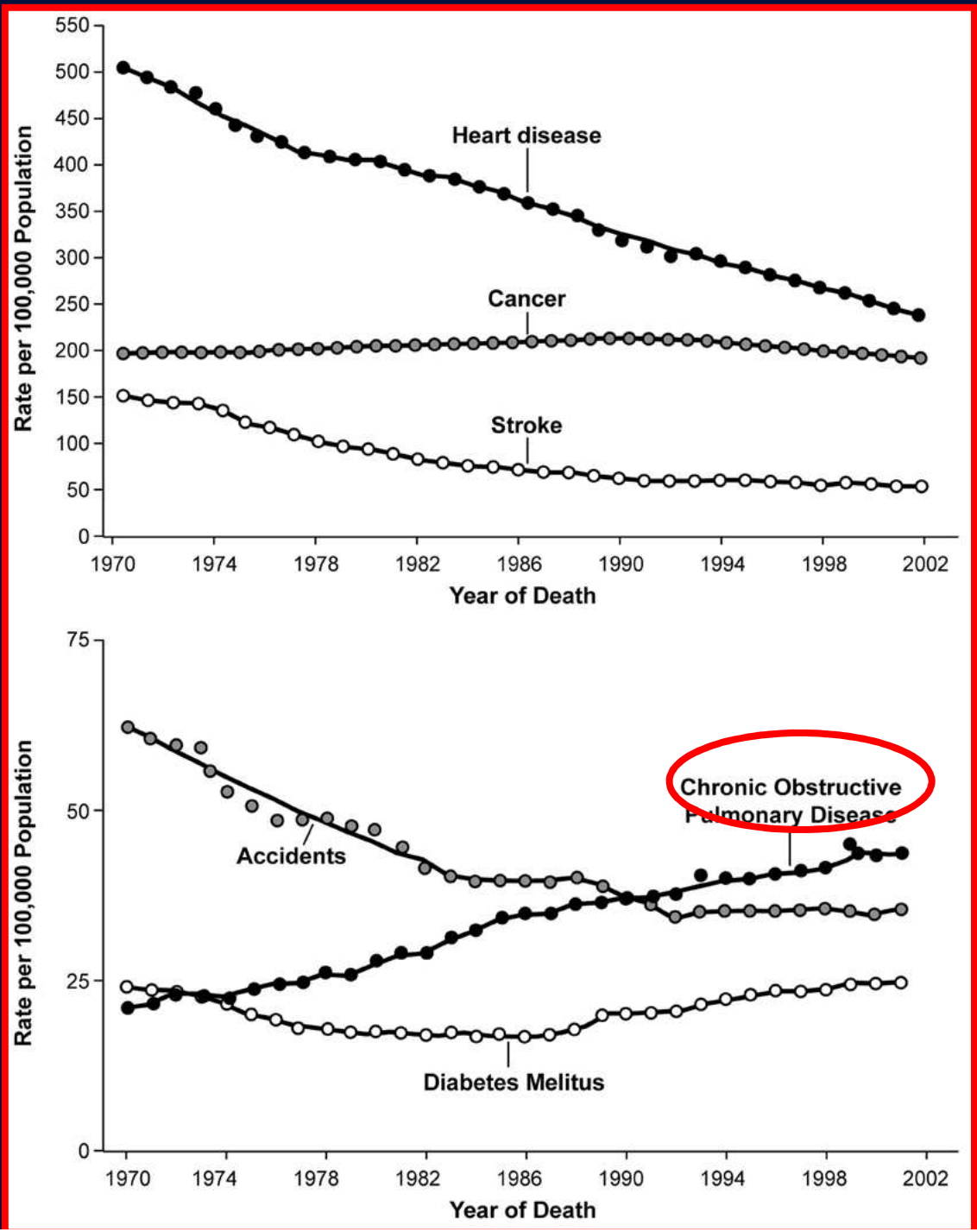
FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma.


Bajar
Escalones terapéuticos
Subir
Escalón 1
Escalón 2
Escalón 3
Escalón 4
Escalón 5
Escalón 6
Tratamiento de mantenimiento
De elección
Otras opciones
A demanda
Glucocorticoide inhalado a dosis bajas
Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + agonista β2 adrenérgico acción larga
Glucocorticoide inhalado a dosis medias + agonista β2 adrenérgico acción larga
Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista β2 adrenérgico acción larga
Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista β2 adrenérgico acción larga + glucocorticoides orales
Antileucotrieno
Glucocorticoide inhalado a dosis medias
Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + antileucotrieno
Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno
Añadir
Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab
Añadir
Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Agonista β2 adrenérgico acción corta
Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades
Considerar inmunoterapia con alérgenos

Definition of COPD

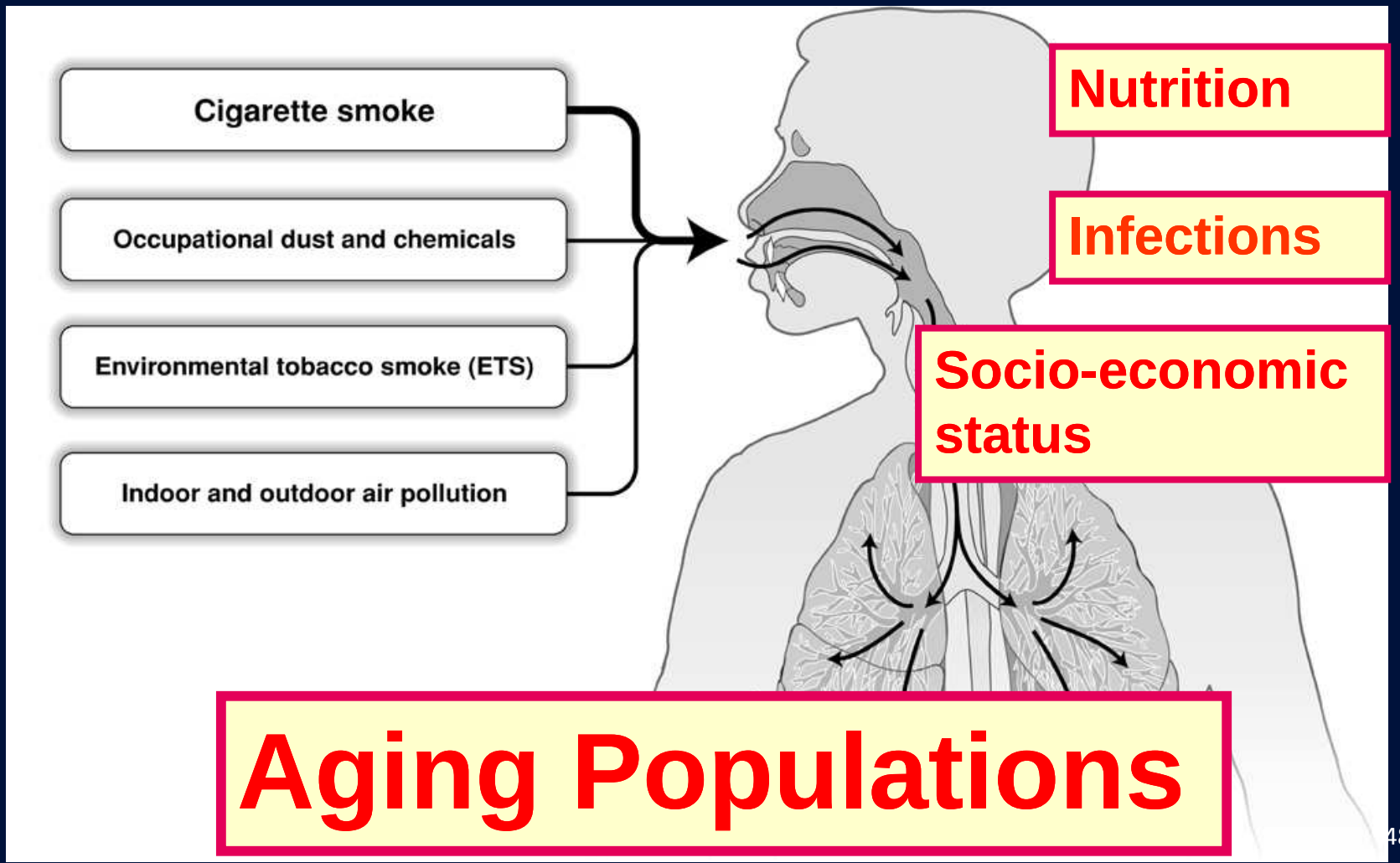
- COPD is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severity in individual patients.
- Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible.
- The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases.

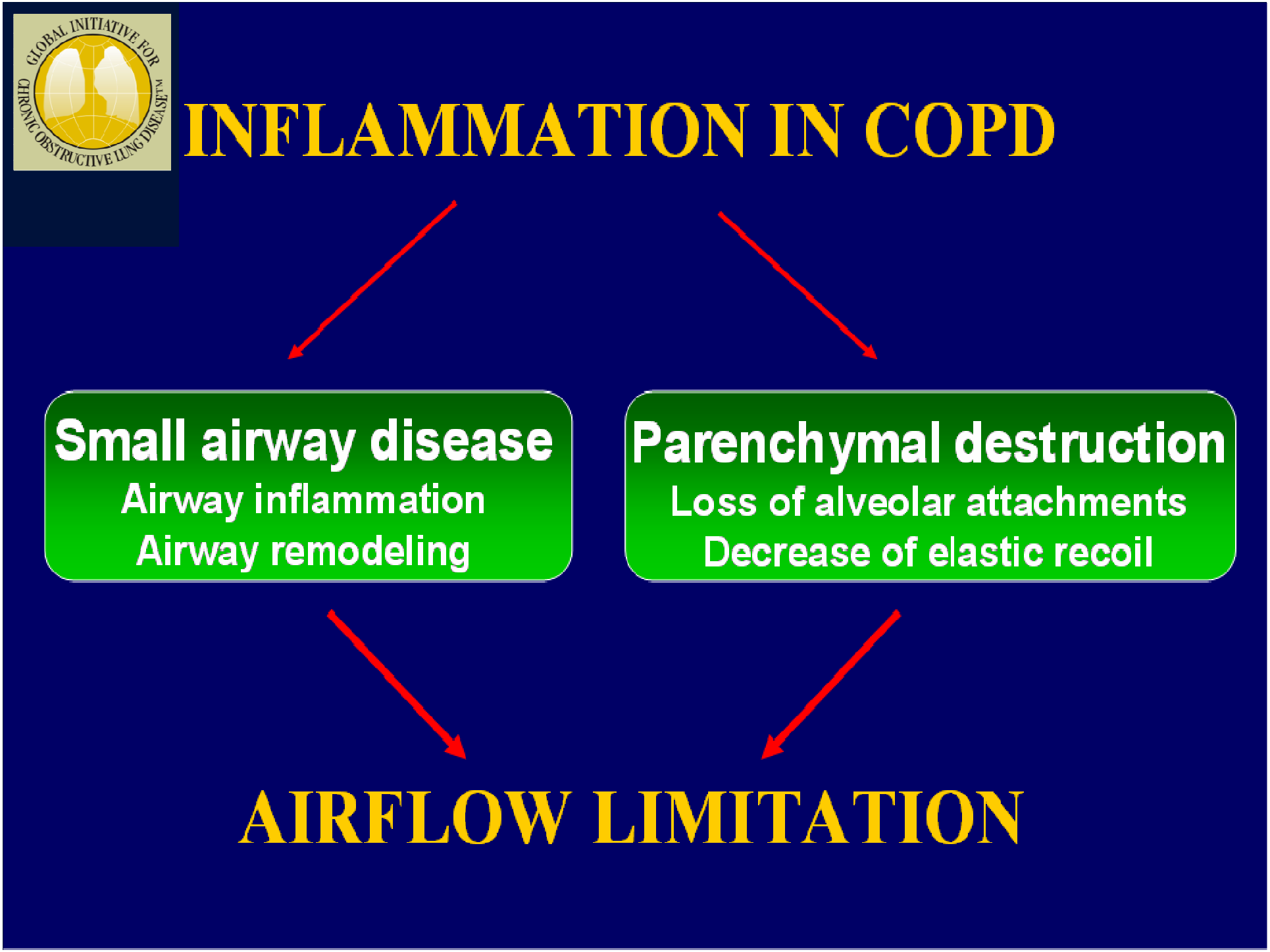
Of the six leading causes of death in the United States, only COPD has been increasing steadily since 1970



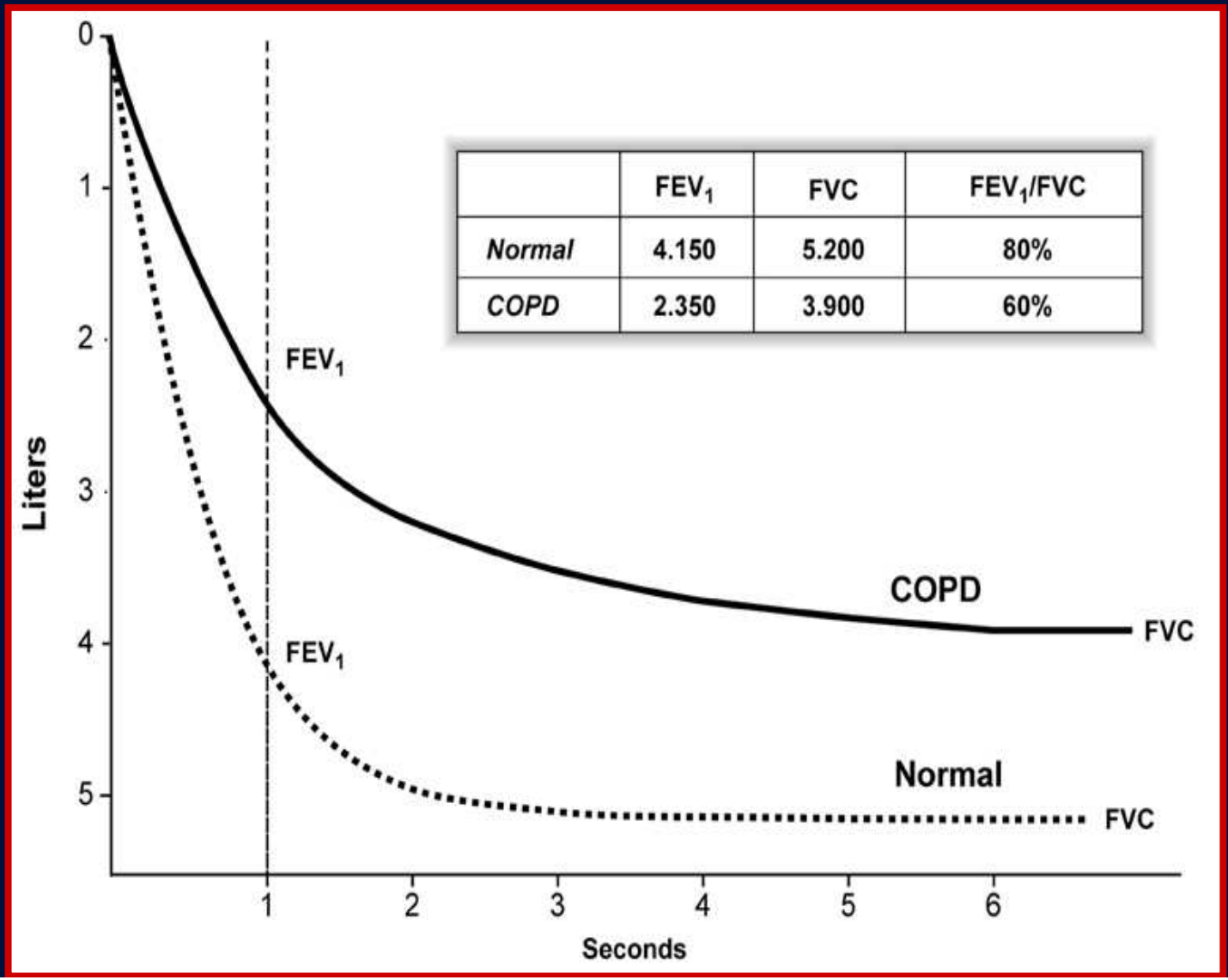
Source: Jemal A. et al. *JAMA* 2005

Risk Factors for COPD




INFLAMMATION IN COPD
Small airway disease
Airway inflammation
Airway remodeling
Parenchymal destruction
Loss of alveolar attachments
Decrease of elastic recoil
AIRFLOW LIMITATION

Spirometry: Normal and Patients with COPD



	FEV_1	FVC	FEV_1/FVC
Normal	4.150	5.200	80%
COPD	2.350	3.900	60%

Classification of COPD Severity by Spirometry

Stage I: Mild	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 \geq 80\%$ predicted
Stage II: Moderate	$FEV_1/FVC < 0.70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
Stage III: Severe	$FEV_1/FVC < 0.70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
Stage IV: Very Severe	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < 30\%$ predicted *or* $FEV_1 < 50\%$ predicted *plus* chronic respiratory failure

Therapy at Each Stage of COPD

I: Mild	II: Moderate	III: Severe	IV: Very Severe
▪ $FEV_1/FVC < 70\%$ ▪ $FEV_1 \geq 80\%$ predicted	▪ $FEV_1/FVC < 70\%$ ▪ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted	▪ $FEV_1/FVC < 70\%$ ▪ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted	▪ $FEV_1/FVC < 70\%$ ▪ $FEV_1 < 30\%$ predicted *or* $FEV_1 < 50\%$ predicted plus chronic respiratory failure

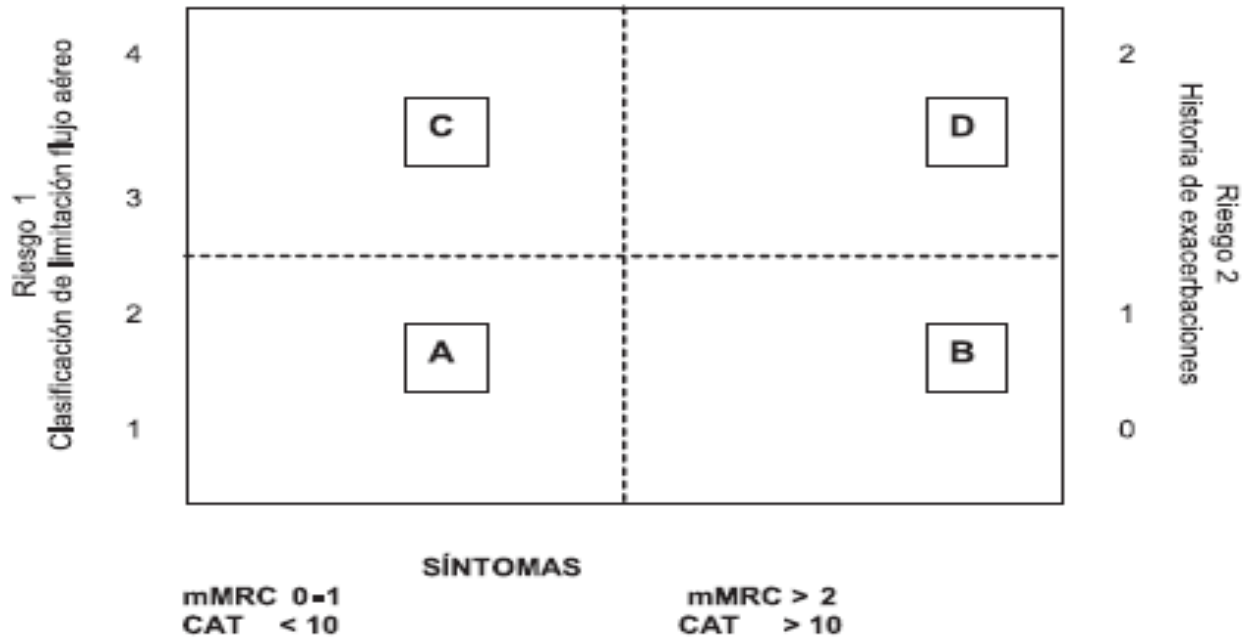
Active reduction of risk factor(s); influenza vaccination →

Add short-acting bronchodilator (when needed) →

Add regular treatment with one or more long-acting bronchodilators (when needed); ***Add*** rehabilitation

Add inhaled glucocorticosteroids if repeated exacerbations

Add long term oxygen if chronic respiratory failure. ***Consider*** surgical treatments



Categoración de la EPOC

Categoría del paciente	Características	Clasificación espirométrica	Exacerbación por año	mMRC*	CAT#
A	Riesgo bajo: menos síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Riesgo bajo: más síntomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Riesgo alto: menos síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Riesgo alto: más síntomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

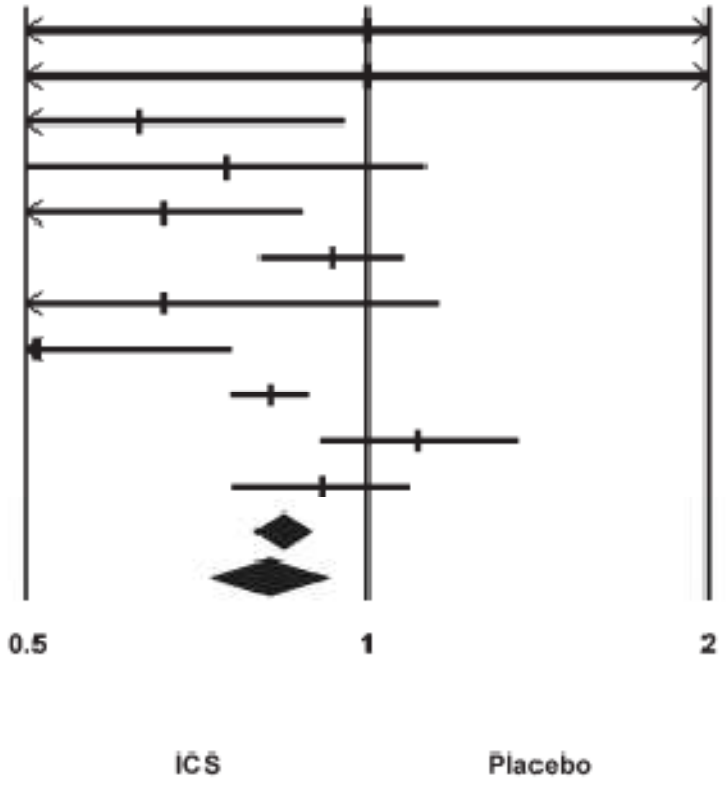
**Modified Medical Research Council dyspnea scale.*

#*COPD Assessment test score* (calidad de vida).

Carrasco Rev Chil Enf Respir 2013;29: 204-215

Utilidad de los corticoides inhalatorios en la EPOC

	Rate ratio	Lower limit	Upper limit
Renkema et al (27)	1.000	0.012	84.813
Vestbo et al (28)	1.000	0.279	3.589
Weir et al (29)	0.630	0.417	0.952
Burge et al (30)	0.750	0.501	1.122
Lung Health Study (31)	0.660	0.497	0.876
Calverley et al (32)	0.930	0.804	1.076
Calverley et al (33)	0.660	0.378	1.153
Szafranski et al (34)	0.510	0.343	0.757
Calverley et al (35)	0.820	0.758	0.887
Choudhury et al (36)	1.110	0.908	1.357
Calverley et al (37)	0.910	0.760	1.090
Fixed	0.843	0.796	0.893
Random	0.819	0.727	0.922



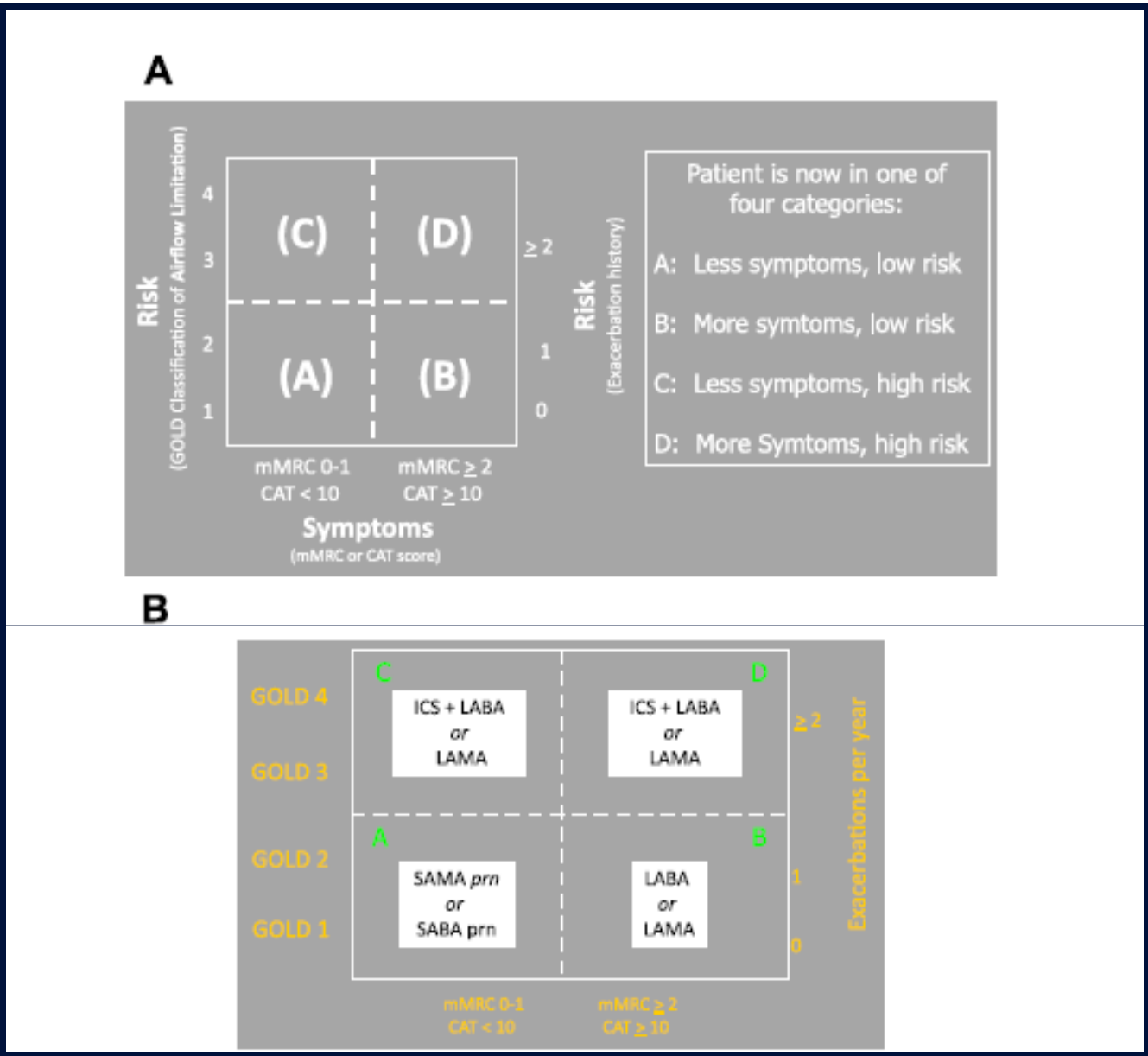
Agarwal et al CHEST 2010; 137(2):318–325

Table 4—*Sensitivity Analysis on the Reduction of Exacerbations With the Use of ICS Stratified by the Severity of COPD*

Severity of COPD	Included Studies	RR (95% CI)	I^2	Cochran Q Statistic (*P* Value)
Mild to moderate ($FEV_1 > 50\%$)	Renkema et al[27] Copenhagen study[28] Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE) study[30] Choudhury et al[36]	1.026 (0.859-1.226), fixed 1.026 (0.859-1.226), random	0	2.91 (.41)
Severe to very severe ($FEV_1 < 50\%$)	Weir et al[29] Lung Health study[31] Trial of Inhaled Steroids and Long-acting β2 Agonist (TRIAL) study[32] Calverley et al[33] Szafranski et al[34] Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) study[35] Calverley et al[37]	0.824 (0.775-0.876), fixed 0.785 (0.692-0.891), random …	57.4 …	14.09 (.03) …

RR = risk ratio. See Table 2 for expansion of other abbreviations.

Agarwal et al CHEST 2010; 137(2):318–325



Calverley et al Clin Chest Med 2014; 35: 177-189

Tratamiento de trastornos depresivos

Marcela Jirón Aliste
Depto de Cs. y Tec Farmacéuticas
Universidad de Chile
mjiron@ciq.uchile.cl

Fisiopatología de la Depresión

- Discapacidad de expresar los sentimientos de tristeza, desesperanza, deseo o suicidio
- Alteración en los niveles de serotonina, dopamina, norepinefrina.
- Algunos de los síntomas pueden ser (al menos 5):
  - Llanto
  - Pérdida o ganancia de peso
  - Alteración de sueño
  - Comportamiento autoflagelante, agresión o agitación
  - Pérdida de interés por las actividades diarias
  - Disminución en la habilidad para desarrollar las actividades diarias
  - Falta de confianza y autoestima
  - Dolor crónico

Epidemiología de la Depresión

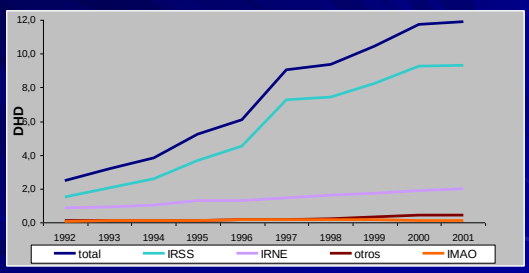
Mundo: 450 millones de personas afectadas

- 25% de la población mundial ha tenido al menos 1 episodio
- Más del 40% de los países no cuenta con un programa específico
- Gasto: 1% del presupuesto en Salud
- 2020 se estima segunda causa de discapacidad

Epidemiología de la Depresión

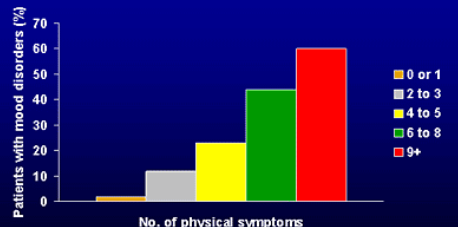
- **Chile**: atención primaria prevalencia del 29.5%
  - MINSAL: 10% población
  - Las mujeres tienes 2 veces más riesgo que los hombres (en Santiago: 4.73)
  - Más frecuente entre 20 -40 años
  - Factor de riesgo de desarrollo de otras patologías (IAM)
  - Otros estudios: 16.3 prevalencia nacional
  - Cuarto lugar en AVISA en la Región Metropolitana y el segundo lugar en mujeres

Consumo de antidepresivos en Chile 1992-2001



Jirón M., Ruiz I., Pinilla E. Datos sin publicar

Likelihood of Depression Increases With the Number of Physical Symptoms

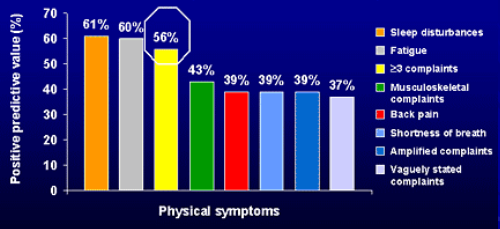


N=1,000

Kroenke K, et al. *Arch Fam Med.* 1994;3:774-779.

Physical Symptoms as Predictors of Depression

1,142 patients were screened for depression.



Back pain, musculoskeletal pain, and chest pain are associated with greater severity of depression.
Gerber PD, et al. *J Gen Intern Med.* 1992;7:170-173.

Screening de depresión

- 2 preguntas:
- En las pasadas 2 semanas se ha sentido decaído, depresivos o desesperanzado?
- En las pasadas 2 semanas ha sentido falta de placer o interés por las cosas que hace?

Sensibilidad del 96% Especificidad del 57%

MP Pignone, BN Gaynes, JL Rushton, CM Burchell, CT Orleans, CD Mulrow and KN Lohr: Screening for Depression in Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann Intern Med 2002 136:765-776

Diagnóstico y Tratamiento de la Depresión

- Diagnóstico:
  - DSM IV y profesional idóneo
- Tratamiento:
  - Rehabilitación psicosocial
  - Psicoterapia
  - Farmacoterapia
    - Fase aguda: tratamiento por 6 a 8 semanas con controles médicos cada 1 o 2 semanas
    - Tratamiento continuo por mínimo 6 meses con con antidepresivos o psicoterapia según su evolución
    - En depresión resistente: tratamiento intermitente

Farmacoterapia de la Depresión

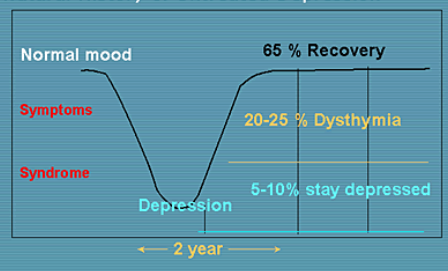
- La selección está determinada por:
  - Mecanismo de acción
  - Seguridad
  - Tolerabilidad
  - Interacciones con otros medicamentos prescritos
- Otros factores relacionados
  - Edad
  - Genéticos
  - Sexo
  - Enfermedades concomitantes
  - Hábitos

Resultados clínicos de la terapia

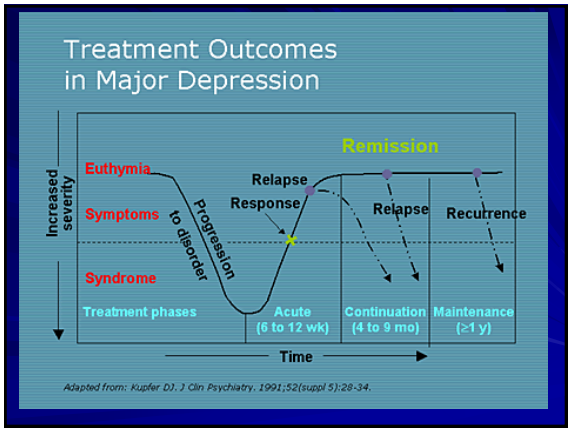
- Respuesta:
  - Reducción clínica significante de la severidad de los síntomas.
- Remisión:
  - Ausencia o casi ausencia de los síntomas y restauración de la funcionamiento.
- Relapso:
  - Retorno de los síntomas de un episodio de depresión mayor.
- Recurrencia:
  - reaparición de un nuevo episodio luego de un periodo de remisión (típicamente después de 6 meses)

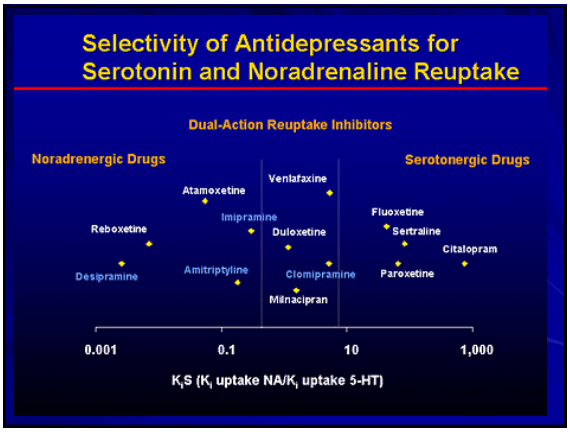
Clinical Practice Guideline, Number 5: Depression in Primary Care, 2: Treatment of Major Depression; 1993. AHCPR publication 93-0551.
Frank E, et al. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:851-855.

Natural History of Untreated Depression



American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder: Am J Psychiatry 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45 / National Guideline Clearinghouse: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2605&nbr=1831





Desorden Depresivo Mayor

- Alta tasa de ocurrencia – aprox 17% prevalencia alguna vez en la vida
- Episodios de larga duración – 33% de los pacientes tiene episodios de más de 2 años de duración
- Más del 50% de la tasa de recurrencia ocurre entre los 2 – 3 años de recuperación (8 semanas de mínimos síntomas depresivos.
- Morbilidad comparada con la angina y enfermedad coronaria avanzada
- Alta mortalidad (15%) por suicidios en pacientes que han sido una vez hospitalizados por depresión.

Keller MB. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(suppl 17):41-45.
Kessler RC, et al. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:8-19.
Lavori PW, et al. *Int J Meth Psychiatr Res.* 1994;4:211-229.
Mueller TI, et al. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1000-1006.
Wells KB, et al. *JAMA.* 1989;262:914-919.

Sitio de acción	Consecuencias del bloqueo
Receptor Histamina 1	Sedación y efecto antipruriginoso
Receptor muscarínico (Ach)	Sequedad bucal, taquicardia sinusal, alteración de la memoria
Recaptación de norepinefrina	Eficacia antidepresiva, variación en la presión arterial, temblores, diaforesis
Receptor 5-HT2A	Eficacia antidepresiva, movimiento rápido de los ojos durante el sueño, eficacia contra la ansiedad, síntomas extrapiramidales
Receptor α_1 norepinefrina	Hipotensión ortostática, sedación
Recaptación de 5-HT2	Eficacia antidepresiva, náusea, insomnio, anorgasmia
Receptor α_2 norepinefrina	Eficacia antidepresiva, apetito
Receptor 5-HT3	Eficacia contra las náuseas
Recaptación de dopamina	Eficacia antidepresiva, euforia, abuso potencial, actividad antiparkinsoniana, agravación de la psicosis
Monoamino oxidasa	Actividad antidepresiva, disminución de la presión arterial*

Farmacoterapia de la Depresión

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), actúan en los receptores 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3:
  - Disminuyen el movimiento REM durante el sueño (5-HT2A)
  - Disminuyen el apetito (5-HT2C)
  - causan náuseas por estimulación indirecta (5-HT3)
  - Anorgasmia, problemas de eyaculación, disminución de la líbido
  - Citalopram (20/60), fluoxetina (20/80), fluvoxamina (50/300), paroxetina (20/50), sertralina (50/200).
  - Principales RAM: efectos gastrointestinales y sexuales, somnolencia

Tipos de Antidepresivos

- Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina
  - Venlafaxina (75/375), escitalopram, duloxetina
  - Principales RAM: efectos gastrointestinales y sexuales
- Antidepresivos tricíclicos (aminas terciarias):
  - Amitriptilina (75/300), Clomipramina (25/250), Imipramina (75/300), Doxepin (75/300)
  - Principales RAM: efectos anticolinérgicos, hipotensión, sedación, cardiotoxicidad y trastornos sexuales, ganancia de peso, convulsiones.

Tipos de Antidepresivos

- Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina
  - Maprotilina (75/225)
  - Principales RAM: convulsiones, efectos anticolinérgicos, hipotensión, sedación, efectos cardíacos y sexuales, ganancia de peso.

Tipos de Antidepresivos

- Bloqueadores del receptor de serotonina- 2A y 5-HT2A, (antidepresivos atípicos)
  - Trazodona (150/600)
  - Principales RAM: sedación, efectos gastrointestinales.
- Bloqueadores del receptor de serotonina (5-HT2A y 2C) y del receptor α_2 de norepinefrina, (antidepresivos atípicos)
  - Mirtazapina (15/45)
  - Principal RAM: mucha sedación, somnolencia, aumento de peso.

Tipos de Antidepresivos

- Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, (antidepresivos atípicos)
  - Bupropion (150/400)
  - Principales RAM: convulsiones, agitación, efectos gastrointestinales.
- Inhibidores de la monoaminooxidasa
  - Moclobemida (300/600)
  - Principales RAM: alteraciones en el sueño, alteraciones en la presión arterial, efectos anticolinérgicos, somnolencia, agitación.

INCUMPLIMIENTO SEGÚN ENFERMEDAD

ENFERMEDAD	% DE INCUMPLIMIENTO
Asma	20
Artritis	55 - 70
Diabetes	40 - 50
Epilepsia	30 - 50
Hipertensión	40
Depresión	50

Nichols-English G, Poirier S. Optimizing Adherence to Pharmaceutical Care Plans J Am Pharm Assoc: 2000, 40(4):475-485.

Escalas de Depresión

- **Hamilton rating scale for depression (HRSD) 1967**
  - Administrada durante una entrevista no estructurada
    Mide la severidad más que los síntomas
- **Beck depression inventory (BDI) 1961**
  - Cuestionario de 21 items autoaplicado por el paciente
- **Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) 1979**
  - Administrada durante una entrevista no estructurada

Bech P, Malt UF, Dencker SJ, Ahlfors UG, Elgen K, Lewander T, et al. Scales for the assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* Suppl 1993;87(suppl 372). Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:322-9.

Remisión como objetivo principal de tratamiento

- Mínima o sin síntomas (HAM-D17 ≤7; HAM –A17 ≤7, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A))
- Recuperación de la capacidad para funcionar en todos los aspectos de la vida
- Retornar a trabajar, hobbies, intereses personales y relaciones personales.
- La persona con remisión no debiera ser distinguida de una persona sin depresión.

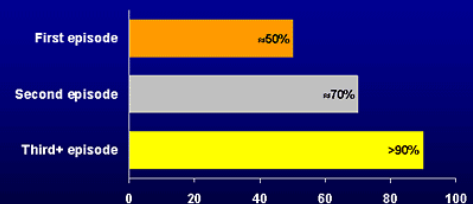
DSM-IV-TR™. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Rush AJ, Trivedi MH. *Psychiatr Ann.* 1995;25:704-705, 709.

Factores de riesgo de recurrencia de depresión: Quienes pueden necesitar mantener la terapia?

- Historia de frecuentes y/o múltiples episodios
- Adulto mayor (>60 años de edad)
- Episodios individuales de larga duración
- Historia familiar de desórdenes afectivos
- Pobre control de los síntomas durante la terapia
- Lenta velocidad de respuesta al tratamiento.
- Corta duración del tratamiento
- Comorbilidad de ansiedad o abuso de substancia.

Keller MB. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(suppl 17):41-45.
Thase ME. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(suppl 6):15-19.
Berlanga C, et al. *Psychiatr Serv.* 1999;50:376-380.

Recurrence Becomes More Likely With Each Episode of Depression



Keller MB. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(suppl 17):41-45.

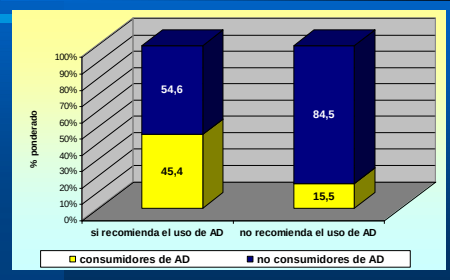
Long-Term Treatment of Depression: Relapse Rates in Continuation Studies

	Treatment (weeks)	Drug Relapse Rate (%)	Placebo Relapse Rate (%)
Fluoxetine[1]	52	26	57*
Paroxetine[2]	52	16	43†
Sertraline[3]	44	13	46*
Citalopram[4]	24	11	31‡
Fluvoxamine[5]	52	13	35*

*P<0.001.
†P<0.01.
‡P<0.05.

1. Montgomery SA, et al. *Br J Psychiatry.* 1988;153(suppl 3):69-76.
2. Montgomery SA, Dunbar G. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:189-195.
3. Doogan DP, Caillard V. *Br J Psychiatry.* 1992;160:217-222.
4. Montgomery SA, et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:181-188.
5. Terra JL, Montgomery SA. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13:55-62.

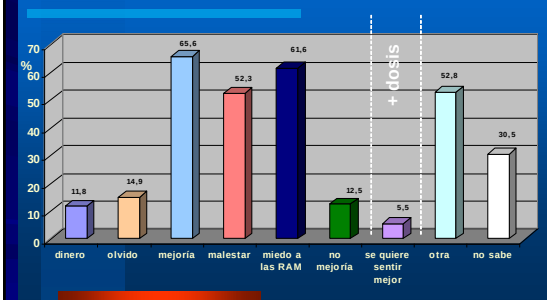
Proporción de consumidores de AD según recomendación de uso de AD a otras personas



p < 0.0001, χ^2=32.6, g.l.=1

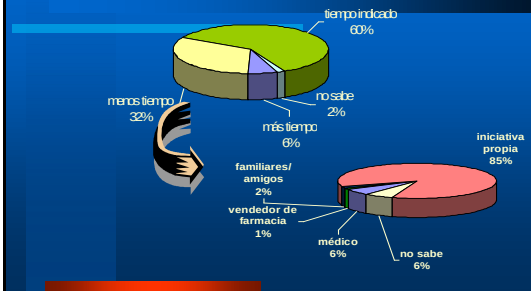
Jirón M. Datos sin publicar

Razones de no cumplimiento de la recomendación sobre la dosis (n=171)

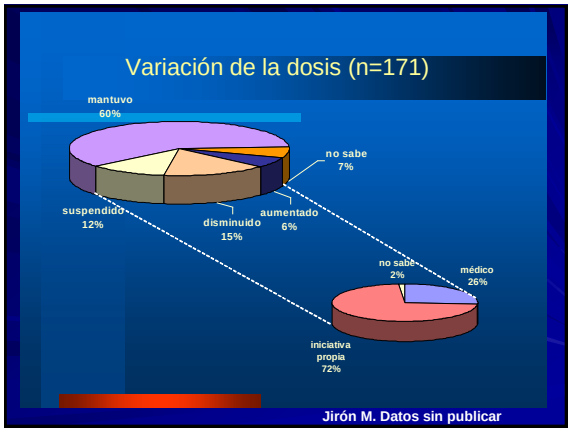


Jirón M. Datos sin publicar

Variación del tiempo de uso (n=171)



Jirón M. Datos sin publicar



Problemas asociados al diagnóstico y tratamiento de la Depresión

- Pacientes pueden presentar síntomas vagos que dificultan su diagnóstico
- Presencia de comorbilidades que pueden dificultar el reconocimiento de síntomas (por ej.: cáncer, dolor)
- Incumplimiento

- La discontinuación del tratamiento aumenta en un 77% el riesgo de relapso y en un 58% la recurrencia.
- El 50% de los pacientes presenta un relapso o recurrencia dentro de los primeros 2 años del episodio depresivo.
- Los pacientes con depresión tienen 3 veces más riesgo de incumplimiento de las recomendaciones médicas.

Desorden Bipolar

- Caracterizado por:
  - Alteraciones del sueño
  - Hiperactividad
  - Agresividad, irritabilidad
  - Fase mania, fase hipomania.
  - Perdida del interés por las actividades habituales.
  - Algunos tienen ciclos rápidos de 4 o + episodios en 1 año
  - 70 – 90% en mujeres.
  - Primer episodio depresivo en mujeres y maniaco en hombres.
  - Promedio de edad 20 años
  - Prevalencia de 1.5 – 1.6%

Desorden Bipolar

- Primer episodio depresivo en mujeres y maniaco en hombres.
- Promedio de edad 20 años
- Prevalencia de 1.5 – 1.6%
- Sin diferencias entre sexos ni razas.

Desorden Bipolar

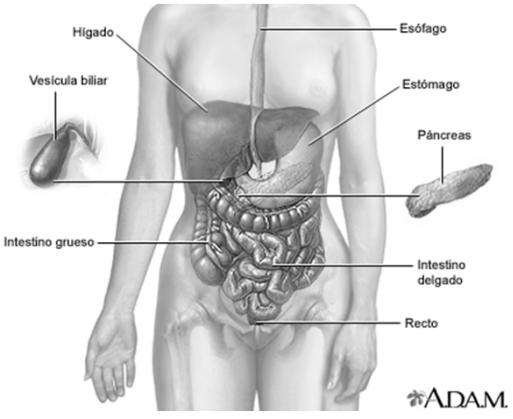
- Tratamiento:
  - Estabilizadores del ánimo: Litio, ácido valproico (de primera línea),900 – 2400 mg
  - Carbamazepina, 200 mg – 2.4 gr
  - Otros anticonvulsivantes:
    - gabapentina,
    - lamotrignina,
    - topiramato

Uso de medicamentos en paciente con daño hepático

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Elena Vega
mayo de 2013

Hígado:



Es la glándula con mayor peso en el cuerpo (1,4 kg) y es el segundo órgano más grande del cuerpo.
Se localiza en el plano inferior del diafragma y ocupa gran parte del hipocondrio derecho.

Hígado: Funciones

- Metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas
- Procesamiento de fármacos, hormonas y detoxificación
- Secreción de bilis
- Excreción de bilirrubina
- Síntesis de sales biliares
- Almacenamiento de vitamina y minerales

Daño hepático:

- Como consecuencia de la acción de variadas noxas (tóxicos, drogas, virus, etc.) que actúan en forma persistente y sobrepasan la capacidad hepática de defensa y reparación, se produce una respuesta bastante homogénea, caracterizada por regeneración celular desordenada y producción de inflamación y fibrosis.

Daño hepático crónico:

- Si hay perpetuación del daño y de la reacción hepática, se produce una paulatina disminución de la masa hepatocelular y una progresiva distorsión anatómica (cirrosis) y funcional (insuficiencia hepática).

Table 1. Risk Factors for Liver Disease[2,3]

High risk behaviour • IV drug use (past & present) • Multiple sexual partners • High-risk sexual activity • Tattoos • Nonsterile body piercing • Alcohol abuse	**Systemic illness** • Diabetes • Obesity • Hyperlipidemia • Iron overload • Autoimmune diseases • Metastatic cancer • Inflammatory bowel disease
Commonly implicated medications[3] • Acetaminophen, NSAIDs • Antibiotics (e.g., clavulinic acid-amoxicillin, nitrofurantoin, sulfonamides) • HMG-CoA reductase inhibitors (statins) • Anticonvulsant drugs (e.g., phenytoin, carbamazepine, valproic acid) • Isotretinoin (Accutane®) • Immunomodulators (e.g., methotrexate, azathioprine) • Antituberculous drugs (e.g., isoniazid) • Some herbal medications	**Other** • Travel to or residence in less developed regions or countries • Needlestick injury or other occupational exposure (e.g., razors) • Receipt of unscreened blood products, especially prior to 1990* • Hemodialysis • Contaminated food or water (hepatitis A)

*screening of donated blood products for hepatitis C (anti-HCV) began in 1990 in Canada.[6]

Las causas de daño hepático crónico más conocidas son:

- Alcohol
- Hepatitis crónica
- Cirrosis Biliar Primaria
- Hemocromatosis
- Colangitis esclerosante
- Cirrosis Biliar Secundaria
- Enfermedad de Wilson

Etiología: Alcohol

- La probabilidad de tener DHC por alcohol, se correlaciona directamente con la magnitud de la ingesta (excesiva y por largo tiempo) de bebidas alcohólicas.
- Se requiere una ingesta superior a los 60 g/día en el hombre y la mitad en la mujer para que se provoque un daño hepático.

Etiología: Alcohol

CLASIFICACIÓN BEBEDORES DE ALCOHOL

Abstemio	No consume o <5 veces en el año, s/ ebriedad			Rechaza OH Dicen "Yo no Bebo"
Moderado	< 100 ml OH día	No se embriaga o ebriedad <12 veces en el año	Sociocultural	En grupo
Excesivo	> 100ml OH día	>1 ebriedad mes o > 12 año	Sociocultural y/o patológica	Busca ingerir Promueve realizar "asados" de fin de semana
Alcohólico	Símil excesivo	Variable	Psicopatológica y dependencia	No puede evitar

*** 100 ml etanol 0,7 lt vino, 2 lt cerveza, 1/4 lt de bebida destilada**

No tiene trascendencia el tipo de bebidas alcohólicas, importa la cantidad de alcohol que ellas contienen

Etiología: Hepatitis crónica

- Enfermedad inflamatoria crónica hepática, que no se resuelve en un período de 6 meses.
- Es secundaria a diversas etiologías:
  - VHB
  - VHC
  - Citomegalovirus
  - Virus de Epstein Barr
  - Autoinmune
  - Por drogas

Etiología: Cirrosis biliar (primaria y secundaria)

- Enfermedad de etiología desconocida, probablemente autoinmune. Entendida como una forma de autorrechazo hepático crónico espontáneo.
- Presenta compromiso de los conductos biliares intrahepáticos.
- El prurito es el síntoma más frecuente.
- CB Secundaria:
  - Lesión de la vía biliar por causas accidentales o iatrogénicas.

Etiología: Hemocromatosis

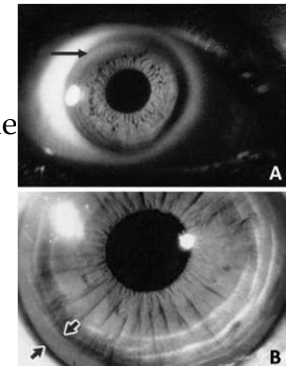
- Trastorno metabólico en el que hay una absorción de Fe aumentada por años.
- Los depósitos de Fe aumentan en el hígado, páncreas (diabetes), en otras glándulas endocrinas (hipófisis y testículos) y en el corazón.
- Tratamiento:
  - remoción del Fe corporal (500 ml de sangre extraída remueven 250 mg de Fe).

Etiología: Colangitis esclerosante

- Colangitis: Infección del conducto colédoco.
  - Causas:
  - CE primaria: etiología desconocida
  - CE secundaria:
    - Infecciones en pacientes con inmunodeficiencias.
    - Obstrucción de la arteria hepática.

Etiología: Enfermedad de Wilson

- Es un trastorno hereditario poco frecuente que hace que el organismo no pueda deshacerse del cobre adicional.
- Se caracteriza por la presencia de cirrosis, degeneración de los núcleos de la base del cerebro y presencia de anillos pigmentados café verdosos en la periferia de la córnea (anillos de Kayser-Fleischer).



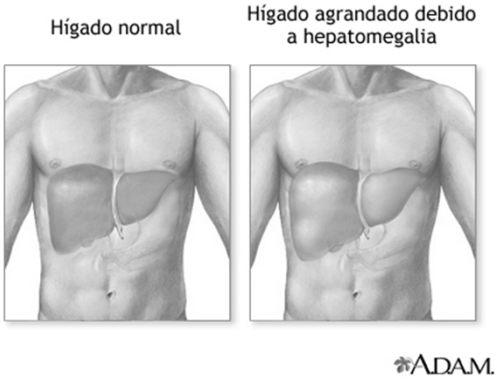
DHC: Signos y Síntomas

- El hígado es un órgano que posee una gran capacidad de reserva funcional.
- En la mayor parte de los pacientes, los síntomas aparecen al momento en que una exigencia metabólica mayor pone de manifiesto una capacidad funcional disminuida.
- Síntomas:
  - Astenia y fatigabilidad
  - Pérdida de masa muscular
  - Anorexia
  - Pérdida de capacidad inmunológica

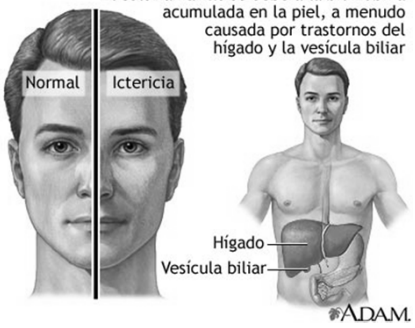
DHC: Signos y Síntomas

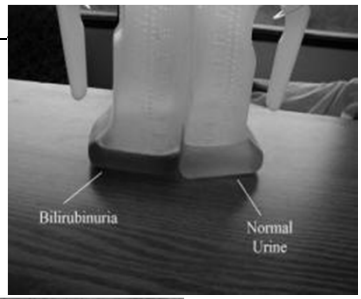
Además:
- Ictericia
- Coluria
- Esplenomegalia
- Arañas vasculares

En DHC avanzado
- Ascitis
- Circulación colateral



DHC: Signos y Síntomas





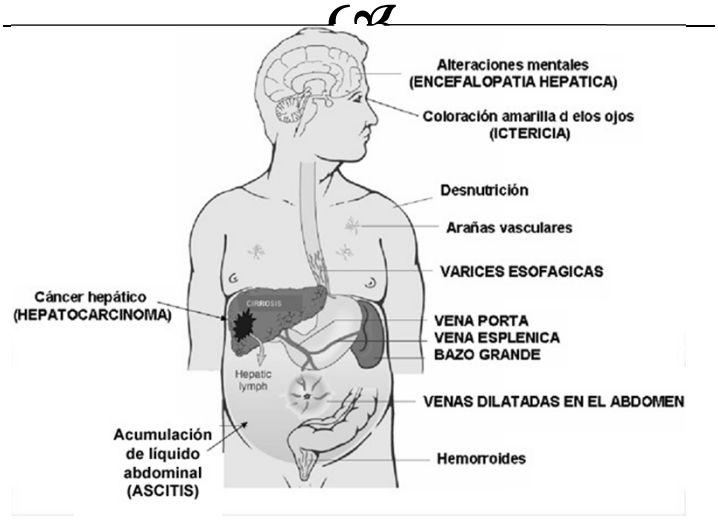


Signos y síntomas del daño hepático

Table 2. Common Clues to Diagnose Liver Disease

Symptoms/signs	Level or stage of liver disease
Jaundice	Acute hepatitis, biliary obstruction, or advanced chronic liver disease
Abdominal pain, fever	Acute cholangitis, cholecystitis or liver abscess
Chronic stigmata: spider angiomata, palmar erythema, gynecomastia, testicular atrophy, asterixi	Cirrhosis
Complications: encephalopathy, ascites, acute gastrointestinal bleeding, coagulopathy, muscle wasting	Advanced liver disease (decompensated)
Chronic generalized pruritus	Cholestasis (eg., primary biliary cirrhosis)

DHC: Signos, síntomas y complicaciones



Complicaciones

- Cirrosis
- Ascitis y edemas
- Hipertensión portal
- Encefalopatía
- Desarrollo de circulación colateral
- Síndrome hepatorrenal
- Peritonitis bacteriana espontánea

Cirrosis

Es la fase final de la enfermedad hepática crónica.





A.D.A.M.

Cirrosis

- Es irreversible.
- No hay un tratamiento definitivo.
- Manejo general del paciente:
  - Abstinencia de alcohol
  - Reposo
  - Adecuada nutrición

Ascitis y edemas

- Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal.
- Representa un estado de retención corporal total de sodio y agua.

- Medidas no farmacológicas:
  - Reposo
  - Restricción de sodio (sin sal, no hiposódico): En la cirrosis el sodio corporal total está siempre aumentado aun cuando muchas veces la concentración plasmática está disminuida.
  - Restricción de líquidos (hiponatremia bajo 130 mEq/l)

Ascitis y edemas

- Tratamiento con diuréticos:
- Se utilizan Espironolactona y Furosemida

- a] Sin edema: Espironolactona, dosis inicial : 100 mg/24 h
- b] Con edema: Se asocia Espironolactona [100 mg/24 h] con Furosemida [40 mg/24 h].
- Si no se obtiene el efecto diurético después de 72 h se aumenta la dosis de Espironolactona en 100 mg/día cada 48 h hasta obtener el efecto o alcanzar la dosis máxima de 400 mg.

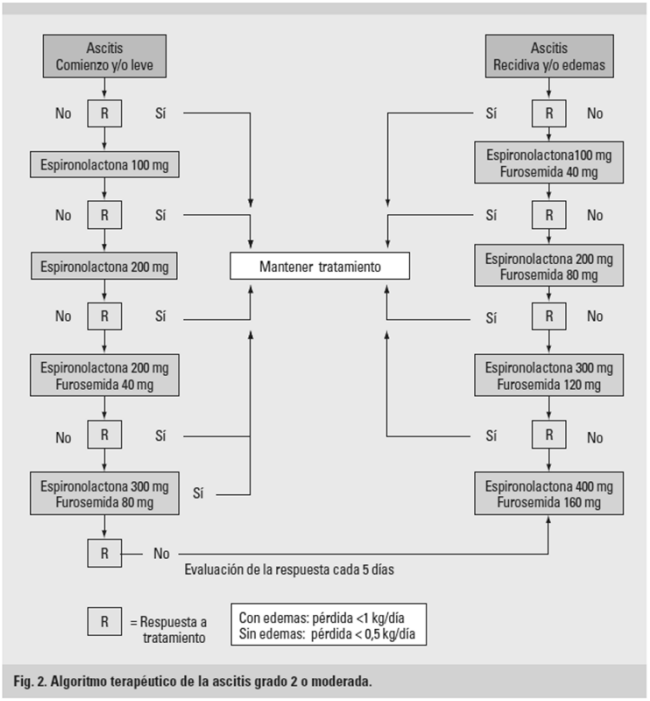


Fig. 2. Algoritmo terapéutico de la ascitis grado 2 o moderada.

Ascitis y síndrome hepatorrenal. Medicine. 2012;11(11):644-51

Ascitis refractaria

- Paracentesis de grandes volúmenes: puede remover 5-10 litros de líquido en 1-2 horas.
  - Si se remueve más de 5 litros, administrar 8 – 10 g de albúmina por cada litro extraído.
- Shunt Porstosistémico Intrahepático Transyugular (TIPS) o Derivación Portosistémica Percutánea Intrahepática (DPPI)
  - Redirecciona la sangre en torno al hígado.
  - Consiste en una comunicación entre la vena porta y la vena cava a través del parénquima hepático que produce un notable descenso del gradiente de presión portal.

Ascitis refractaria: Paracentesis



Fig. 1. Diagram of the abdomen showing the three usual sites for abdominal paracentesis. The author prefers the left lower quadrant site. Reproduced from Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik GS. Paracentesis. N Engl J Med 2006;355:e21 with permission from the Massachusetts Medical Society. Copyright (*2006) Massachusetts Medical Society. All rights reserved*.

Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012 (HEPATOLOGY, February 2013)

Ascitis refractaria

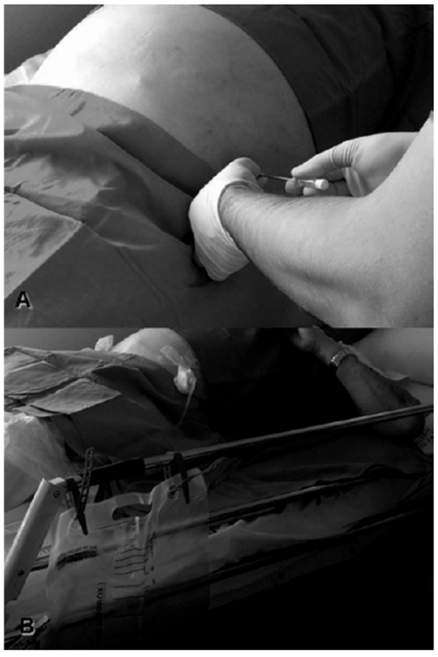


Fig. 3. Paracentesis evacuadora realizada en hospital de dia de unidad de hepatologia. En la figura A se observa cómo se realiza la punción con aguja de paracentesis (previa inyección de anestesia local) sobre la linea imaginaria que une el ombligo con la cresta iliaca anterosuperior a nivel de la unión del tercio externo con los dos tercios internos. Posteriormente (fig. B) la aguja se fija a la pared abdominal mediante apósitos adhesivos con gasas y se conecta a una bolsa de paracentesis para su drenaje por gravedad.

Ascitis y síndrome hepatorrenal.
Medicine. 2012;11(11):644-51

Fármacos contraindicados en pacientes con ascitis

- Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) producen un incremento de la vasoconstricción arterial renal, y una menor excreción renal de sodio debido a la inhibición de prostaglandinas vasodilatadores del endotelio renal. El uso de AINE en pacientes con ascitis se ha asociado a una mayor incidencia de insuficiencia renal, empeoramiento de la ascitis y de la hiponatremia.
- Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (IECA) y los **bloqueadores de los receptores adrenérgicos α-1** (doxazosina, prazosin) antagonizan los sistemas vasoconstrictores que intervienen en la homeostasis del paciente con ascitis.
- Los **antibióticos aminoglucósidos**, dada su potencial nefrotoxicidad, están contraindicados.

Hipertensión portal

- Obstrucción al flujo sanguíneo por aumento de la resistencia vascular intrahepática debido a la distorsión de la arquitectura vascular, secundaria al proceso inflamatorio.
- Es responsable del desarrollo de las várices y de la retención de sodio.
- Formas de tratar la HT portal:
  - Reduciendo la presión
  - Erradicando las várices para evitar sangrado

Hipertensión portal

- Reducción de la presión portal:
- Tratamiento farmacológico: destinado a modificar el régimen de presiones del territorio esplácnico.
  - Propranolol dosis de 40 mg c/12 horas
- Erradicar las várices por ligaduras.
- Sangrado de várices:
  - Octreótido (Bolo 100 mcg y luego 50 mcg/h IV continua)
  - Terlipresina

Encefalopatía portal

- Está relacionado al metabolismo de compuestos nitrogenados en el tubo digestivo.
- Tanto la sobrecarga proteica en cirróticos, como la hemorragia digestiva, que generan amonio, podrían generar compuestos nitrogenados neuroactivos responsables de la encefalopatía.
- Síntomas:
  - Trastorno de conciencia
  - Cambios de personalidad
  - Deterioro intelectual
- Aparece de manera episódica o continuada y se considera reversible, al menos en la mayoría de sus manifestaciones.

TABLA 1
Escala de West Haven para la gradación semicuantitativa de la encefalopatía hepática

Grado 0
Normal
Grado 1
Trastorno leve de la conciencia
Euforia o ansiedad
Disminución de la atención
Dificultad para realizar sumas simples
Grado 2
Letargia o apatía
Mínima desorientación temporal y/o espacial
Discretos cambios de la personalidad
Comportamiento inapropiado
Dificultad para realizar restas simples
Grado 3
Somnolencia/semiestupor con respuesta a estímulos verbales
Intensa desorientación
Confusión
Grado 4
Coma

Reproducción autorizada por John Wiley and Sons, Publishers.

Encefalopatía portal

- Medidas esenciales de tratamiento:

  a) identificar y eliminar, siempre que sea posible, el factor o factores desencadenantes,

  b) reducir la tasa de amoniemia, generalmente mediante inhibición de su producción y de la difusión desde el intestino,

  c) mantener o mejorar, en su caso, el estado nutricional y la volemia del paciente.

Encefalopatía hepática. Medicine. 2012;11(11):652-9

Encefalopatía portal

- La **lactulosa** no es metabolizada por la mucosa intestinal. En el ciego es transformada por las bacterias dando origen a ácidos grasos y ácido láctico con caída del pH.
- La acidificación fecal reduce la ionización del amonio y su absorción (así como la de otras aminas y compuestos nitrogenados tóxicos).
- Aumenta a más del doble la masa bacteriana y el nitrógeno de las deposiciones, por lo que disminuye la absorción de amonio reduciendo la producción de urea.
- El objetivo de su uso es provocar deposiciones ácidas, sin diarrea (2 movimientos intestinales/día). La dosis inicial es de 10-30 ml por 3 veces/día, ajustando la dosis de acuerdo al resultado.

Encefalopatía portal

- El tratamiento con antibióticos escasamente absorbibles se empezó a utilizar con la intención de destruir la flora proteolítica productora de amoniaco.
  - Neomicina: 2-4 g cada 24 horas en 2-3 tomas
  - Metronidazol: 250 mg cada 8-12 horas
  - Rifaximina: de 550 mg dos veces cada 24 horas
- Por vía oral o a través de sonda nasogástrica

Encefalopatía hepática. Medicine. 2012;11(11):652-9

Encefalopatía portal

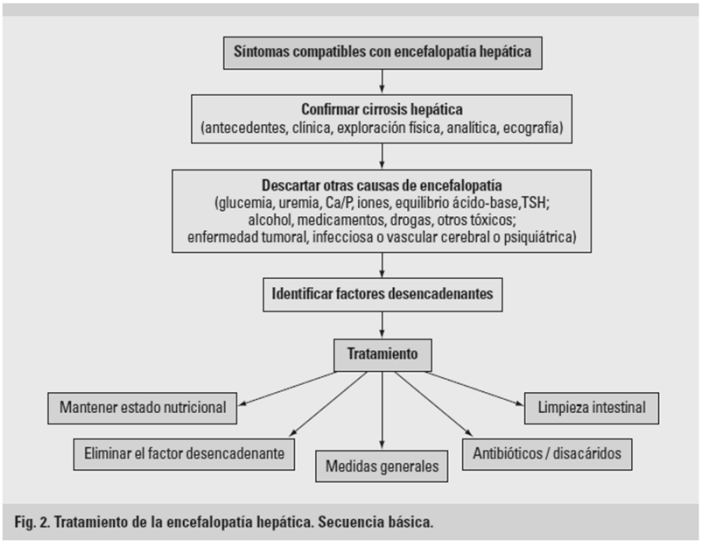


Fig. 2. Tratamiento de la encefalopatía hepática. Secuencia básica.

Medicine. 2012;11(11):652-9

Desarrollo de circulación colateral

- Los sitios más comunes de aparición de circulación colateral con significado patológico, son el esófago distal y el fondo gástrico.
- La formación de várices condiciona la posibilidad de hemorragias.
  - Várices esofágicas (más comunes).
- Como consecuencia pasa la sangre portal a la circulación general (encefalopatía, aumento de frecuencia de infecciones).

Síndrome hepatorrenal

- Se puede producir aparición de una insuficiencia renal progresiva por:
  - Enfermedad primaria del riñón.
  - Enfermedad tubular aguda secundaria a shock hipovolémico (hemorragias, diarreas profusas, infecciones).
- También, como respuesta a mecanismos más sutiles de descompensación (p. ej. uso exagerado de diuréticos, antiinflamatorios no esteroidales, paracentesis).

Síndrome hepatorrenal

- La falla renal se atribuye a un aumento de la resistencia vascular pre-glomerular con reducción de la circulación renal efectiva y la consecuente reducción de la filtración glomerular.
- Manejo médico complejo, requiere monitorización de:
  - la diuresis diaria
  - balance hídrico
  - presión arterial
  - la presión venosa central

Evitar la sobrecarga de volumen.
Controlar uso de expansores de la volemia.

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

- Se define como fluido ascítico infectado en ausencia de una causa secundaria reconocida de peritonitis.
- Puede ser espontánea o ser consecuencia de una paracentesis. El líquido ascítico favorece el crecimiento bacteriano.
- La forma espontánea se presenta en el 8% de los enfermos cirróticos con ascitis.
- Entre el 60-80% de los casos es debida a bacteria aeróbica GRAM negativa de origen intestinal.

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

- Iniciar tratamiento empírico inmediatamente tras el diagnóstico de PBE.
- El antibiótico debe alcanzar niveles adecuados en el líquido ascítico.
- Cefotaxima (u otra cefalosporina de tercera generación) es el tratamiento de elección. Se usa para cubrir el 95% de la flora, siendo los 3 más aislados: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, y *Streptococcal pneumoniae*.
- Cefotaxima IV, 2 g/8 horas durante 5 días demostró eficacia en el fluido ascítico.

AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012 (HEPATOLOGY, February 2013).

Clasificación Child-Pugh

- Clasificación pronóstica de la hepatopatía:
- Se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

Clasificación Child-Pugh

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina			
* Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Una puntuación total de:
- ✓5-6 es grado A (enfermedad bien compensada);
- ✓7-9 es grado B (compromiso funcional significativo)
- ✓10-15 es grado C (enfermedad descompensada)

Clasificación Child-Pugh

Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años.

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Exámenes de laboratorio

- Hay compuestos que son de síntesis hepática exclusiva, tales como albúmina, prealbúmina, protrombina y urea.
- Un alza de bilirrubina traduce una falla hepatocelular difusa siempre que ésta sea de magnitud importante.

Exámenes de laboratorio

- ASAT (ex-GOT) y ALAT (ex-GPT): Los requisitos indispensables para una elevación cuantitativamente importante de transaminasas son que el daño sea difuso y agudo.
- La elevación de transaminasas se produce por una alteración de la permeabilidad celular, con salida de las enzimas desde el hígado al torrente circulatorio.
- La actividad en plasma es importante en presencia de un daño hepático agudo, donde la inflamación y la necrosis celular son un fenómeno masivo.
- En el daño hepático crónico, la elevación de transaminasas es común, pero no es nunca de gran magnitud.

Exámenes de laboratorio

- Las fosfatasas alcalinas (FAL) hepáticas son un grupo de enzimas ubicadas preferentemente en la membrana canalicular del hepatocito.
- Se elevan en la colestasia intra o extrahepática y pueden elevarse en procesos tumorales o inflamatorios locales, en los que la concentración de sales biliares aumenta.
- Una elevación importante de FAL, debe hacer pensar en daño hepático predominantemente colestásico (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante).

Exámenes de laboratorio

- La GGT se eleva por mecanismos no bien establecidos y es inducible por agentes externos. Se trata de un marcador muy sensible, pero de poca especificidad.
- El alcohol induce manifiestamente su síntesis, por lo que es de utilidad en el control de la abstinencia alcohólica.

Table 3. Enzyme Elevations in Liver Disease

	Abbreviation *Full name*	When is it likely to be abnormal	Specificity for liver disease	Other causes
Hepatocellular injury (Hepatitis – all types)	ALT *Alanine aminotransferase*	Hepatitis (particularly viral, autoimmune, drug induced, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), iron overload)	Sensitive and specific	Acute obstructive jaundice (within first 24h)
	AST *Aspartate aminotransferase*	Hepatitis (particularly alcoholic), hepatic fibrosis/cirrhosis	Less sensitive and specific than ALT	Cardiac or skeletal muscle injury or hemolysis
Cholestasis (Biliary obstruction, hepatic infiltration)	ALP *Alkaline phosphatase*	Cholestasis	More indicative of liver disease than GGT	Bone disease, pregnancy
	GGT *Gamma-glutamyl transpeptidase*	Cholestasis, alcohol	More sensitive than ALP May not indicate significant liver disease	Medications, hepatic congestion (CHF)

Exámenes de laboratorio: Valores Normales

- Fosfatasa Alcalina
  - 85-190 U/L
- Aspartato amino transferasa (AST)
  - 5 – 50 U/L
- Alanin amino transferasa (ALT)
  - 5 – 40 U/L
- Gamma Glutamil Transpeptidasa:
  - Hombres: 8 – 37 U/L
  - Mujeres: 5 – 24 U/L

El cociente AST/ALT podrá orientar sobre una patología determinada según el siguiente esquema:
- AST/ALT ≤ 1: Hepatitis vírica.
- AST/ALT > 2: Cirrosis (de cualquier etiología).
- AST/ALT > 4: Sugiere fallo hepático agudo.

Utilización de medicamentos en paciente con daño hepático

- El metabolismo de fármacos afectado por:
  - Tipo de patología
  - Tamaño de la masa hepatica
  - Funciones biosintéticas y biotransformadoras
  - Flujo sanguíneo hepático
  - Concentraciones de albúmina y bilirrubina
- En las hepatopatías crónicas
  - Desnutrición
  - Ingesta alcohólica
  - Interacciones con otros fármacos

Utilización de medicamentos en paciente con daño hepático

- En la insuficiencia hepática, al contrario de lo que ocurre en la insuficiencia renal, no existen parámetros de laboratorio o clínicos concluyentes que suministren la información necesaria para ajustar las dosis en estos pacientes.

Utilización de medicamentos en paciente con daño hepático

- Hasta que se disponga de más información acerca de como ajustar las dosis y prevenir la toxicidad se debe tener en cuenta los siguiente:
- Ante la necesidad de instaurar un tratamiento evaluar los riesgos y el beneficio. Si el riesgo supera el beneficio, no comenzar el tratamiento.
- Evitar las sustancias hepatotóxicas.
- Seleccionar en lo posible fármacos que se eliminen inalterados por el riñón.
- Evitar los fármacos que actúen sobre el SNC.
- Comenzar tratamientos con dosis pequeñas. Algunos fármacos deben administrarse a dosis bajas durante toda la enfermedad.

Trasplante Hepático: indicaciones

- El trasplante de hígado es un procedimiento médico-quirúrgico altamente complejo, debe ser indicado cuando es estrictamente necesario y se han agotado todos los otros métodos para resolver la enfermedad.
- Las indicaciones de trasplante de hígado pueden ser clasificadas en grandes categorías:
- **A.1. Patologías agudas**
  - 1. Insuficiencia Hepática Aguda Grave (falla hepática fulminante): de cualquier etiología (viral, tóxica, vascular, etc.)
  - 2. Falla primaria del injerto:
  - 3. Trombosis de la arteria hepática dentro de los 3 meses postrasplante.

Guía clínica de trasplante hepático de la Sociedad Chilena de Trasplante . Capítulo 2: Indicaciones. Disponible en: http://sociedadgastro.cl/wp-ontent/uploads/2013/06/guias_clinicas_trasplante_indicaciones_trasplante_hepatico.pdf

Trasplante Hepático: indicaciones (cont.)

- **A.2. Enfermedad hepática crónica avanzada**
  - 1. Cirrosis Hepática de cualquier etiología
  - 2. Tumores hepáticos
  - 3. Enfermedades metabólicas
  - 4. Enfermedades vasculares
  - 5. Poliquistosis hepática invalidante
  - 6. Enfermedad de Carolí
- **A.3. Retrasplante**

Guía clínica de trasplante hepático de la Sociedad Chilena de Trasplante . Capítulo 2: Indicaciones. Disponible en: http://sociedadgastro.cl/wp-ontent/uploads/2013/06/guias_clinicas_trasplante_indicaciones_trasplante_hepatico.pdf

Trasplante Hepático: contraindicaciones

Tabla 1. Contraindicaciones absolutas y relativas para el THO (1)

Contraindicaciones absolutas (Situaciones que impiden técnicamente la realización del THO o disminuyen de forma muy significativa la supervivencia)	Contraindicaciones relativas (Situaciones que por sí solas, no suponen una contraindicación absoluta, pero sí pueden constituirla por la suma de varias.
• Enfermedad extrahepática (pulmonar, cardíaca) grave o invalidante no reversible co THO. • Malignidad extrahepática (hemanioendotelioma y metástasis de tumores neuroendocrinos pueden constituir una exceción. • Enfermedad neurológica grave. • Hipertensión pulmonar grave: con PAP media > 45-50 mm Hg. • Infección activa grave extrahepática. • Enfermedad con VIH activa no controlada. • Edema cerebral incontrolable o falla mutiorgánica en falla hepática fulminante. • Adicción activa a drogas o alcohol. • Ausencia de apoyo familiar y social. • Incapacidad para comprender y seguir el tratamiento.	• Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis con < 48 h de tratamiento. • Portador VIH. • Edad mayor de 70 años. • Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m^2). • Enfermedad psiquiátrica grave o retardo mental severo. • Síndrome hepato-pulmonar: pO2 < 45-50 mm Hg. • Trombosis extensa del eje espleno-porto-mesentérico.

Algunos recursos en la web

- **Asociación Chilena de Hepatología – ACHHEP**
  http://sociedadgastro.cl/category/guias-clinicas/
- **Sociedad Chilena de Trasplante**
  http://www.sociedaddetrasplante.cl/
- **Canadian Liver Foundation (CLF)**
  http://www.liver.ca/liver-education-liver-research/resources-health-professionals/Clinical_Practice_Guidelines.aspx
- **American Association for the Study of Liver Diseases**
  http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/guidelinelisting.aspx
- **American Liver Foundation**
  http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/
- **Corporación del Trasplante**
  http://www.trasplante.cl/inicio.html

SUGERENCIAS PARA PREPARAR CARNE VEGETAL

HAMBURGUESAS DE CARNE VEGETAL

Porciones: 6 a 8 porciones

Ingredientes:

- 2 tazas de carne vegetal (120 gr.)
- 6 tazas de agua caliente
- 2 cdas. de harina de trigo
- Sal, perejil y condimentos a gusto

Preparación:

1. Remoje la carne vegetal en 6 tazas de agua caliente por 10 min. Escurra y lave con agua fría. Exprima para retirar exceso de agua.
2. Agregue a la carne vegetal la harina, sal perejil y condimentos. Mezcle bien.
3. Forme las hamburguesas y fría en aceite moderadamente caliente.

GUISO DE CARNE VEGETAL

Ingredientes:

- 2 tazas de carne vegetal
- ½ taza de arroz cocido
- 1 cebolla grande picada
- 1 zanahoria rallada
- 2 papas ralladas
- 4 tomates molidos
- 750 cc de agua y condimentos a gusto

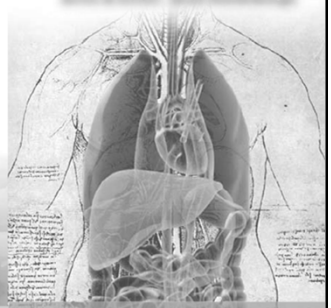
Preparación:

1. Remoje la carne vegetal en 6 tazas de agua caliente por 10 min. Escurra y lave con agua fría. Exprima para retirar exceso de agua.
2. En un sartén saltee la cebolla. Luego agregue las papas, zanahoria y tomate. Agregue el agua y condimente. Revuelva a fuego lento hasta que se absorva la mayor parte del agua.

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

ALIMENTACIÓN DEL PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

Servicio de nutrición - Sección Gastroenterología



HCUCH 978 8000 www.redclinica.cl

ALIMENTACIÓN PARA PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

¿QUÉ ES EL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO?

El daño hepático crónico es una alteración de la estructura y función normal del hígado, lo cual genera múltiples complicaciones a nivel de nuestro organismo, generando muchas molestias.

Si no se sigue un tratamiento adecuado y no se mantiene una alimentación apropiada en el tiempo, el riesgo de que estas complicaciones empeoren aumenta, situación que causa la hospitalización del paciente.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES DEL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO?

- **Várices esofágicas:** dilataciones de las venas del esófago, las cuales pueden romperse causando serias pérdidas de sangre.
- **Ascitis:** acumulación de líquido en el abdomen que genera gran distensión abdominal.
- **Edema:** acumulación de líquido que suele presentarse en extremidades inferiores, produciendo hinchazón y molestias.
- **Encefalopatía:** complicación que se caracteriza por una falla global de la función cerebral normal, causando cambios de personalidad, pérdida de conciencia, confusión mental, coma e incluso la muerte.

¿ POR QUÉ SE PRODUCE EL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO?

Ocurre por diferentes causas, dentro de las más comunes están:

- **Ingesta excesiva de alcohol**, siendo esta una de las causas más frecuentes en nuestro país.
- **Virus Hepatitis** (B, C).
- **Insuficiencia hepática**
- **Colestasia** (obstrucción del flujo biliar)



¿ CÓMO DEBO ALIMENTARME?

En el caso de várices esofágicas:

- ✓ Preferir alimentos blandos
- ✓ Evitar consumir los alimentos muy calientes
- ✓ Aumentar en consumo de fibra (frutas, verduras, cereales integrales)

En caso de ascitis y edema:

- ✓ Disminuir el consumo de sal y alimentos que la contengan en exceso (sopas y caldos concentrados, alimentos en conserva)

En caso de encefalopatía:

- ✓ Evitar el consumo de proteínas de origen animal (carnes de vacuno, pollo, pavo, pescados, huevo, etc)
- ✓ Consumir lácteos en forma moderada (no más de 2 porciones al día)
- ✓ Preferir aquellos alimentos de origen vegetal (carne de soya, cereales, porotos, lentejas, garbanzos, frutas y verduras) ya que evitan la formación de sustancias tóxicas que dañan la función cerebral normal.

GUÍAS DE ALIMENTACIÓN PARA PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

Una forma de evitar y tratar las complicaciones producidas por el daño hepático crónico es preferir todos aquellos alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, carne de soya, legumbres) y evitar el consumo de alcohol, grasas saturadas y carnes.

Alimentos que debo preferir:

- Frutas y verduras
- Carne vegetal
- Legumbres (porotos, lentejas, garbanzos)

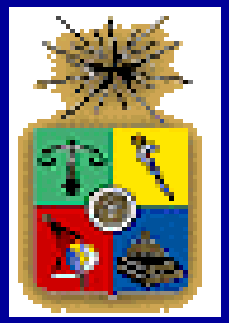
Alimentos de consumo moderado:

- Lácteos (leche, yogurt, quesos, quesillos)
- Azúcares y productos de pastelería (azúcar, miel, jaleas, jugos, tortas, pasteles)
- Pan, arroz, fideos, papas, cereales y leguminosas frescas (choclo, arvejas, habas)

Alimentos que debo evitar:

- Bebidas alcohólicas
- Carnes rojas y blancas (vacuno, cerdo, pollo, pavo)
- Alimentos ricos en grasas saturadas (cecinas, embutidos, mayonesa, mantequilla, margarina y yema de huevo)





Insuficiencia Cardiaca

Quimica y Farmacia

Marcelo Llancaqueo Valeri
Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante
Departamento Cardiovascular Hosp. Clínico U de Chile

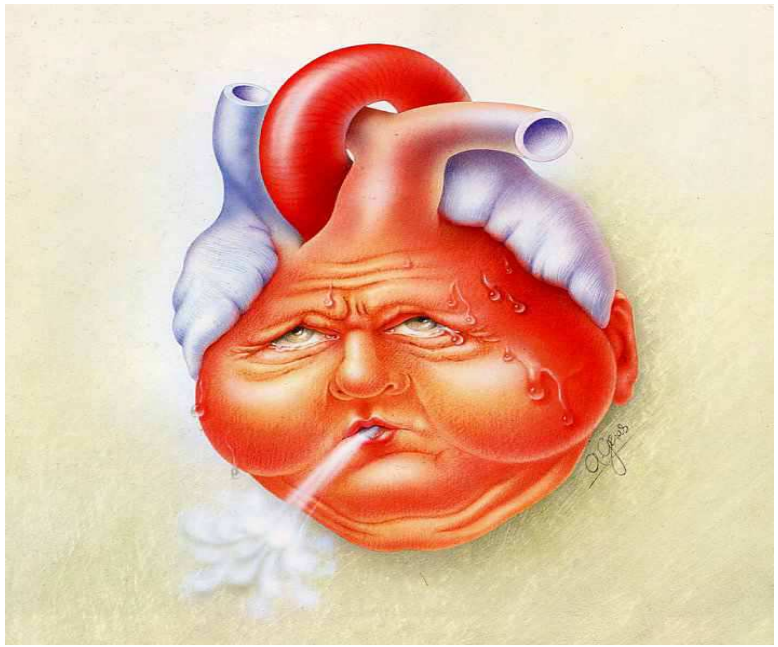
Síndrome de Insuficiencia Cardíaca

- **Es la incapacidad del Corazón de suplir las demandas metabólicas del organismo , o si las cumple, lo hace a presiones de llenado elevadas**

Etiología

Cardiopatía Coronaria

Hipertensión Arterial



Valvulopatías

Miocardiopatía

Cardiopatía Congénita

Infiltrativas

Arritmias

(USA FA 2,7-6,1 mill)

Estadística Enf CV – Stroke Update 2014. Circulation 2014;129: e28-e292(

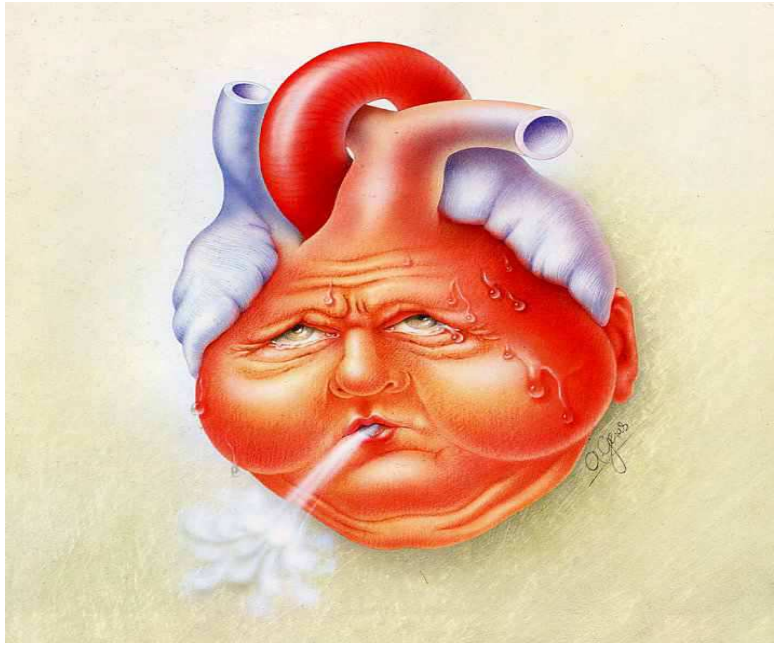
Etiología

Cardiopatía Coronaria

(IAM 7,6 mill y Angor 7,8 mill)

Hipertensión Arterial

(USA 33% Población > 20ª)



Valvulopatías

(USA 2,5% Población

85.000 Egresos)

Miocardiopatía

Dilatada 1/100.000

MCH 1/500 (500.000)

Cardiopatía Congénita

(USA 650.000-1.300.00)

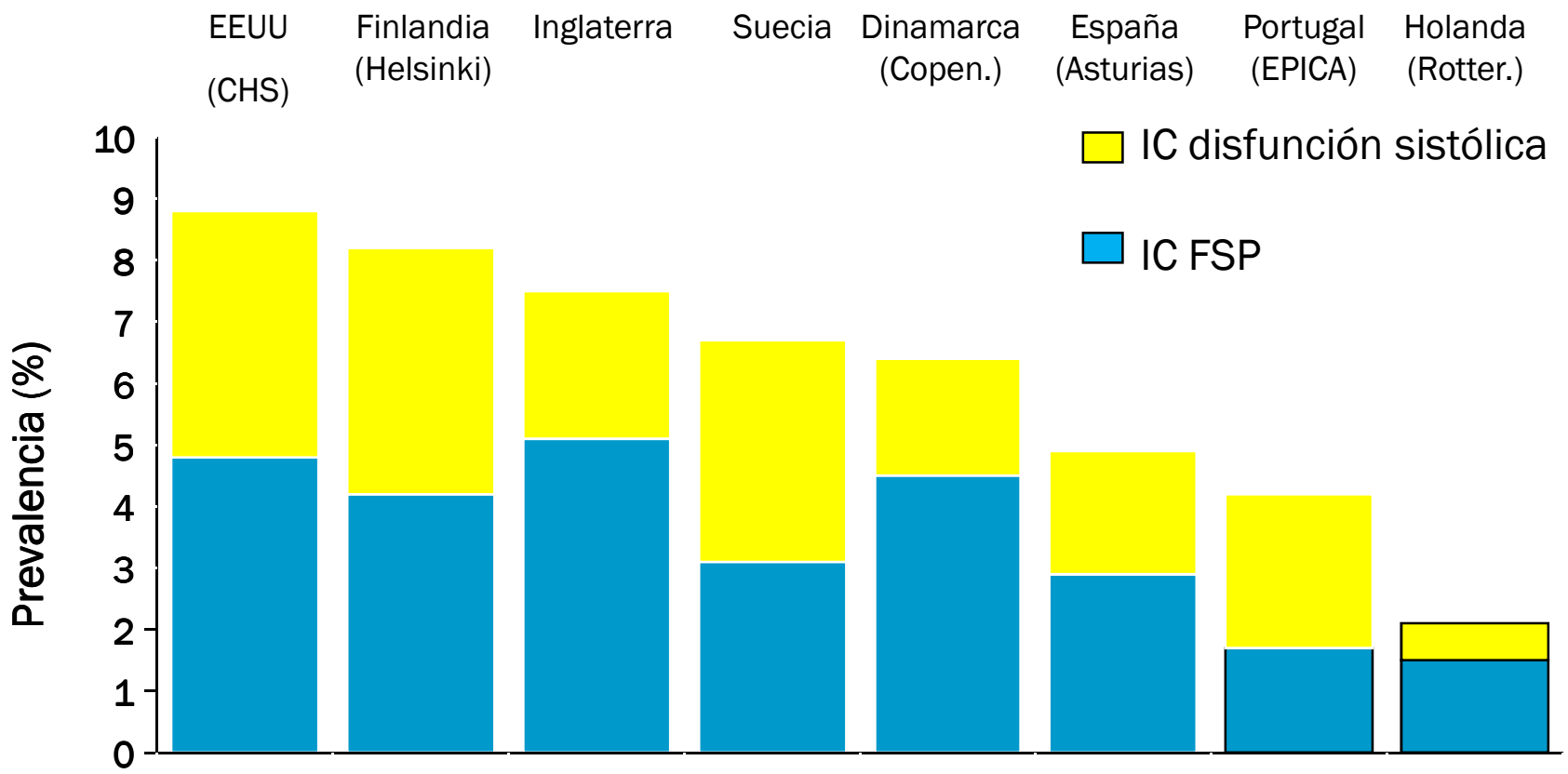
Infiltrativas

Arritmias

(USA FA 2,7-6,1 mill)

Estadística Enf CV – Stroke Update 2014. Circulation 2014;129: e28-e292(

Prevalencia de Insuficiencia Cardiaca



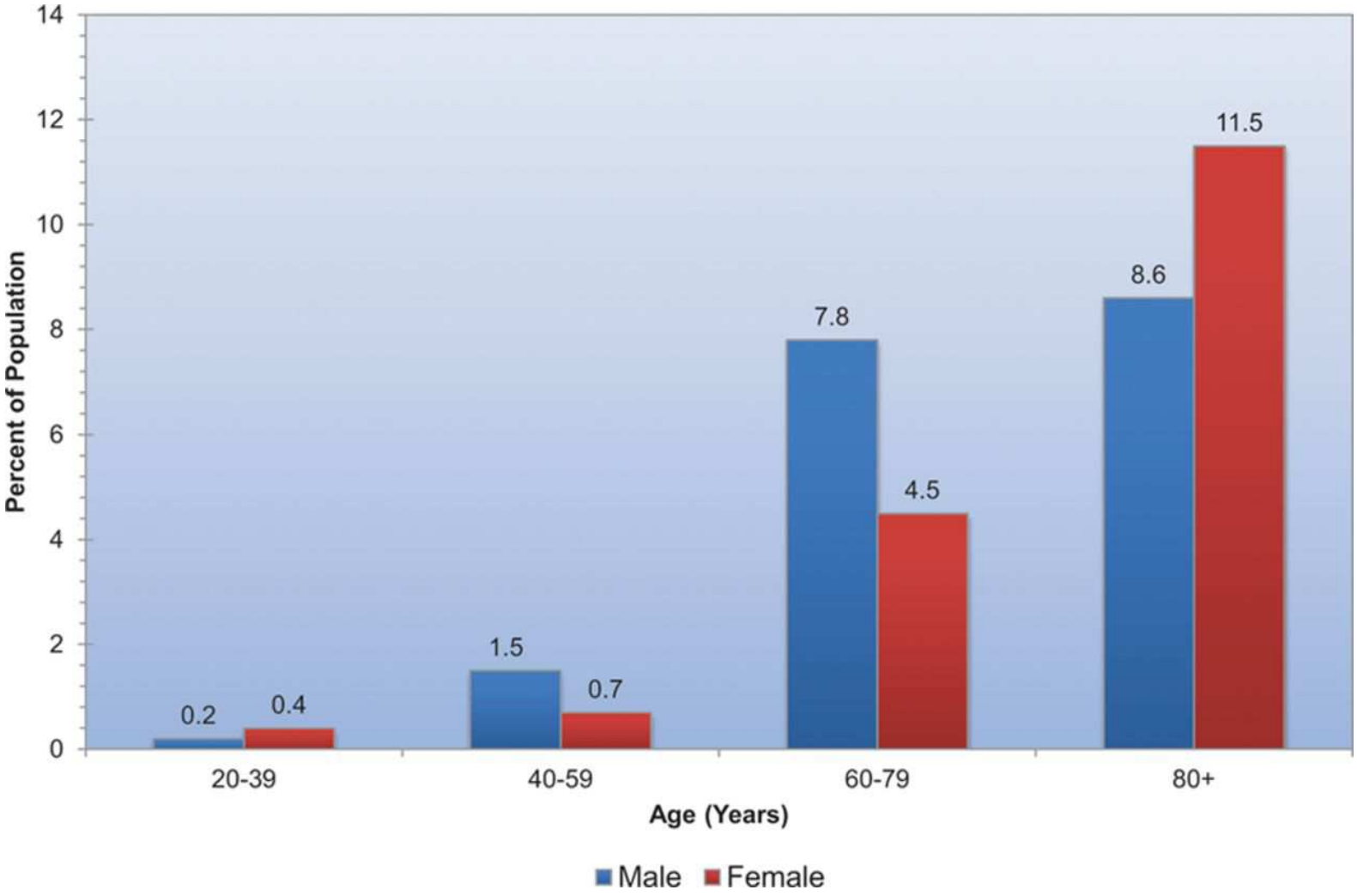
Rango de edad	66-103	75-86	70-84	75	≥50	>40	>25	55-95
Promedio	78	–	76	75	–	60	68	65

1. Petrie M, McMurray J. *Lancet*. 2001;358:423-434.

2. Hogg K *et al*. *J Am Coll Card*. 2004;43:317-327.

Prevalencia de Insuf Cardiaca (Sexo y Edad)

(National Health and Nutrition Examination Survey: 2007–2010).



American Heart Association.

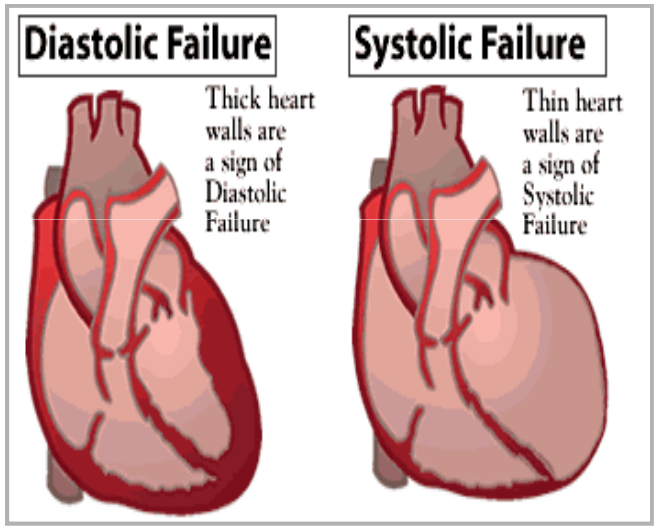
Go A S et al. Circulation. 2014;129:e28-e292

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

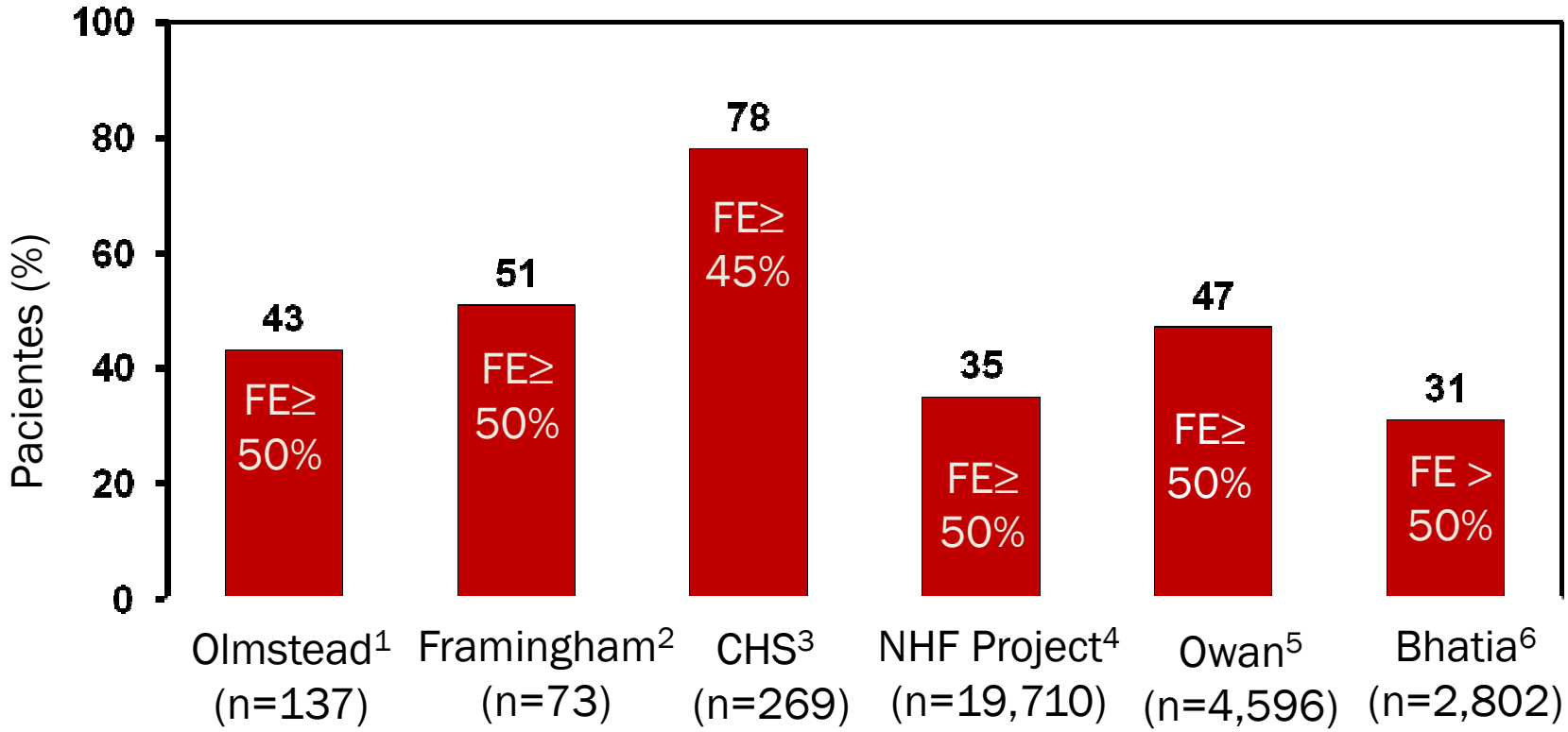
Fisiopatología

- Disfunción Sistólica
  - FE < 40%
  - C Coronaria e HTA

- IC con FE preservada (FE ≥ 50%)
  - Hipertensión, FA, DM
  - Edad
  - Mujeres
  - Co morbilidad: EPOC, IRC, Obesidad

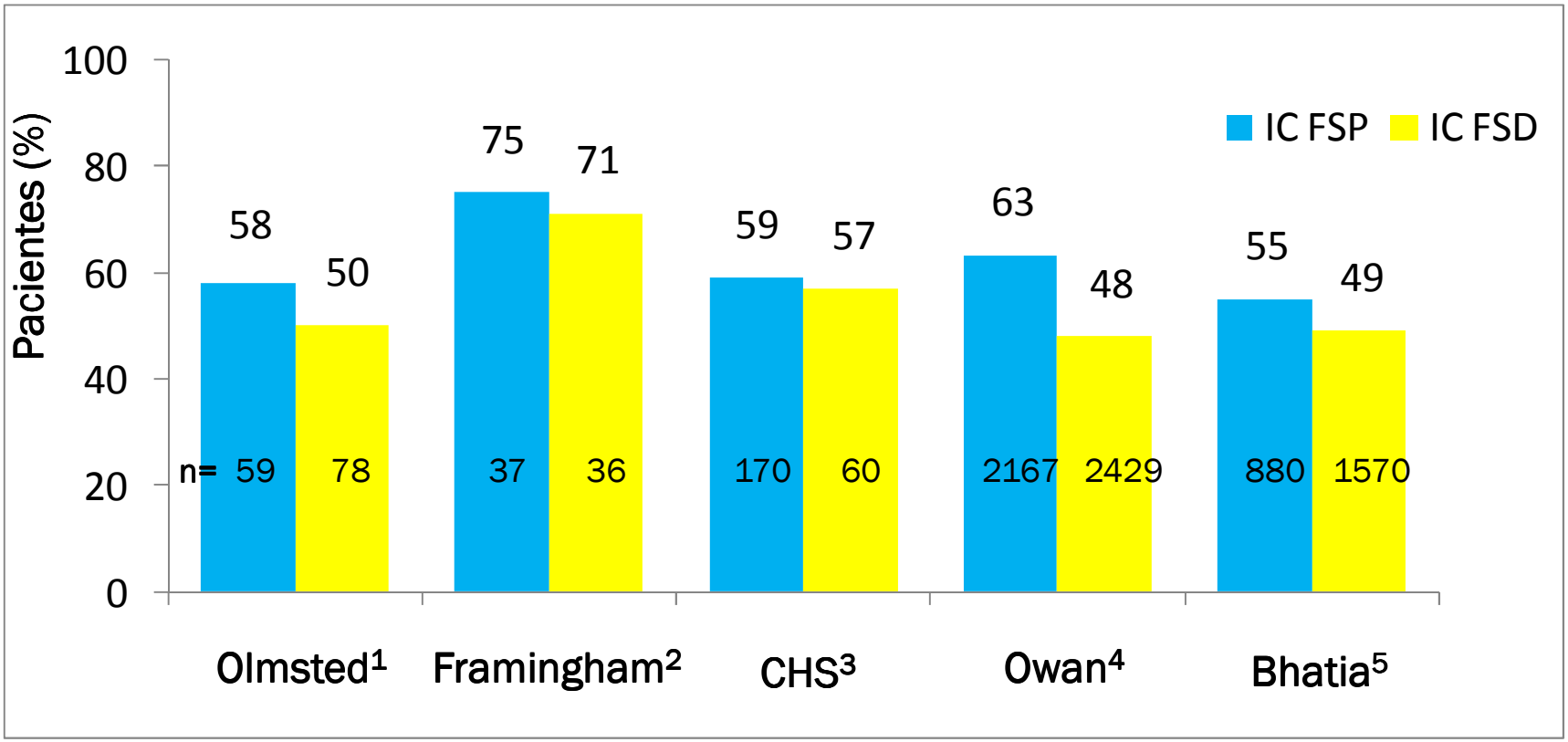


Prevalencia de IC-FE Preservada



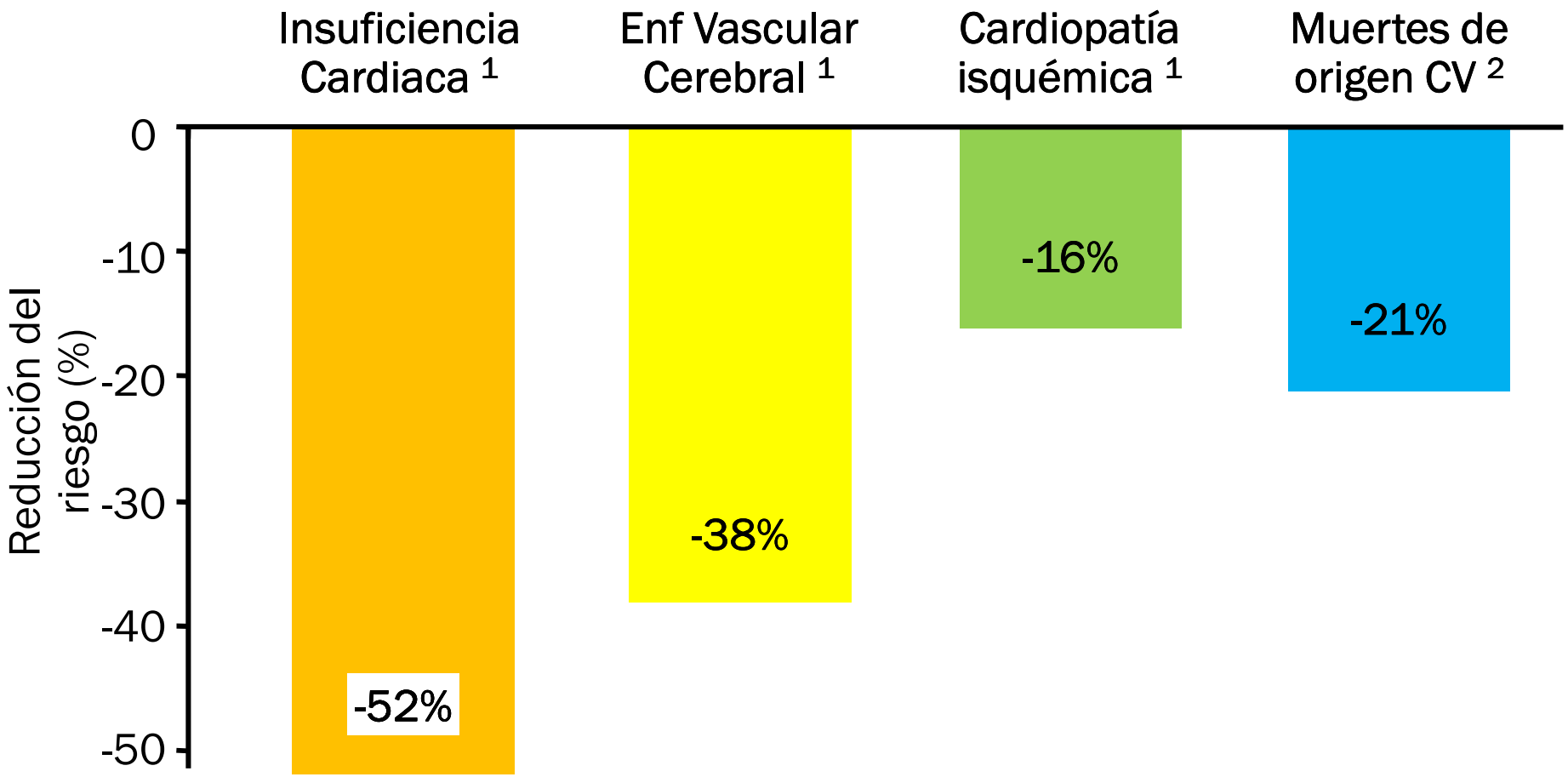
1. Senni M *et al*. *Circulation*. 1998;98:2282-2289.
2. Vasan RS *et al*. *J Am Coll Card*. 1999;33:1948-1955.
3. Gottdiener JS *et al*. *Ann Intern Med*. 2002;137:631-639.
4. Masoudi FA *et al*. *J Am Coll Card*. 2003;41-217-223.
5. Owan TE *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355:251-259.
6. Bhatia RS *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355:260-269.

Proporción de pacientes con IC e historia de HTA



1. Senni M *et al*. *Circulation*. 1998;98:2282-2289.
2. Vasan RS *et al*. *J Am Coll Card*. 1999;33:1948-1955.
3. Gottdiener JS *et al*. *Ann Intern Med*. 2002;137:631-639
4. Owan TE *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355:251-259
5. Bhatia RS *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355:260-269

Control P Arterial y reducción de eventos cardiovasculares



1. Moser and Herbert. *J Am Coll Cardiol.* 1996;
2. Collins R *et al*. *Lancet* 1990.

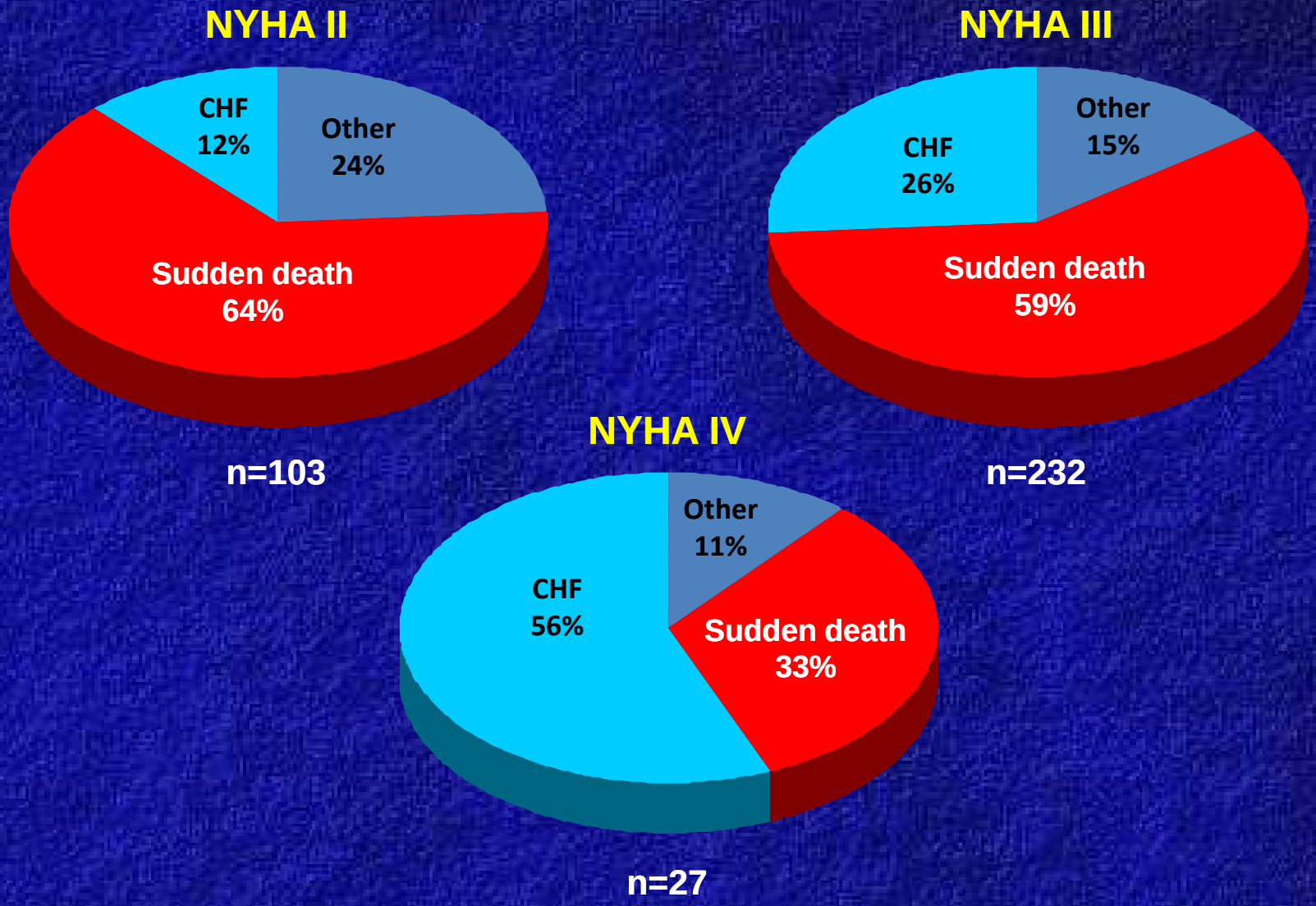
Epidemiologia de la Insuficiencia Cardiaca

Estadística Enf CV – Stroke Update 2014

Circulation 2014;129: e28-e292

Población	Prevalencia (> 20 a) 2010	Incidencia (> 45 a) 2010	Mortalidad 2010	Altas Hospitalarias 2010	Costos
Global	5,1 mill (2,1%)	825.000	57.757	1.023.000	$30,7 billones
Hombres	2,7 mill (2,5%)	395.000	24.385 (42,2%)	501.000	
Mujeres	2,4 mill (1,8%)	430.000	33.372 (57,8%)	522.000	
Proyección 2030 USA	***8 mill***				***$ 69,7 billones***

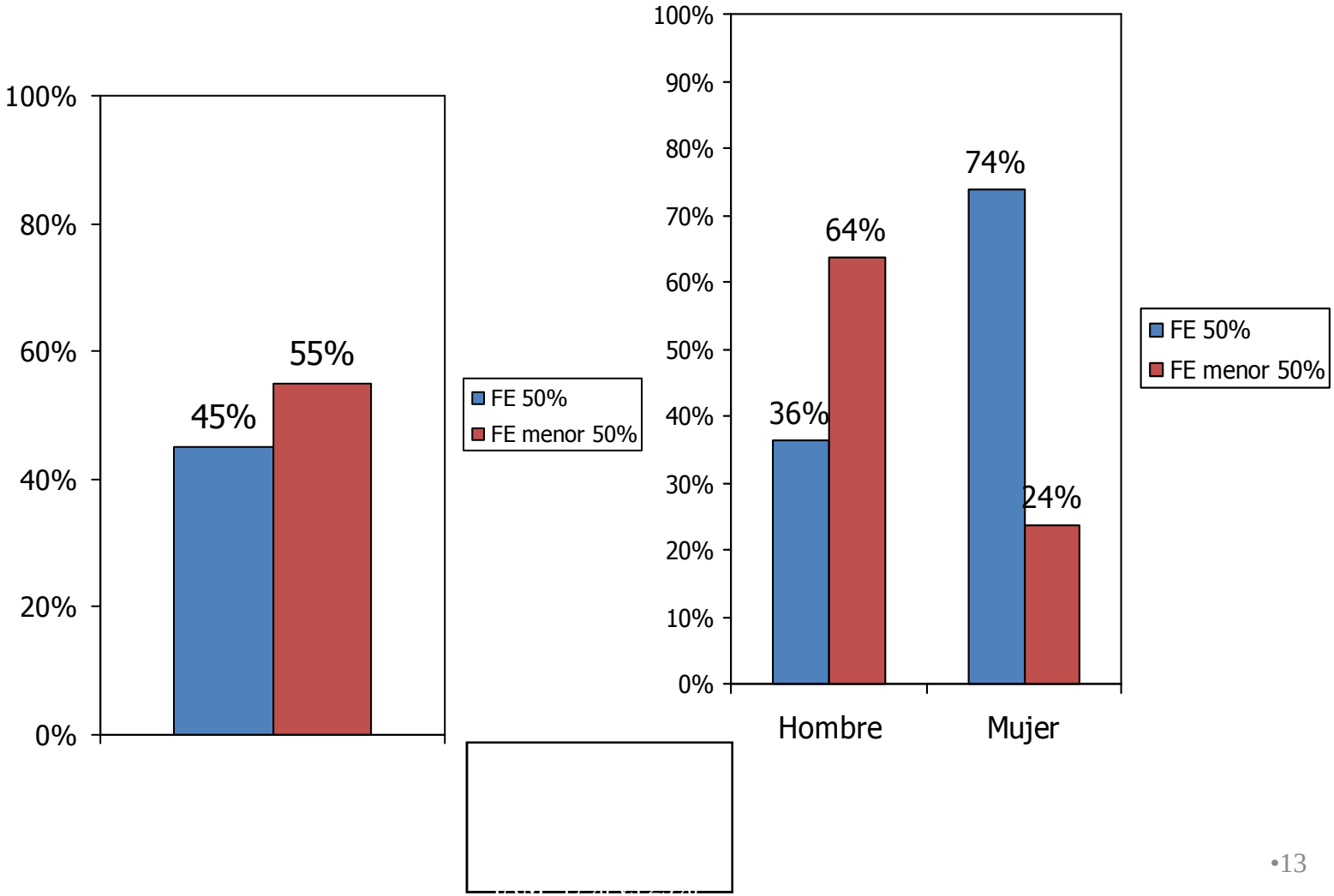
SEVERIDAD DE LA FALLA CARDIACA Y MORTALIDAD



MERIT-HF Study group. Lancet. 1999; 353: 2005.

n=Number of deaths

CHILE: Registro ICARO (649 pacientes 2002 - 2004)



Mortalidad y Re ingresos en Insuficiencia Cardiaca Aguda

	ADHERE (N=107.920)	HFS (N = 11.327)	EPICAL	OPTIMIZE-HF (N = 34.059)	ICARO
Mortalidad intra hospitalaria %	4%	7%			7,8%
Mortalidad a 3 meses %		6,5%			
Reingresos % a 3 meses		24%			
Mortalidad 1 año %			34,5%		
Reingresos 1 año %			81%		
Mortalidad a 4 años %		60%			

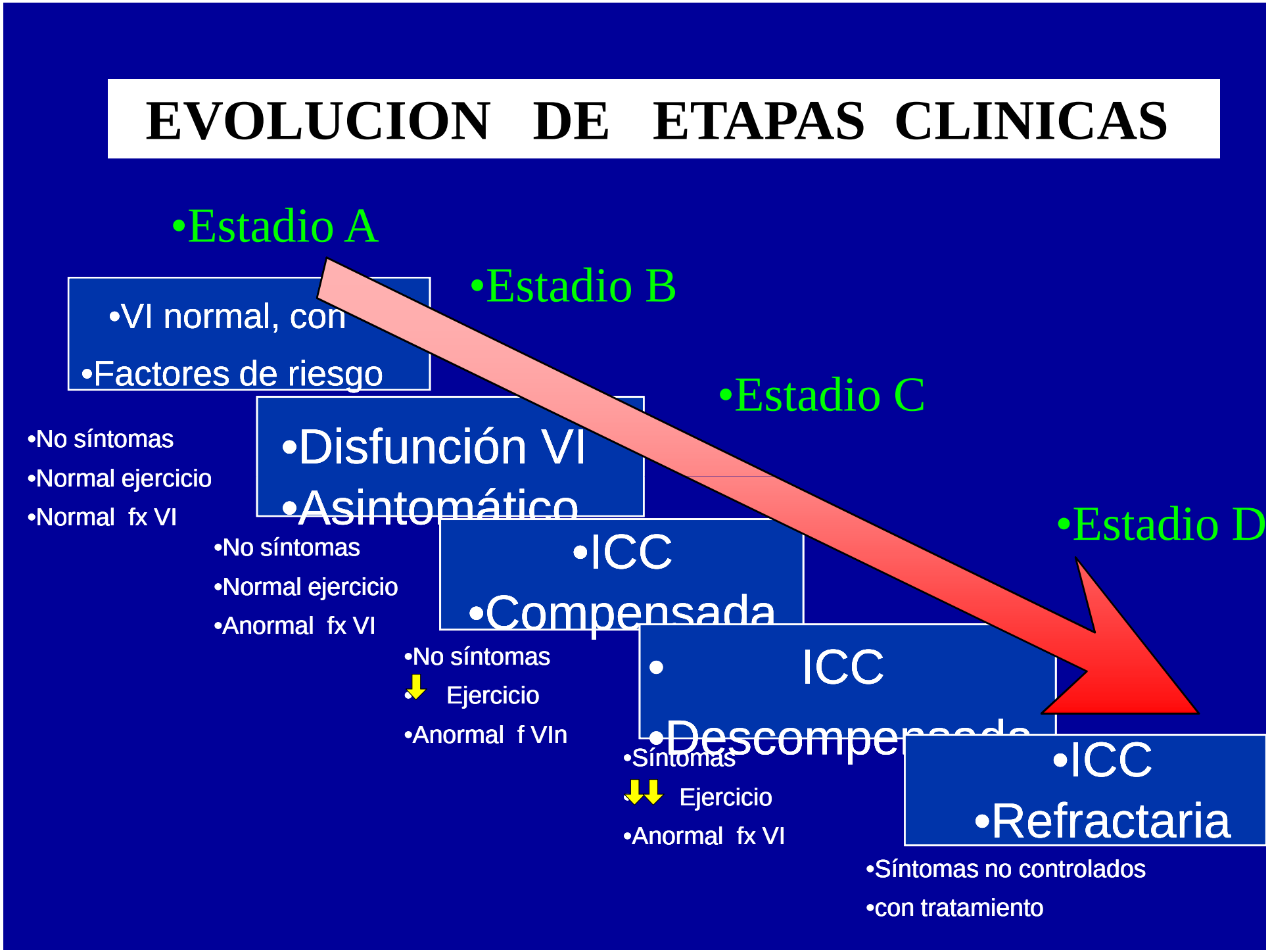
•1 Am Heart J 2005,149: 209 2 Am Heart J 2004,148: 43 3 Eur Heart J 2003,24:442 4 Rev Méd Chile 2004; 132: 655-662

Factores de Riesgo Cardiovascular

Estadística Enf CV – Stroke Update 2014. Circulation 2014;129: e28-e292(1)

Factor	USA (1)	ENS Chile 2010
Colesterol	13,8% (240)	38,5% (200)
Hipertensión	33%	26,7%
Conocida	**82%**	**65%**
En Terapia	**75%**	**25,8%**
En Metas	**53%**	**8,7%**
Diabetes	8,3%	9,4%
Diabetes NO Dg	8,2%	
Pre Diabetes	38,2%	
Tabaco	**H:20,5% M:15,9%**	**H:44,2% M:37,1%**
Sobrepeso/Obesidad	H:73% M:64%	H:65,7% M:67,6%
Sedentarismo	H: 31% M: 28,6%	H: 84% M:92,9%
Alto Riesgo ATP 3		17,7%

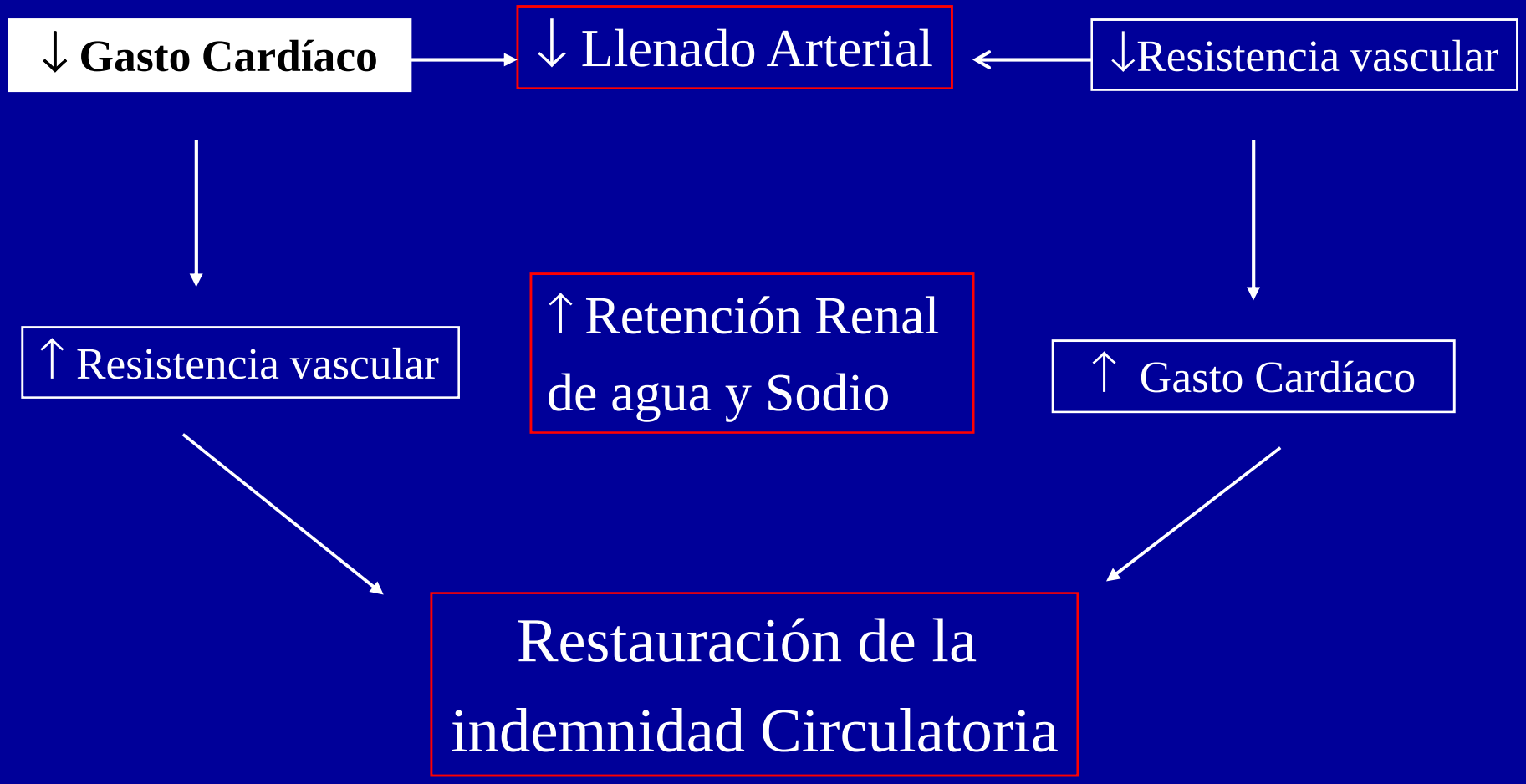
EVOLUCION DE ETAPAS CLINICAS



Fisiopatología de la Insuf. Cardíaca

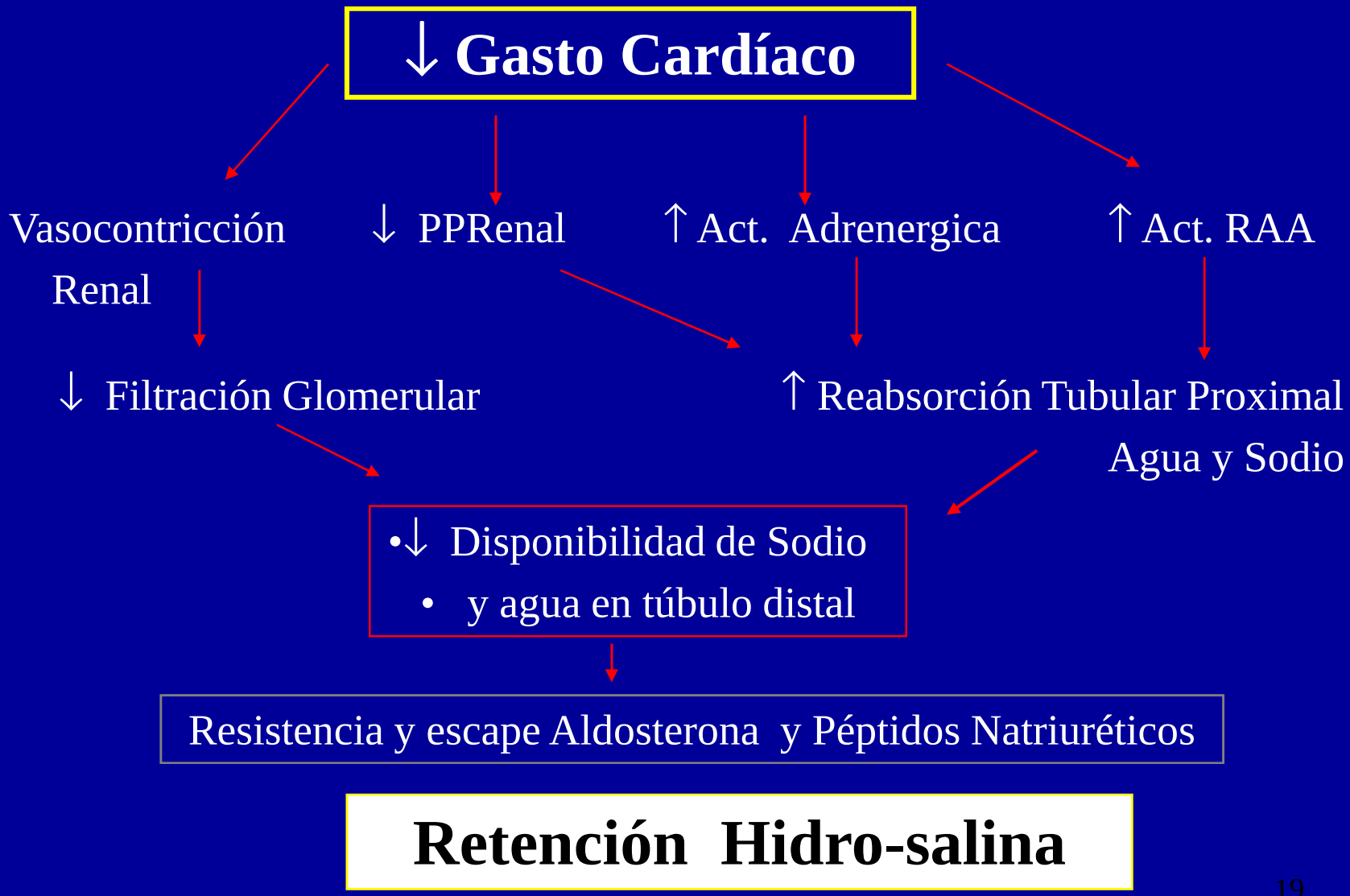
Respuesta Neuro - humoral

Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca

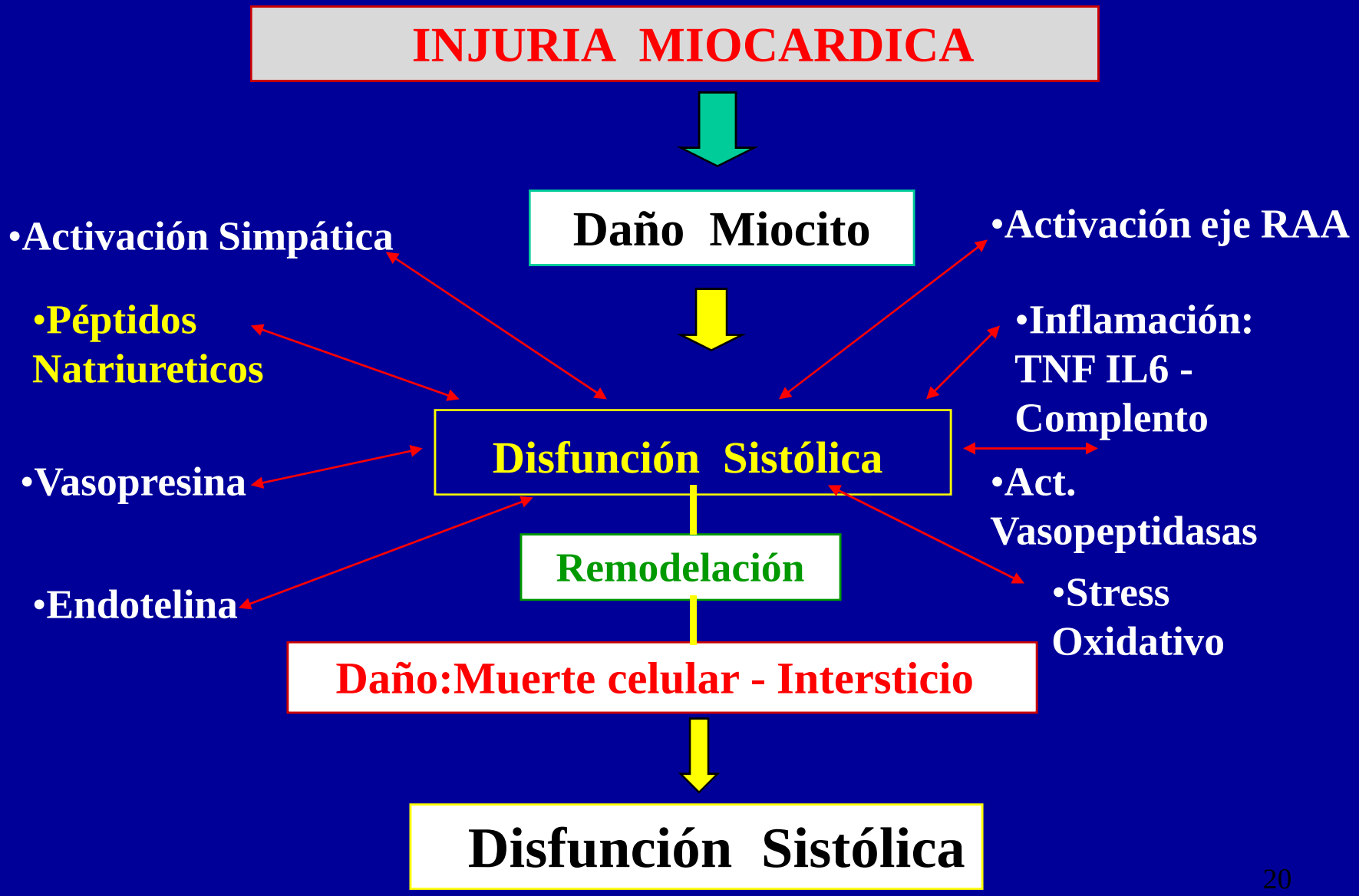


En ambas se produce ↑ de las presiones de llenado (PVC y PCP)

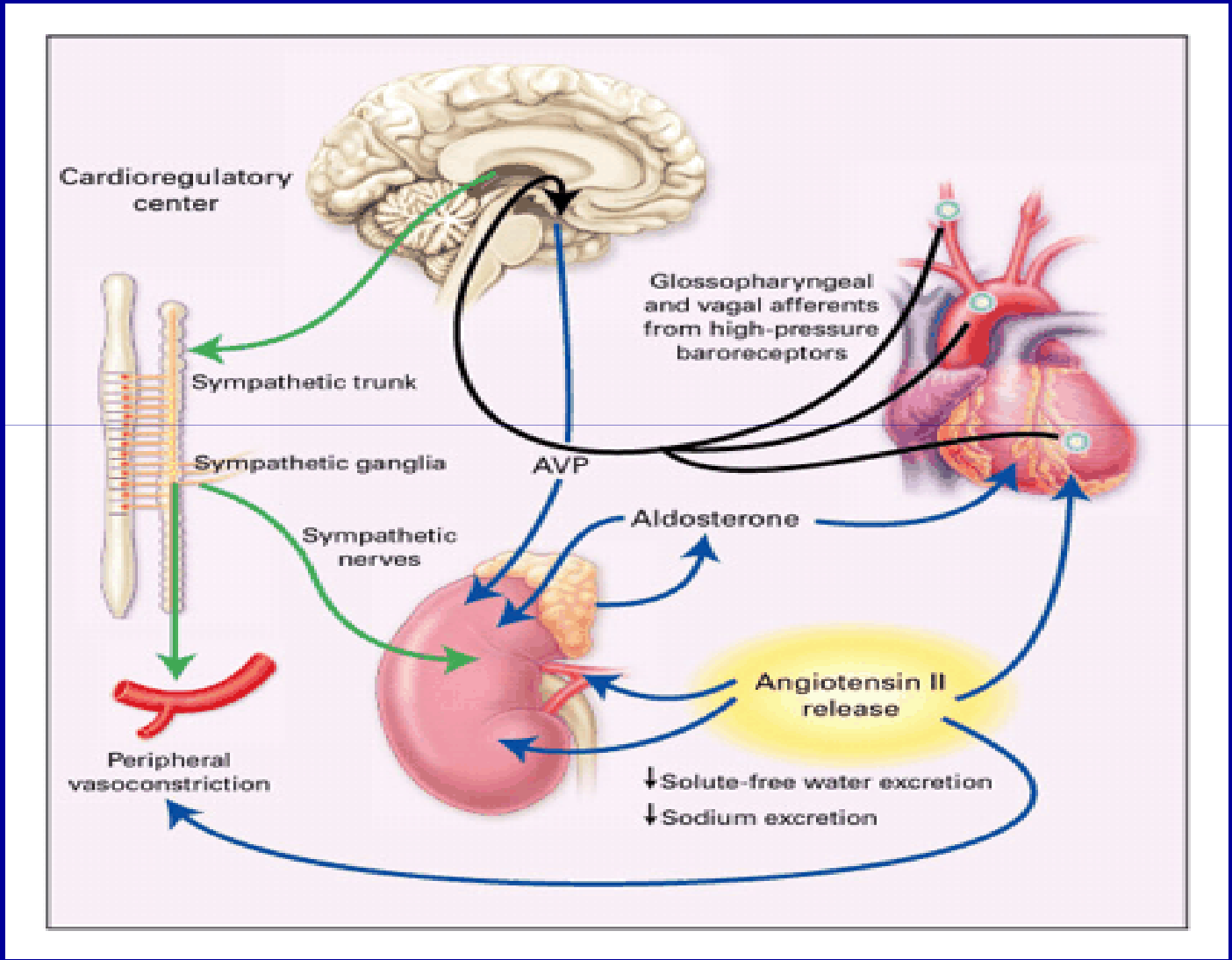
Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca



Fisiopatología: Respuesta Neuro - humoral

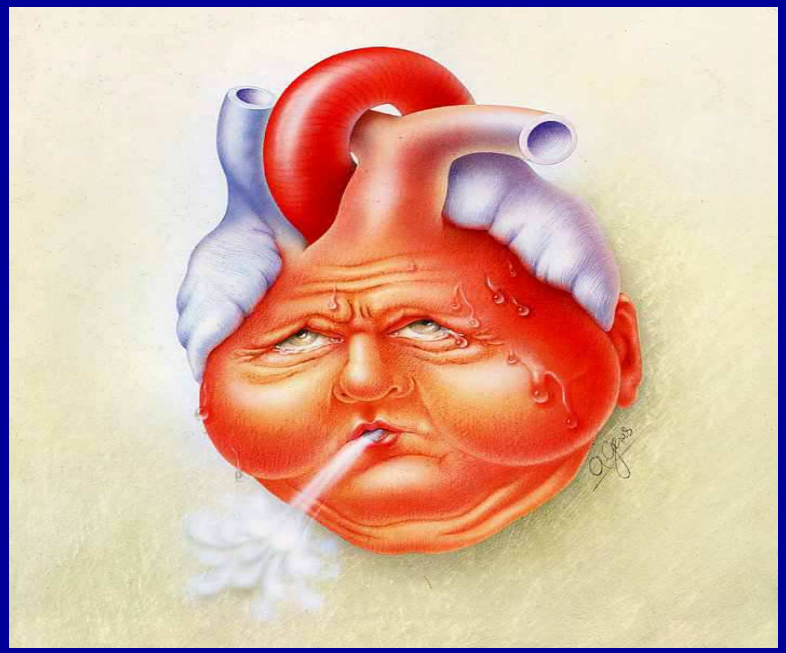


•Respuesta Neuro - humoral: Activación Sistémica



Fisiopatología Respuesta Neuro-humoral

- Actividad RAA
- Actividad Simpática
- Vasopresina
- Péptido Natriuréticos
- Inflamación
- Endotelina



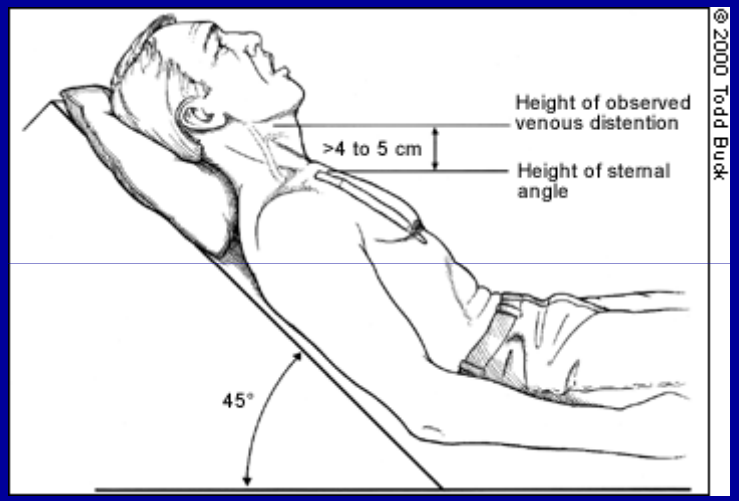
Mecanismos de Progresión de la Insuficiencia Cardiaca

Perfusión periférica

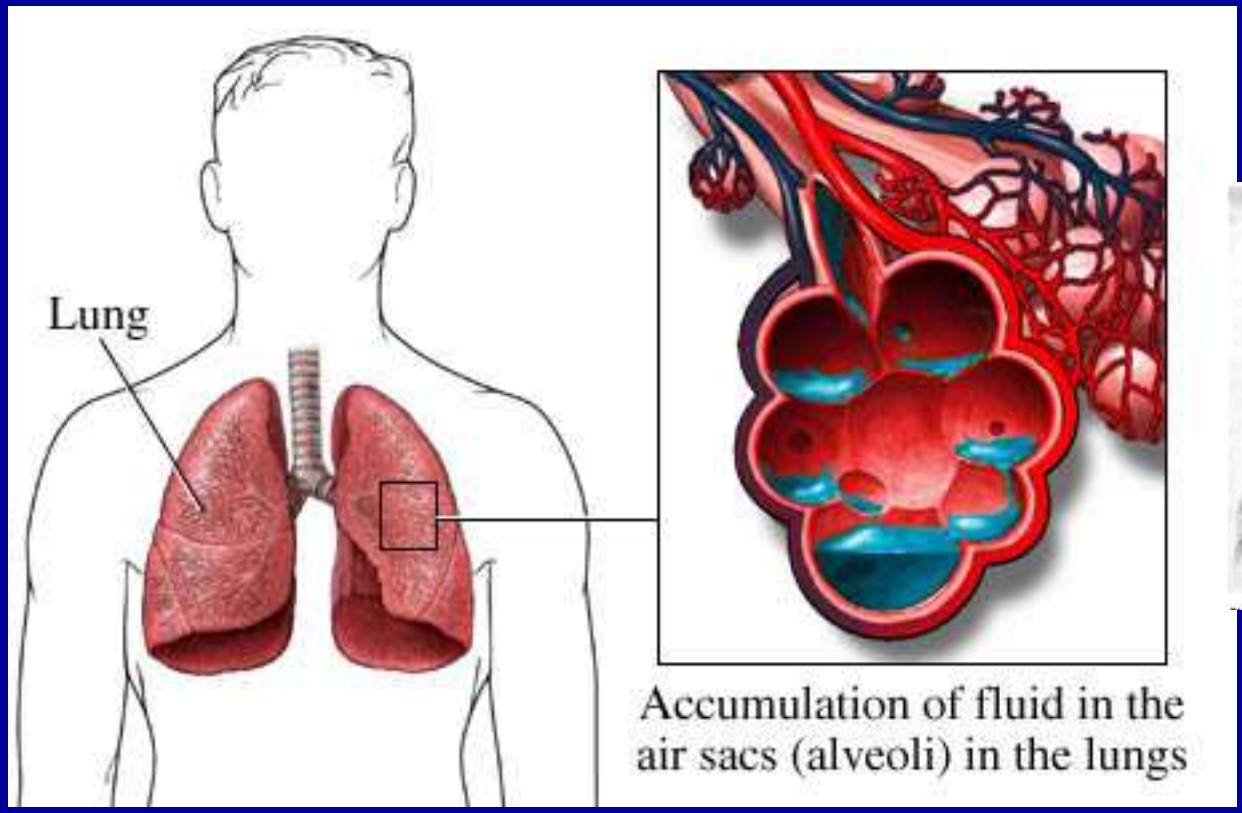


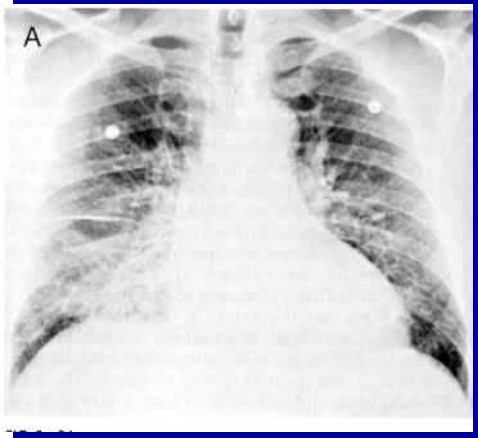
Ingurgitación Yugular





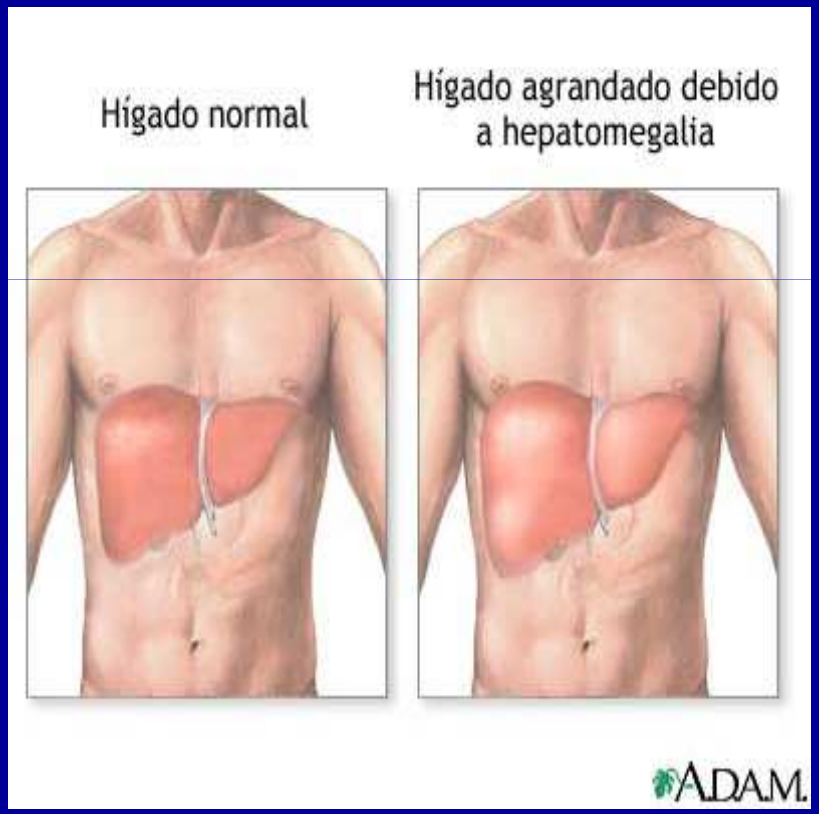
Congestión Edema pulmonar

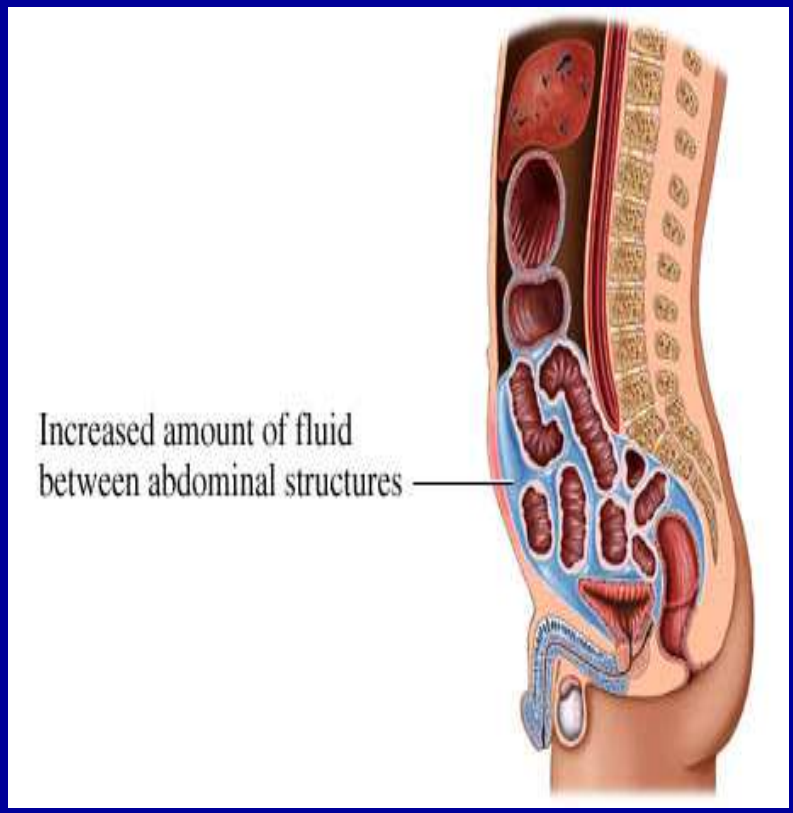




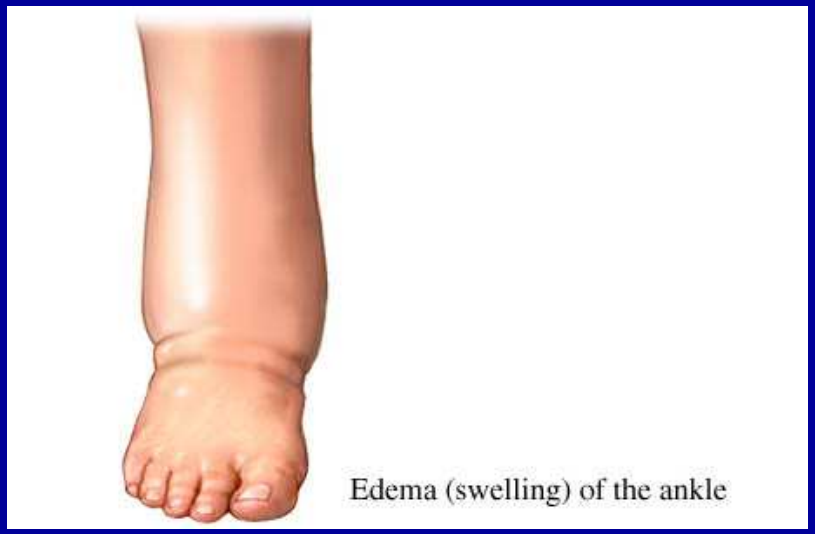
Semiología de la Insuficiencia Cardíaca

Hepatomegalia Congestiva





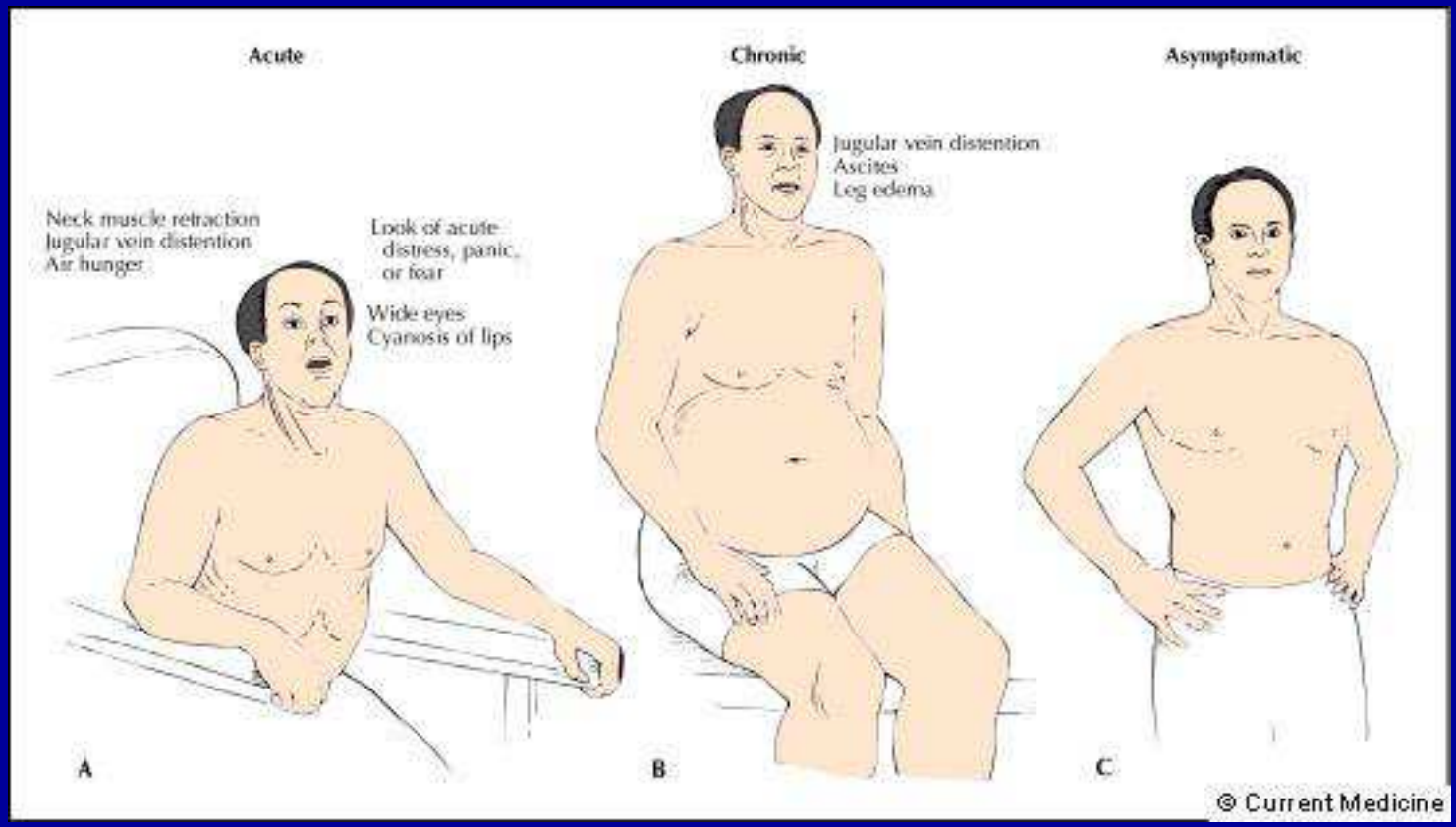
Edemas de Extremidades inferiores



Edema (swelling) of the ankle



Formas de presentación clínica



Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca

Según Capacidad Funcional

New York Heart Associetes (NYHA)



I Paciente asintomático y/o síntomas a grandes esfuerzos

II Paciente sintomático a moderados esfuerzo físico

III Paciente sintomático a esfuerzos leves

IV Paciente sintomático a mínimo esfuerzo o de reposo

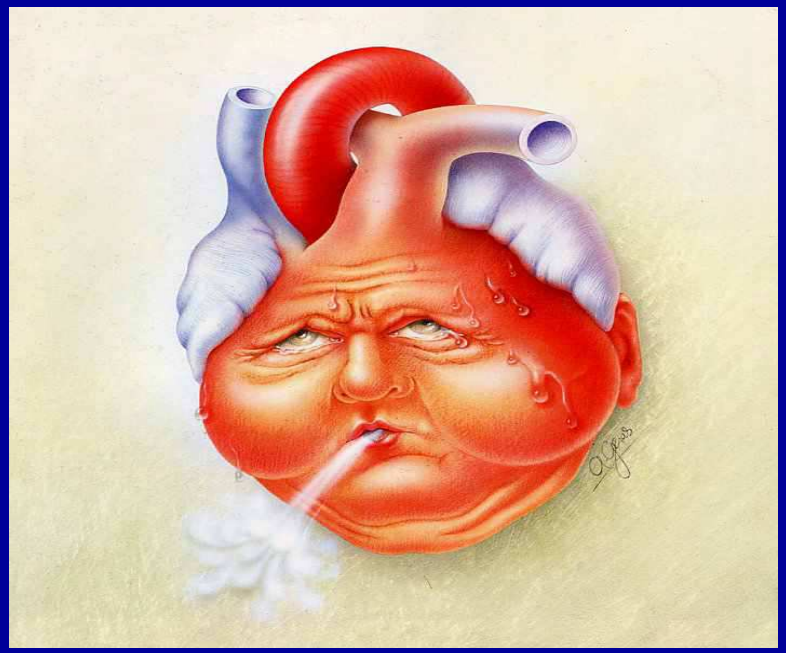
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- ↑ Sobrevida
- ↓ Morbilidad
- ↑ Capacidad de Ejercicio
- ↑ Calidad de Vida
- ↓ Cambio en Act. Neurohormonal
- ↓ Progresión de la ICC y Síntomas

Fisiopatología Respuesta Neuro-humoral

Actividad RAA

•Actividad Simpática



•Vasopresina

•Péptido Natriuréticos

• Inflamación

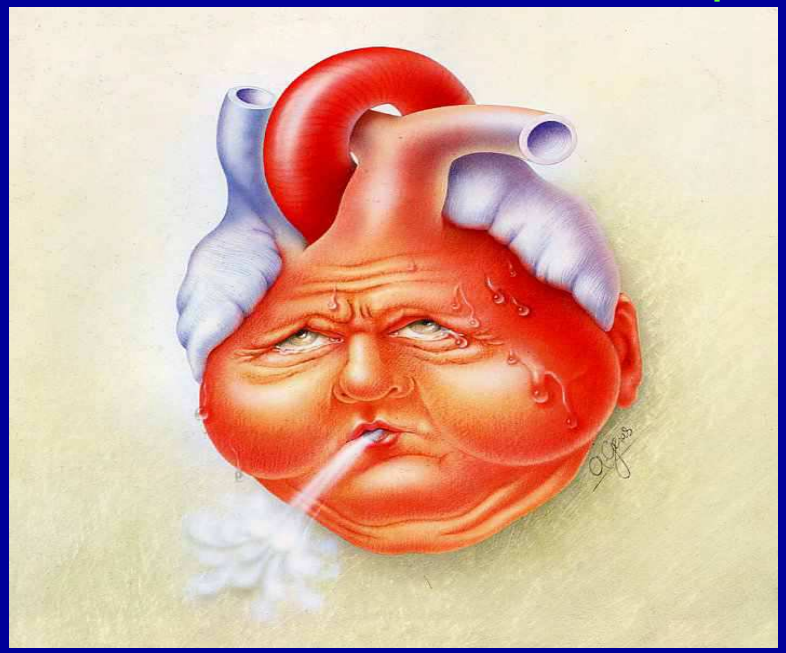
•Endotelina

Mecanismos de Progresión de la Insuficiencia Cardiaca

Fisiopatología Respuesta Neuro-humoral

- **Actividad RAA** — **Actividad Simpática**

•IECA / ARA2, AR Aldosterona — Beta Bloqueadores



•Vasopresina

•Peptido Natriuréticos

- Inflamación

•Endotelina

- **Mecanismos de Progresión de la Insuficiencia Cardiaca**

Tratamiento de la IC

Terapia No Farmacológica

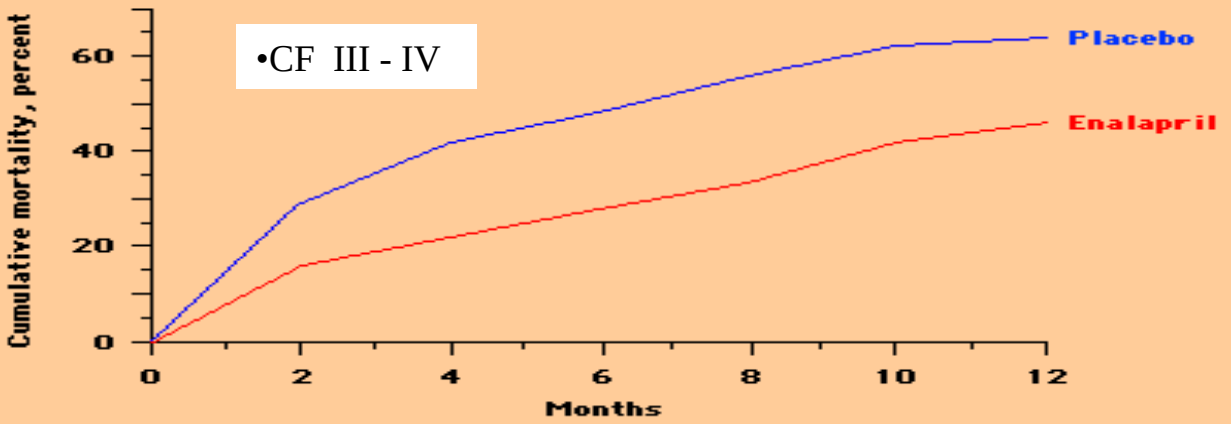
1. Dieta hipo sódica
2. Peso adecuado
3. Actividad Física
4. Estrés emocional
5. Marcapasos TRV
6. Desfibrilador automático
7. Tx Cardiaco

Terapia Farmacológica

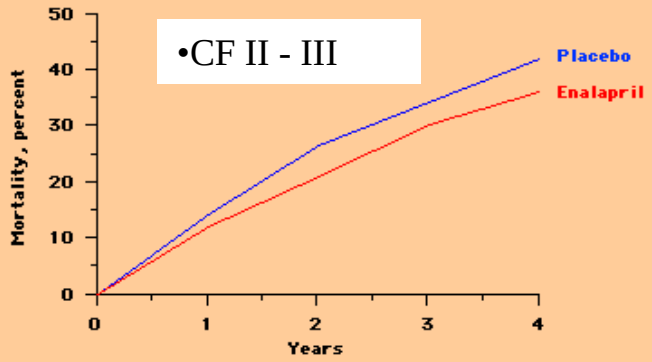
- Inhibidores de la enzima de convertidora
- Bloqueadores de los receptores AT2
- Espironolactona
- Betabloqueadores
- Hidralazina -Isosorbide
- Diuréticos
- Digoxina

Bloqueadores del Eje RAA

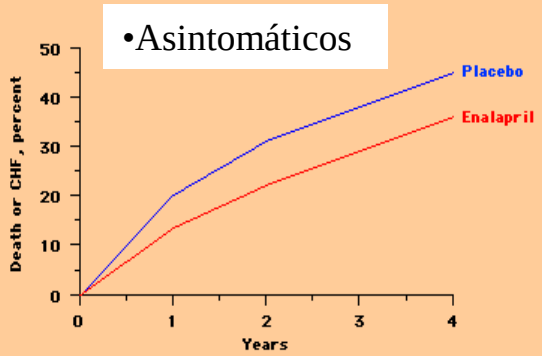
1. **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina**
2. **Antagonista receptores AT2**
3. **Antagonistas receptores Aldosterona**



ACE inhibitor improves survival in advanced CHF Decreased mortality in patients with advanced NYHA class III or IV heart failure after treatment with enalapril compared to placebo (P = 0.003). (Data from The CONSENSUS Trial Study Group, N Engl J Med 1987; 316:1429.)



ACE inhibitor improves survival in moderate CHF Enalapril, compared to placebo, decreases patient mortality in NYHA class II and III heart failure (P = 0.0036). (Data from The SOLVD Investigators, N Engl J Med 1991; 325:293.)



ACE inhibitor improves outcome in asymptomatic LV dysfunction Prophylactic administration of enalapril reduces the probability of death or congestive heart failur patients with asymptomatic left ventricular dysfunction (P <0.001). (Data from The SC Investigators, N Engl J Med 1992; 327:685.)

Terapia Farmacológica:
Insuf. Cardiaca por disfunción Sistólica

Droga	Dosis Inicial	Dosis Máxima
Captopril	6,25 mg 3 veces	50 mg 3 veces
Enalapril	2,5 mg 2 veces	10 a 20 mg 2 veces
Fosinopril	5 a 10 mg 1 vez	40 mg 1 vez
Lisinopril	2,5 a 5 mg 1 vez	20 a 40 mg 1 vez
Perindopril	2 mg 1 vez	8 a 16 mg 1 vez
Quinapril	5 mg 2 veces	20 mg 1 vez
Ramipril	1,25 a 2,5 mg 1 vez	10 mg 1 vez
Trandolapril	1 mg 1 vez	4 mg 1 vez

IECA en Insuficiencia Cardiaca

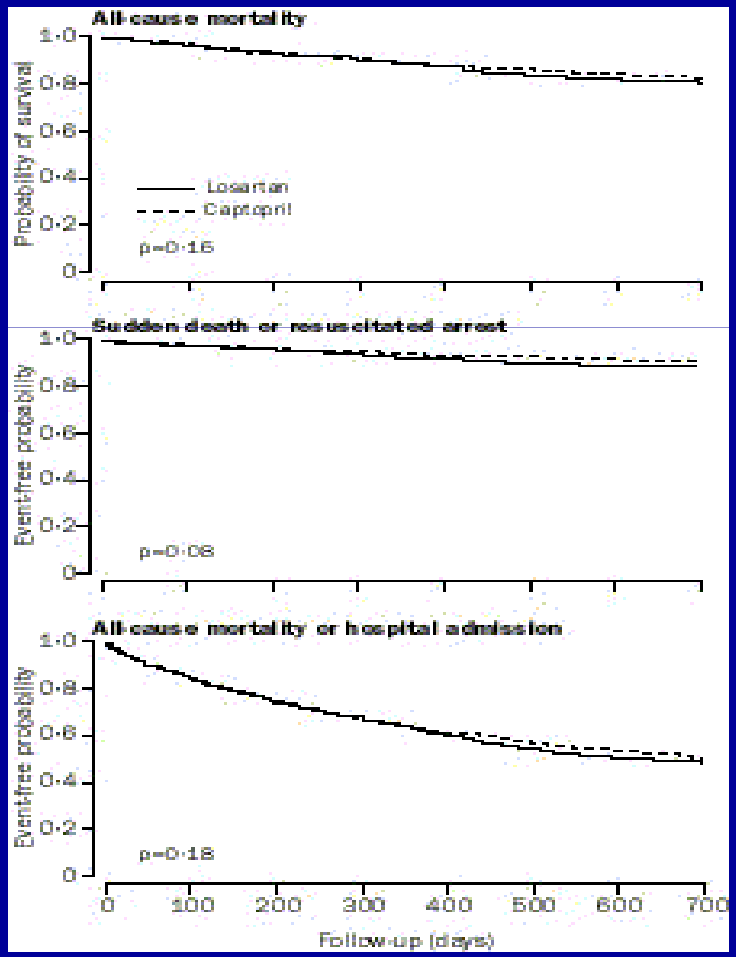
Contraindicaciones

- Insuficiencia Renal con Creatinina >2,0-2,5
- Kalemia > 5,0 meq/lt
- Hipotensión PAS < 90mmHg
- Estenosis bilateral art. Renales
- Idiosincrasia

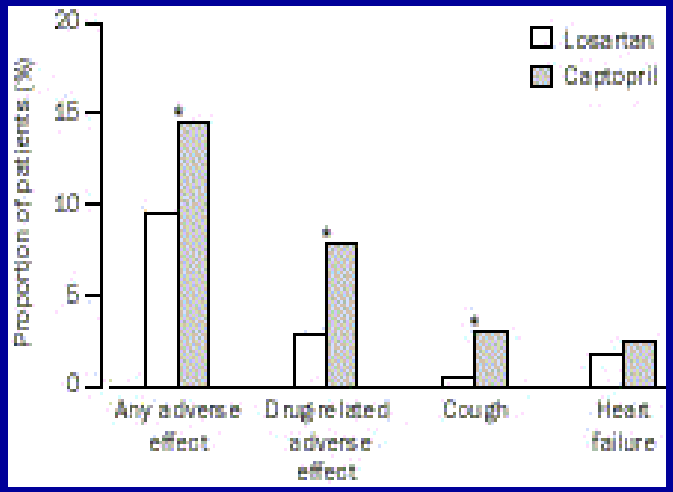
Efectos Adversos

1. Insuficiencia Renal
2. HiperKalemia
3. Hipotensión
4. Rx Alérgicas
5. Tos , hasta 30%

ELITE II : Captopril - Losartan



- 3152 Pacientes
- CF II 52% III 43% IV 5%
- FE 31%



- Lancet 2000 ; 355 : 1582 - 1587

Antagonistas ARA2

Losartan	25 a 50 mg 1 vez	50 a 100 mg 1 vez
Valsartan	20 a 40 mg 2 veces	160 mg 2 veces
Candesartan	4 a 8 mg 1 vez	32 mg 1 vez

Contraindicaciones

- Insuf . Renal, Creatinina >2,0-2,5
- Kalemia > 5,0 meq/lt
- Hipotensión PAS < 90mmHg
- Estenosis bilateral art. Renales
- Idiosincrasia

Efectos Adversos

1. Insuficiencia Renal
2. HiperKalemia
3. Hipotensión
4. Rx Alérgicas
5. Tos , 1% a 2%

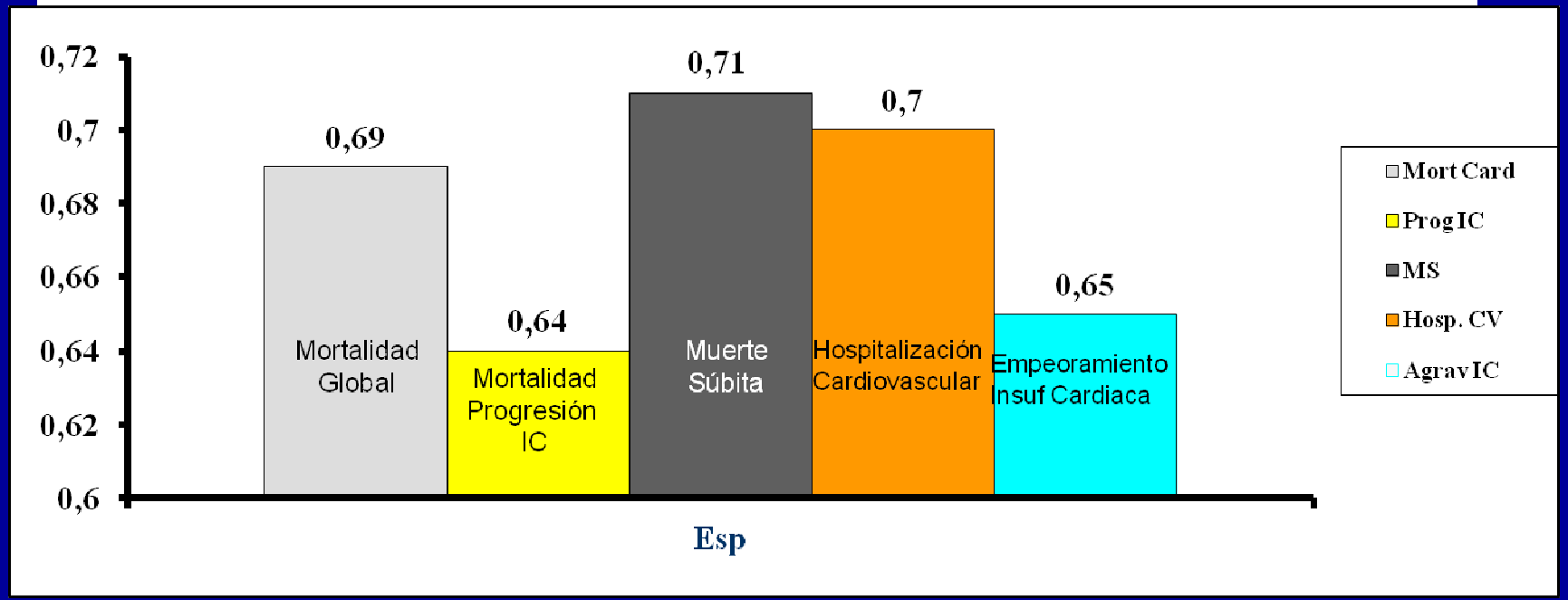
Espironolactona en Insuficiencia Cardiaca

Contraindicaciones

1. Insuficiencia Renal con Creatinina >2,0-2,5
2. Kalemia > 5,0 meq/lt
3. Estenosis bilateral art. Renales
4. Rx Alérgica / Idiosincrasia

Efectos Adversos

1. Insuficiencia Renal
2. HiperKalemia
3. Ginecomastia
4. Rx Alérgicas

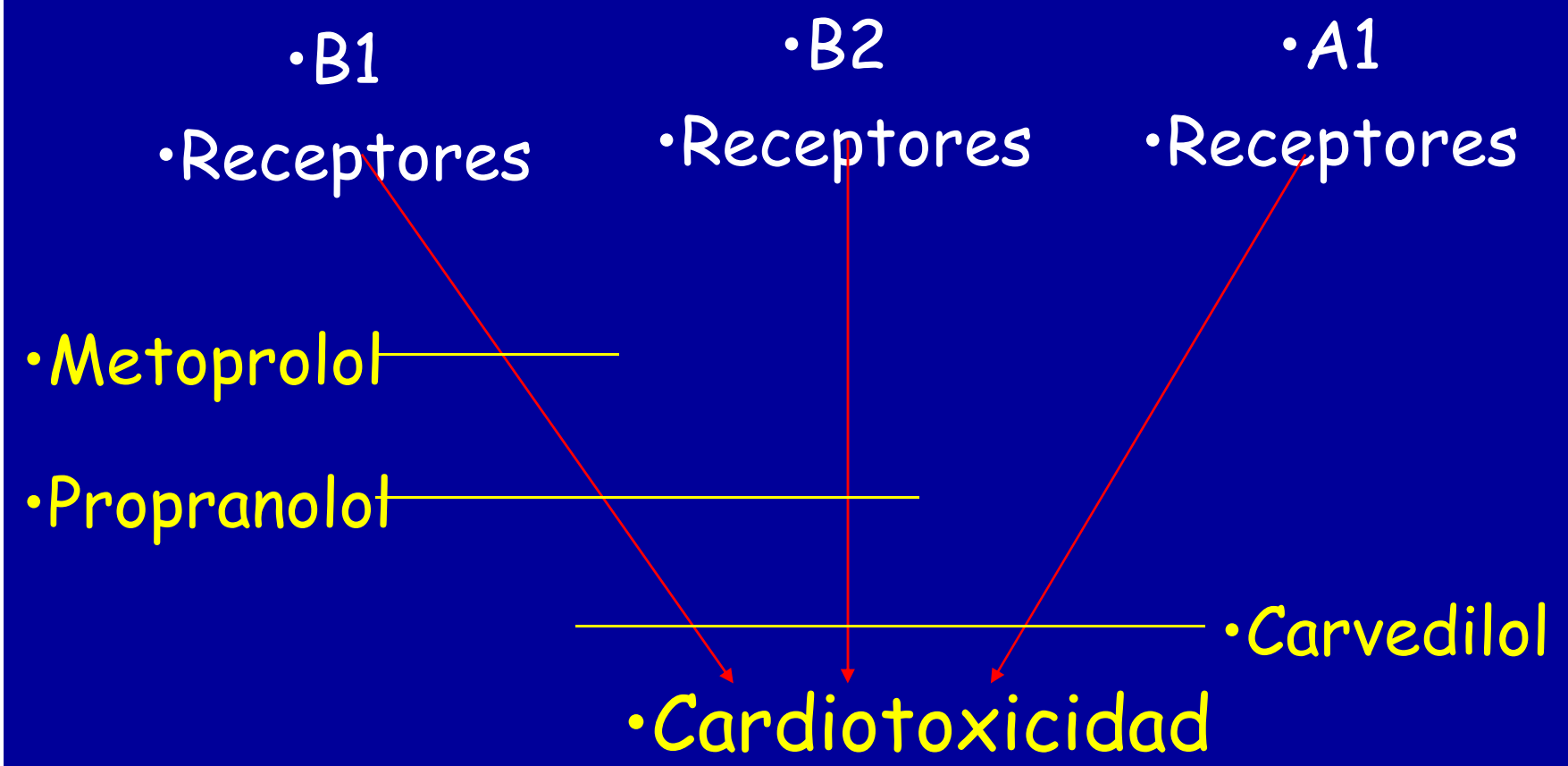


EMPHASIS-HF

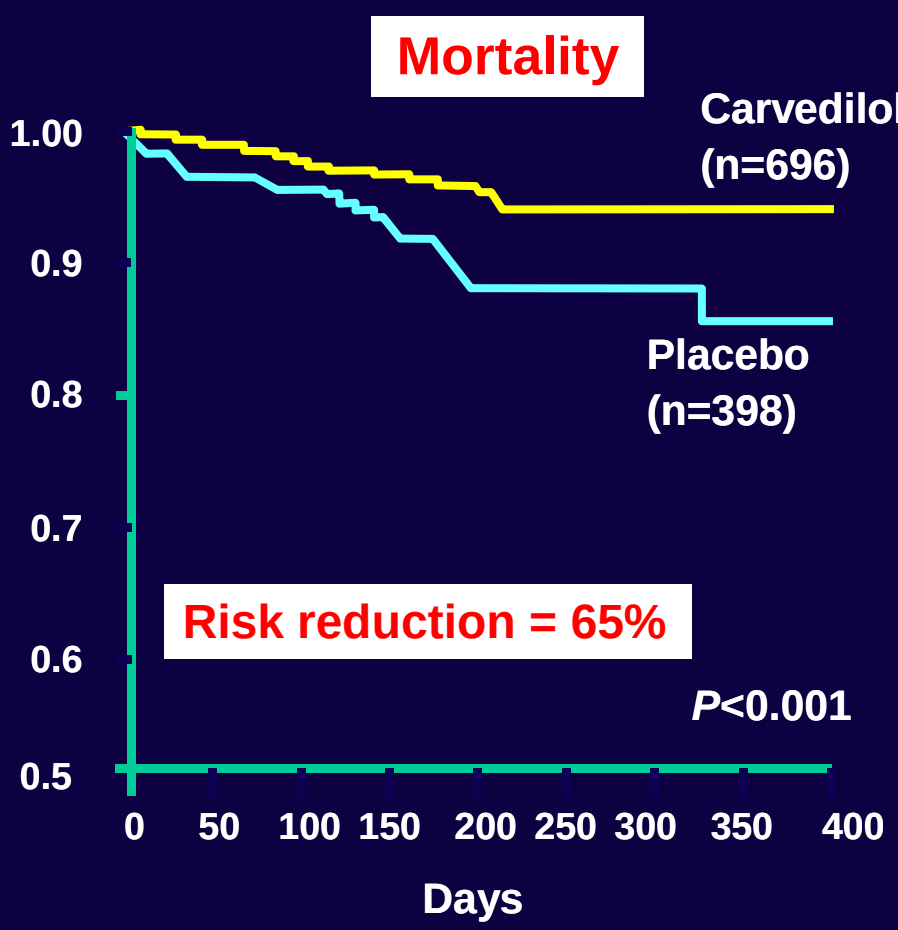
- 2737 pacientes ***Eplerenone*** (50 mg día) / Placebo en **CF 2 y FE ≤ 35%**
- **Punto Final Primario compuesto:** Muerte CV y Hospitalización por IC
- **Ensayo detenido por evidencia de beneficio Eplerenona**
- **Reducción del 37% del punto final,** del 24% en Muerte CV y **42% en hospitalizaciones por IC**
- Hiperkalemia: Potasio >5.5 meq/L; 11.8% con Eplerenone vs 7.2% placebo (p<0.001)

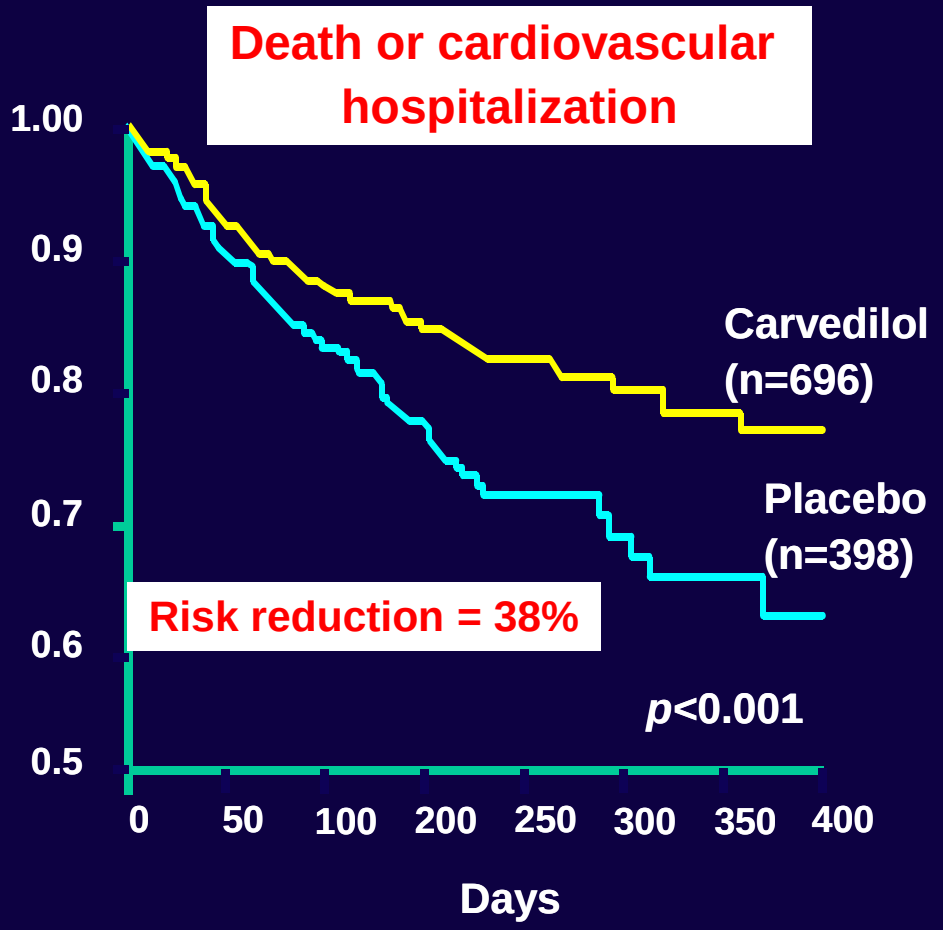
Outcome	Eplerenone (n=1364), %	Placebo (n=1373), %	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p
Primary end point	18.3	25.9	0.63 (0.54–0.74)	<0.001
CV death	10.8	13.5	0.76 (0.61–0.94)	0.01
HF hospitalization	12.0	18.4	0.58 (0.47–0.70)	<0.001
Hospitalization for hyperkalemia	0.3	0.2	1.15 (0.25–5.31)	0.85

Activación Simpática



US Carvedilol Heart Failure Program: effect on major clinical events





NEJM Packer et al (1996)

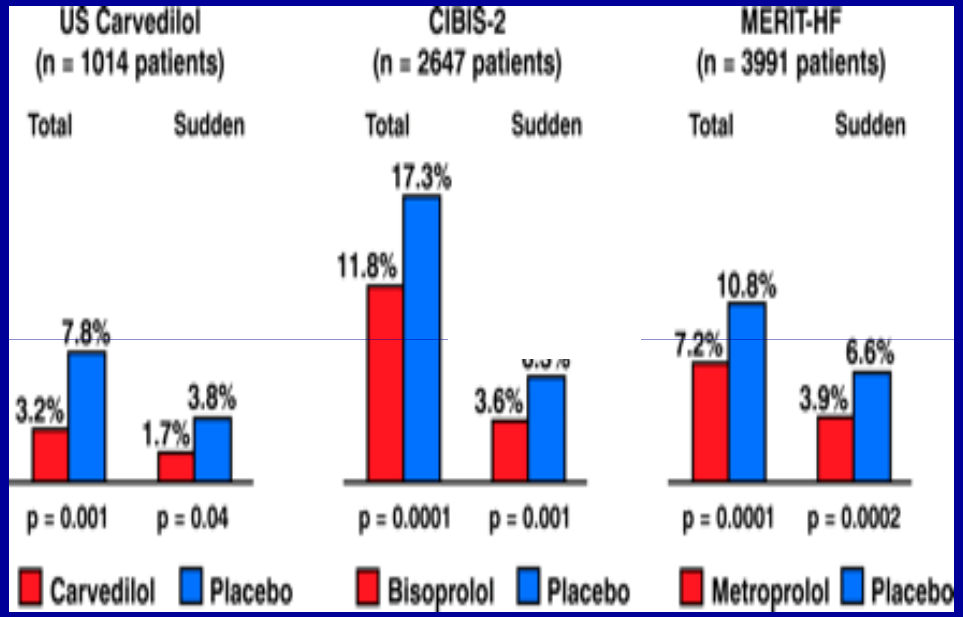
BETA - BLOQUEADORES

Indicaciones:

- IC II a IV estable
- FE menor a 40% y terapia de base
- Empezar lento y
- Aumentar lento

Contraindicaciones:

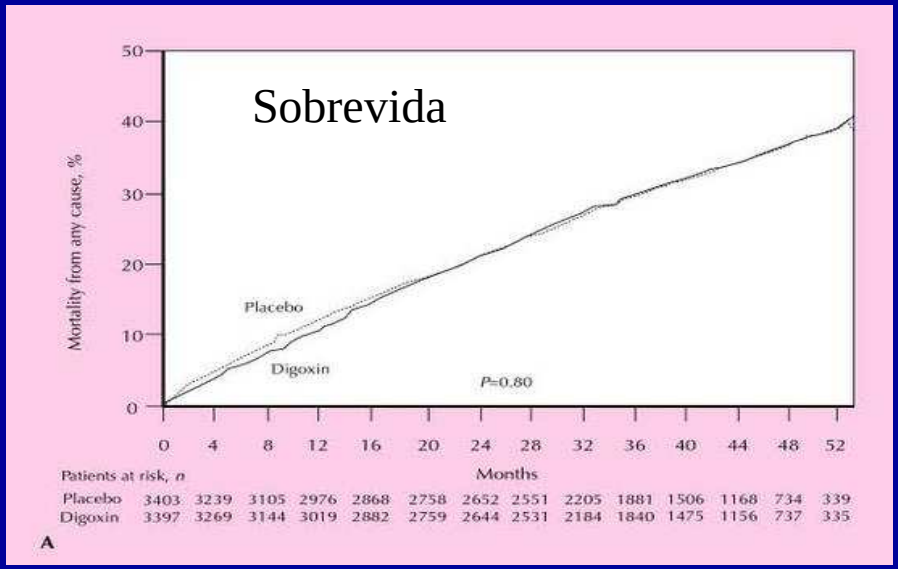
- LCFA
- IC Descompensada
- FC menor de 50
- P Art menor 90 mm Hg
- PR mayor a 280 mseg
- BAV Mobitz 2

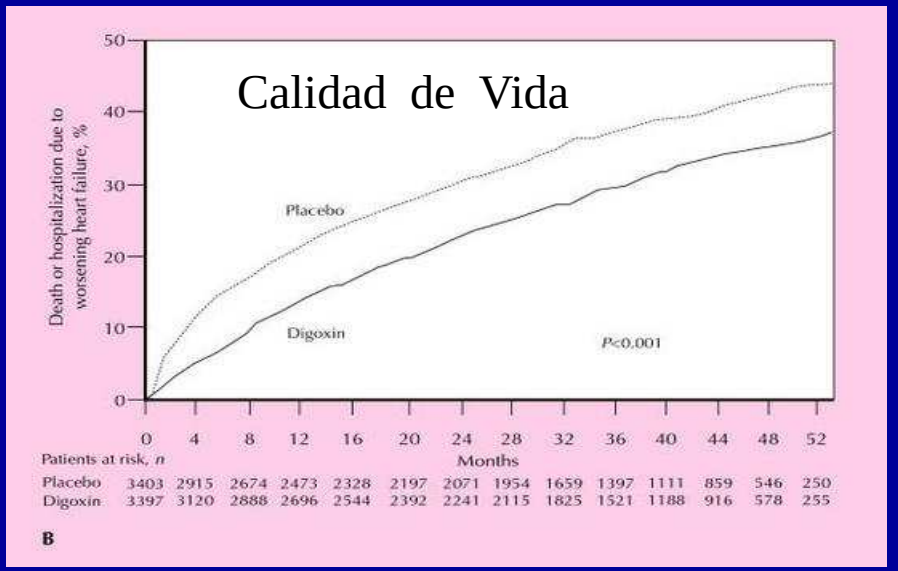


Carvedilol	3,125 a 50 mg día
Bisoprolol	1,125 a 10 mg día
Metoprolol	25 a 150 mg día
Nevibolol	2,5 a 10 mg día

Estudio de DIGOXINA:

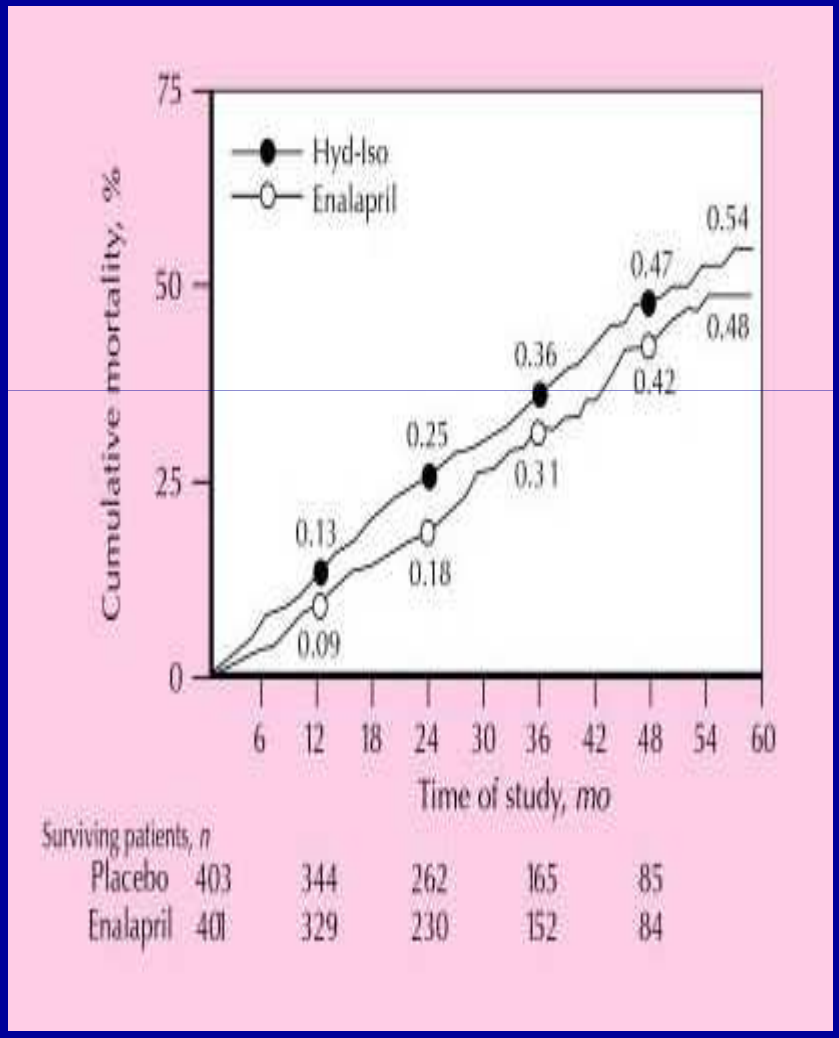
- Cooperativo multicentrico
- Más de 6.000 pacientes
- En ritmo sinusal
- Insuf. Cardiaca
- Capacidad funcional II- III y IV
- Menores consultas
- Menor hospitalización
- Sin efecto en Mortalidad

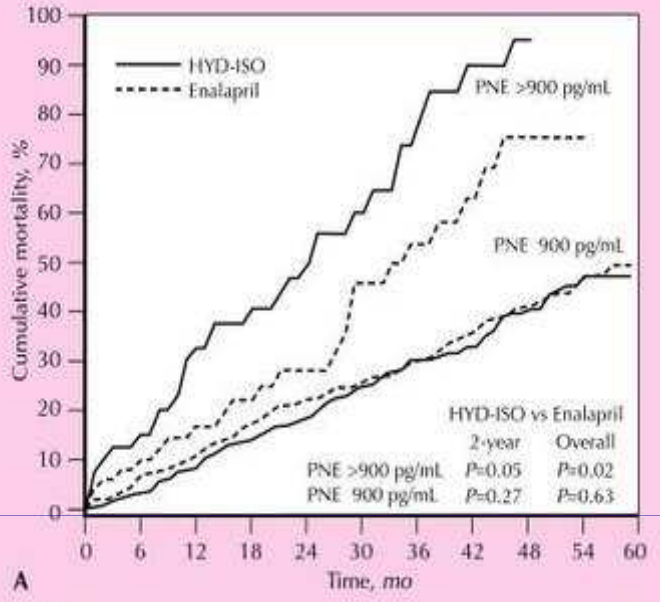


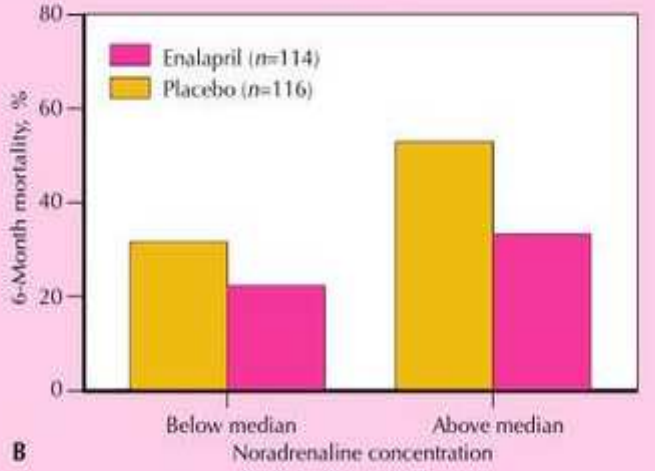


D I G N Engl J Med 1997;336:525 - 33

Enalapril / Hidralazina - Isosorbide







Diuréticos

Diuréticos de asa

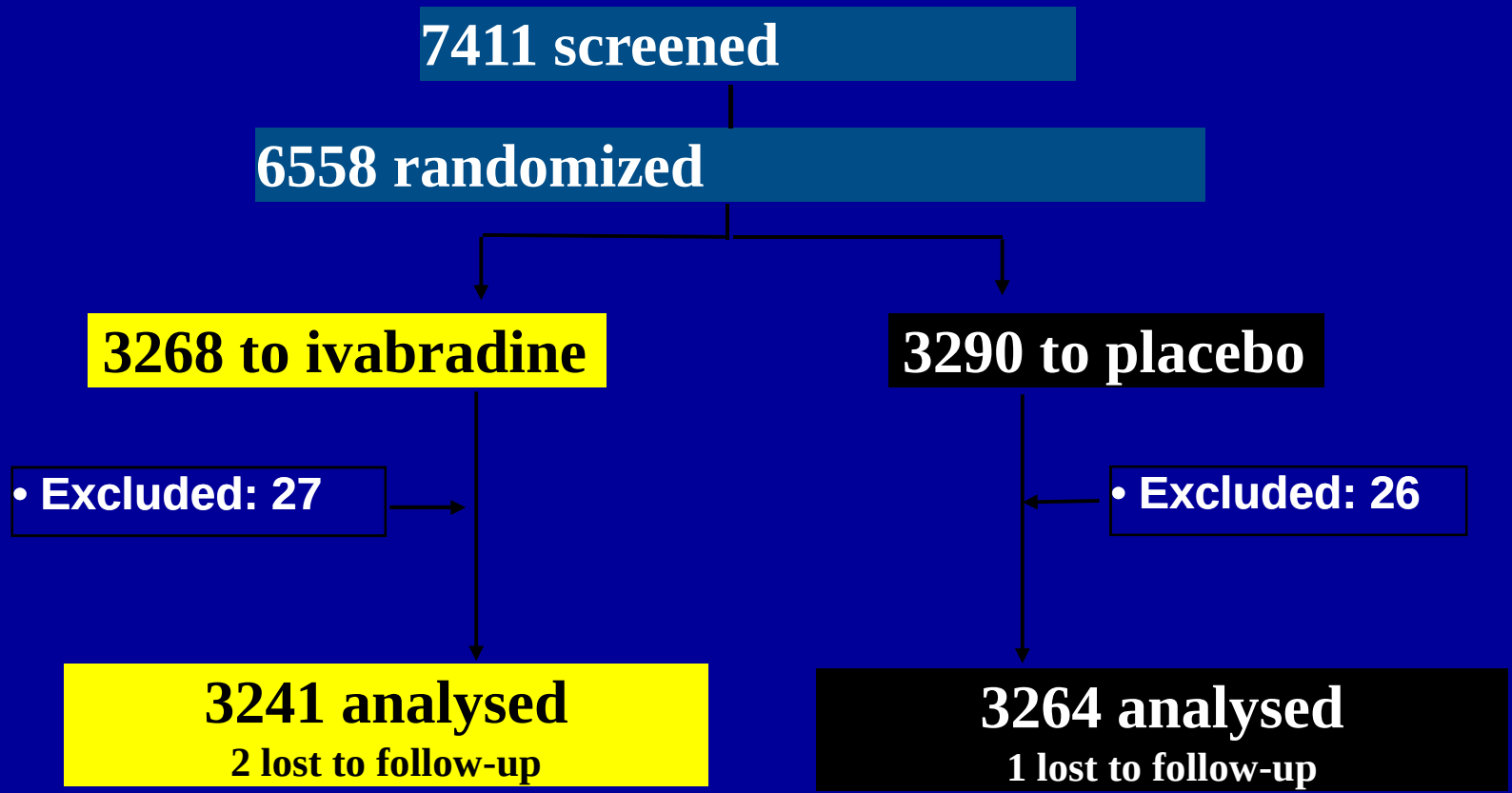
- *Furosemida*
- Ac Etacrínico
- Torasemida
- Tiazidas
  - Hidroclorotiazida
  - Metolazona
- Diuréticos ahorradores de Potasio
  - Amiloride
  - Triamterene
  - Espironolactona

- Rápido alivio de sintomas congestivos
- Pueden llevar a la hipovolemia
- Hipotensión Ortostática e Hipotensión
- Activación Neuro - humoral
- Deterioro de la función renal
- Trast. hidroelectrolíticos (K+ , Mg)
- Su uso indiscriminado no permite usar otras terapias
- Mejoran la calidad de vida
- No mejoran la sobrevida

Terapia IC Sistólica

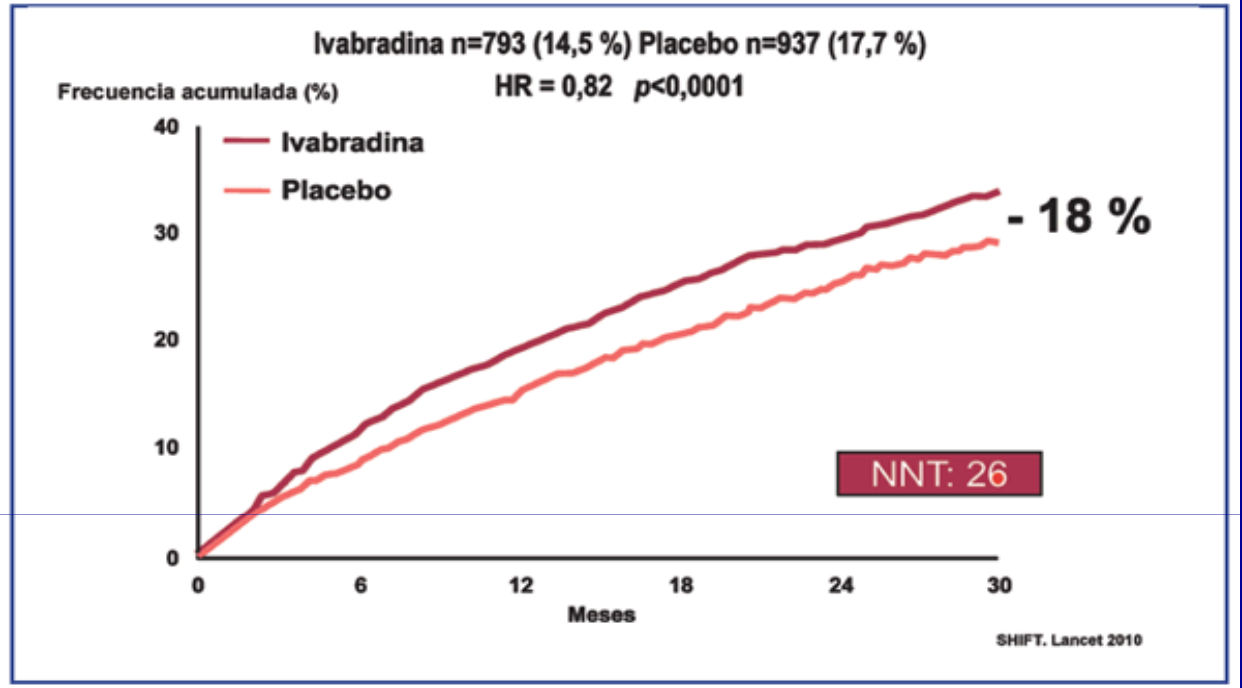
	Asintomatico	CF I	CF II	CF III	CF IV
IECA	Disf VI FE ≤ 40%y C Coronaria				
ARA 2					
ß bloqueadores	Coronarios				
Antagonista Aldosterona	post IAM FE ≤ 40% y DM				
Hidralazina Nitritos					
Digoxina		FA	FA	Sinusal	Sinusal
Diuréticos		solo para sintomas congestivos			
TAC Oral	FA, Trombo intracavitarios, AVE isquemico, FE muy baja?				

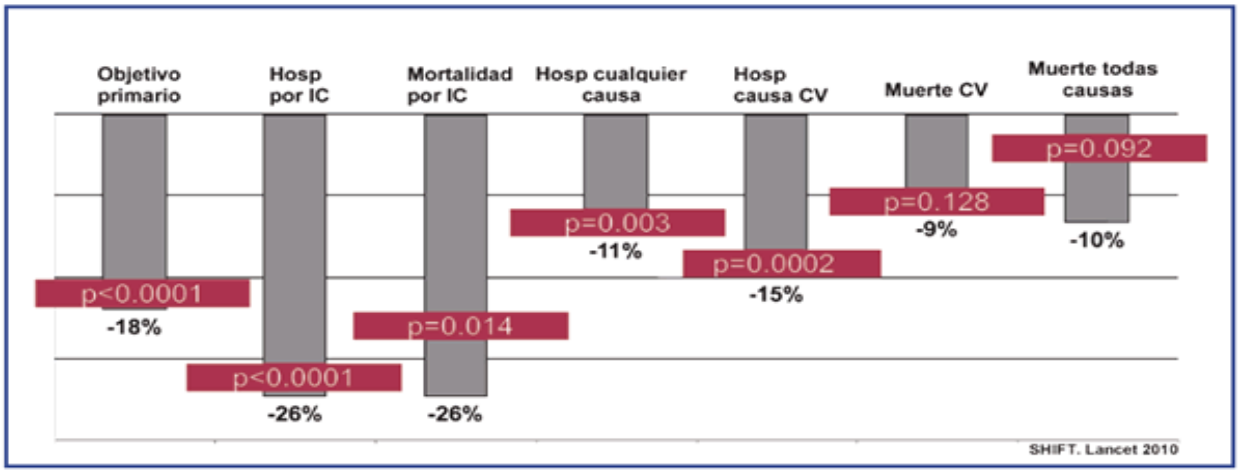
Patients and follow-up

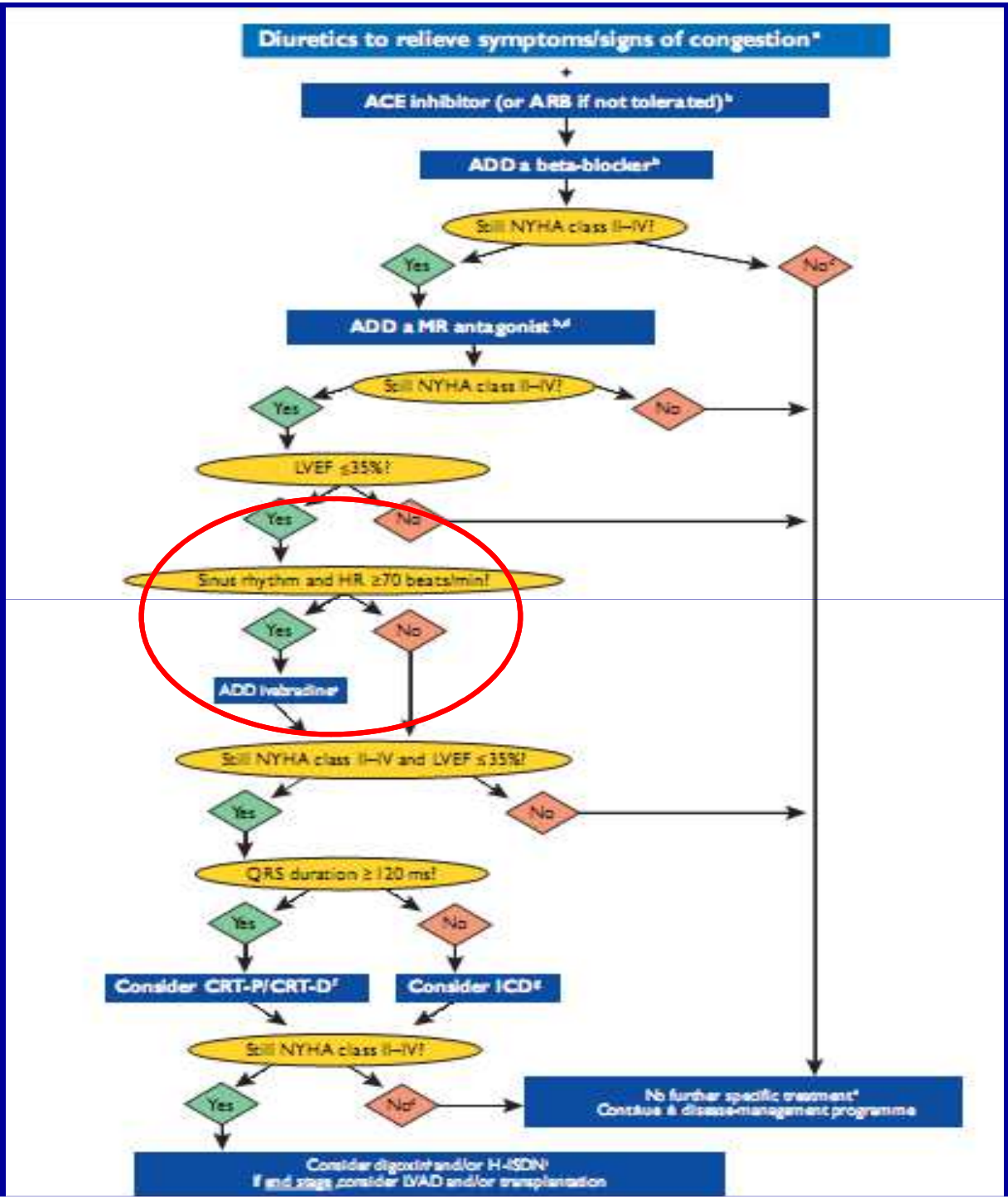


Median study duration: 22.9 months; maximum: 41.7 months

Ivabradina Estudio SHIFT






Diuretics to relieve symptoms/signs of congestion*
ACE inhibitor (or ARB if not tolerated)b
ADD a beta-blockerb
Still NYHA class II–IV?
Yes
No
ADD a MR antagonistb,d
Still NYHA class II–IV?
Yes
No
LVEF ≤35%?
Yes
No
Sinus rhythm and HR ≥70 beats/min?
Yes
No
ADD ivabradine
Still NYHA class II–IV and LVEF ≤35%?
Yes
No
QRS duration ≥120 ms?
Yes
No
Consider CRT-P/CRT-D
Consider ICD
Still NYHA class II–IV?
Yes
No
No further specific treatment*
Continue disease-management programme
Consider digoxin and/or H-ISDN
If end stage consider LVAD and/or transplantation

Estudio CAHARM preservado (Candesartan)

Estudio multi-céntrico, Randomizado, doble ciego, control – placebo

3023 pacientes IC CF II-III y FE ≥ 40%

(Candesartan 32 mg - placebo)

Edad media 67 años y 27% > 75 años

FE >60 28% ; 50 – 59 36%; 41-49% 35%

56% isquemicos; 45% con IAM previo; 29% FA

Terapia previa:

IECA 19%; ß-bloq 55%; Digital 28%
Espironolactona11%; Bloq. Calcio 30%

Punto final muerte CV "o" re-ingreso por Insuf. Cardíaca

Disminuye tasa de re ingreso por IC

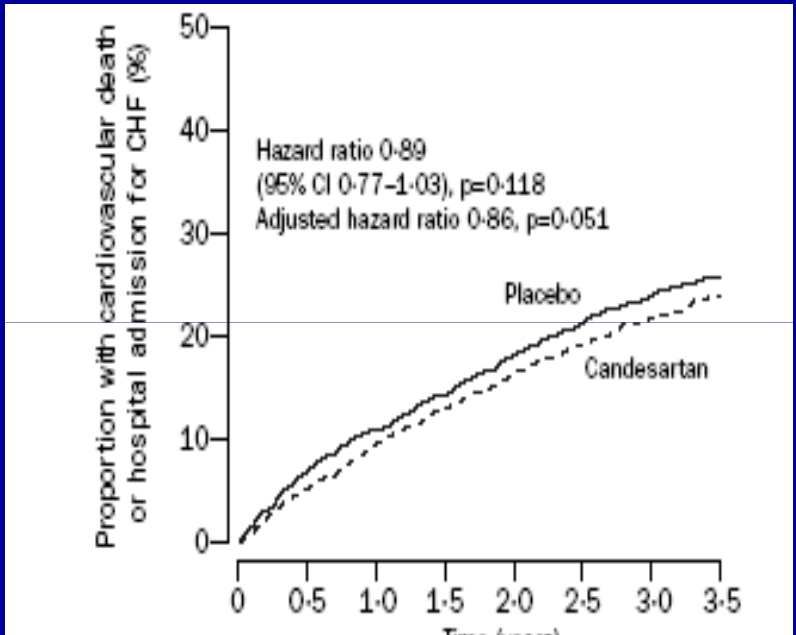
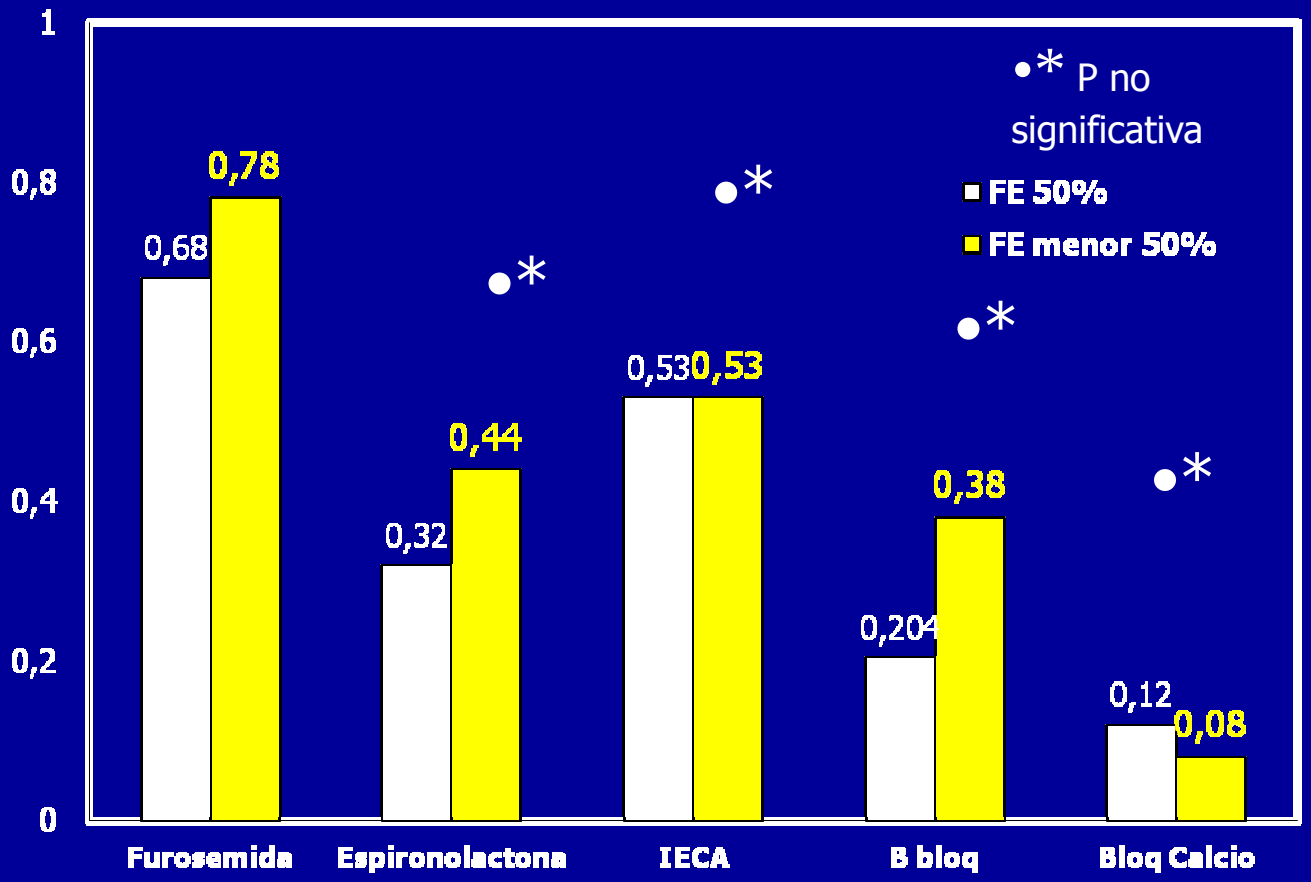


Figure 2: **Time to cardiovascular death or hospital admission for CHF**

Terapia Insuficiencia Cardiaca ICARO 2002-2004



•Rev Méd Chile 2006;134:539-548

HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE
LIDER EN MEDICINA DE ALTA COMPLEJIDAD

Uso de medicamentos en enfermedades de la piel

Dr. Fernando Valenzuela
Profesor Asistente Dermatología
Universidad de Chile

Dermatosis mas frecuentes en la infancia

- Dermatitis atópica
  - Incluye: Pitiriasis alba y Queratosis pilar
- Prúrigo por insectos
- Infecciones
  - Impétigo
  - Verrugas
  - Pediculosis del cuero cabelludo
- Tumores
  - Hemangiomas
  - Nevus

Dermatosis más frecuentes en la juventud y adultos

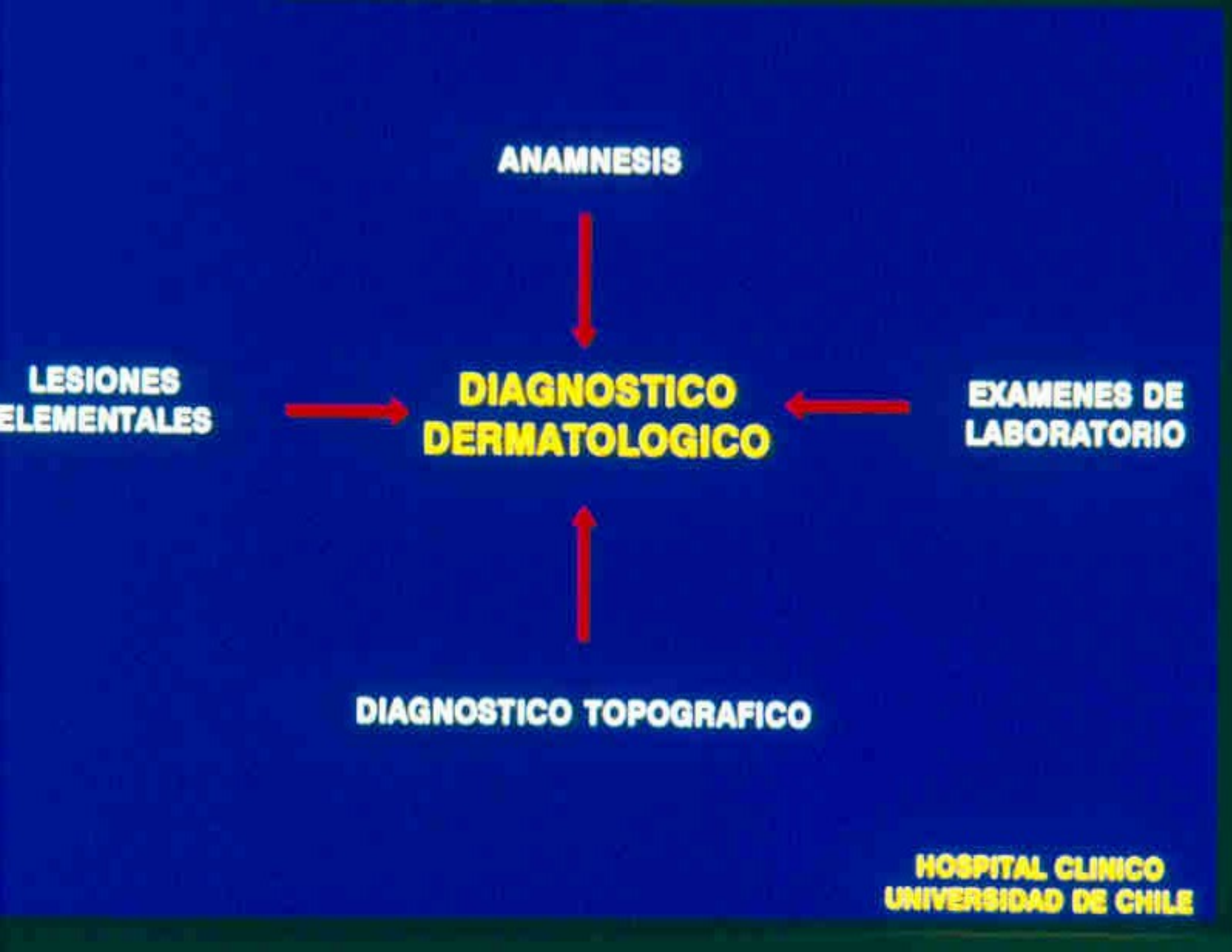
- Acné
- Rosácea
- Infecciones
  - Bacterianas
  - Virales
  - ITS
- Dermatitis de contacto
- Psoriasis
- Tumores

Dermatosis más frecuentes en el adulto mayor

- Envejecimiento cutáneo y fotoenvejecimiento
- Prurito
- Xerosis
- Dermatitis y úlceras hipostáticas
- Púrpura senil
- Alopecia e hipertricosis
- Infecciones
- Tumores

Medicamentos en Dermatología

- Las terapias en Dermatología utilizan diversas formas farmacéuticas:
  - Orales
  - Inyectables
  - Tópicos
    - Lociones
    - Cremas
    - Unguentos
    - Spray
    - Polvos


ANAMNESIS
LESIONES ELEMENTALES
DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO
EXAMENES DE LABORATORIO
DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE CABEZA Y CUELLO

CONDICIONANTES :

- **ANATOMICOS** : GLANDULAS SEBACEAS
  PELOS

- **AMBIENTALES** : LUZ SOLAR
  COSMETICOS

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE CABEZA Y CUELLO

COMUNES :
- ACNE
- DERMATITIS SEBORREICA
- IMPETIGO
- FOLICULITIS
- DERMATITIS DE CONTACTO
- DERMATITIS ATOPICA
- ALOPECIA (AREATA - MASCULINA)
- KERATOSIS ACTINICAS - SEBORREICAS
- EPITELIOMAS BASOCELULARES
- REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD
- ROSACEA
- TIÑAS
- PSORIASIS

MENOS COMUNES :
- LUPUS ERITEMATOSO
- ESCLEROSIS SISTEMICA
- VERRUGAS - ESPECIALMENTE PLANAS
- QUELOIDES
- ANGIOMAS
- REACCIONES POR DROGAS

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE

Alopecias

- Alopecia androgenética
- Efluvio telógeno
- Alopecia femenina
- Alopecia areata

Tratamiento:

Minoxidil tópico
Procapil/Capilectine tópico
Corticoides tópicos
Finasteride oral
Zinc/Biotina orales






SFS





Pediculosis del cuero cabelludo



Tratamiento de la pediculosis

- Aplicar insecticida elegido, dejar actuar por 6 horas, lavar el pelo y en el último enjuague aplicar vinagre. Peinar con peine fino

- Repetir a la semana

Pediculicidas existentes en Chile

- Lindano 1% (en desuso)
- Deltrametrina (0,02%) + butóxido de piperonilo (2,5%)
- Crotamitón 10 %
- Permetrina 1 % (2,75%)
- Cuasia (en alcohol 70%)
- Dimeticonas

Shampoos en tratamiento de pediculosis del cuero cabelludo

- Sólos, son ineficaces e inducen resistencia
- Shampoo con pediculicidas: lindano 1%, permetrina al 1%, o con piretroides
- Shampoo con ácido acético
- Shampoo con ácido glicólico 10%
- Shampoo con ácido salicílico

Acné

- Inflamación del conducto pilosebáceo
- Formas clínicas
  - No inflamatorio o comedoniano
  - Inflamatoria
    - Leve
    - Moderada
    - Severa


NYU





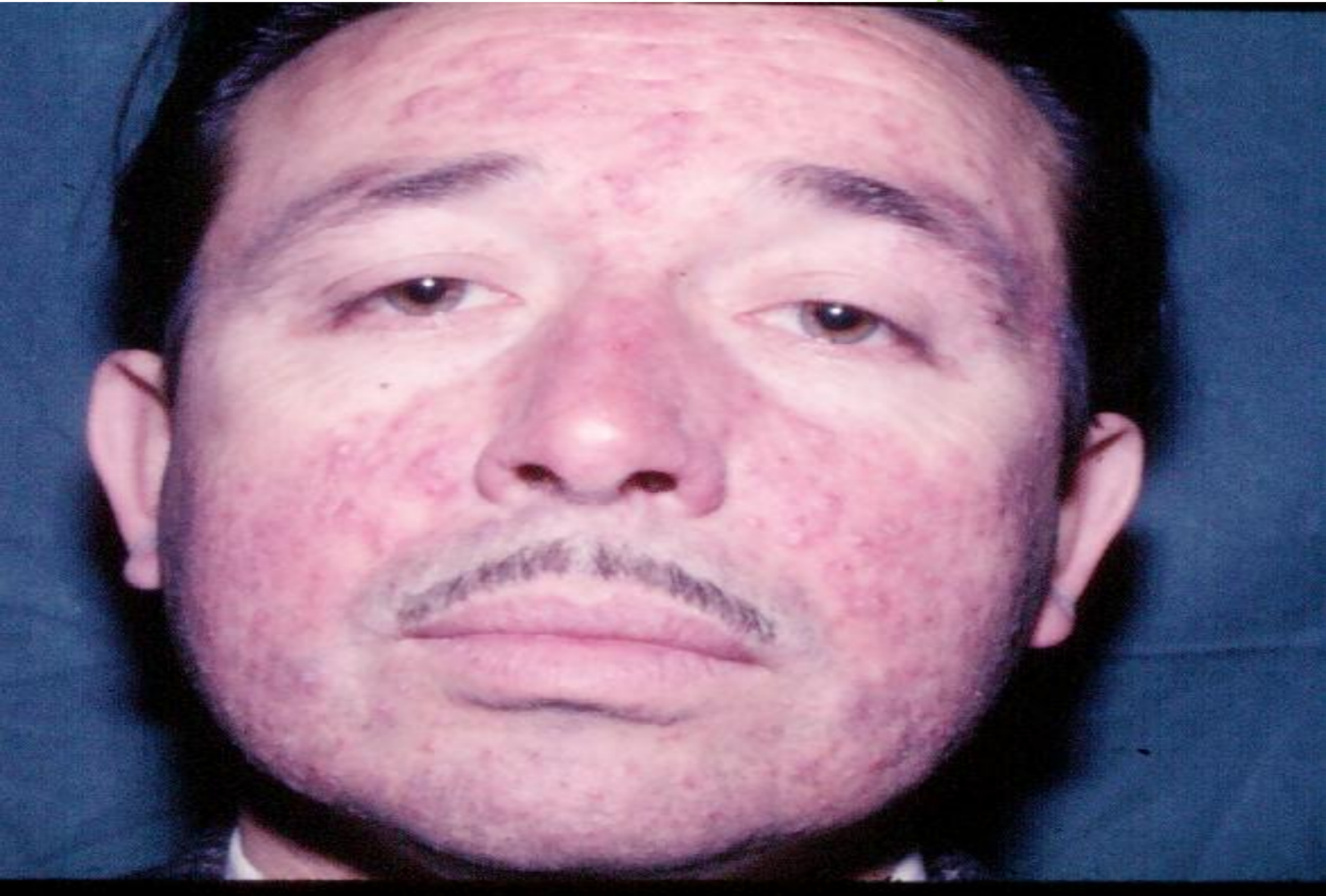
Tratamiento del acné

- Aseo diario con jabón o lociones limpiadoras
- Antibióticos orales
  - Tetraciclinas y derivados
- Retinoides orales
- Uso tópico de :
  - Queratolíticos (retinoides)
  - Antibióticos (eritromicina, clindamicina)

Rosácea

- Piel sensible con tendencia al flushing, asociado a eritema facial, telangiectacias, pueden haber pápulas, pústulas, pero no hay comedones
- Exacerbada por:
  - Exposición solar, cambios de temperatura
  - Algunos alimentos (alcohol, queso mantecoso, etc)
  - Stress







Tratamiento de la rosácea

- Indicaciones generales
- Filtro solar permanente
- Cremas suavizantes o antiinflamatorias (metronidazol, manzanilla)
- Antibióticos orales (Tetraciclina y derivados, Azitromicina)
- Retinoides orales

Dermatitis

- Dermatitis atópica
- Dermatitis de contacto
- Dermatitis por aeroalérgenos
- Tratamiento:
  - Medidas generales y lubricación
  - Antihistamínicos
  - Corticoides tópicos (no en cara)
  - Tacrolimus tópico





Pitiriasis alba

DERMATITIS ATÓPICA





Impétigo

- Piodermia superficial más frecuente en niños que adultos provocada por:
  - *Streptococcus* beta hemolítico
  - *Staphilococcus aureus*

- Clínica: Lesiones costrosas de aspecto melicérico habitualmente periorificiales o extremidades


SFS



Tratamiento del impétigo

- Limpieza o aseo de la zona afectada
- Antibióticos tópicos (Mupirocina)
- Antibióticos orales (Cefadroxilo, Flucloxacilina o Ampicilina)

Foliculitis de la barba

- Evitar sustancias irritantes
- Correcto afeitado
- Usar productos calmantes o secantes
- Antibioterapia oral:
  - Flucloxacilina
  - Tetraciclinas y derivados
  - Cotrimoxazol forte



Verrugas planas

- Aparecen después de tres a ocho meses del contagio

- Tratamiento:
  - Retinoides tópicos en la noche
  - Filtro solar de día
  - Vitamina C
  - Otros: Thuja?



Herpes simple labial

- Primoinfección:
  - Gingivoestomatitis herpética
  - Meningoencefalitis
- Recurrencia :
  - Herpes simple labial o periorificial
- Diagnóstico diferencial:
  - Impétigo
  - Reacción medicamentosa


NYU

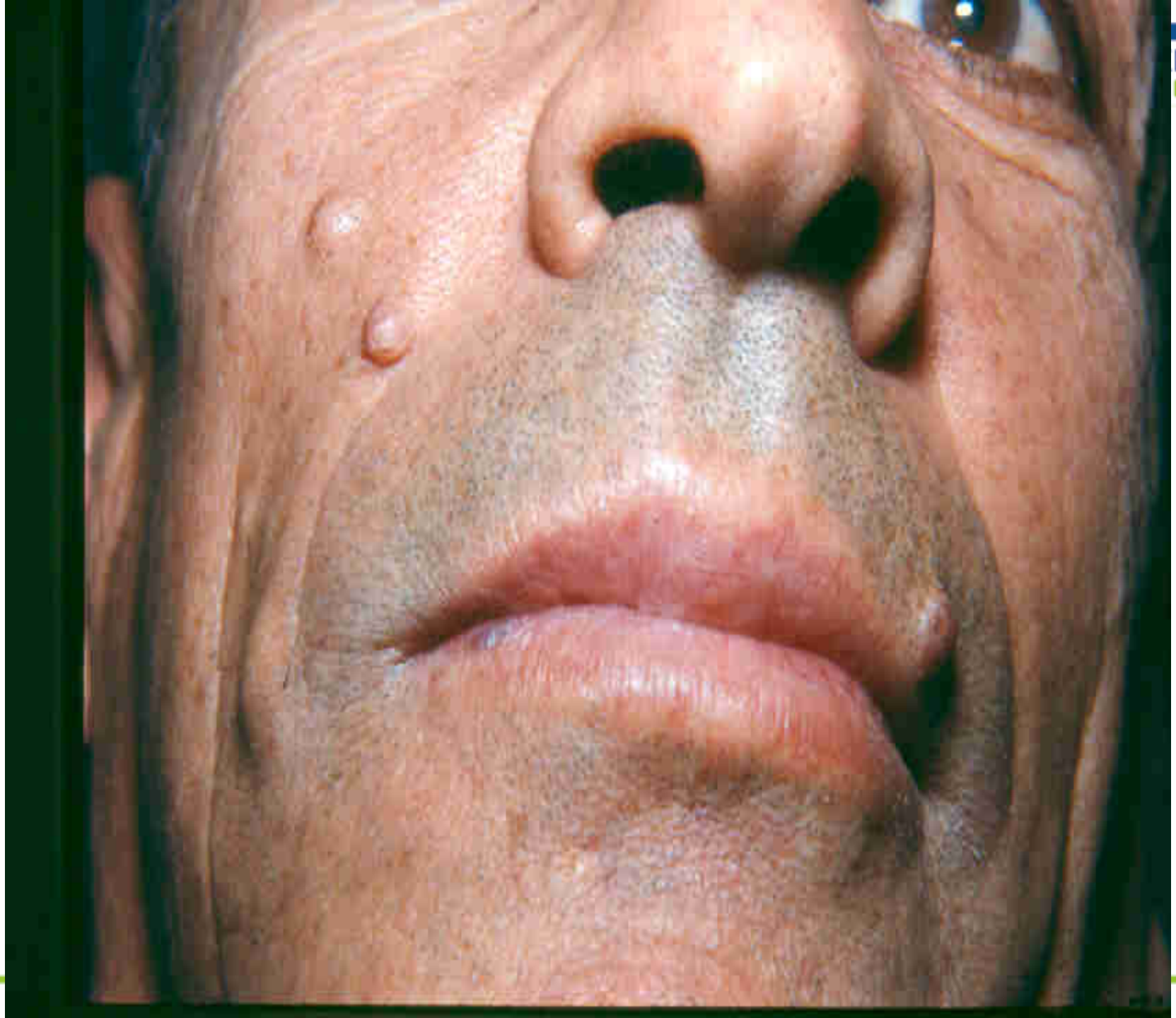


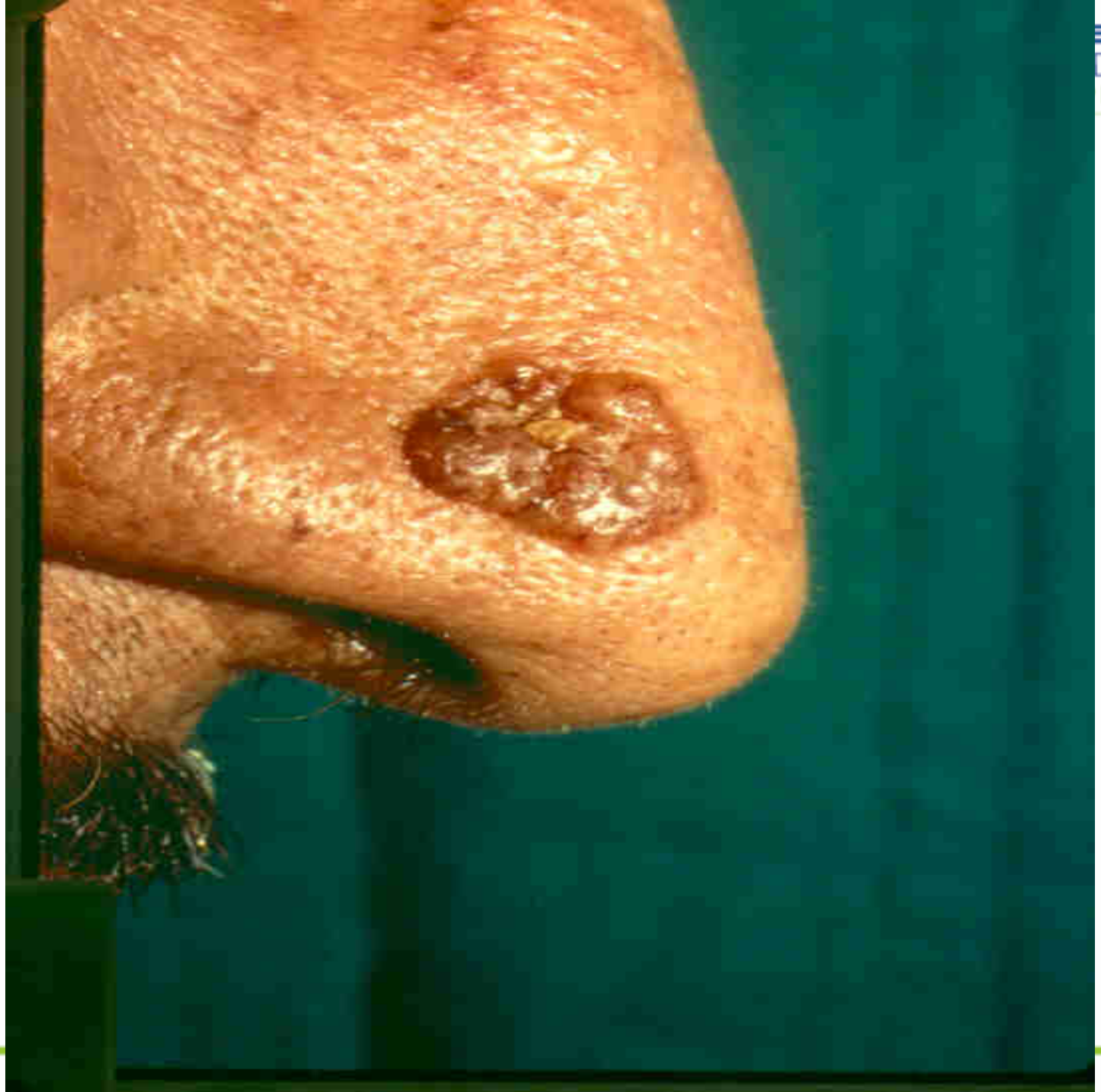


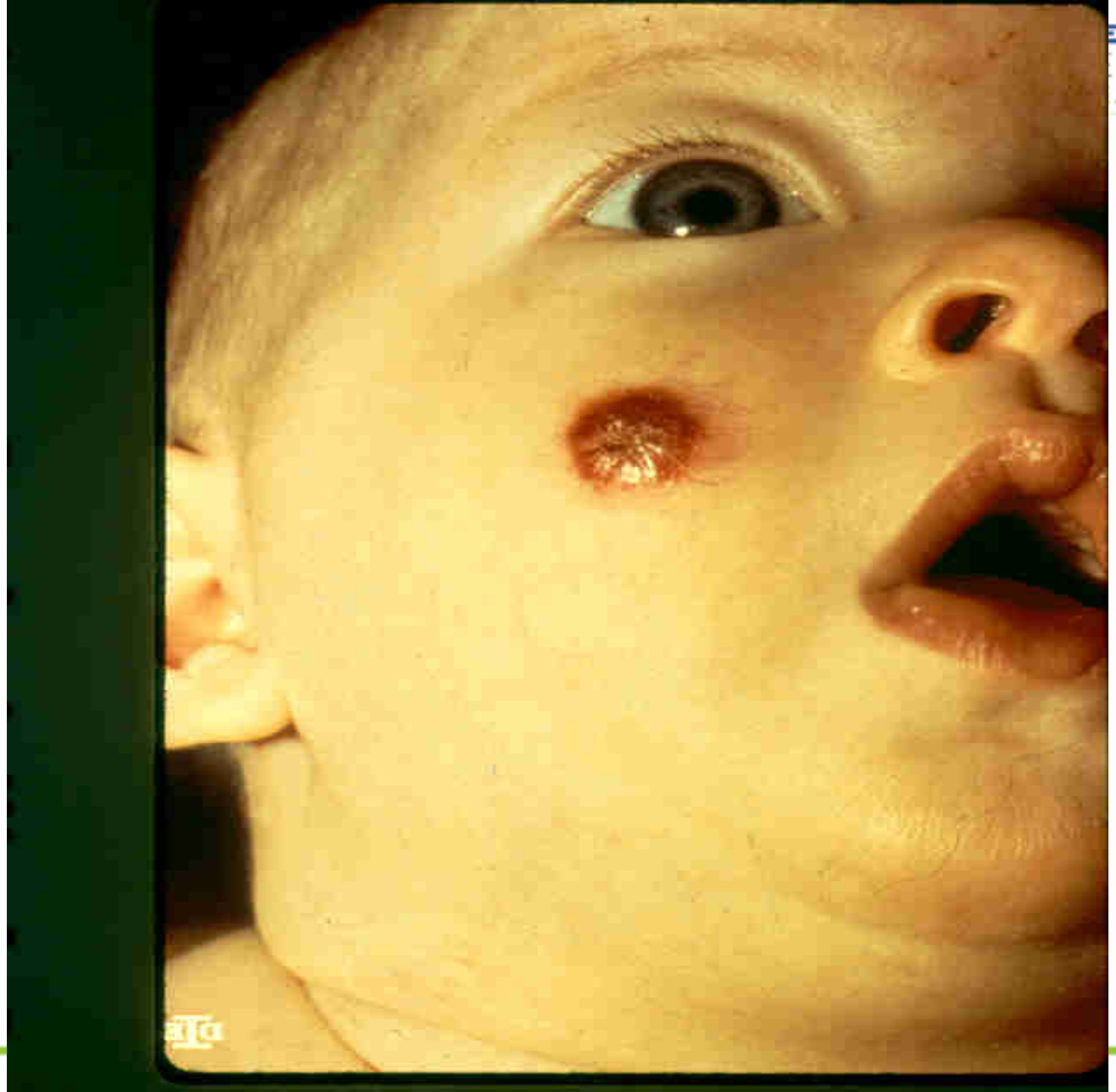
Reacción medicamentosa

Tumores de piel en cara

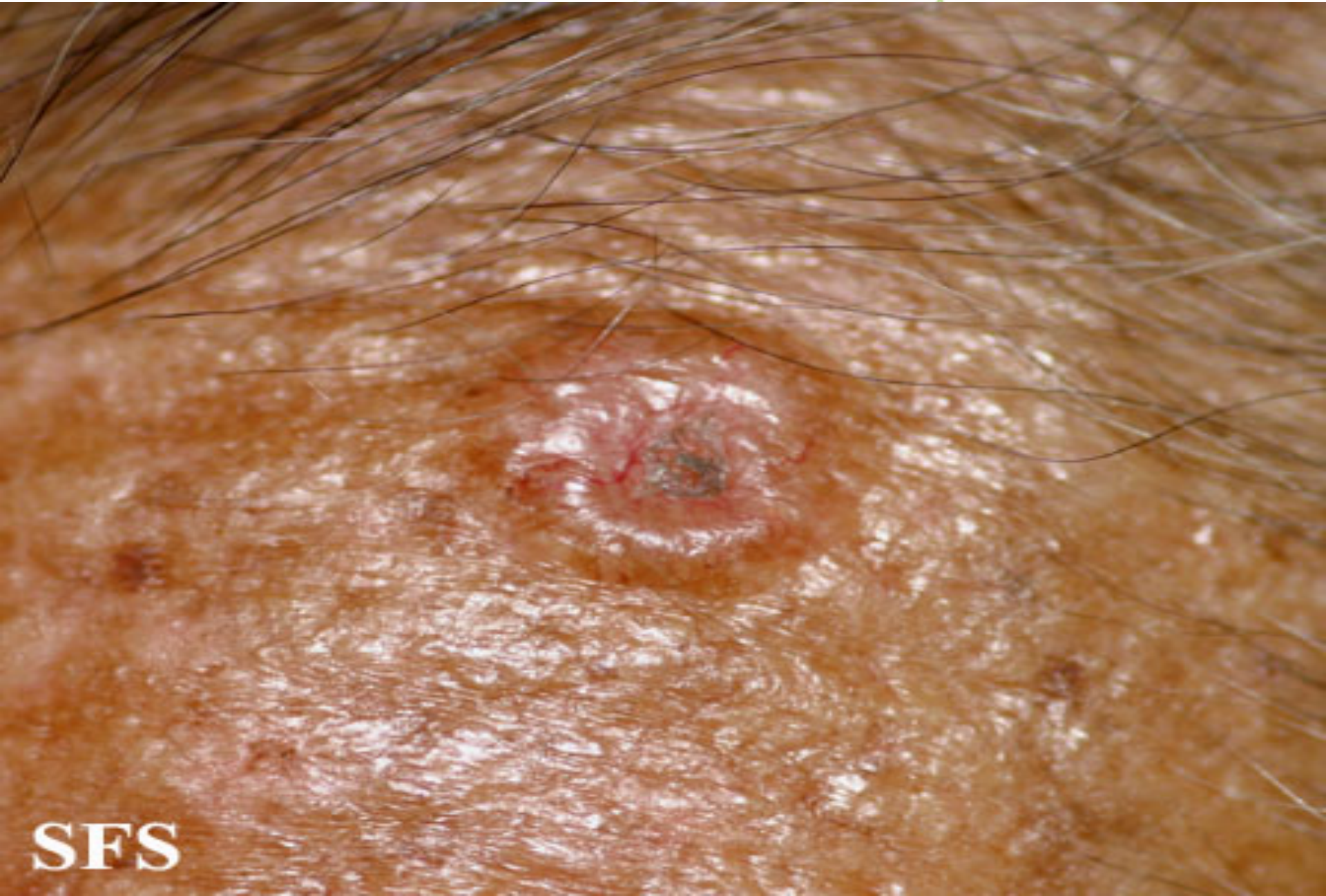
- Benignos
  - Nevus
  - Queratosis seborreica
  - Hemangioma
  - Queloide
- Malignos
  - Queratosis actínicas
  - Carcinoma basocelular
  - Carcinoma espinocelular
  - Melanoma










SFS


SFS


SFS



DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DEL TRONCO Y AXILAS

COMUNES :
- ACNE
- TIÑA VERSICOLOR
- TIÑA CORPORIS
- URTICARIA
- HERPES ZOSTER
- ESCABIOSIS
- DERMATITIS DE CONTACTO
- MILIARIA
- NEVU PIGMENTARIOS

MENOS COMUNES :
- PITIRIASIS ROSADA
- PSORIASIS
- SIFILIS SECUNDARIA
- ENFERMEDAD DE BOWEN
- MICOSIS FUNGOIDE
- ENFERMEDAD DE PAGET

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE


© Health Waikato Ltd

Micosis del cuerpo

- Tiña corporis (dermatofitosis):
  - Tratamiento igual que tiña del cuero cabelludo con griseofulvina.

- Pitiriasis versicolor (levaduras):
  - Tratamiento tópico con antimicóticos y/o Fluconazol o Itraconazol






NYU

Tratamiento del herpes zoster

- Aciclovir : 800 mg x 5v día x 7 días
- Valaciclovir : 1 g c/ 8 horas x 7 días
- Analgésicos
- Antineuríticos o antidepresivos



Dermitis de contacto



Queratosis seborreica



Psoriasis

Tratamiento de la psoriasis

- Lubricación diaria
- Corticoides tópicos
- Antihistamínicos
- Aseo con jabones que no irriten
- Tratamiento de las infecciones asociadas
- Tratamiento de los trastornos metabólicos asociados

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE MANOS Y ANTEBRAZOS

CONDICIONANTES :

1.- EXPOSICION A IRRITANTES Y SENSIBILIZANTES.

2.- EXPOSICION A TRAUMAS FISICOS, MECANICOS, TERMICOS, LUZ SOLAR

3.- EXPOSICION A AGENTES INFECTANTES.

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE MANOS Y ANTEBRAZOS

COMUNES :
- DERMATITIS DE CONTACTO
- VERRUGAS
- DERMATITIS ATOPICA
- INFECCIONES BACTERIANAS
- INFECCIONES MICOTICAS
- ESCABIOSIS
- PSORIASIS
- KERATOSIS ACTINICAS

MENOS COMUNES :
- GRANULOMA ANULAR
- EPIDERMOLISIS BULOSA
- PSORIASIS PUSTULAR
- VITILIGO

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE



Dermitis de contacto

Dermatitis de contacto

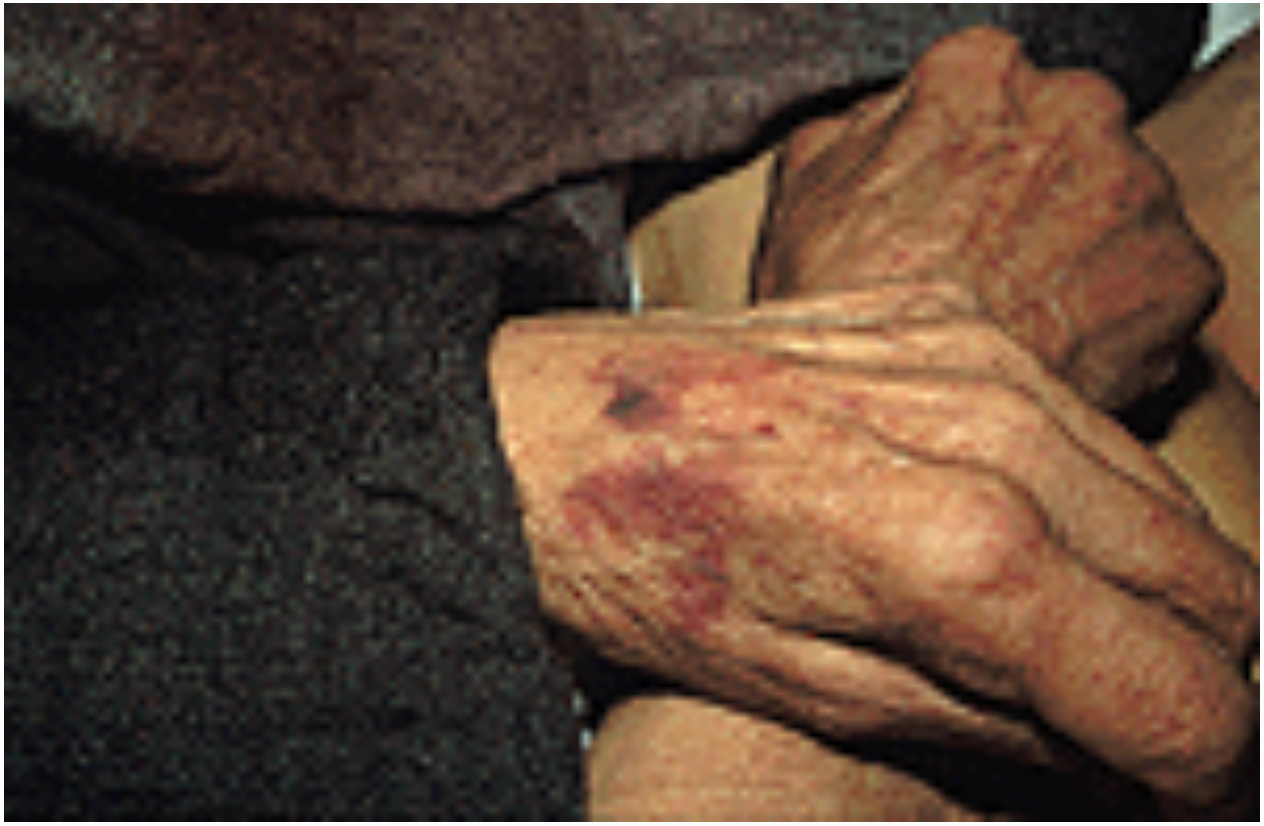
- Causadas en el hombre por derivados del cemento y en la mujer por detergentes y derivados del níquel
- Tratamiento:
  - Evitar contactantes
  - Lubricación diaria repetida
  - Corticoides tópicos
  - Antihistamínicos orales



Reacción medicamentosa



Queratosis pilar



Púrpura senil

Sarna noruega



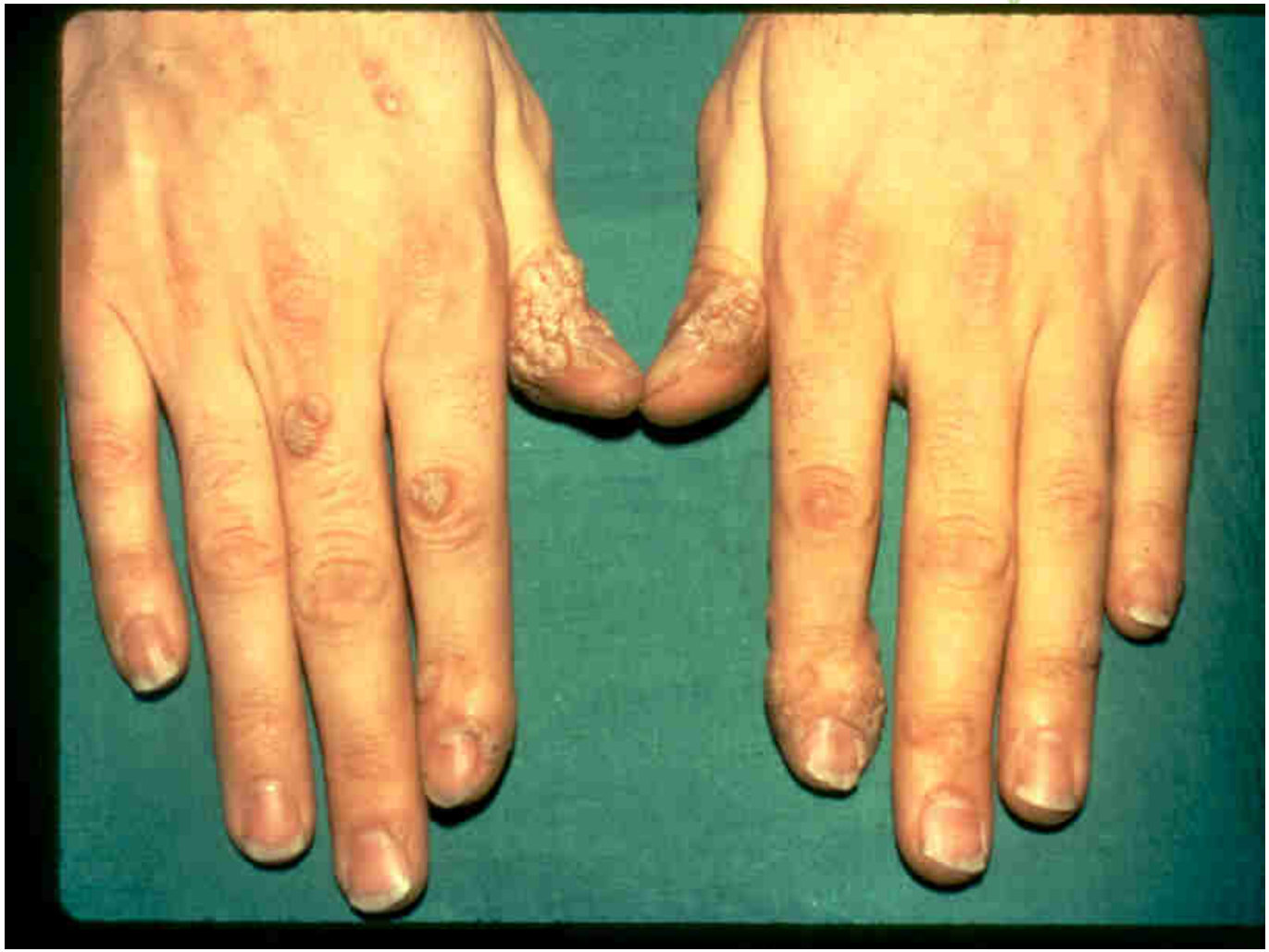


Tratamiento de la sarna

- Lindano o gamexano 1% (en desuso)
- Vaselina azufrada 6-10 % (embarazadas)
- Deltametrina 0,02 %
- Permetrina 1-5 % (*)
- Crotamitón 10 %
- Ivermectina : 200 ug/Kg x vía oral



Piodermia



Verrugas vulgares y periungueales



Onicodistrofia

Onicodistrofias

- Traumáticas / onicofagia / humedad
- Micóticas (Terbinafina)
- Liquen plano
- Alopecia areata



Vitiligo



Granuloma anular

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE REGION ANOGENITAL

CONDICIONANTES :

- HIGIENE
- OBESIDAD
- HUMEDAD
- ACTIVIDAD FISICA
- CONTACTANTES

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE REGION ANOGENITAL

COMUNES :
- INFECCIONES MICOTICAS
- DERMATITIS DE CONTACTO
- VERRUGAS
- HERPES GENITAL
- SIFILIS RECIENTE
- INFECCIONES PARASITARIAS
- ERITRASMA

MENOS COMUNES :
- LINFOGRANULOMA VENEREO
- REACCIONES POR DROGAS
- MOLUSCOS CONTAGIOSOS
- ENFERMEDAD DE BEHCET
- QUISTES EPIDERMICOS
- LIQUEN PLANO
- VITILIGO
- PSORIASIS

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE




20 13:00





Candidiasis



Phthiasis pubis

Nódulos escabiosos

Ubicación



- Codos
- Axilas
- Escroto
- Pene
- Pliegue sub e interglúteo

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE PIES Y PIERNAS

CONDICIONANTES :

- TRAUMAS FISICOS
- HUMEDAD
- CIRCULACION LOCAL
- CONTACTANTES
- SUDORACION

DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO
DERMATOSIS DE PIES Y PIERNAS

COMUNES :
- INFECCIONES MICOTICAS
- VERRUGAS
- CALLOSIDADES
- DERMATITIS DE CONTACTO
- PSORIASIS
- VASCULITIS
- INFECCIONES BACTERIANAS
- DERMATITIS HIPOSTATICA

MENOS COMUNES :
- DERMOPATIAS DIABETICAS
- EPIDERMOLISIS BULOSA
- ERITEMA NODOSO
- ERITEMA INDURADO
- MELANOMA

HOSPITAL CLINICO
UNIVERSIDAD DE CHILE



Psoriasis



Eczema



Tiña pedis





Onicomicosis de ortejos



Onicomicosis por levaduras

Tratamiento de la onicomicosis

- Tópico
  - Cremas con imidazólicos
  - Lacas con amorolfina o ciclopirox
- Sistémico
  - Terbinafina
  - Itraconazol
  - Fluconazol



Dermitis de contacto



Vasculitis medicamentosa



Melanoma



Medicamentos más usados en Dermatología

- Lubricantes
- Fotoprotectores
- Antibióticos
- Antimicóticos
- Antiinflamatorios esteroidales
- Antiparasitarios
- Antihistamínicos

Medicamentos más usados en Dermatología

- Lubricantes (vaselina, lubriderm de piel sensible, etc)
- Fotoprotectores (con filtro solar UVA y UVB)
- Antibióticos
  - Tópicos (Mupirocina, Ac fucidico o Retapamulina)
  - Orales (Penicilina benzatina en sífilis, Tetraciclina y Doxiciclina en acné y rosacea, Flucloxacilina o Cloxacilina en piodermias)
- Antimicóticos
  - Tópicos (Clotrimazol, Bifonazol, Ketoconazol,etc)
  - Orales (Griseofulvina, Terbinafina, Itraconazol en dermatofitos,Fluconazol y Nistatina en levaduras)

Medicamentos más usados en Dermatología

- Antiinflamatorios
  - Esteroidales (Tópicos y orales)
- Antiparasitarios
  - Tópicos (Permetrina,Deltametrina, etc)
  - Orales (Albendazol, Metronidazol, etc)
- Antihistamínicos
  - Sedativos (Hidroxicina, Clorfenamina)
  - No sedativos (cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina)

GRACIAS

¿preguntas?

dr.fvalenzuela@gmail.com



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Farmacología Clínica

Medicamentos en trastornos de la coagulación

Principios generales

- Es el proceso que mantiene la integridad de un vaso sanguíneo luego de un daño.
- El daño en la pared de un vaso y la extravasación de sangre inician rápidamente una cascada de eventos
  - Plaquetas
  - Factores de coagulación
  - Generación de trombina y fibrina
- Bajo condiciones normales hay mecanismos regulatorios que mantienen temporal y espacialmente definida la formación del trombo

Homeostasia

Hemostasia

- Permite mantener su integridad vascular luego de una lesión mediante un complejo sistema en el que intervienen muchos factores (vasos, plaquetas, cascada de coagulación).
- Mecanismo para mantener la fluidez de la sangre y la integridad de los vasos
- La alteración de cualquiera de esos factores puede desencadenar trastornos de la coagulación:
  - **Por defecto**: diátesis hemorrágicas
  - **Por exceso**: estados de hipercoagulabilidad
- Se dispone de pruebas de laboratorio para estudiar las patologías y evaluar el tratamiento.

- De origen plaquetario: púrpuras plaquetarias
  - Trombopenia (idiopática, inducida por fármacos, post infecciones, post transfusión, inmunológicas, trombótica, SHU, alteración de distribución de plaquetas, CID)
  - Plaquetopatías
  - <150.000/mm^3
- De origen vascular
  - Hereditarias
  - Adquiridas (escorbuto, infecciones, fármacos, inmunológicas)

- De origen plasmático
  - Hemofilias A y B
  - Enfermedad de von Willebrand
  - Deficiencia de otros factores de la coagulación
  - Déficit de vitamina K

Por defecto

- Fármacos relacionados con trombopatías adquiridas
  - Penicilina, meticilina, tetracilcina
  - Sulfamida
  - Quinina
  - Atropina
  - Cumarina
  - AAS, heparina, ticlopidina, clopidogrel

- Tratamiento:
  - $ fármaco
  - Corticoterapia oral (prednisona 1-2 mg/Kg/día) PTI
  - Trasfusión de plaquetas (<20.000/mm^3)
  - Recuento de plaquetas al 21° día

- Anomalía hereditaria de la coagulación
  - Déficit factor VIII. Hemofilia A. 80-85% de los casos
  - Déficit factor IX. Hemofilia B

Alteración de la formación del coágulo de fibrina

- Según nivel de actividad del factor, se clasifican:
  - Grave <1%. Hemorragias espontáneas
  - Moderada. 1-5%. Hemorragias antes traumatismos
  - Leve. 6-40%. Ante traumatismos graves o cirugías

Laboratorio: TTPA prolongado con TP normal

Hemofialias

- Administración de Factor VIII
  - Vida media 12 hrs.
  - 1 U/Kg para aumentar 2% la actividad del factor VIII
- Desmopresina acetato (DDAVP)
  - HA leve-moderada
  - Induce liberación de factor VIII unido al factor vW
  - 0,3ug/Kg en infusión
  - Intranasal 3-4 ug/Kg
- Antifibrionolíticos
  - Ácido tranexámico
  - Ácido ε-aminocaprioico

Tratamiento

- Las trombosis pueden ocurrir en territorio venoso o arterial
- Las terapias antitrombóticas disponibles son útiles en pacientes con enfermedades cardiovasculares.
- Riesgo de sangrado
- La mayoría de los estudios intentan estudiar
  - Mortalidad
  - AIM recurrente, ACV, retrombosis, hemorragia, etc.

Por exceso

Principios generales

- Frente al desequilibrio de coagulación se presentan ciertas patologías:
  - Trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación primaria, el Tromboembolismo pulmonar (TEP)
  - Accidente cerebrovascular
  - Infartos al miocardio, etc
- Puede ocurrir en venas o arterias y eso define de algún modo la terapia a seguir
  - Casi un 80% de los infartos al miocardio se relacionan con una trombosis arterial
  - TVP y TEP en territorio venoso

- Los reportes de muertes accidentales y sobredosis por uso inadecuado de anticoagulantes han llamado la atención pública.

- Los anticoagulantes son uno de los 5 medicamentos más asociados a incidentes de seguridad en Estados Unidos.

- Están dentro de los fármacos más asociados a errores de medicación, algunos fatales

Preventing errors relating to commonly used anticoagulants
The Joint Commission 2008. Issue 41

Trombosis arterial

- Asociado a IAM y ACVO
  - Causas más frecuentes de mortalidad mundial y nacional
- Normalmente, por ruptura de placa aterosclerótica en la pared de una arteria
  - Se promueve la adhesión de plaquetas, agregación y activación (ésta última por acción de la Trombina (Factor II) en su receptor, amplificando el efecto
- Paralelamente se activa la cascada de coagulación para luego estabilizar el trombo

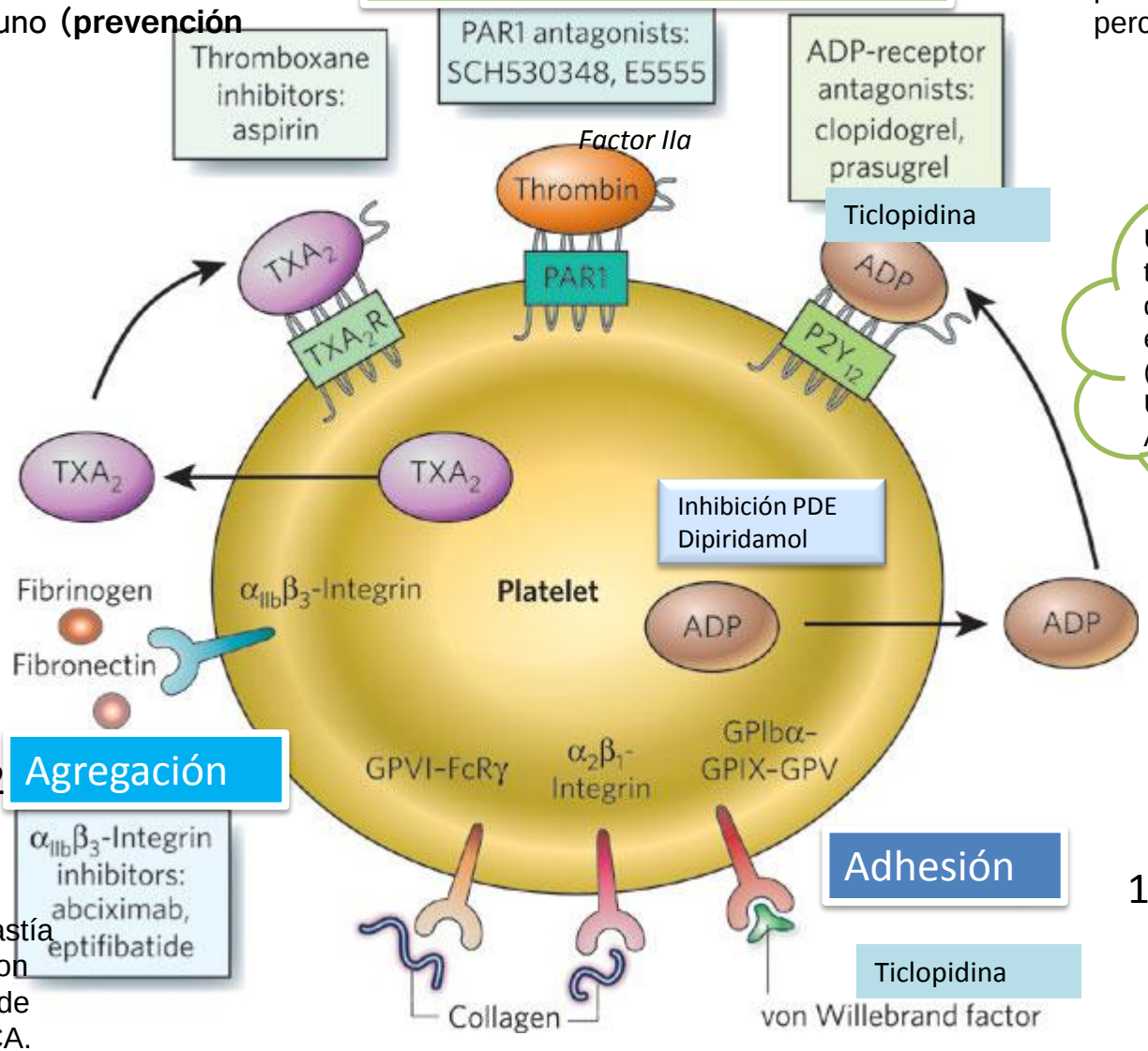
Blanco terapéutico: plaquetas
moléculas involucradas en la adhesión y agregación

Aspirina no sólo reduce la incidencia de un IAM en hombres con riesgo CV (**prevención primaria**), también reduce el riesgo de un nuevo evento en quienes han sufrido uno (**prevención secundaria**)

3

Activación de las plaquetas

Clopidogrel beneficioso en pacientes con SCA e intervenciones percutáneas.



Uso de fibrinolíticos en eventos trombóticos agudos para degradar la fibrina que estabiliza al trombo formado (estreptokinasa, urokinasa, tPA. Útil sólo las primeras 3 hrs en ACV y 12 en IAM

En angioplastía coronaria con instalación de stent en SCA.

Nature. 2008 ; 451(7181): 914–918.

Trombosis venosa

Trombosis venosa

- TVP y TEP se conocen como tromboembolismo.
- Principal causa de morbimortalidad prevenible en paciente hospitalizado
- TVP más frecuentes ocurren en venas largas de EE.II
- Los coágulos venosos son ricos en fibrina y glóbulos rojos
- Aumentada actividad o cantidad de proteínas que promueven la coagulación y/o disminuida las proteínas que inhiben la coagulación



Angio TAC



TEP:=tromboembolismo pulmonar

TVP= trombosis venosa profunda

Etiología del tromboembolismo

Anormalidades en el flujo sanguíneo

- Fibrilación Auricular (FA)
- Inmovilismo
- Disfunción ventrículo izquierdo: isquémico/idiopático, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo al miocardio, etc.
- Obstrucción venosa: por tumor, obesidad, embarazo, etc.



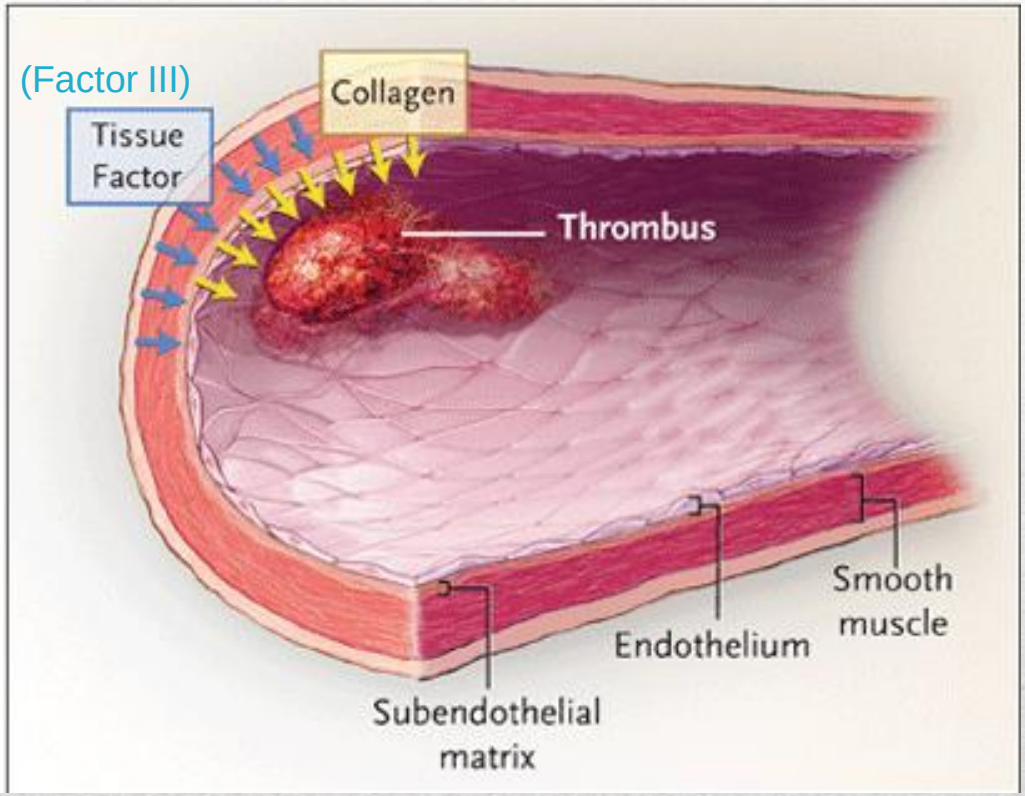
Anormalidades de los componentes de la coagulación

- Síndrome Antifosfolípidos
- Deficiencia Anti Trombina
- Desfibrinoterapia
- Factor V Leiden
- Homocisteinemia
- Desorden mieloproliferativo
- Policitemia
- Embarazo
- Deficiencia de proteína C, S
- Mutación gen de protrombina G20210A
- Trombocitosis

Anormalidades de la superficie en contacto con la sangre

- Infarto agudo al miocardio
- Aterosclerosis
- Irritación química (soluciones hipertónicas, quimitoterápicos)
- Fracturas
- Enfermedad de válvulas
- Reemplazo de válvulas
- Catéteres
- TVP/TEP previo
- Tumor invasivo
- Daño vascular, trauma

Formación del coágulo

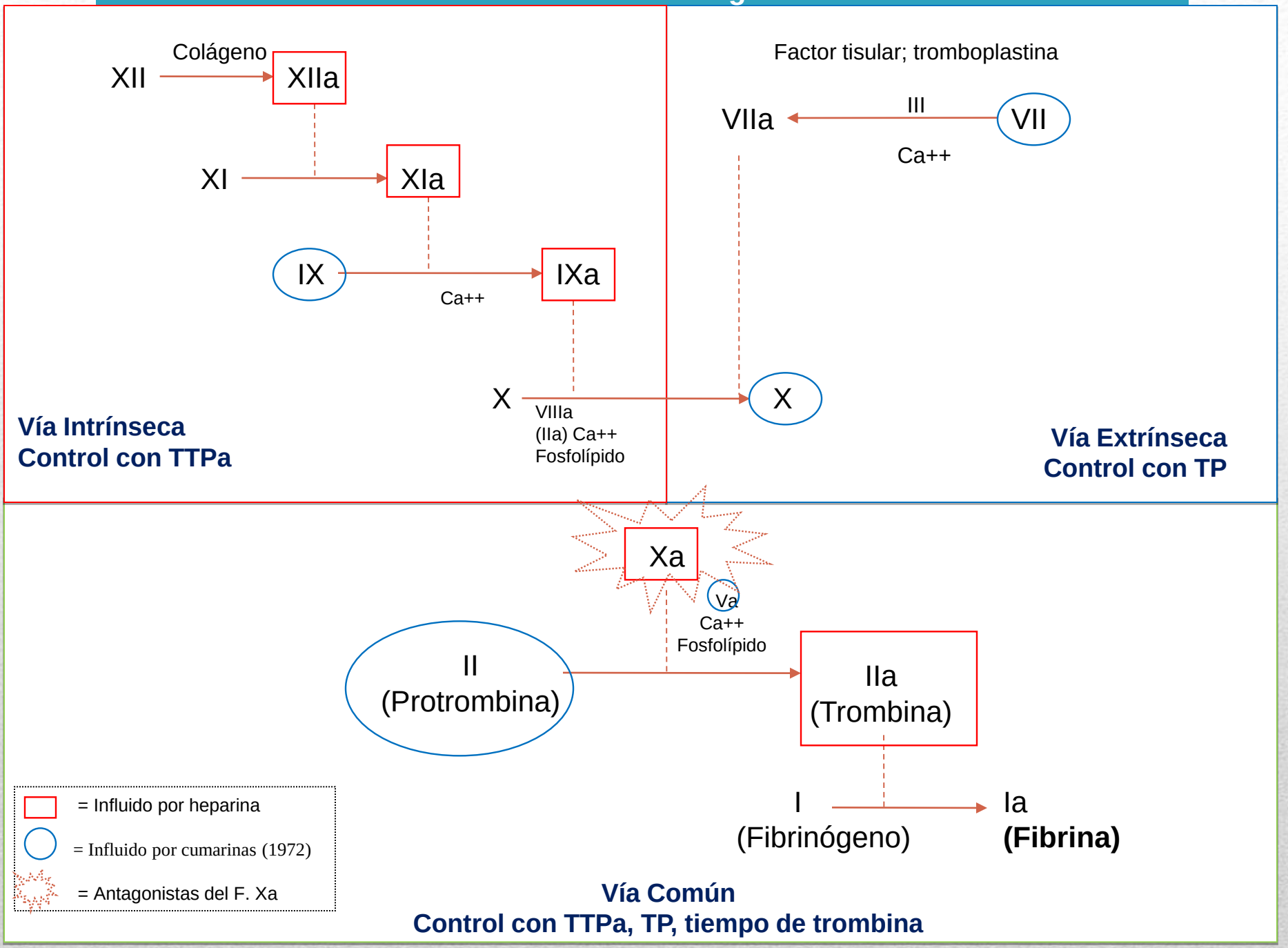


Frente al daño, el factor tisular y el colágeno se ponen en contacto con la sangre, iniciándose la cascada de la coagulación que da origen a la formación del trombo

Colágeno → acumulación y activación de plaquetas
Factores → generación de trombina
tisulares

NEJM 2008;359:938-949

Cascada de la coagulación



- Fármacos disponibles:
  - Heparinas (Heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular: dalteparina, enoxaparina, etc)
  - Antagonistas vitamina K (warfarina, acenocumarol)
  - Inhibidores directos de la trombina o Xa (dabigatrán, rivaroxaban etc)
- Uso hospital y ambulatorio
- Endovenoso, subcutáneo y oral

Terapia anticoagulante

Características de las principales clases de fármacos antitrombóticos			
Característica	**Heparinas**	**Cumarinas**	**Inhibidores plaquetarios**
Fuente	Natural	Sintéticos	Sintéticos
Uso principal	Corto tiempo, uso agudo, para controlar anticoagulación	Uso prolongado, contínuo, control de anticoagulación y prevención de trombosis	Uso crónico, inhibición de función plaquetaria, profilaxis de trombosis
Sitio de acción	Sangre circulante (*in vivo* e *in vitro*)	Hígado (*in vivo* solamente)	Sangre circulante (*in vivo* e *in vitro*)
Mecanismo de acción	Activa antitrombina III (ATIII) plasmática Inactiva factores IIa, IXa, Xa, XIIa, XIIIa Compleja a la Trombina (IIa) Neutraliza tromboplastina tisular Mejora carga negativa del endotelio	Inhibición de síntesis hepática de factores II, VII, IX y X (todos dependientes de vitamina K)	Inhibición de COX plaquetaria Inhibición de PDE Antagonismo receptor de ADP
Test para evaluar efecto clínico	*In vitro* : TPPa	*in vitro:* Tiempo de protrombina → INR	*In vitro:* agregación plaquetaria. *In vivo* : Tiempo de sangría
Vía de administración	Parenteral	Oral	Oral
Inicio de acción	Casi inmediata (10-20 minutos)	Retardada (12-24 hrs)	Rápida (1-4 hrs)
Duración del efecto	2-4 hrs iv // 8-12 hrs sc	2-5 días	5-7 días
Antídotos	Protamina sulfato (rápida acción)	Vitamina K (acción lenta)	No específico (plasma fresco)

Kalant H, Roschlau. Principles of medical Pharmacology. 6º edición.Oxford University Press, 1998. Capítulo 42, Pág. 538

Contraindicadas en embarazo y lactancia.
ACO categoría X

Seguimiento del tratamiento

Razones por las que anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios necesitan control y seguimiento:

- Alta variabilidad interindividual al tratamiento. Diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- Margen terapéutico estrecho: variaciones en su concentración plasmática pueden afectar a la coagulación por sobredosificación o infradosificación.
- Alta frecuencia de interacciones con medicamentos y alimentos.

Evaluar:
Necesidad, Seguridad, Eficacia

Heparinas

Heparinas

Acelera el efecto anticoagulante de AT

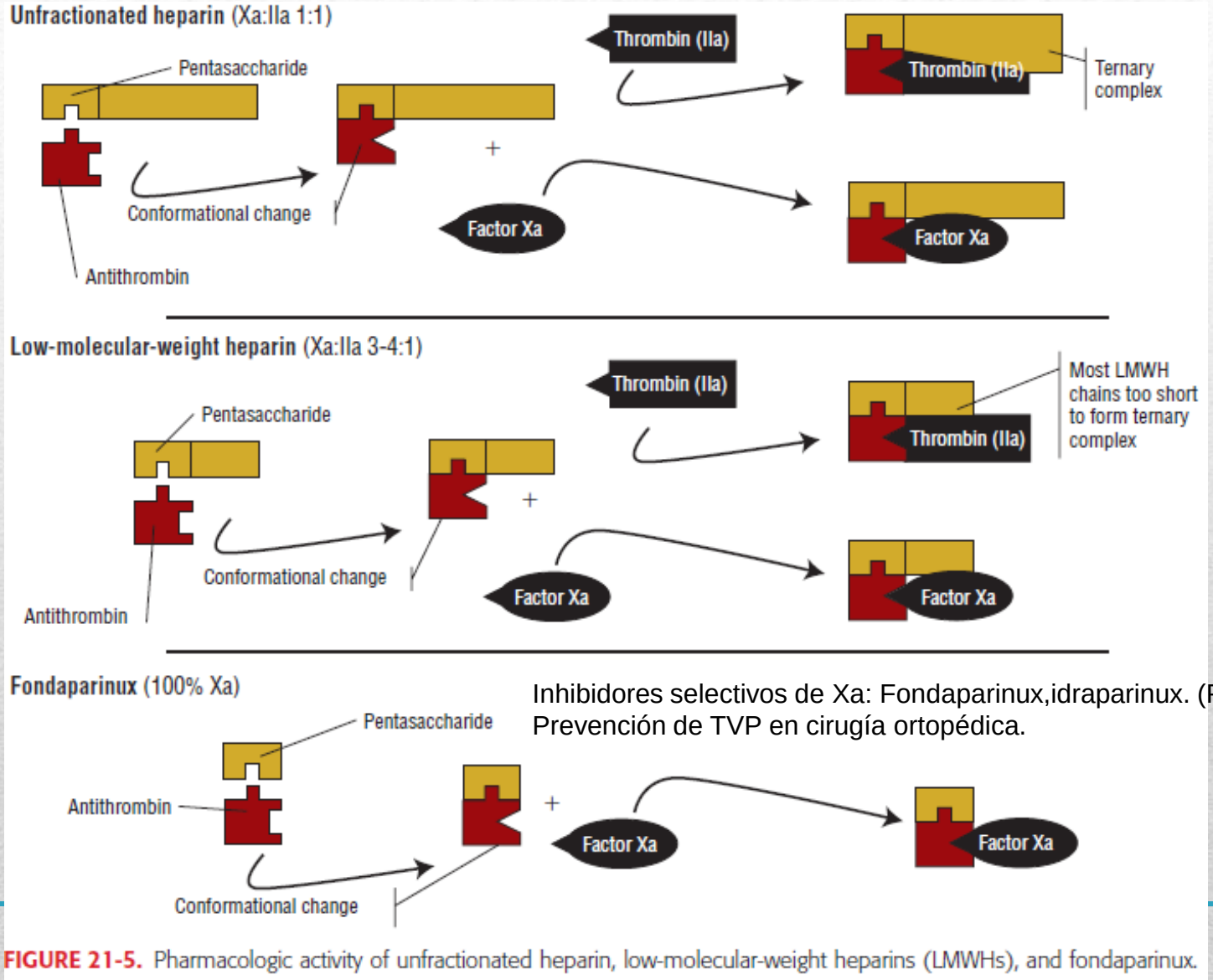


FIGURE 21-5. Pharmacologic activity of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins (LMWHs), and fondaparinux.

Inhibidores selectivos de Xa: Fondaparinux,idraparinux. (Pentasacáridos). Prevención de TVP en cirugía ortopédica.

(Factor IIa)

- En TVP o TEP ↑ trombina y fibrina.
- Es una amplificación de la cascada.
  - Por eso se requieren altas dosis de heparina al inicio
  - En estado normal, se puede controlar con bajas dosis de inhibidores de Xa.
    - Base del uso de HBPM
- Riesgos de hemorragia HBPM < HNF (1,4% vs 2,3%)
- Usadas en profilaxis y tratamiento

Heparinas

- Objetivo de heparinas:
  - Prolongar el tiempo de coagulación 2 o 3 veces por sobre el valor normal TTPa. 25-43 seg normal
- Se expresa en Unidades Internacionales:
  - mg heparina = 100 UI // 1 UI= 0,01 mg heparina sódica
  - Las HBPM se expresan en UI respecto a la actividad anti factor Xa
    - Para profilaxis: 2500-5000 UI/12 hrs
- Parámetro de seguimiento:
  - Tiempo parcial de tromboplastina. TTPa (TTPk)→ Heparina sódica
  - Actividad anti factor Xa → HBPM

HBPM = LMWH
Heparinas de bajo peso molecular = Low molecular weight heparin

	HNF	HBPM
Vía de administración	Iv: por bombas de infusión continua Sc: pero con ↓BD im : no, por riesgo de hematomas	SC: mejor BD que HNF Cada 12-24 hrs
PK	T ½ variable: 30 a 150 minutos, pero aumenta con la dosis. Eliminación renal	Dosis respuesta más predecibles Eliminación renal
Monitorización (parámetro de seguimiento)	TTPa	No requiere porque no afecta la IIa (trombina)
Relación Efecto anti Xa: anti IIa	1:1	Enoxaparina 2,7:1 Dalteparina 2:1 (Fondaparinux sólo anti Xa)
Unión a proteínas	alta	Menor que HNF
Efectos adversos	Trompocitopenia, hemorragias	Menor riesgo que HNF

TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada
HNF: Heparina no fraccionada.
HBPM: Heparina de bajo peso molecular

Tromboprofilaxis en Medicina Interna
Evaluación de TODO paciente



CONDICIONES DE ALTO RIESGO:

- AVE isquémico con déficit motor
- Antecedente de evento trombótico
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia respiratoria aguda
- Sepsis
- Neoplasia/Quimioterapia
- Lesión medular/Paraplejia
- Síndrome Nefrótico
- 2 o 3 condiciones de riesgo moderado

CONDICIONES DE MODERADO RIESGO:

- Edad mayor a 75 años
- Inmovilidad/Postración
- Trombofilia
- Infarto agudo al miocardio reciente
- Infección aguda
- Enfermedad reumatológica activa
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Obesidad
- Várices
- Deshidratación
- Terapia de reemplazo hormonal
- Anticonceptivos orales
- Embarazo/Puerperio
- Catéter venoso central
- Diabetes Mellitus descompensada
- Cirugía reciente (30 días)

CONTRAINDICACIONES

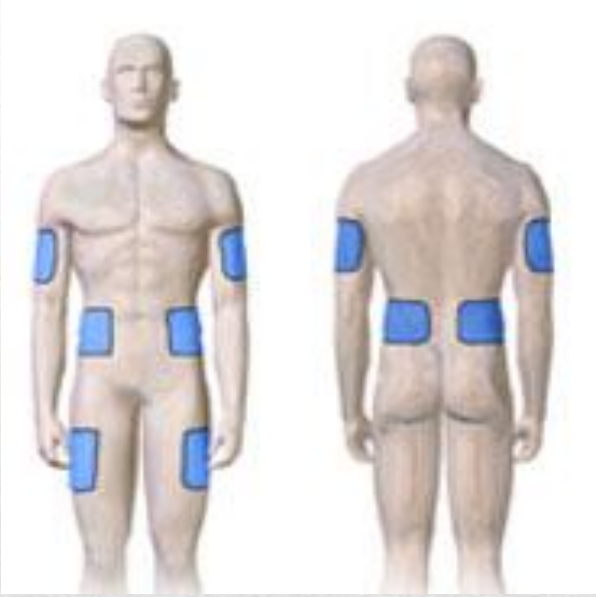
- Hemorragia activa
- Hemofilia/Enfermedad von Willebrand
- AVE hemorrágico (hasta 3er día, luego reevaluar)
- Trombocitopenia < 100.000 x mm^3
- Trombocitopenia asociada a heparina
- Tratamiento anticoagulante con INR terapéutico
- 12 hrs. previo a punción lumbar (HBPM)

Clearance creatina < 30 ml/min
Heparina 5.000 U sc c/8-12 hrs.

* Considere uso de heparinas más media de compresión graduada en pacientes de alto riesgo.
* Duración tromboprofilaxis: 7 días o hasta que desaparezcan los factores de riesgo.

Heparinas de bajo peso molecular





RAMs:

- Riesgo de sangrado
- Trombocitopenia Rx cuzada si fue causada por heparina
- Osteoporosis (tratamientos de más de 6 meses)
- Hipoaldosteronismo
- Necrosis cutánea
- Reacciones de hipersensibilidad

Errores frecuentes:

- Inyección muy superficial
- Inyección muy rápida
- Frotar o masajear la zona luego de aplicar

Aplicación:

- Limpiar la zona de aplicación con un algodón con alcohol
- No eliminar burbuja de aire de la jeringa prellenada
- No masajear posterior a la administración
- Cambiar el sitio de aplicación cada vez

Terapia Anticoagulante Oral

TACO

- Factores II, VII, IX y X
  - Necesitan calcio para su activación
  - Necesitan γ-carboxilación de residuo de glutamato para activación dependiente de vitamina K

Coagulación

Cumarinas:

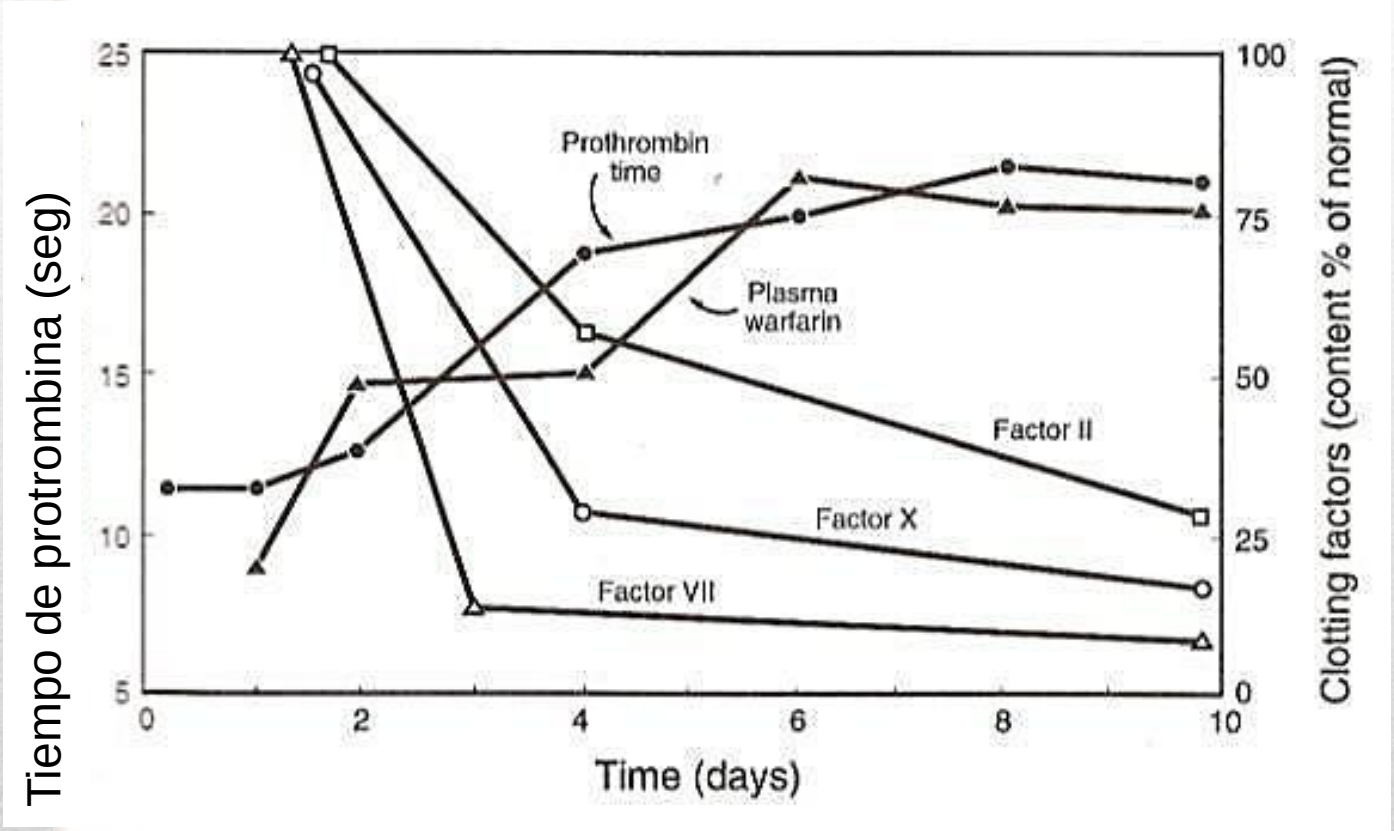
Antagonistas de Vitamina K



- Inhiben la activación y síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K por la enzima Vitamina K-epóxido reductasa (VKOR)
  - Factores X, IX, VII y II (protrombina) (año "1972")
  - Proteína C y S
- El efecto puede medirse al menos después de 24 hrs de tto. La concentración de factores disminuye gradualmente según sus vidas medias:

	T½ (hrs)		T½ (hrs)
VII	4-6	X	27-48
Prot. C	9	II	42-72
IX	21-30	Prot. S	60

Inicio de acción



Traslape entre heparinas y TACO durante 3 días

Kalant H, Roschlau. Principles of medical Pharmacology. 6º edición.Oxford University Press, 1998. Capítulo 42, Pág. 538

Seguimiento de la terapia: INR

- Medida de estandarización de las mediciones de TP entre laboratorios.
  International Normalized Ratio

$$INR = \left[\frac{\text{Tiempo de protrombina del paciente}}{\text{Tiempo de protrombina normal}} \right]^{ISI}$$

- Objetivo: Lograr anticoagulación dentro de rangos terapéuticos según el paciente, evento sufrido y por el tiempo determinado

- Controlar regularmente los tiempos de coagulación. INR
  - Sin anticoagulación, INR es cercano a 1
  - Se acepta ± 0,5 unidades del objetivo. Desviaciones mayores requieren ajuste de dosis.
  - Los rangos objetivos recomendados están definidos por la evidencia.

TP: Tiempo de protrombina

Terapia Anticoagulante Oral 33

- Indicaciones
  - Tromboembolismo venoso. TVP, TEP
  - Tromboembolismo recurrente
  - Síndrome antifosfolípidos
  - Fibrilación auricular
  - Cardioversión
  - Enfermedad de válvulas cardiacas o prótesis de válvulas
  - Estenosis mitral o regugitación

Según el diagnóstico se establece duración de tratamiento, y el grado de anticoagulación objetivo (rango de **INR**)→ **Parámetro de seguimiento**
La dosis depende de cada paciente y se ajusta hasta alcanzar el INR requerido

Indicaciones de uso

INDICATION	TARGET INR	DURATION OF ANTICOAGULATION
Pulmonary embolus	2.5	6 months
Proximal deep vein thrombosis	2.5	6 months*
Calf vein thrombus	2.5	3 months
Recurrence of venous thromboembolism when no longer on warfarin therapy	2.5	Consider long-term
Recurrence of venous thromboembolism whilst on warfarin therapy	3.5	Consider long-term
Antiphospholipid syndrome	2.5	Consider long-term
Atrial fibrillation	2.5	Long-term
Cardioversion	2.5	3 weeks before and 4 weeks after procedure
Mural thrombus	2.5	3 months
Cardiomyopathy	2.5	Long-term
Mechanical prosthetic heart valve	2.5 – 3.5**	Long-term

*Acortarse a 3 meses cuando el riesgo supera al beneficio (Ej. >65 años)
** Dependiendo del tipo de válvula y ubicación

National patient safety Agency. British Society of Hematology

Warfarina



Fuerza de la tablilla	Color de la tablilla
1 mg	Rosado
2 mg	Color alhucema (morado claro)
2.5 mg	Verde
3 mg	Color canela
4 mg	Azul
5 mg	Color durazno (naranja claro)
6 mg	Verdeazulado (azul-verde)
7.5 mg	Amarillo
10 mg	Blanco

Acenocumarol



1mg
4 mg. Comprimidos ranurados

Reacciones adversas

Hemorragias	Siempre que esté en tratamiento con anticoagulantes	2,5-27%
Necrosis cutánea	10 días	Muy baja
Síndrome lengua púrpura	3-8 semanas	Muy baja

- Requiere control cuidadoso. Muchos factores pueden alterar la respuesta terapéutica.
  - Riesgo de sangrado/riesgo de trombosis
- Inicio de la terapia:
  - Control de INR frecuente hasta alcanzar el nivel deseado.
- Mantención:
  - Según mantención del valor de INR. Se puede seguir un protocolo de control.
- Tiempo mínimo: 3 meses
- Tiempo máximo: tratamiento de por vida

Terapia Anticoagulante Oral

- Adherencia al tratamiento
  - Dosis subterapéutica → riesgo de trombo
  - Dosis supraterapéutica → riesgo de sangrado

La probabilidad de sufrir eventos tromboembólicos y/o sangrados está relacionada con:

- Qué tan alejado se encuentra el INR del rango terapéutico
- Cuánto tiempo ha permanecido fuera del rango

Problemas en la terapia

Table 3. Anticoagulation Management Issues for Which Established Policies and Procedures May Be Useful

Assessing the risks and benefits of anticoagulation therapy
Documenting patient's understanding of anticoagulation therapy
Indications for anticoagulation therapy
Indication-specific target INR values
Determining the planned duration of anticoagulation therapy
Initiating anticoagulation therapy
Managing therapeutic and nontherapeutic INR values
Determining monitoring intervals for INR and other laboratory parameters pertinent to anticoagulation therapy (eg, complete blood cell counts, urinalysis)
Defining and documenting adverse events (eg, major bleeding, thromboembolism, death)
Defining the mechanism by which missed appointments will be flagged
Establishing a system for the timely reporting of laboratory results
Managing nonadherence to blood tests or clinic visits
Managing transitions between care settings (eg, inpatient to outpatient, inpatient to skilled nursing, outpatient to inpatient)
Defining criteria for discharging patients from a dedicated AMS
Reimbursement procurement
Defining and assessing quality measures
Interrupting anticoagulation for invasive procedures
Managing anticoagulation therapy during pregnancy
Coordination of anticoagulation therapy during travel
Defining eligibility criteria and follow-up requirements for patient self-testing

AMS = anticoagulation management service; INR = international normalized ratio.

Ann Pharmacother 2008;42:979-88.

One INR high:	Recall in 7–14 days (stop treatment for 1-3 days; maximum 1 week in prosthetic valve patients)
One INR low:	Recall in 7–14 days
One INR therapeutic:	Recall in 4 weeks
Two INRs therapeutic:	Recall in 6 weeks (maximum for prosthetic valve patients)
Three INRs therapeutic:	Recall in 8 weeks, apart from prosthetic valve patients
Four INRs therapeutic:	Recall in 10 weeks, apart from prosthetic valve patients
Five INRs therapeutic:	Recall in 12 weeks, apart from prosthetic valve patients

Anticoagulant therapy: information for community pharmacists
NHS National Patient Safety Agency

Periodos para controlar INR

Factores que afectan la efectividad de los ACO

- Es importante conocerlos ya que no alcanzar el objetivo terapéutico puede causar hemorragias o nuevos eventos trombóticos
  - Clínicamente relevante por alta variabilidad terapéutica y compleja farmacocinética

- Condiciones
  - Consumo de vitamina K
  - Enfermedades hepáticas (< síntesis de factores de coagulación)
  - Incumplimiento terapia
  - Interacciones con inhibidores/inductores enzimáticos (CYP2C9)
  - Competencia por albúmina
  - Alteración en la absorción del ACO
  - Factores genéticos: Polimorfismos en gen para vitK-epóxido reductasa y en gen para CYP2C9 dan cuenta del 50% de variabilidad interindividual con warfarina.
  - Edad del paciente *

Risk of oral anticoagulant therapy with increasing age. Archives of Internal Medicine 2005; 165:1527-1532

- Estar seguro del que el paciente recibió información oral y escrita de la terapia anticoagulante y que la entiende
  - Instrumentos educativos

- Tener registro de los controles de INR.
  - Diseñar una hoja o cuaderno de anotaciones para el paciente

Anticoagulant Treatment Record

Date	INR	Daily dosage (mg)	Comments	Signature

Oral Anticoagulant Book. Record Book.
NHS National Patients Safety Agency . United Kingdom

- Crear una identificación del paciente portable, que indique:
  - Nombre del paciente, teléfono, dirección
  - Centro médico de controles de INR, rango necesario
  - Médico tratante
  - Medicamento y dosis
  - Diagnóstico que indica el uso de TACO



Anticoagulant Alert Card

This patient is taking anticoagulant therapy
This card should be carried at all times and shown to healthcare professionals

Name of patient:	
Address:	
Postcode:	Telephone:
Name of next of kin:	
Hospital number:	NHS Number:

- Responder dudas de los pacientes con información actualizada
  - Mantener una vía de contacto con el paciente. Correo electrónico, página web informativa, teléfono, lugar de atención.

- Asegurarse que la dosis está indicada en mg o en número de comprimidos

- Indicaciones generales de cómo tomar el medicamento
  - A la misma hora, y en las mismas condiciones

- Dispensación del medicamento
  - Asegurar al paciente terapia hasta próximo control de INR
  - Revisar posibles interacciones con otros medicamentos adquiridos

- Facilitar la administración de la dosis diaria
  - Evitar complejos esquemas de administración

Consideraciones de la terapia

Consideraciones de la terapia

- Revisar terapia conjunta en búsqueda de **interacciones**
  - Medicamentos que aumenten o disminuyan el efecto anticoagulante

- Incorporación de un nuevo fármaco a la terapia
- Si ha hecho cambios en la dieta
- Consumo de alcohol
- Presencia de infección

Interacciones Fármaco-fármaco

AVOID	
Aspirin	Except where combination specifically indicated for example mechanical valve prosthesis, recurrent thrombosis
Analgesics	Co-proxamol, ketorolac (post-operative)
Antifungals	Miconazole
Diabetes	Glucagon
Non steroidal anti-inflammatory drugs	Azapropazone, phenylbutazone

MONITOR INR	
G.I. motility	Cisapride
Antiarrhythmics	Quinidine, amiodarone
Lipid lowering	Colestryamine, statins
Antidepressants	Serotonin uptake antagonists
Antibiotics/antifungals	Consult BNF if not listed under 'adjust dose'
Diabetes	Tolbutamide
Non steroidal anti-inflammatory drugs	If not listed under 'avoid' or 'adjust dose'
Others	Anabolic steroids, corticosteroids, hormone antagonists, ifosfamide, influenza vaccine, Rowachol, sucralfate

ADJUST DOSE	
Ulcer healing	Cimetidine, omeprazole
Antiarrhythmics	Amiodarone, propafenone
Lipid lowering	Fibrates
Antiepileptics	Carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin, primidone
Dependency	Disulfiram
Antibiotics/antifungals	Aztreonam, cefamandol, chloramphenicol, ciprofloxacin, co-trimoxazole, erythromycin, griseofulvin, metronidazole, ofloxacin, rifampicin, sulphonamides
Thyroid	Carbimazole, thiouracils, thyroxine
Non steroidal anti-inflammatory drugs	Diflunisal
Gout	Allopurinol, sulphinpyrazone
Others	Aminoglutethimide, barbiturates, ciclosporin, mercaptopurine, oral contraceptive steroids

- Advertir sobre ciertas situaciones
  - Sangrado de nariz
  - Sangrado de encías
  - Menstruaciones abundantes
  - Sangre en orina o heces
- Información sobre alimentos que interfieren en la terapia





- Identificar situaciones especiales
  - Adultos mayores
  - Mujeres: control de natalidad
  - Embarazo
  - Cirugías, procedimientos dentales

- Información: evaluación del conocimiento de su terapia, qué tan involucrado está el paciente
  - Talleres educativos, test de adherencia y cumplimiento, cambios de estilo de vida
  - Mejorar calidad de vida: hacer mas “amigable” la terapia
  - Entrega de vías de comunicación directa para resolver dudas y consultas

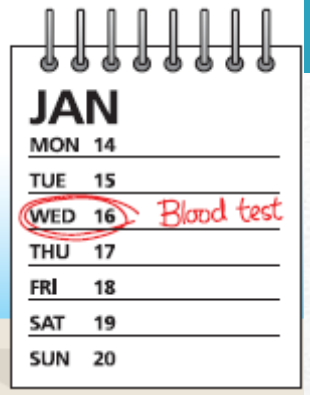
- Registro de cada control para monitoreo del INR
  - Identificando en la entrevista posibles factores que den cuenta del resultado del INR

Manual informativo recibido en cada visita

Fecha de Informe: 22/12/2008 Proximo Control:**19/01/2009**

Precauciones

1.- Tome su anticoagulante oral a la misma hora todos los dias y lejos de las comidas
2.- No modifique ni suspenda las dosis de anticoagulante indicada por el medico. Si lo olvida, no tome dos dosis juntas al dia siguiente
3.- Solo tome medicamentos indicados por Médicos, no de automedique
4.- No tome aspirina ni antiinflamatorios por su cuenta, aumentan el riesgo de sangramientos
5.- Los sangramientos importantes son considerados como un evento peligroso, en dicho caso acuda a un servicio de urgencia
6.- En caso de sangramientos pequeños (encias, nariz, etc.) suspenda la dosis del dia.
7.- Consuma en forma moderada (dia por 1/2) alimentos ricos en Vitamina K: vegetales de hojas verdes (Lechuga, espinaca, acelga) e higado
8.- Informe de su tratamiento anticoagulante a todo Médico y Dentista que consulte, muestre esta hoja.
9.- Ante cualquier procedimiento quirurgico y/o dental debe consultar indicaciones de cambio de terapia previo al procedimiento.
10.- La toma de muestra se realiza de 8:00 a 11:00 de lunes a Viernes en el Centro Médico de Clínica Dávila.
11.- Retire su hoja de indicaciones al mismo dia del control a partir de las 18:00 Hrs, o al dia siguiente si existe algun cambio de tratamiento



Resultados **INR** **1.9** **DOSIS** **17** mg/semana

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
22 Diciembre **3/4**	23 Diciembre **1/2**	24 Diciembre **3/4**	25 Diciembre **1/2**	26 Diciembre **3/4**	27 Diciembre **1/2**	28 Diciembre **1/2**
29 Diciembre **3/4**	30 Diciembre **1/2**	31 Diciembre **3/4**	1 Enero **1/2**	2 Enero **3/4**	3 Enero **1/2**	4 Enero **1/2**
5 Enero **3/4**	6 Enero **1/2**	7 Enero **3/4**	8 Enero **1/2**	9 Enero **3/4**	10 Enero **1/2**	11 Enero **1/2**
12 Enero **3/4**	13 Enero **1/2**	14 Enero **3/4**	15 Enero **1/2**	16 Enero **3/4**	17 Enero **1/2**	18 Enero **1/2**

HISTORIAL DE ANTERIORES CONTROLES

Número de Petición	Fecha Petición	Res. INR	Dosis
1117011	17/11/2008	2.23	14
1124028	24/11/2008	1.72	16

Optimized Anticoagulant Therapy: Consensus Statement from the Anticoagulation Forum

Aspectos claves para la educación del paciente
Indicar la razón del uso de anticoagulante sobre la formación de trombos
Revisar el nombre de los fármacos disponibles en el mercado y cómo funcionan
Discutir la duración de la terapia
Explicar el significado del INR y su importancia
Explicar la necesidad de controles periódicos de INR y el valor objetivo para el tratamiento
Describir los signos y síntomas comunes de sangrado y qué hacer cuando ocurran Describir signos y síntomas de trombos y qué hacer cuando ocurra
Señalar precauciones para minimizar riesgo de golpes, traumas o sangrado
Discutir la influencia de Vitamina K de la dieta, aconsejar la consulta con un nutricionista
Discutir el consumo de alcohol
Explicar la necesidad de control de natalidad en mujeres de edad fértil
Revisar la importancia de notificar a otros profesionales sanitarios del uso de anticoagulantes, ante procedimientos u hospitalizaciones
Enseñar a tomar el anticoagulante y qué hacer cuando lo olvide
Señalar la importancia de portar una identificación
Documentar cualquier cambio y evento durante la terapia

The Annals of Pharmacotherapy 2008;42:978-88

TABLE 21-20 Consensus Guidelines for Venous Thromboembolism Treatment

	Recommendation	Grade[a]
Acute anticoagulation	Acute treatment of DVT or PE should be with LMWH, fondaparinux, intravenous UFH, or adjusted-dose subcutaneous UFH	1A
	The dose of UFH should be sufficient to prolong the aPTT to a range that corresponds to a plasma heparin level of 0.2 to 0.4 international units/mL by protamine titration or an anti-Xa level of 0.3 to 0.6 international units/mL	1C+
	LMWH and fondaparinux are preferred over UFH	2B
	A LMWH is preferred in patients with cancer	1A
Duration of acute treatment	Treatment with UFH, LMWH, or fondaparinux should be overlapped with warfarin for at least 5 days and can be stopped when the INR is >2.0; most patients should have warfarin started at the same time as UFH, LMWH, or fondaparinux	1A
	Patients with cancer should be treated with a LMWH for at least 6 months	1A
	A longer period of heparin therapy (approximately 10 days) is recommended for massive PE or severe iliofemoral thrombosis	1C

	Recommendation	Grade[a]
Long-term anticoagulation	Oral anticoagulation therapy (target INR 2.5, range: 2.0 to 3.0) should be continued for at least 3 months; if oral anticoagulation therapy is contraindicated (e.g., pregnancy), a treatment dose of LMWH or adjusted-dose UFH should be used	1A
	Patients with an idiopathic VTE, an inherited disorder of hypercoagulability, or antiphospholipid antibodies should be treated indefinitely (at least 2.5 years)	1A
	Patients with continuing risk factors (e.g., malignancy, immobility) should be treated for *at least* 12 months	1C

- Reducir riesgos asociados a la TACO
  - PK/PD más predecibles
  - Dosis fijas
  - Sin monitorización del efecto

- Inhibición específica de factor IIa (trombina) y Xa
  - Dabigatran
  - Rivaroxaban

Nuevos anticoagulantes

Tabla 1. Tabla comparativa de nuevos anticoagulantes

Fármaco	Mecanismo acción	Dosis profilaxis	Dosis tratamiento	Vida media	Aprobación basada en evidencia
Warfarina	Inh. Epóxido vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	35-45 horas	Profilaxis y Tratamiento ETE
Acenocumarol	Inh. Epóxido vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	8-24 horas	Profilaxis y tratamiento ETE
Dabigatran	Inh. IIa	150-220 mg QD	110 mg o 150 mg BID	12-17 horas	Profilaxis ETE Tratamiento ETE en FA
Rivaroxaban	Inh. Xa	10 mg QD	20 mg QD (15 mg QD en caso de insuficiencia renal)	5-9 horas	Profilaxis ETE post cirugía rodilla/cadera
Apixaban	Inh. Xa	2,5-5 mg BID		9-14 horas	Estudios fase III en curso
Betrixaban	Inh. Xa	40-80 mgQD			Estudios Fase II en curso
Edoxaban	Inh. Xa	30-60 mg QD			Estudio fase III en curso

Rev Med Chile 2011; 139: 1347-1355

Rev Med Chile 2011; 139: 1347-1355

Estudios fase III:

a) Tratamiento de ETE

Fármaco	Control	n	Población	Outcome	Estudio
Dabigatran 150 mg BID	Warfarina INR 2-3	2.564	TVP aguda	Dabigatran no inferior a warfarina	RE-COVER
Dabigatran 110 mg o 150 mg BID	Warfarina INR 2-3	18.113	AC x FA	110 mg BID no inferior 150 mg BID superior a warfarina	RE-LY

b) profilaxis ETE

	Cirugía cadera		Cirugía rodilla	
	RENOVATE	RENOVATE II	REMODEL	REMOBILIZE
Dabigatran Dosis	150 mg po día 220 mg po día	220 mg po día	150 mg po día 220 mg po día	150 mg po día 220 mg po día
Comparación	Enoxaparina 40 mg SC	Enoxaparina 40 mg SC	Enoxaparina 40 mg SC	Enoxaparina 30 mg SC bid
Duración	28-35 días	28-35 días	6-10 días	12-15 días
n	3.494	2.013	2.010	2.615

ETE: enfermedad tromboembólica

Estudios Fase III para la profilaxis de ETE con Rivaroxaban

	Cadera		**Rodilla**	
	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
Rivaroxaban	10 mg día	10 mg día	10 mg día	10 mg día
Comparación	Enoxaparina 40 mg SC día	Enoxaparina 40 mg SC día	Enoxaparina 40 mg SC día	Enoxaparina 30 mg SC bid
Duración	Riva:35 días Enox: 35 días	Riva:35 días Enox:14 días	14 días	14 días
n	4.541	2.509	2.531	3.148

Rev Med Chile 2011; 139: 1347-1355

ETE: enfermedad tromboembólica

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy)

MD Ezekowitz (Lankenau Institute for Medical Research, Wynnewood, PA)
European Society of Cardiology 2009 Congress

- Background:

  Dabigatran etexilate is one of several oral anticoagulants in clinical trials for the prevention of AF-related thromboembolism, venous thromboembolism, and other conditions for which warfarin had long been the only choice

- Population and treatment:

  18 113 patients with AF (mean age 71) and at least one other risk factor for stroke

  Randomized to blinded treatment with dabigatran 110 mg or 150 mg twice a day or unblinded prophylaxis with warfarin adjusted to an INR of 2.0–3.0

- Primary outcome:

  Stroke/peripheral embolic events

theheart.org

RE-LY: Results

- High-dose dabigatran reduced the annualized risk of the primary end point by 34% (p<0.001) and the risk of hemorrhagic stroke by 74% (p<0.001) vs warfarin
- High-dose dabigatran was associated with a slightly but significantly (p=0.048) increased risk of MI, a secondary end point

Efficacy results at two years

Outcome[a]	Dabigatran low dose (%)	Dabigatran high dose (%)	Warfarin (%)	Relative risk (95% CI) for low dose vs warfarin	p for low dose[b]	Relative risk (95% CI) for high dose vs warfarin	p for high dose[b]
Primary end point	1.53	1.11	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001[c]	0.66 (0.53–0.82)	<0.001
Mortality	3.75	3.64	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051
MI	0.72	0.74	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048
Hemorrhagic stroke	0.12	0.10	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001	0.26 (0.14–0.49)	<0.001
Major bleeding	2.71	3.11	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	NS

a. Annualized rates
b. p values are for superiority unless otherwise indicated
c. For noninferiority

theheart.org

ROCKET AF

K Mahaffey (Duke Clinical Research Institute, Durham, NC)
American Heart Association 2010 Scientific Sessions

- Randomized, double-blind, double-dummy phase 3 study comparing once daily oral rivaroxaban (a new oral factor Xa inhibitor) with adjusted-dose oral warfarin for the prevention of stroke in subjects with non-valvular AF
- Population and treatment:

  14 000 high-risk patients with AF

  Randomized to 20-mg rivaroxaban once daily (or 15 mg in patients with moderate renal impairment at screening) or to dose-adjusted warfarin (titrated to an INR of 2.5)
- Primary outcome:

  A composite of stroke and non-CNS embolism

ROCKET AF: Results (efficacy)

- Rivaroxaban was noninferior to warfarin in terms of the primary end point

Primary efficacy outcome

Outcome	Rivaroxaban (n=7081)	Warfarin (n=7090)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary end point, noninferiority	1.71	2.16	0.79 (0.66–0.96)	<0.001
Primary end point, on-treatment superiority	1.70	2.15	0.79 (0.65–0.95)	0.015
Primary end point, intention-to-treat superiority	2.12	2.42	0.88 (0.74–1.03)	0.117
Vascular death, stroke, embolism	3.11	3.63	0.86 (0.74–0.99)	0.034
Hemorrhagic stroke	0.26	0.44	0.59 (0.37–0.93)	0.024
Ischemic stroke	1.34	1.42	0.94 (0.75–1.17)	0.581
Unknown stroke	0.06	0.10	0.65 (0.25–1.67)	0.366

ROCKET AF: Results (bleeding)

- Rates for the composite major and nonmajor clinically relevant bleeding were comparable in the rivaroxaban- and warfarin-treatment arms, with less fatal bleeding and intracranial in patients with rivaroxaban

Bleeding outcomes

Outcome	Rivaroxaban (n=7081)	Warfarin (n=7090)	Hazard ratio (95% CI)	p
Major and nonmajor bleeding	14.91	14.52	1.03 (0.96–1.11)	0.442
Major bleeding	3.60	3.45	1.04 (0.90–1.20)	0.576
>2 g/dL hemoglobin drop	2.77	2.26	1.22 (1.03–1.44)	0.019
Transfusion	1.65	1.32	1.25 (1.01–1.55)	0.044
Critical organ bleeding	0.82	1.18	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Bleeding causing death	0.24	0.48	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	0.49	0.74	0.67 (0.47–0.94)	0.019

theheart.org



Farmacoterapia en el Paciente Crítico Adulto

QF. Nicole Salazar L.





Introducción

- Los pacientes críticos presentan cambios agudos en la función de diversos órganos.
- Alteraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados.
- Usan un gran número de medicamentos con complejos regímenes farmacológicos .
- Evaluación adicional del proceso de uso de los medicamentos.



Introducción

- Equipos multidisciplinarios son un énfasis en los cuidados intensivos modernos
- Responsabilidad farmacéutica en los resultados fármaco terapéuticos se ha ido intensificando
- Se aplica a múltiples disciplinas , pero muy relevantemente en la medicina crítica

Kane S, et al. Intensive Care Med 2003

Paciente Crítico

- Presenta una alteración de uno o más órganos o sistemas, situación que puede comprometer su supervivencia en algún momento de su evolución, por lo que requiere de soporte vital y monitorización constante en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)



Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico

Rev Méd Chile 2007; 135: 620-630

- Sépsis grave 32.5%
- Cardiológicas 18.3%
  - (angina inestable, cirugía cardiaca, IC descompensada, entre otros)
- Neurológicas 10.4%
  - (HSA, AVE isquémico, AVE hemorrágico)
- Trauma 12.1%
  - (TEC, politraumatismo)
- Respiratorias, pancreatitis, intoxicaciones, Insuficiencia renal aguda, hemorragia digestiva, entre otras.



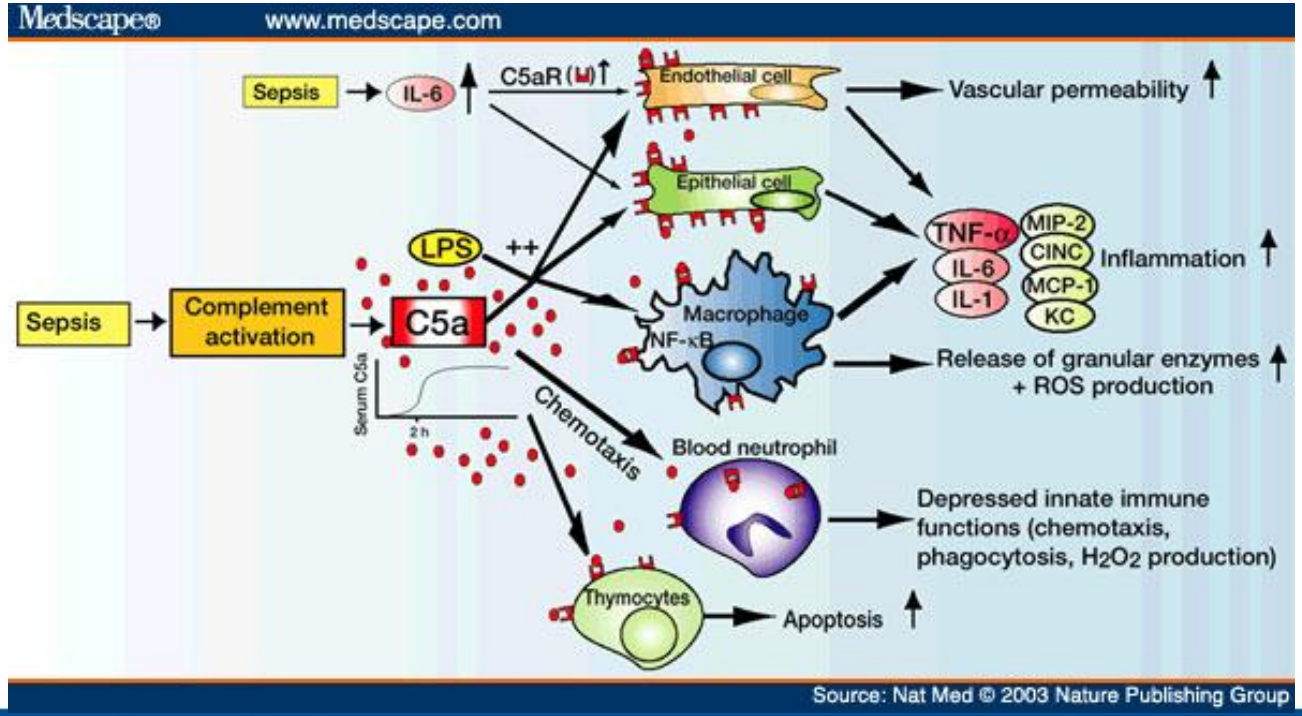
Sepsis

- Sepsis es la principal causa de morbi-mortalidad en UCI
- Cerca del 10% de todas las muertes de EEUU son atribuibles a esta patología
- Estudio SOAP documentó una mortalidad del 36%
- Incidencia podría aumentar un 1,5% por año llegando a más de 1.110.000 casos anuales en el 2020

Namas R., et al. Journal of Critical Care 2011
Vincent JL. Crit Care Med 2006

Sepsis

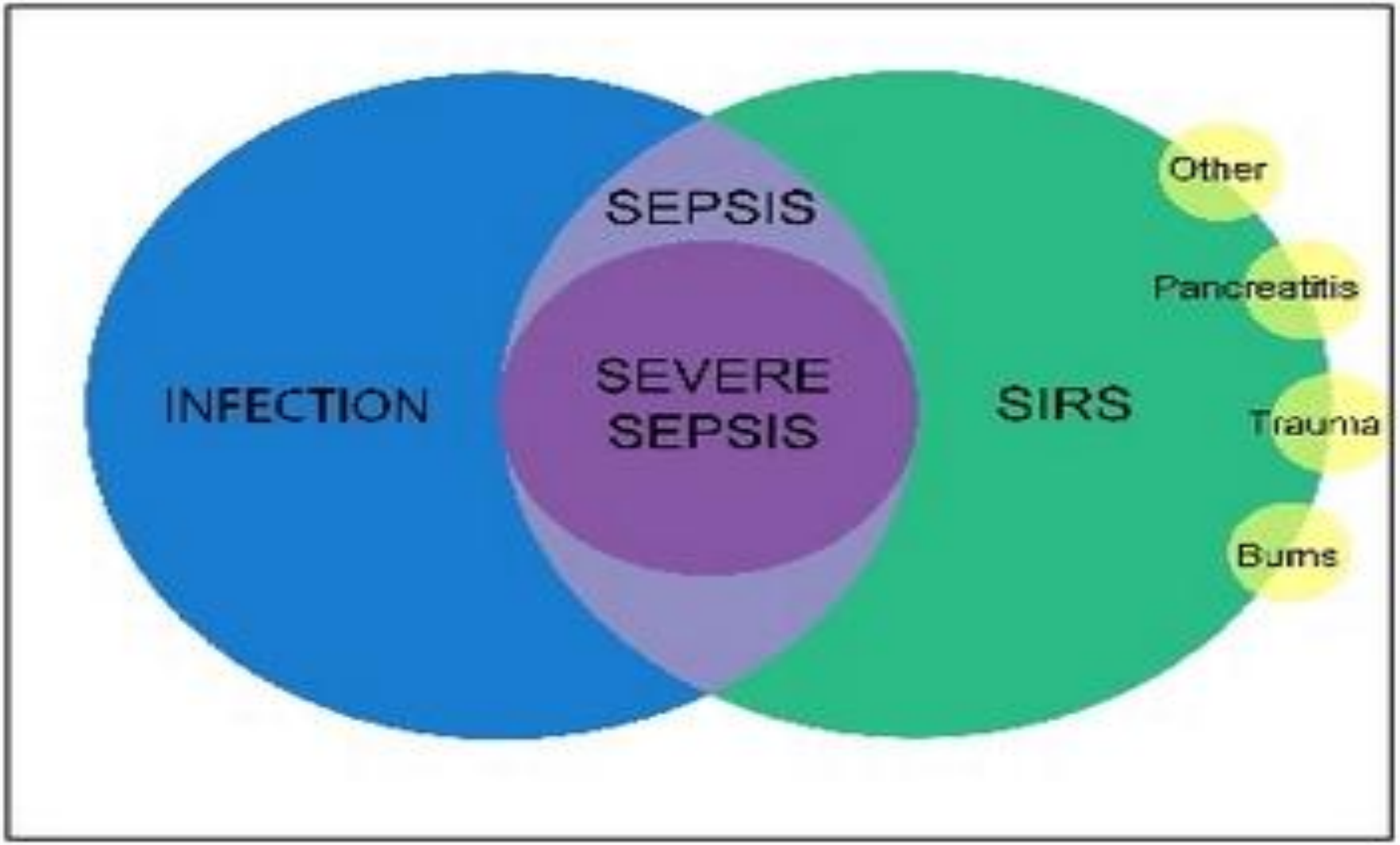
- Expresa la **respuesta inflamatoria sistémica** provocada por una infección, independiente del tipo de germen (bacteria, virus, hongo o parásito), o de si éste se encuentra o no en la sangre.





Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

- Respuesta clínica inespecífica frente a diferentes noxas, independiente de su causa.
- Para su diagnóstico se deben cumplir al menos 2 de los siguientes criterios:
  - ✓ Temperatura > 38º C o < 36º C
  - ✓ Taquipnea > 20 respiraciones por minuto o $PaCO_2$ < 32 mm Hg
  - ✓ Leucocitosis > 12.000 cel/mm3 o leucopenia <4.000 cel/ mm3 o más de 10% de formas inmaduras
  - ✓ Frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto


INFECTION
SEPSIS
SEVERE SEPSIS
SIRS
Other
Pancreatitis
Trauma
Burns

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

Table 2 Severe sepsis

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)
Sepsis-induced hypotension
Lactate above upper limits laboratory normal
Urine output <0.5 mL kg^{-1} h^{-1} for more than 2 h despite adequate fluid resuscitation
Acute lung injury with Pao_2/Fio_2 <250 in the absence of pneumonia as infection source
Acute lung injury with Pao_2/Fio_2 <200 in the presence of pneumonia as infection source
Creatinine >2.0 mg/dL (176.8 μmol/L)
Bilirubin >2 mg/dL (34.2 μmol/L)
Platelet count <100,000 μL
Coagulopathy (international normalized ratio >1.5)

Intensive Care Med (2013) 39:165–228



Shock

Deterioro del estado circulatorio caracterizado por una disminuida perfusión de los órganos vitales, que si no es corregida, lleva a la muerte.
Se manifiesta clínicamente por una presión arterial sistólica <90mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mmHg, o caída >40 mmHg de la presión arterial sistólica desde la basal.

Orígen del Shock

-Hipovolémico (Hemorrágico)

- Cardiogénico

- Séptico

- Mixto



Reanimación del Shock Séptico

- Sedoanalgesia
- Antimicrobianos
- Fluidoterapia y vasoactivos

Restaurar la perfusión tisular y normalizar el metabolismo celular

Fluidoterapia y Vasoactivos

- Incrementado requerimiento de fluidos producto de la vasodilatación
- Aumento de la permeabilidad capilar disminuye el tono vascular
- Inadecuada reposición de volumen lleva a hipoperfusión tisular y riesgo de falla orgánica
- Sobrecarga de fluidos puede resultar en edema, especialmente edema pulmonar.

Vincent JL., et al. Minerva Anestesiológica 2011



FLUIDOTERAPIA



- **Cristaloides**
  - Solución Salina
  - Solución Ringer Lactato
- **Coloides**
  - Albúmina
  - Gelatinas
  - HEA (HES)



Cristaloides

- Soluciones de electrolitos.
- Pequeño tamaño molecular.
- Difunden libremente a través del endotelio vascular.
- NaCl más abundante en estos fluidos.
- Difunden al espacio intersticial.
- Fluido de reanimación de primera línea
- Independiente de la causa de hipovolemia (absoluta o relativa)
- Restaura el volumen intravascular, expande el LEC y mantiene o mejora el flujo urinario.
- Bajo costo y seguros en el corto plazo.



Coloides

- Son moléculas de mayor peso molecular
- Generan un presión osmótica mayor
- Difunden con mayor dificultad a través del endotelio vascular
- De origen natural y sintético
- Mayores costos asociados a su uso

Coloides

- ***Albúmina***
  - ***Coloide natural***
  - PM aprox. de 69 kDa
  - Genera cerca del 80% de la presión oncótica plasmática
  - Importante rol fisiológico
  - Pacientes hipoalbuminémicos tienen peor pronóstico



Coloides

- ***Albúmina***
  - Soluciones disponibles al 4%, 5% , 20% y 25%
  - Fórmulas isoncóticas (4% y 5%) utilizadas principalmente como fluido de resucitación
  - Fórmulas hiperoncóticas (20% y 25%) utilizadas para incrementar la albuminemia en pacientes edematosos
  - Su rol en la reanimación de pacientes en shock sigue en discusión



Coloides

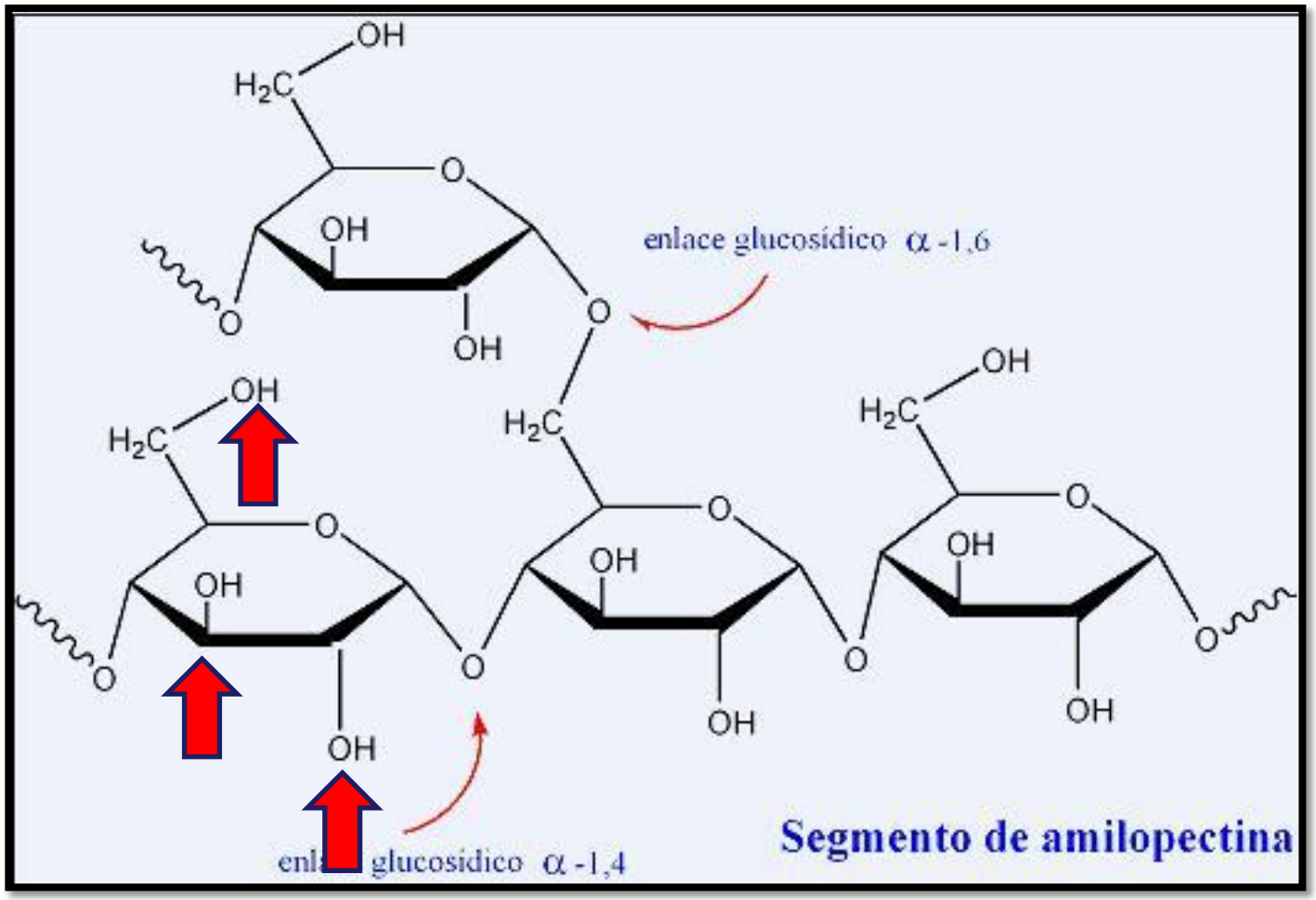
- ***Gelatinas***
  - ***Coloide sintético***
  - Hidrolizado de tejido conectivo de origen animal
  - PM limitado a 30 y 35kDa. PM mayores excesiva viscosidad
  - Limitado efecto oncótico. Menor que la albúmina
  - Vida media en plasma de 2 a 3 horas.
  - Pueden inducir reacciones anafilácticas

Coloides

- ***Dextranos***
  - ***Coloide sintético***
  - Polisacárido monocuaternario de origen bacteriano
  - PM de 40, 60 y 70 kDa
  - Alto poder oncótico, con efecto que dura hasta 4 hrs.
  - Efecto antitrombótico . Altera la adhesividad plaquetaria y deprime la actividad del factor VIII. (enfermedad de von Willebrand)
  - Pueden inducir reacciones anafilácticas

Coloides

- ***Hidroxietilalmidón (HES)***
  - ***Coloide sintético***
  - Amilopectina (de papa o maíz) hidroxietilada.
    - Moléculas polidispersas (variado PM, 70 a 670 kDa)
    - El grado de sustitución va de 0,4 a 0,7 (proporción de moléculas de glucosa hidroxietiladas)
    - Tipo de sustitución (relación C2/C6), sustitución en C2 otorga mayor resistencia a la amilasa
  - La capacidad oncótica y la farmacocinética determinada por las características antes mencionadas


OH
H2C
O
OH
OH
O
enlace glucosídico α -1,6
OH
H2C
O
OH
OH
O
H2C
O
OH
OH
O
OH
H2C
O
OH
OH
O
O
O
enlace glucosídico α -1,4
Segmento de amilopectina

Características de las principales soluciones de reanimación

	Na mEq/l	Cl mEq/l	K mEq/l	Ca mEq/l	Osm mOsm/l	Lactato mOsm/l	pH	coloide gramos/l	PM coloide
NaCl 0.9%	154	154	-	-	310	-	5	-	-
Ringer Lactato	130	109	4	3	275	28	6,5	-	-
Dextrán 6%	154	154	-	-	310	-	ND	60	40.000
Gelafundin 3.5%	142	80	-	2,8	240	-	ND	35	35.000
Haemaccel 3.5%	145	145	5.1	6,25	301	-	7,3	35	35.000
HAES-steril 6%	154	154	-	-	308	-	5,4	60	~200.000
Albúmina 20%	~140	~140	~4	-	~300	-	ND	200*	69.000

Reacciones alérgicas después del uso de soluciones coloidales



Laxenaire MC, et al. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;**13**:301



¿Cristaloides o Coloides?

A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

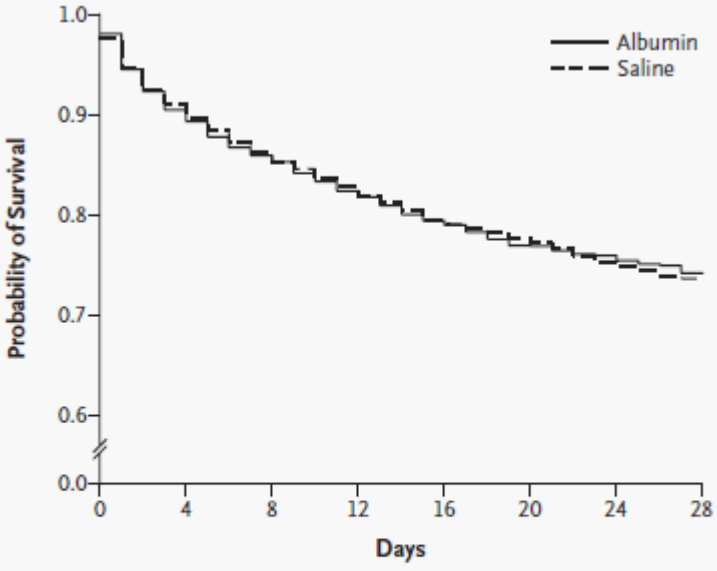
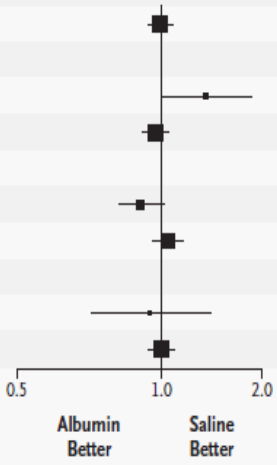


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Survival.
P–0.96 for the comparison between patients assigned to receive albumin and those assigned to receive saline.

Patients	Albumin Group	Saline Group	Relative Risk (95% CI)
	no. of deaths/total no.		
Overall	726/3473	729/3460	0.99 (0.91–1.09)
Trauma			
Yes	81/596	59/590	1.36 (0.99–1.86)
No	641/2831	666/2830	0.96 (0.88–1.06)
Severe sepsis			
Yes	185/603	217/615	0.87 (0.74–1.02)
No	518/2734	492/2720	1.05 (0.94–1.17)
ARDS			
Yes	24/61	28/66	0.93 (0.61–1.41)
No	697/3365	697/3354	1.00 (0.91–1.09)



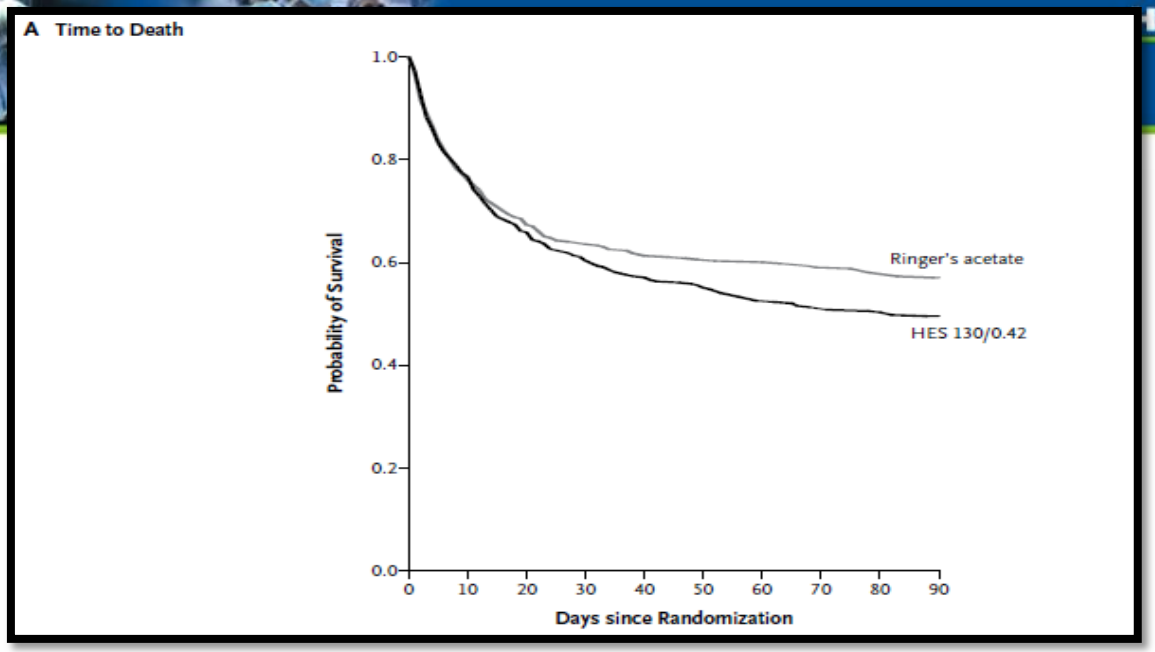
Finfer S., et al. *N Engl J Med* 2004

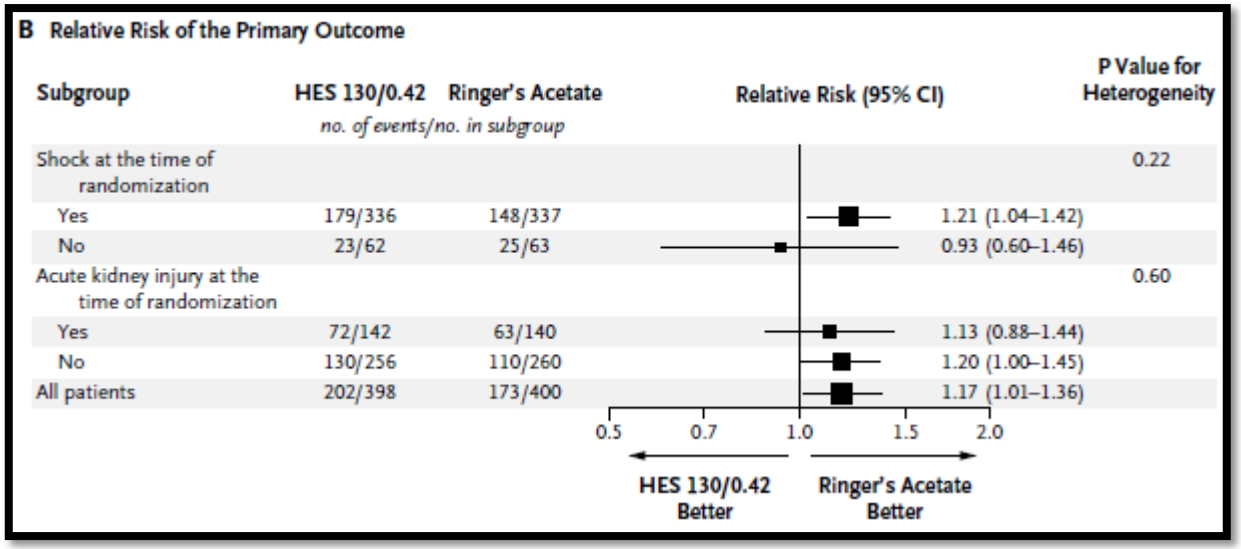
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

This article was published on June 27, 2012, and updated on July 12, 2012, at NEJM.org.

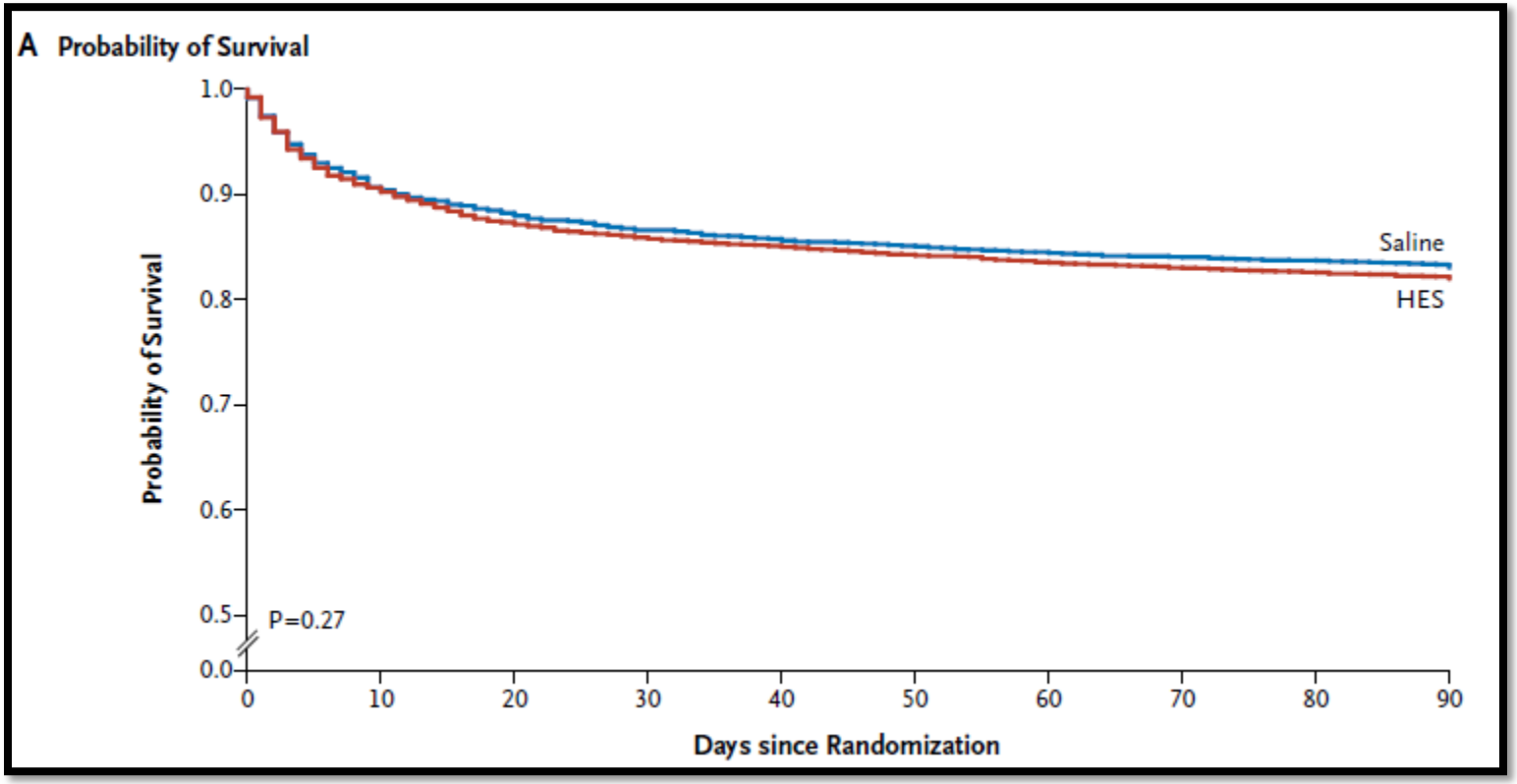




Perner A., et al. *N Engl J Med* 2012

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

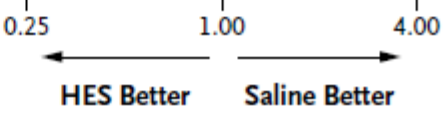


Myburgh JA., et al. *N Engl J Med* 2012

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

B Subgroup Analyses

Subgroup	HES	Saline	Risk Ratio (95% CI)	P Value
	no. of events/total no. (%)			
Death from any cause at 90 days	597/3315 (18.0)	566/3336 (17.0)	1.06 (0.96–1.18)	0.26
RIFLE criteria at randomization				0.66
Presence of acute renal injury	99/519 (19.1)	95/503 (18.9)	1.01 (0.78–1.30)	0.94
Absence of acute renal injury	132/919 (14.4)	118/896 (13.2)	1.09 (0.87–1.37)	0.46
Sepsis at randomization				0.78
Diagnosis on admission	248/976 (25.4)	224/945 (23.7)	1.07 (0.92–1.25)	0.38
No diagnosis on admission	349/2337 (14.9)	342/2383 (14.4)	1.04 (0.91–1.19)	0.57
Trauma				0.90
Yes	18/258 (7.0)	18/263 (6.8)	1.02 (0.54–1.91)	0.95
No	579/3057 (18.9)	548/3073 (17.8)	1.06 (0.96–1.18)	0.26
Traumatic brain injury				0.31
Yes	1/27 (3.7)	3/30 (10.0)	0.37 (0.04–3.35)	0.35
No	594/3269 (18.2)	560/3287 (17.0)	1.07 (0.96–1.18)	0.23
APACHE II score before randomization				0.60
≥25	217/590 (36.8)	221/616 (35.9)	1.03 (0.88–1.19)	0.74
<25	372/2702 (13.8)	342/2690 (12.7)	1.08 (0.94–1.24)	0.25
Receipt of HES before randomization				0.78
Yes	48/508 (9.4)	42/499 (8.4)	1.12 (0.76–1.67)	0.57
No	547/2798 (19.5)	522/2825 (18.5)	1.06 (0.95–1.18)	0.31



Myburgh JA., et al. *N Engl J Med* 2012



Intensive Care Med (2013) 39:165–228
DOI 10.1007/s00134-012-2769-8

GUIDELINES

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

G. Fluid therapy of severe sepsis

1. We recommend crystalloids be used as the initial fluid of choice in the resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
2. We recommend against the use of hydroxyethyl starches (HES) for fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B). (This recommendation is based on the results of the VISEP [128], CRYSTMAS [122], 6S [123], and CHEST [124] trials. The results of the recently completed CRYSTAL trial were not considered.)



Hydroxyethyl starch for resuscitation

Nicolai Haase and Anders Perner

Curr Opin Crit Care 2013, 19:000–000

Summary
There is no evidence for an overall beneficial effect of HES in any subgroup of critically ill patients, but there are clear signs of harm. As safer alternatives exist, we recommend that HES is no longer used in critically ill patients.

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

EAG/JRS/CMC/FAG/mms

Santiago, 02 de Julio de 2013

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD ACERCA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN HIDROXIETIL ALMIDÓN (HES)

Debe evitarse usar soluciones que contienen hidroxietil almidón en pacientes críticos; ellas deben ser utilizadas sólo como alternativa a los cristaloides y administrando la menor dosis efectiva posible.



VASOACTIVOS



Vasoactivos

- Se utilizan en estados de hipoperfusión persistente (shock).
- Dentro de los fármacos vaso activos que se utilizan para la reanimación del shock, se encuentran:
  - Noradrenalina
  - Dopamina
  - Adrenalina
  - Dobutamina
  - Milrinona
- Se administran en BIC en dosis muy pequeñas, mcg/kg/min



Vasoactivos

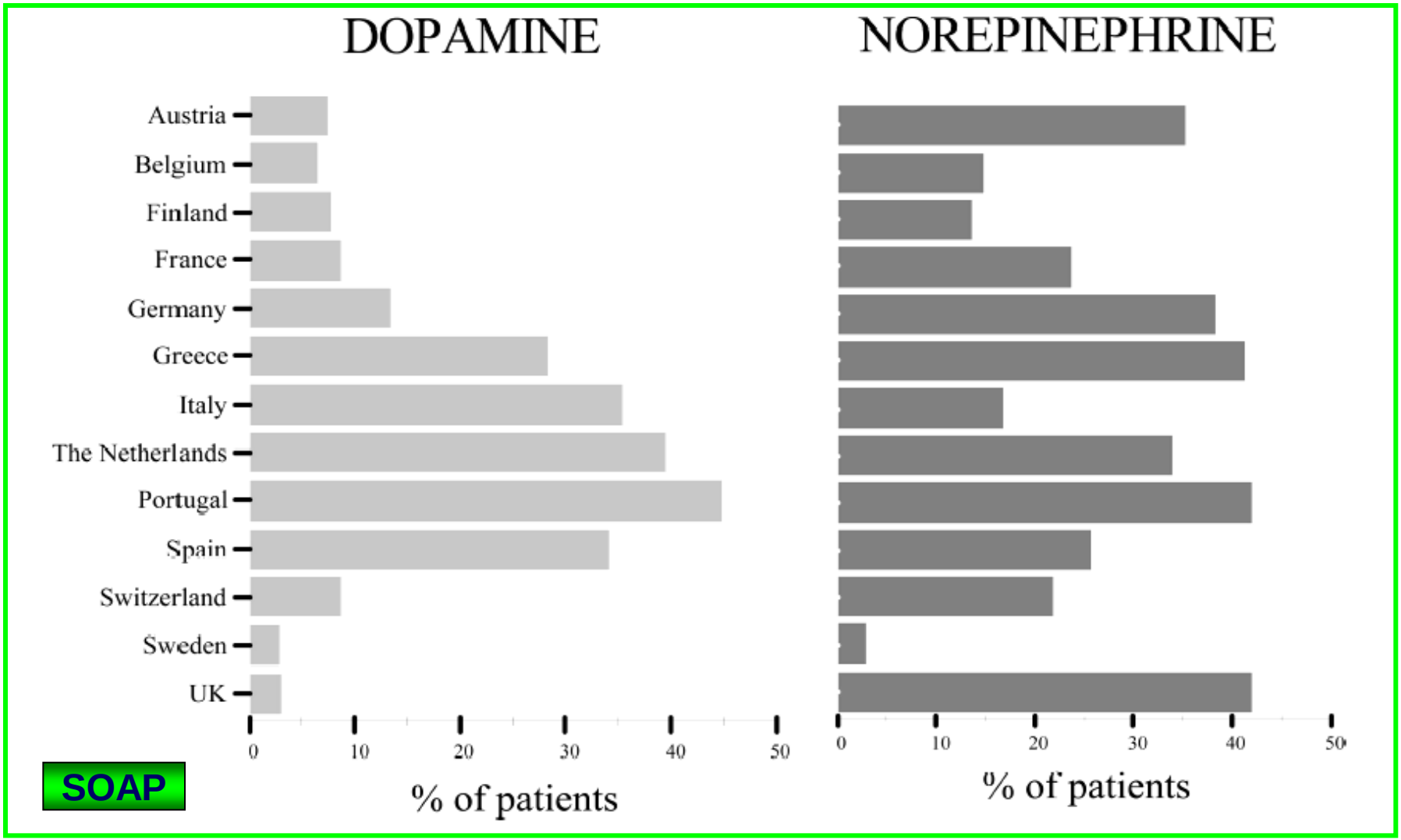
- Características farmacodinámicas específicas
- En caso de que sea necesario aumentar el Gasto Cardiaco se evalúa el uso de adrenalina, dobutamina o milrinona
- Noradrenalina es un fuerte vasopresor con algo de actividad β que permite mantener el gasto cardiaco.
- Dopamina actúa en receptores adrenérgicos α y β, dependiendo de la dosis que se utilice, además de actuar sobre receptores DA1 y DA2.



Vasoactivos

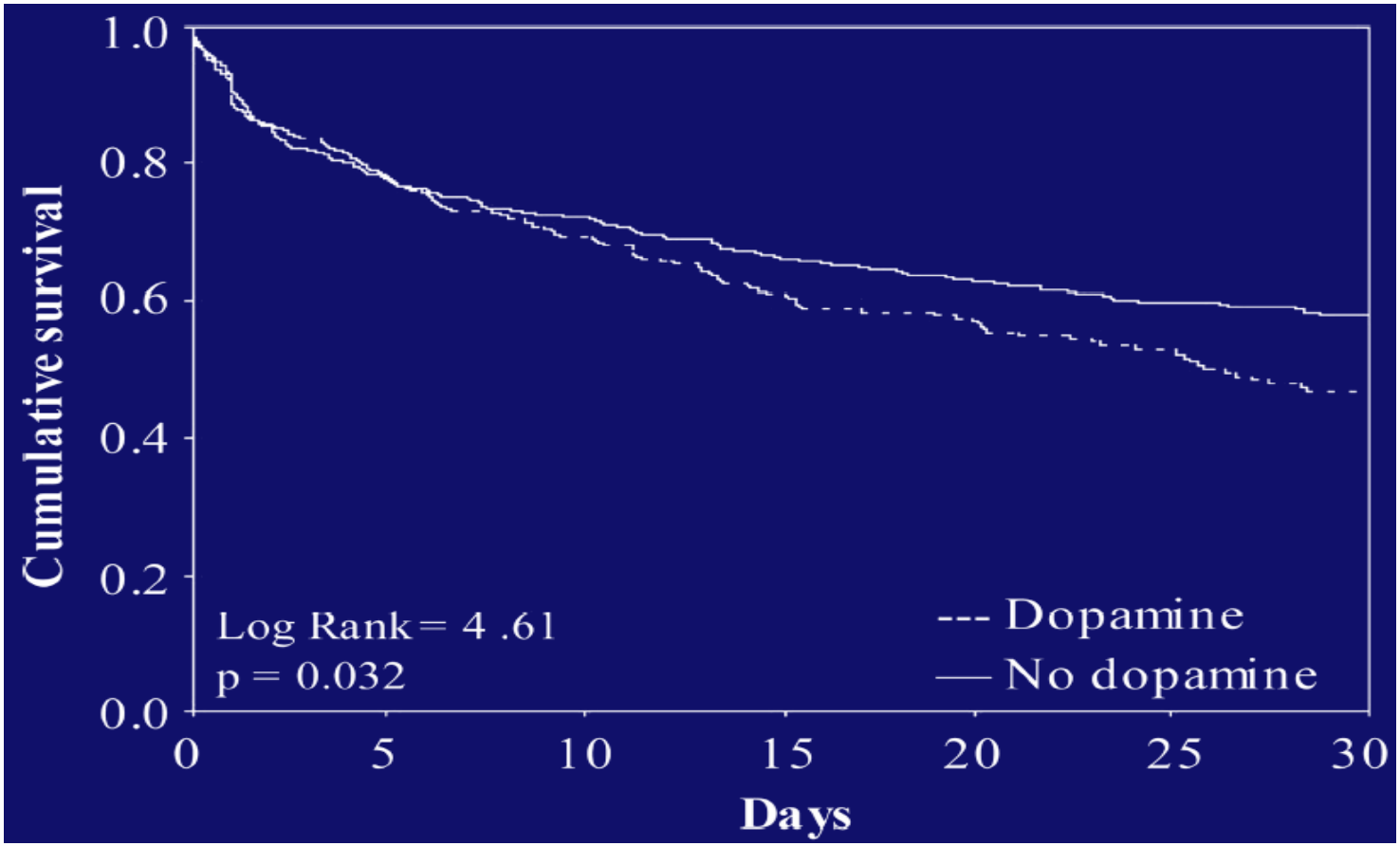
- Variabilidad interindividual a la respuesta a Dopamina.
- Dopamina aumenta el flujo sanguíneo renal. Aunque no necesariamente puede ser eso beneficioso.
- Dopamina modula el aparato respiratorio y tiene efectos endocrinos e inmunomoduladores que podrían ser deletéreos para el paciente crítico.
- Hasta hace poco no existian diferencias significativas en la mortalidad entre reanimar con norepinefrina versus dopamina





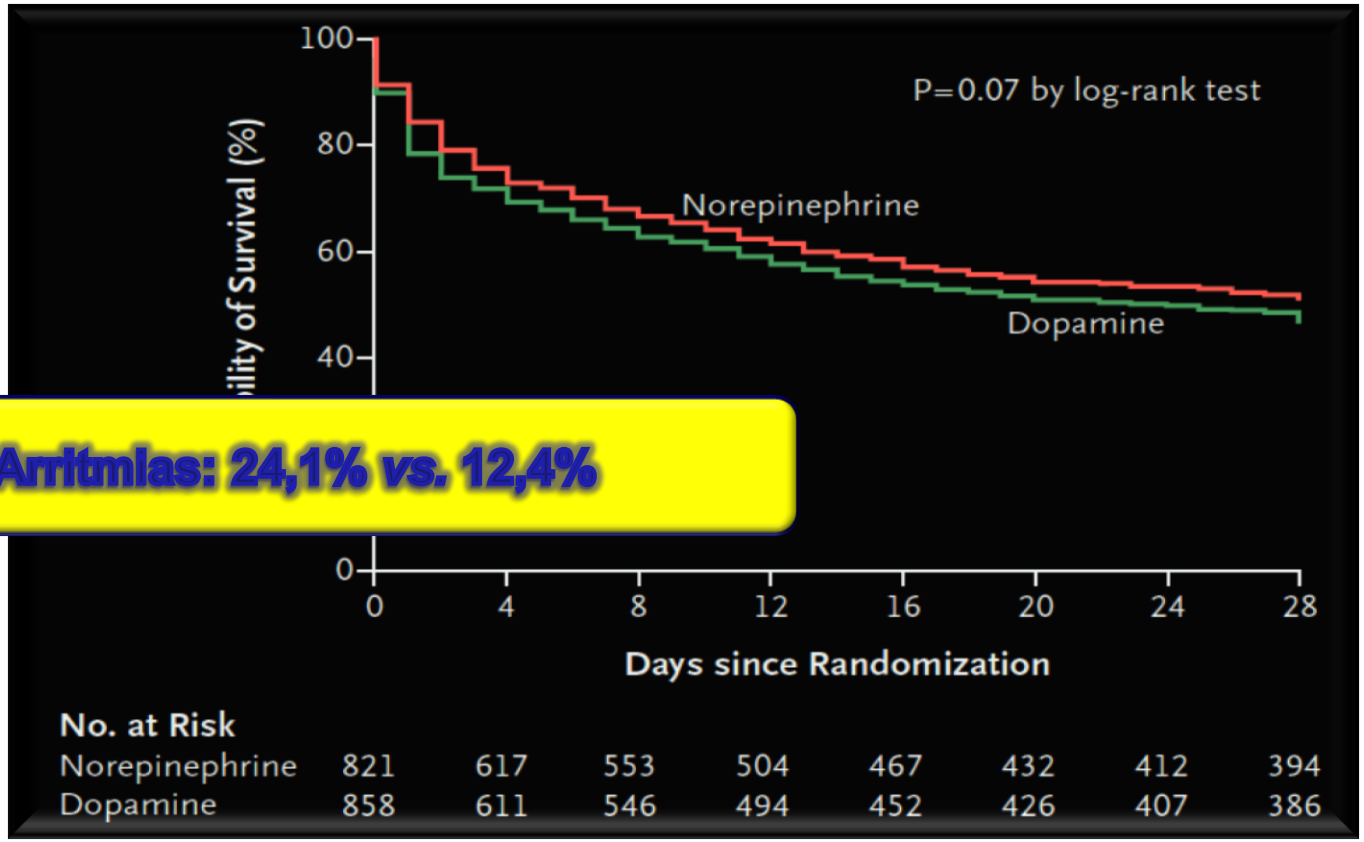
SOAP

Sakr Y, et al. *Crit Care Med* 2006;34:589



Sakr Y, et al. *Crit Care Med* 2006;34:589

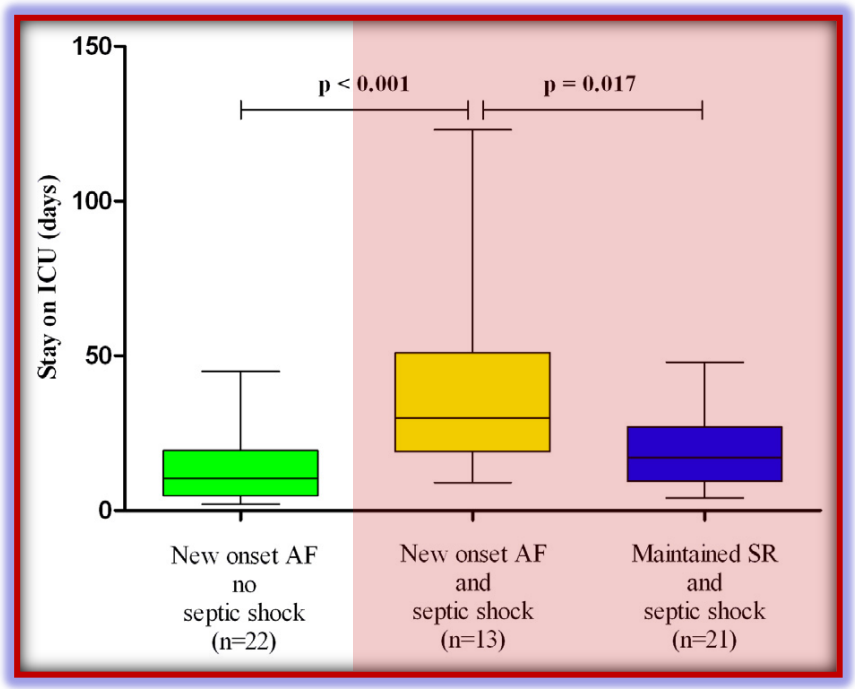
Comparison of Dopamine and Norepinephrine in Treatment of Shock

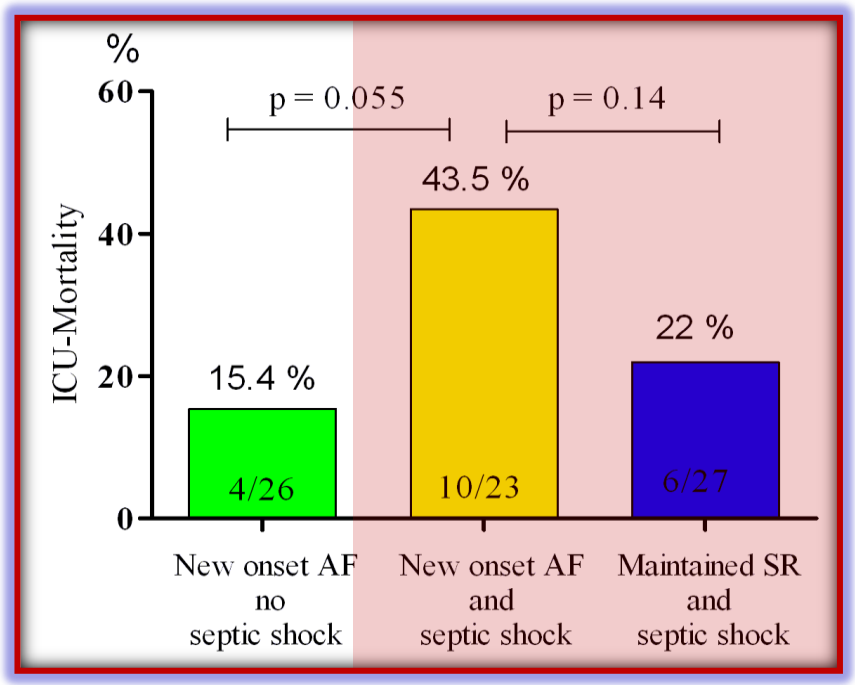


Arritmias: 24,1% vs. 12,4%

De Backer D, et al. *N Engl J Med* 2010;362:779

Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrilation in patients with septic shock: prospective observational study





Meierhenrich R, et al. *Critical Care* 2010;**14**:R108

Intensive Care Med (2013) 39:165–228
DOI 10.1007/s00134-012-2769-8

GUIDELINES

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (grade 1B).

Intensive Care Med (2013) 39:165–228
DOI 10.1007/s00134-012-2769-8

GUIDELINES

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

8. We recommend that low-dose dopamine not be used for renal protection (grade 1A).



Reanimación del Shock Séptico

- Sedoanalgesia
- Antimicrobianos
- Fluidoterapia y vasoactivos

Restaurar la perfusión tisular y normalizar el metabolismo celular

Terapia Antimicrobiana

- Sepsis es la principal causa de morbi-mortalidad en UCI
- Cerca del 10% de todas las muertes de EEUU son atribuibles a esta patología
- Estudio SOAP documentó una mortalidad del 36%
- Incidencia podría aumentar un 1,5% por año llegando a más de 1.110.000 casos anuales en el 2020

Namas R., et al. Journal of Critical Care 2011
Vincent JL. Crit Care Med 2006



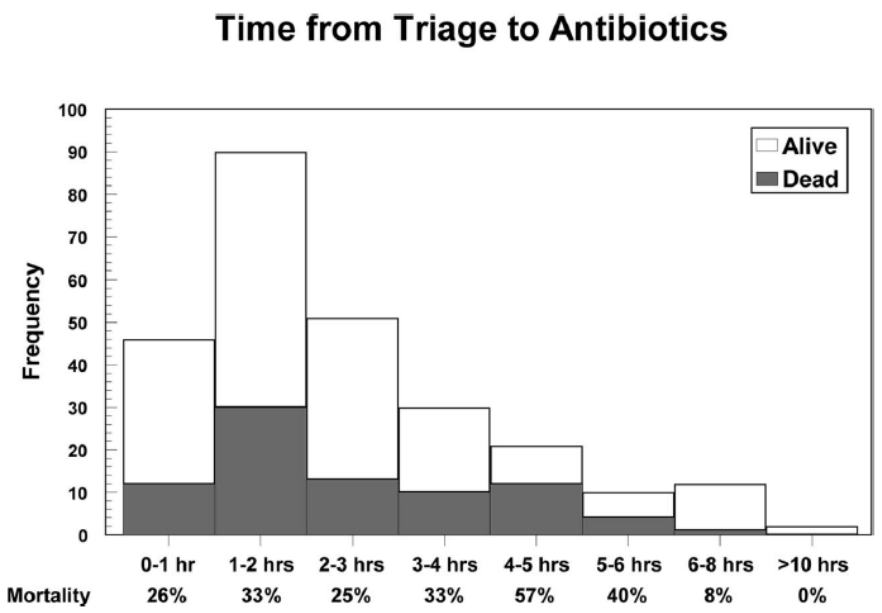
Terapia Antimicrobiana

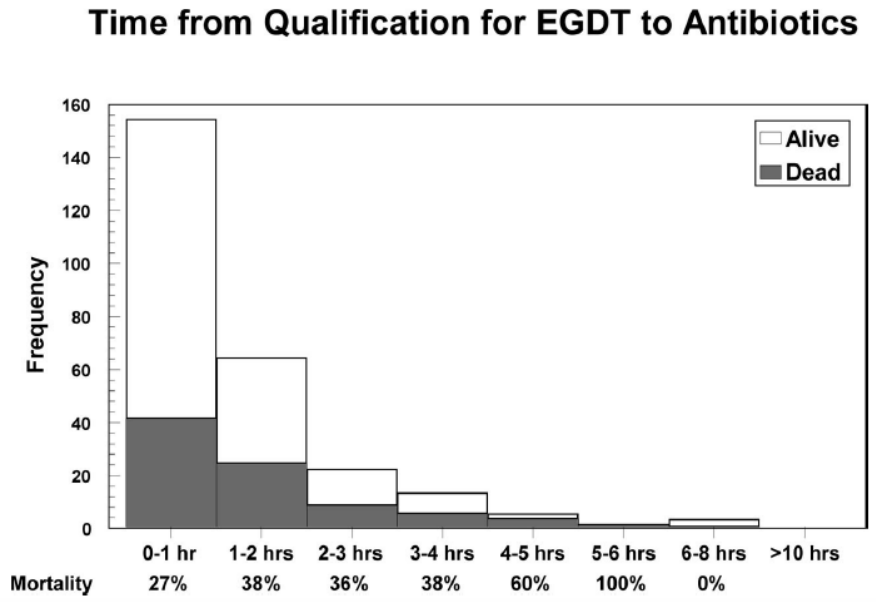
- Tratamiento antimicrobiano es fundamental en el manejo de la sepsis y el shock séptico
- Control del foco y comienzo temprano de antimicrobianos sigue siendo la intervención más importante
- Optimización de la terapia antimicrobiana debe ser prioridad en el manejo del paciente crítico

Roberts J. Crit care med 2009

Terapia Antimicrobiana

Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department*





Gaieski D,et al. Crit Care Med 2010

Optimizando el uso de antimicrobianos

Farmacocinética y Farmacodinamia

- Optimizar la exposición a antimicrobianos mejora los resultados clínicos
- La dosis correcta debe ser capaz de generar la exposición adecuada que maximiza el efecto terapéutico minimizando los efectos adversos
- Los antimicrobianos poseen una farmacodinamia silente

Roberts J, et al. Int J Antimicrob Agents. 2012
Varguese J, et al. Curr Opin Anaesthesiol 2010

Farmacocinética y Farmacodinamia

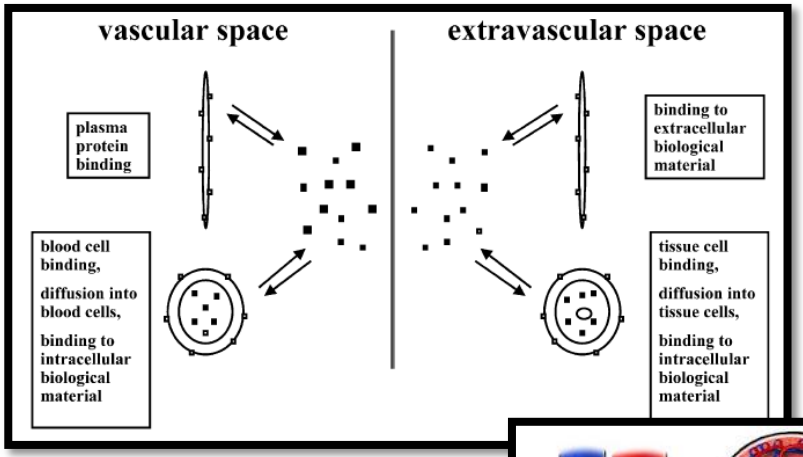
Optimizando la dosis de antimicrobianos

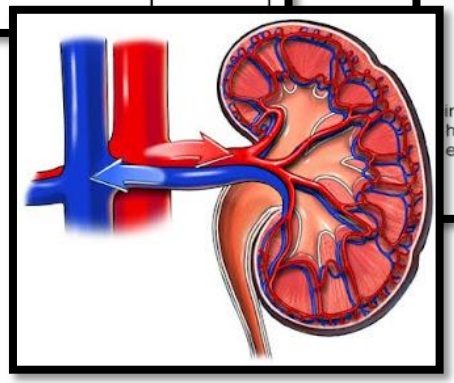
En fase de desarrollo de ATM:

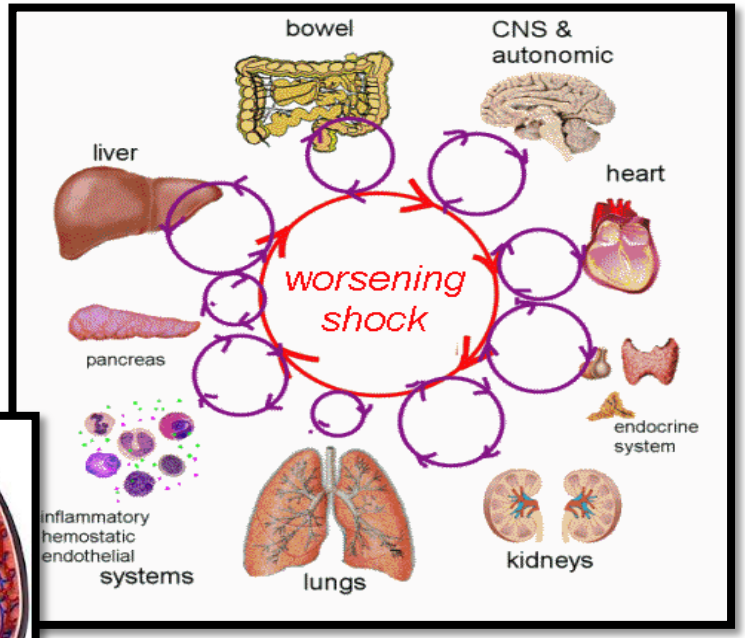
- La exposición adecuada se determina por establecimiento de la CIM y posteriormente por la farmacodinamia
- Farmacocinética determina la dosis e intervalo de dosificación
- Información deriva de voluntarios sanos o pacientes moderadamente enfermos

Roberts J, et al. Int J Antimicrob Agents. 2012

Características Fisiopatológicas del Paciente Crítico







Características Fisiopatológicas del Paciente Crítico

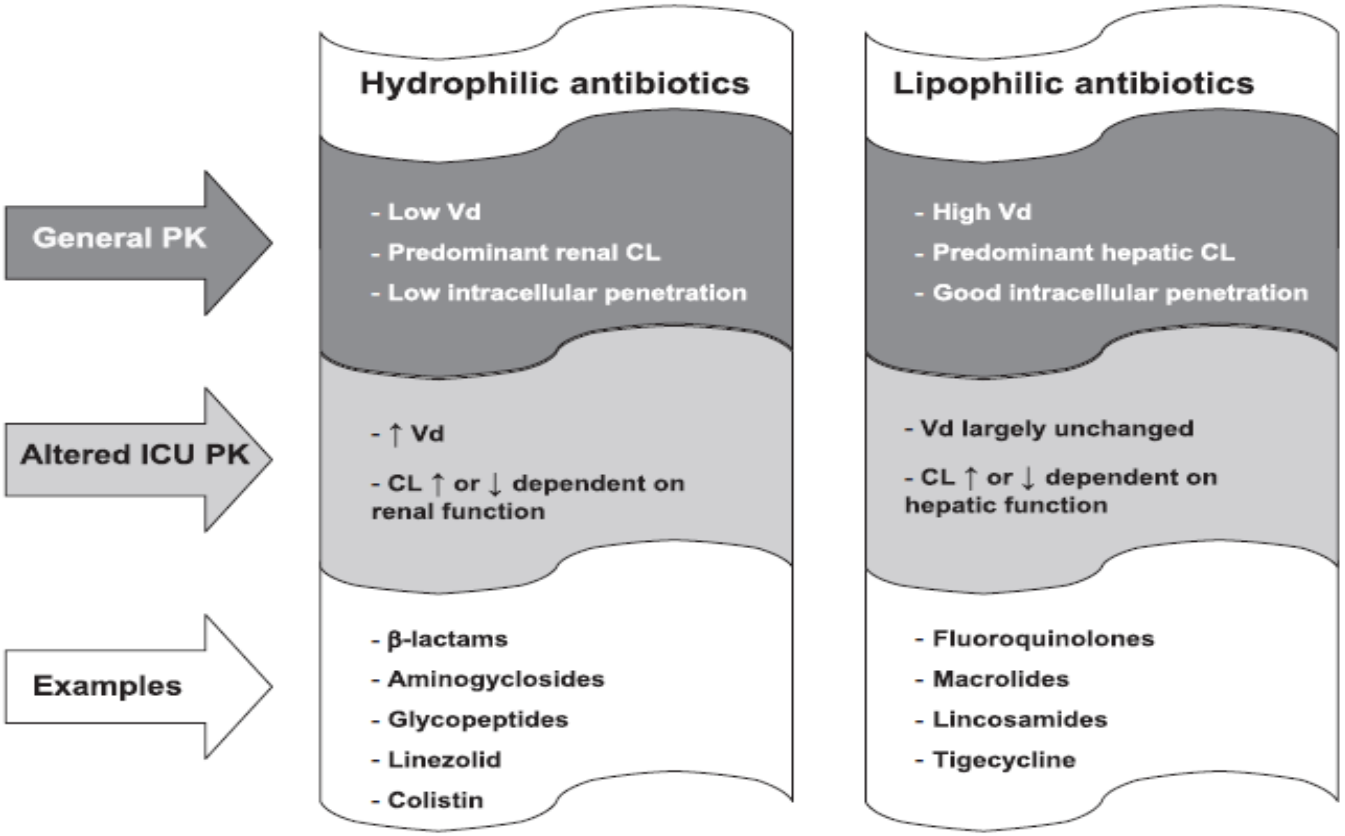
- Hipoproteinemia
- Clearance renal aumentado
- Falla orgánica
  - Gastrointestinal
  - Renal
  - Hepática
  - Cardivascular
  - SNC

Cambios farmacocinéticos



Objetivos Farmacodinámicos

Modificaciones Farmacocinéticas



Roberts J. Crit care med 2009



Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity

Ricardo Gálvez [a,*], Cecilia Luengo [a], Rodrigo Cornejo [a], Johann Kosche [b], Carlos Romero [a], Eduardo Tobar [a], Victor Illanes [a], Osvaldo Llanos [a], José Castro [a]

International Journal of Antimicrobial Agents 38 (2011) 146–151

Table 2
Pharmacokinetic parameters of the different treatment groups[a].

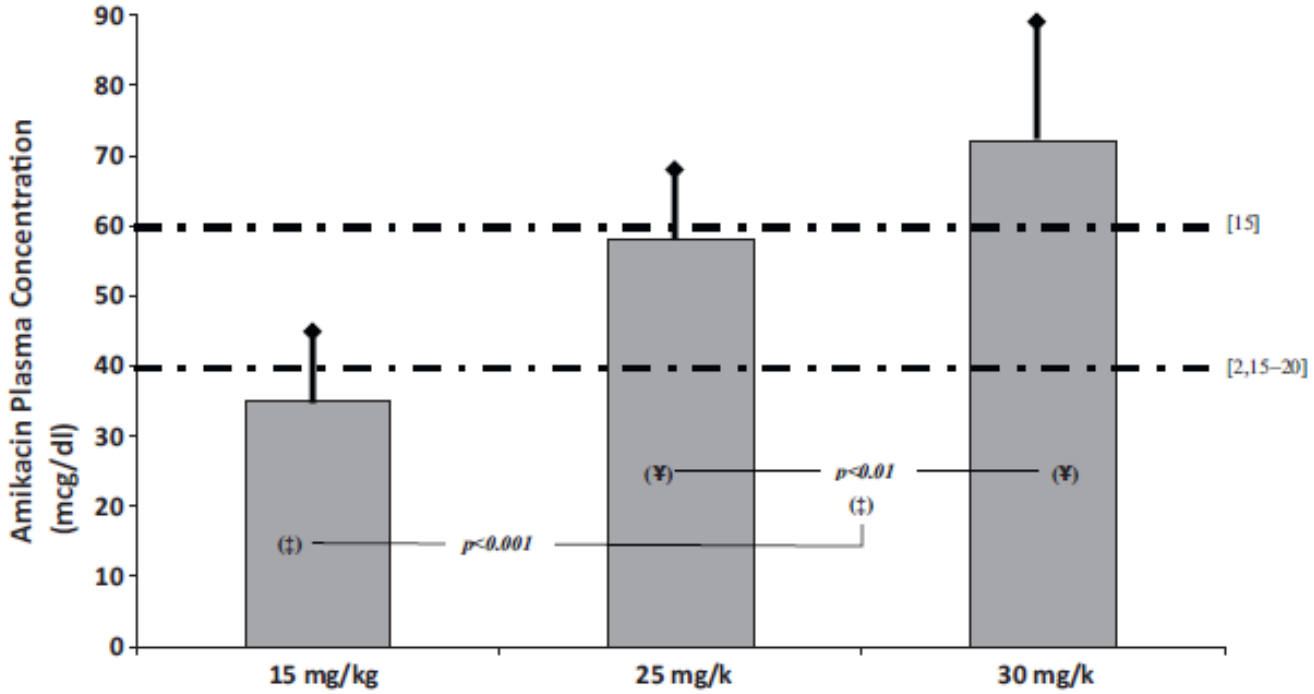
Pharmacokinetic parameter	Group 1 (25 mg/kg/day)	Group 2 (30 mg/kg/day)	Group 3 (15 mg/kg/day)
Daily dose (mg)	1926 ± 294	2209 ± 454	909 ± 290
C_{max} (μg/mL)*	57.4 ± 9.8	72.1 ± 18.4	35.2 ± 9.4
C_{max}/MIC (median ± S.D.)	3.8 ± 13.5	12.5 ± 9.5	3.13 ± 9.04
C_{min} (μg/mL)	N/D	1.14 ± 1.56	N/D
V_d (L/kg)	0.44 ± 0.08	0.45 ± 0.18	0.39 ± 0.21

C_{max}, peak plasma concentration at 1 h post dose; MIC, minimum inhibitory concentration; S.D., standard deviation; C_{min}, trough plasma concentration; V_d, volume of distribution; N/D, no data.

Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity

Ricardo Gálvez [a,*], Cecilia Luengo [a], Rodrigo Cornejo [a], Johann Kosche [b], Carlos Romero [a], Eduardo Tobar [a], Victor Illanes [a], Osvaldo Llanos [a], José Castro [a]

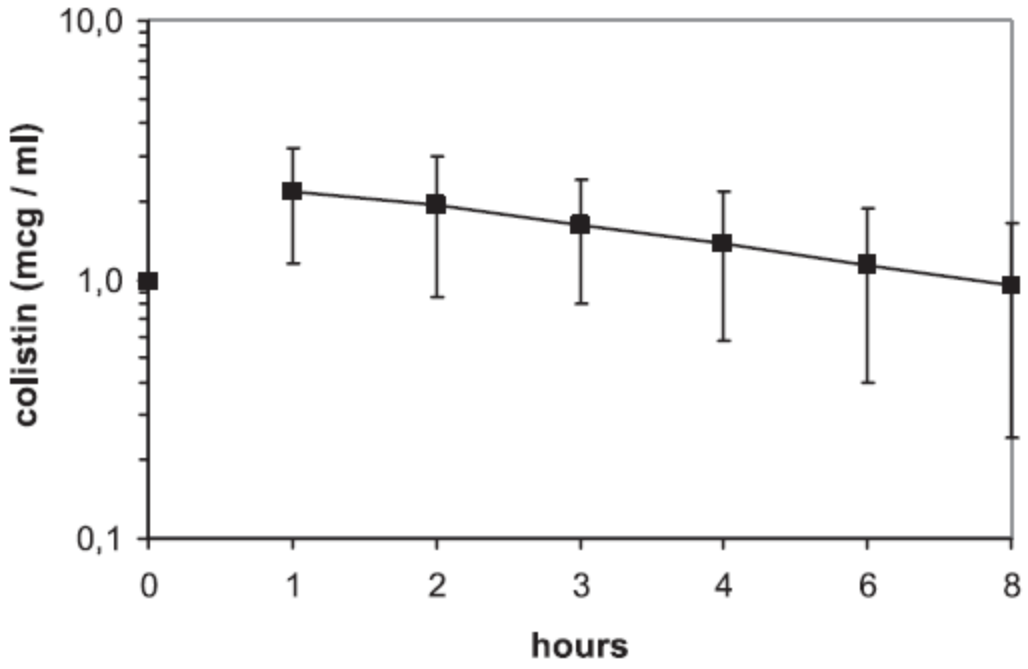
International Journal of Antimicrobial Agents 38 (2011) 146–151



Steady-State Pharmacokinetics and BAL Concentration of Colistin in Critically Ill Patients After IV Colistin Methanesulfonate Administration

Roberto Imberti, MD; Maria Cusato, PharmD; Paola Villani, BiolD; Livio Carnevale, MD; Giorgio A. Iotti, MD; Martin Langer, MD; and Mario Regazzi, PharmD

CHEST 2010; 138(6):1333–1339



- Gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.
- La máxima concentración de colistín ocurrió una hora después de la administración.

Steady-State Pharmacokinetics and BAL Concentration of Colistin in Critically Ill Patients After IV Colistin Methanesulfonate Administration

Roberto Imberti, MD; Maria Cusato, PharmD; Paola Villani, BiolD; Livio Carnevale, MD; Giorgio A. Iotti, MD; Martin Langer, MD; and Mario Regazzi, PharmD

CHEST 2010; 138(6):1333–1339

- Dos horas después de la administración de CMS, colistín fue indetectable en BAL .
- Estuvo presente en conc importantes en los controles
- Las dosis habitualmente usados podrían ser subóptimas

Cmax/CIM →1,1±0,5

AUC_{0-24}/CIM →17,3±9,3

Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration?

Jason A. Roberts, BPharm (Hons); Michael S. Roberts, DSc; Thomas A. Robertson, PhD; Andrew J. Dalley, PhD; Jeffrey Lipman, FJFICM, MD

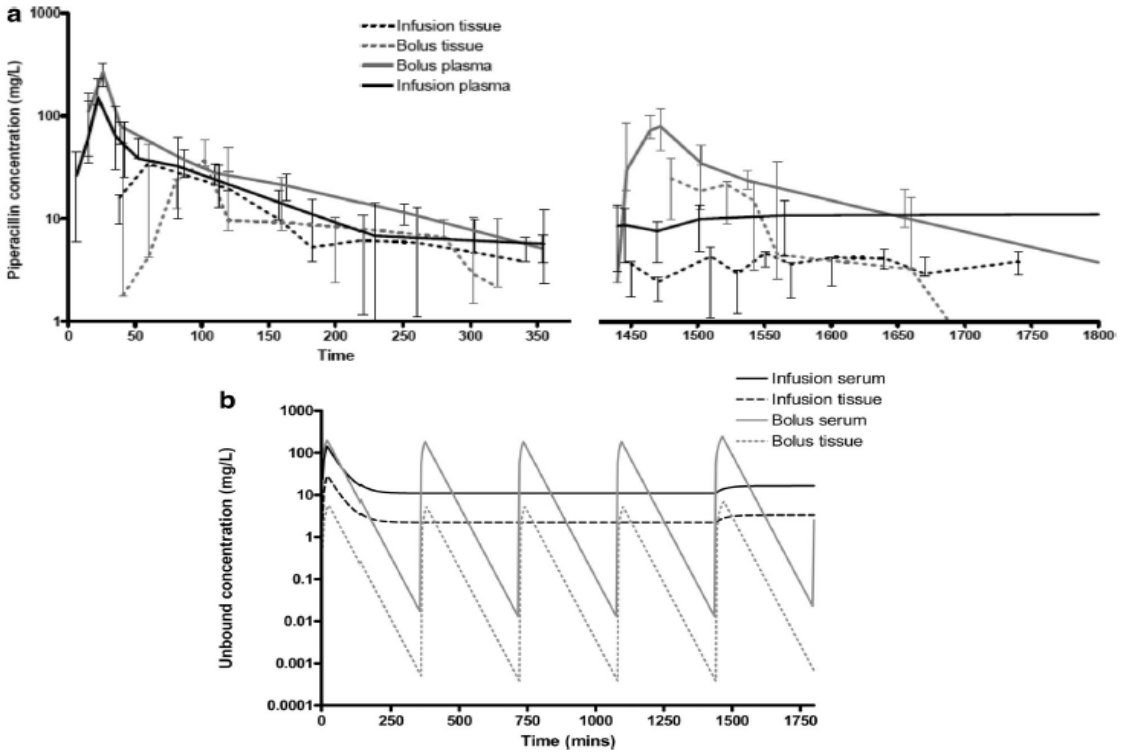
Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3

- Comparan cinética en plasma y tejido de dos formas de administración de antimicrobiano al día 1 y 2 de terapia
- Pacientes sépticos n =13
- Grupo bolo:
  - N = 7
  - Dosis= 4 g/o,5 cada 6 o cada 8 según tratante
- Grupo infusión:
  - N = 6
  - Dosis = 12 g de piperacilina

Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration?

Jason A. Roberts, BPharm (Hons); Michael S. Roberts, DSc; Thomas A. Robertson, PhD; Andrew J. Dalley, PhD; Jeffrey Lipman, FJFICM, MD

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3



El grupo IC tuvo mayores cp con diferencias estadísticas significativas respecto al grupo bolus (16,6 vs 4,9 mg/l ; p = 0.007)

IC logró de mejor manera los objetivos PD en tejido a pesar de un 25% menos de dosis

Optimizando la dosificación de antimicrobianos

Consideraciones al momento de dosificar

- Recordar que no todos los pacientes son iguales: Ajustes por peso
- Considerar recomendaciones de dosificación en PACIENTES CRÍTICOS
- No siempre la función renal está disminuida
  - Clearance renal aumentado
  - TRRC
- Monitorización farmacoterapéutica . Niveles plasmáticos.

Optimizando la dosis de antimicrobianos

TRRC

Table I. Comparison of characteristics of drug removal during haemodialysis vs haemofiltration

Characteristic	Haemodialysis	Haemofiltration
Drug removal	By diffusion across a semi-permeable membrane	By convection across a semi-permeable membrane
Process	Passive	Active
Principle	Counter current flow	Pump-driven pressure gradient
Conditioning	Conditioned by drug molecular weight	Unconditioned by drug molecular weight
Equilibrium time	Long	Rapid
Replacement fluid	Not needed	Needed to reconstitute blood volume (pre- or postdilution mode)

CVVHDF > CVVH > IHD

Eficiencia de remoción de solutos

Pea F, et al. Clin Pharmacokinet 2007



Reanimación del Shock Séptico

- Sedoanalgesia
- Antimicrobianos
- Fluidoterapia y vasoactivos

Restaurar la perfusión tisular y normalizar el metabolismo celular



Sedación y Analgesia

- Fundamental, especialmente en pacientes con VM.
- Objetivos de la Sedación:
  - Conseguir el confort del paciente y abolir la respuesta fisiológica al estrés.
  - Paciente tolere adecuadamente las técnicas necesarias para su tratamiento.
  - Fines terapéuticos (control PIC, de las convulsiones, tratamiento del bronco espasmo).
- Debe permitir el confort del pcte., que se comunique con el personal de salud y con su familia, manteniendo el ciclo vigilia-sueño.
- Ajustar dosis a necesidades del paciente.



Sedación y Analgesia

- Se utilizan opiáceos e hipnóticos
- Entregan al paciente sedación, ansiolisis, amnesia y analgesia.
- Analgésicos:
  - Opiáceos (morfina, fentanilo, remifentanilo)
- Sedantes
  - Benzodiacepinas (midazolam, lorazepam)
  - Dexmedetomidina
  - Propofol
  - tiopental



TABLE I.—*Physiochemistry and pharmacokinetics of opioids used in the ICU.*[94-101]

	Morphine	Hydromorphone	Fentanyl	Remifentanil	Sufentanil
pKa	7.9	8.1	8.4	7.2	8.0
Protein binding (%)	35	20	84	66-93	93
Octanol partition coefficient	1.4	1.3	860	17.9	1778
Vd (L/kg)	3.3	2.9	4.0	0.3	1.7
Vd_{ss} (L)	224	295	335	30	123
Clearance (mL/min)	1050	1660	1530	4000	900
$t_{1/2}\varpi$ (min)		1.27	1.2-1.9	0.4-0.5	1.4
$t_{1/2}\square$ (min)	1.5-4.4	14.7	9.2-19	2.0-3.7	17.7
$t_{1/2}\square$ (h)	1.7-3.3	3	3.1-6.6	0.17-0.33	2.2-4.6
Active metabolites	YES	NO	NO	NO	NO

Vd is volume of distribution; Vd_{ss} is volume of distribution at steady state; $t_{1/2}\pi$ is rapid distribution half-life; $t_{1/2}\square$ is slow redistribution half-life; $t_{1/2}\square$ is elimination half-life.



Sedación y Analgesia

Consideraciones a la hora de escoger el sedante y analgésico

- Objetivo de la sedo-analgesia
- Menor potencial de acumulación
- Menor potencial de producir delirium
- Seguridad
- Costos

EXPERT OPINION

Minerva Anestesiol 2012;78:369-80,

Sedation in the Intensive Care Unit

S. MCGRANE [1], P. P. PANDHARIPANDE [2]

Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an *a priori*-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial Pandharipande *et al. Critical Care* 2010,

BJA Advance Access published June 7, 2013

British Journal of Anaesthesia Page 1 of 8
doi:10.1093/bja/aet194

BJA

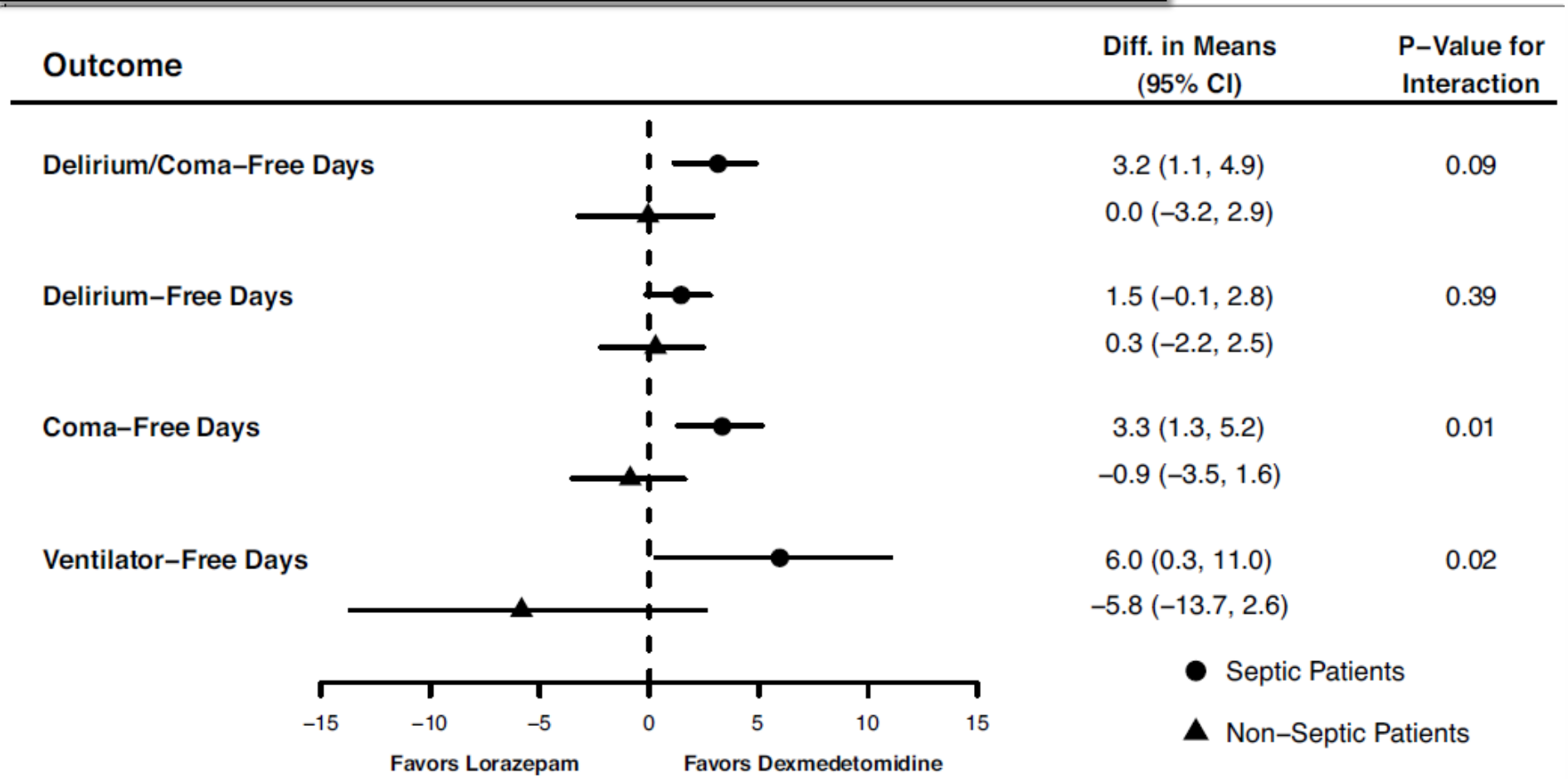
Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review

R. Adams, G. T. Brown, M. Davidson, E. Fisher, J. Mathisen, G. Thomson and N. R. Webster*

The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis

Intensive Care Med (2008)

Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an *a priori*-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial





Sedación y Analgesia

Recomendaciones para el uso racional de analgésico y sedantes

- Protocolizar sedación
- Evaluar permanentemente nivel de sedación del paciente y ajustar en base a eso dosificación
- Evaluar real necesidad de sedación profunda
- No **SOBRESEDAR.**

>sedación > días VMI > NAVM > estadía UCI > estadía hosp > costos



Para concluir…



Características Fisiopatológicas del Paciente Crítico

- ✓ Balance hídrico positivo.
- ✓ Hipoalbuminemia.
- ✓ Disminución flujo sanguíneo territorio esplácnico.
- ✓ Falla renal aguda y falla hepática aguda.
- ✓ Inmunosupresión.
- ✓ Compromiso de conciencia.
- ✓ Inmovilidad.
- ✓ Delirium.
- ✓ Trastornos de la deglución.
- ✓ Gastroparesias e ileo paralítico.
- ✓ Polifarmacia

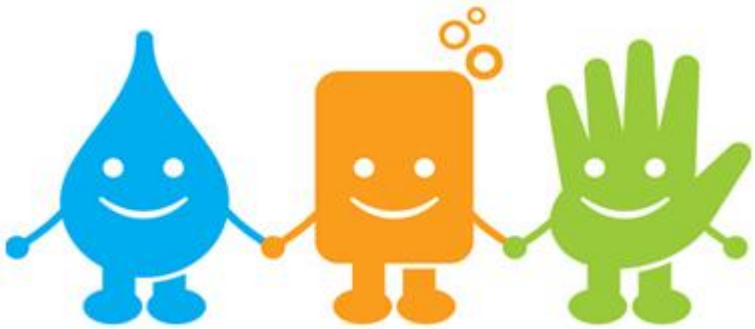


Seguimiento Farmacoterapéutico en Paciente Crítico

- Aspectos que requieren evaluación adicional:
  - ✓ Ajuste de dosis por disfunción hepática y renal
  - ✓ Monitoreo y prevención de interacciones farmacológicas
  - ✓ Monitoreo y prevención de eventos adversos (prevenibles y no prevenibles)
  - ✓ Evaluación de regímenes farmacológicos complejos
  - ✓ Chequeo de compatibilidades de medicamentos intravenosos
  - ✓ Prevención y tratamiento de infecciones que amenacen la vida
  - ✓ Formas farmacéuticas disponibles y vías de administración



Lavado Clínico de Manos



Ma. Paulina Jara C.

Sus 5 momentos para la HIGIENE DE LAS MANOS



1	ANTES DEL CONTACTO CON EL PACIENTE	¿CUANDO? Higiénicese las manos antes de tocar a un paciente cuando se acerque a él. ¿POR QUÉ? Para proteger al paciente de los gérmenes dañinos que tiene usted en las manos.
2	ANTES DE REALIZAR UNA TAREA ASÉPTICA	¿CUANDO? Higiénicese las manos inmediatamente antes de realizar una tarea aséptica. ¿POR QUÉ? Para proteger al paciente de los gérmenes dañinos que podrían entrar en su cuerpo, incluídos los gérmenes del propio paciente.
3	DESPUÉS DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN A LÍQUIDOS CORPORALES	¿CUANDO? Higiénicese las manos inmediatamente después de un riesgo de exposición a líquidos corporales y al quitarse los guantes. ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de gérmenes dañinos del paciente.
4	DESPUÉS DEL CONTACTO CON EL PACIENTE	¿CUANDO? Higiénicese las manos después de tocar a un paciente y la zona que lo rodea, cuando deje la cabecera del paciente. ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de los gérmenes dañinos del paciente.
5	DESPUÉS DEL CONTACTO CON EL ENTORNO DEL PACIENTE	¿CUANDO? Higiénicese las manos después de tocar cualquier objeto o mueble del entorno inmediato del paciente, cuando lo deje (incluso aunque no haya tocado al paciente). ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de los gérmenes dañinos del paciente.

LAVADO DE MANOS CLÍNICO

(BASADO EN EL "HAND WASHING" DE LA OMS)







1) RETIRE TODAS LAS JOYAS Y OBJETOS DE SUS MANOS Y MUÑECAS.	2) PREPARE EL PAPEL TOALLA QUE SERVIRÁ PARA EL SECADO.	3) ABRA LA LLAVE DEL CAÑO, REGULANDO LA INTENSIDAD.

		
4) HUMEDEZCA LAS MANOS, DE TAL FORMA QUE SE ADHIERA POSTERIORMENTE EL JABÓN.	5) APLIQUE JABÓN ANTISÉPTICO SOBRE LAS PALMAS DE LAS MANOS, EN CANTIDAD SUFICIENTE.	6) JUNTE PALMA CON PALMA DE AMBAS MANOS Y REALICE 5 FRICCIONES.
		
7) ENSEGUIDA, COLOQUE LA PALMA DE LA MANO DERECHA SOBRE EL DORSO DE LA MANO IZQUIERDA Y APLIQUE 5	8) LUEGO COLOQUE LA PALMA DE LA MANO IZQUIERDA SOBRE EL DORSO DE LA MANO DERECHA Y APLIQUE 5 FRICCIONES.	9) ENVUELVA EL PULGAR IZQUIERDO CON TODA LA PALMA DERECHA Y APLIQUE 5 FRICCIONES.



10) ENVUELVA EL PULGAR DERECHO CON TODA LA PALMA IZQUIERDO Y APLIQUE 5 FRICCIONES.



11) COLOQUE LAS PUNTAS DE LOS DEDOS DE LA MANO DERECHA, SOBRE LA PALMA IZQUIERDA Y GIRE CINCO VECES.



11) COLOQUE LAS PUNTAS DE LOS DEDOS DE LA MANO IZQUIERDA, SOBRE LA PALMA DERECHA Y GIRE CINCO VECES.



12) ENTRELACE LOS DEDOS DE AMBAS MANOS (MANO DERECHA ARRIBA) Y APLIQUE 5 FRICCIONES SOBRE LAS PALMAS.



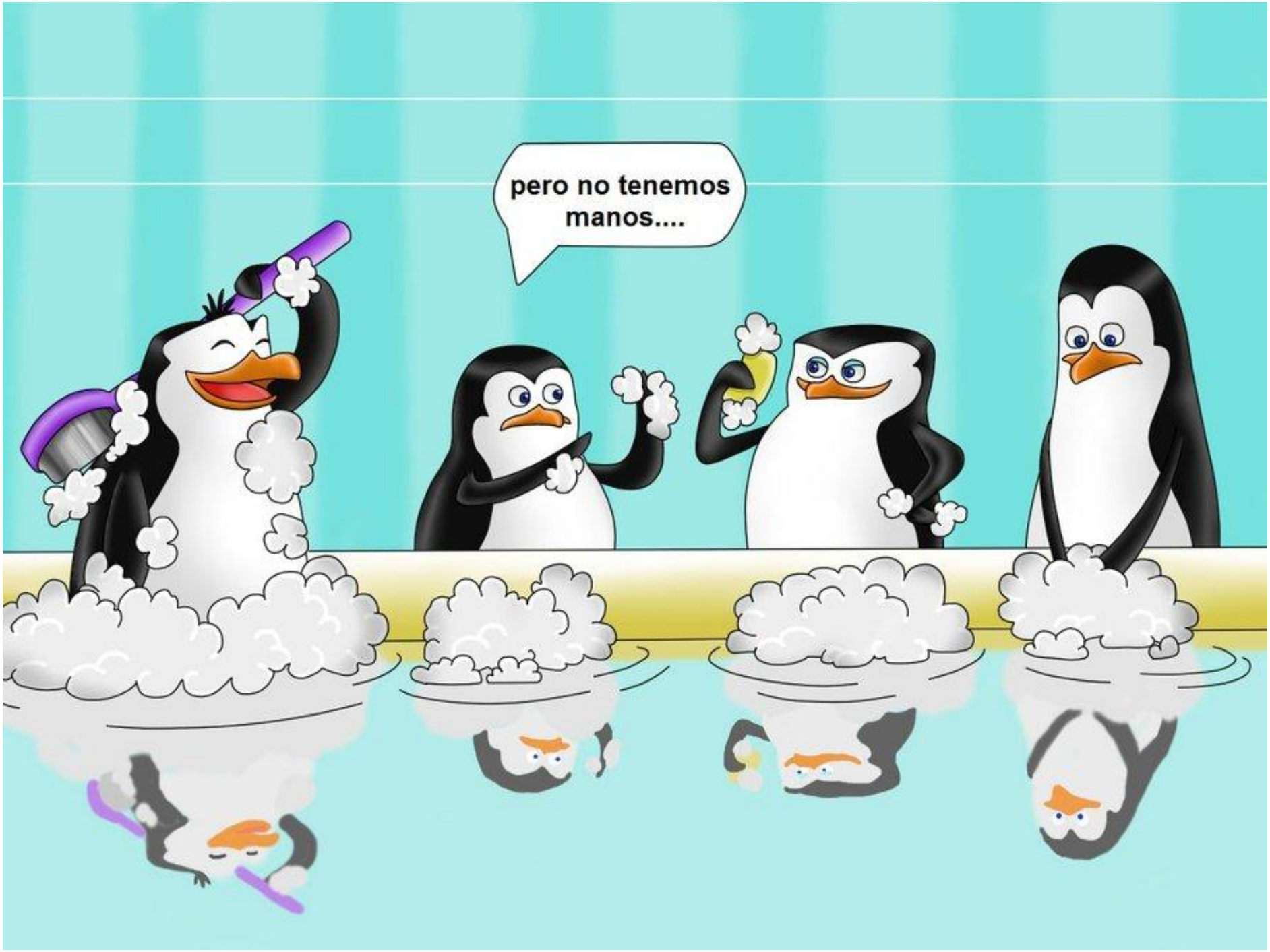
13) ENTRELACE LOS DEDOS DE AMBAS MANOS (MANO IZQUIERDA ARRIBA) Y APLIQUE 5 FRICCIONES SOBRE LAS PALMAS.



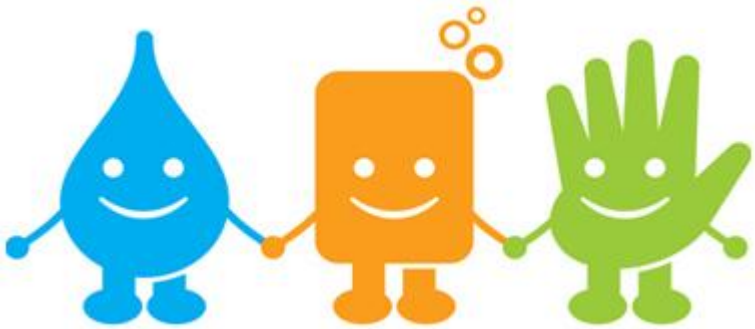
14) CON LA MANO DERECHA, COJA LA MUÑECA IZQUIERDA Y GIRE CINCO VECES.

		
15) CON LA MANO IZQUIERDA, COJA LA MUÑECA DERECHA Y GIRE CINCO VECES.	**16) ENJUAGUE CON ABUNDANTE AGUA.**	**17) COJA EL PAPEL TOALLA.**
		
18) SÉQUESE LAS MANOS.	**19) CIERRE LA LLAVE DEL CAÑO USANDO EL MISMO PAPEL, PARA EVITAR CONTAMINARSE.**	**20) ELIMINE EL PAPEL EN EL TACHO DESTINADO PARA ESTE FIN.**


Staphylococcus
aureus
methicillino
resistent
(SARM)


pero no tenemos manos....

Lavado Clínico de Manos



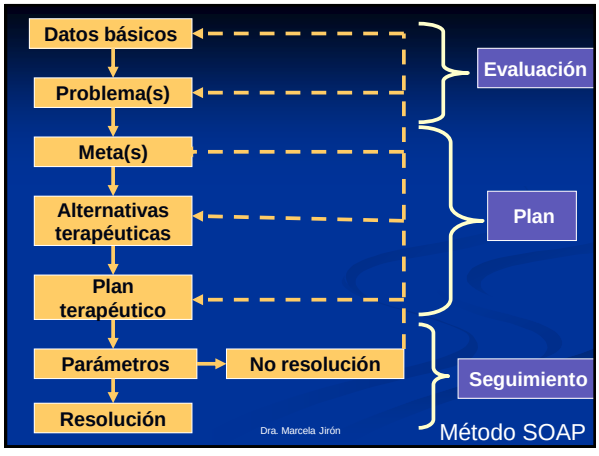
Ma. Paulina Jara C.

Ficha Clínica y Metodología de seguimiento y análisis de casos clínicos

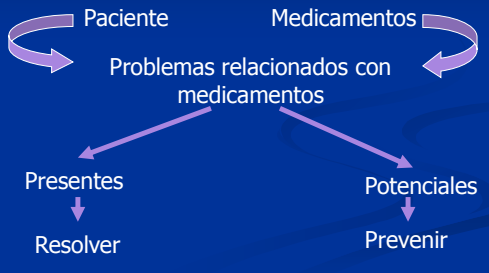
Prof. Dra. Marcela Jirón

PARTES DE LA FICHA CLÍNICA

- Anamnesis (historia) próxima y remota
- Examen físico
- Hipótesis diagnósticas y/o diagnósticos
- Informes de laboratorio
- Informes de otros exámenes
- Interconsultas
- Evolución
- Tratamientos
- Epicrisis
- Ficha de Enfermería



DETECCIÓN DE LOS PRM



Análisis y Presentación de casos clínicos

- Antecedentes básicos y mórbidos del paciente
- Anamnesis próxima
- Definición de planes y problemas
- Medicamentos recibidos durante la hospitalización, evolución y análisis de los exámenes de laboratorio realizados
- Evaluación y análisis farmacoterapéutico de acuerdo a cada problema de salud detectado y posible relación con PRM presentes y/o potenciales detectados (indicar clasificación utilizada).
  - Selección adecuada de cada medicamento considerando:
    - Las condiciones del paciente
    - Alternativas terapéuticas
    - Eficacia terapéutica
    - Seguridad
    - Costos
    - Otros datos que considere relevantes
  - Utilización adecuada
    - Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
    - Horarios de administración
    - Vías de administración
    - Forma farmacéutica
    - Otros datos que considere relevantes (polifarmacia, antecedentes de incumplimiento)
- Farmacia Clínica:
  - Parámetros de seguimiento propuestos y seguimiento
  - Elaboración de recomendaciones al equipo de salud y al paciente de acuerdo al análisis realizado

Caso clínico

- MT es una mujer de 74 años de edad, IMC=31, profesora y aún trabajando, autovalente para las actividades de la vida diaria (AVD), viuda y vive con su hija.

  Ingresa al servicio de urgencia por un cuadro de cefalea, lipotimia, polidipsia, poliuria. Al momento de la consulta relata prurito vaginal y se encuentra conectada, lúcida, vigil y sin fiebre, destacando un HGT de 364 mg/dL, presión arterial de 138/60 mm Hg.

  Entre los antecedentes mórbidos previos se encuentran hipotiroidismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, estas últimas dos en tratamiento hace 5 años.

  En la anamnesis relata pérdida de 6 Kg de peso en los últimos meses y antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico (AAS) y hepatitis.

Ejemplo: Caso clínico

El tratamiento que recibe antes de la hospitalización es de glibenclamida 10 mg c/12 hr, metoformina 850 mg 3 comprimidos al día (2 antes del almuerzo y 1 antes de la cena), losartan 50 mg 1 comp/día, levotiroxina 50 ug 1 comp/día y atorvastatina 20 mg 1 comp/día.

Los exámenes de laboratorio realizados al ingreso muestran:

Na: 135 mEq/L	Creatininemia (Cr): 0.5 mg/dL
HbAc1: 10.92 %	Glicemia: 294 mg/dL
Cetonas negativo	TTPK: 22 seg
TP: 92%	Función tiroidea normal
Triglicéridos: 372 mg/dL	Colesterol HDL 29.6 mg/dL
Colesterol LDL 62 mg/dL	VHS normal
PCR 68 mg/dL	Urocultivo positivo para E. coli multisensible, resistente a nitrofurantoína.

Caso clínico

Ese mismo día es trasladada a la unidad de agudos del servicio de geriatría con diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) y glicemia de 294 mg/dL, además de las siguientes indicaciones:

- Ceftriaxona 1 g c/12 hr, e.v.
- Losartan 50 mg 1 comp/día, v.o.
- Levotiroxina 50 ug 1 comp/día v.o.
- Atorvastatina 20 mg 1 comp/día v.o.
- Famotidina 20 mg c/12 hr, v.o.
- Insulina cristalina según esquema, s.c.

HGT (mg/dL)	Unidades de insulina
< 60	avisar
60 -150	0
151 – 200	2
201 – 240	4
241 – 280	6
281 – 320	8
321 – 350	10
> 350	avisar

La evolución de las glicemias en ayunas por HGT durante los siguientes 3 días fueron: 405, 245, 255 mg/dL

Datos generales	Antecedentes Mórbidos	Signos y Síntomas	Exámenes de Laboratorio
Mujer	hipotiroidismo	Conectada	HGT: 364 mg/dL
74 años	HTA	lúcida	PA: 138/60 mm Hg
IMC = 31 Kg/m^2	DM 2	vigil	Na: 135 mEq/L
profesora activa,	alergia a AAS	sin fiebre	Cr: 0.5 mg/dL
autovalente	hepatitis	cefalea	HbAc1: 10.92 %
Viuda		lipotimia	Glicemia: 294 mg/dL
Vive acompañada		polidipsia	Cetonas negativo
		poliuria	TTPK: 22 seg
		prurito vaginal	TP: 92%
		↓ 6 Kg	Función tiroidea normal
		distimia	Triglicéridos: 372 mg/dL
			HDL: 29.6 mg/dL
			LDL: 62 mg/dL
			VHS: normal
			PCR: 68 mg/dL
			Urocultivo: E. coli multisensible, R a nitrofurantoína

Datos básicos anamnesis farmacológica

Antes de la hospitalización	Durante la hospitalización
Glibenclamida 10 mg/12 hr	Ceftriaxona 1 g c/12 hr e.v.
Metoformina 850 mg 3 comp/día (2 antes del almuerzo y 1 antes de la cena)	Losartan 50 mg 1 comp/día, v.o.
Losartan 50 mg 1 comp/día	Levotiroxina 50 ug 1 comp/día v.o.
Levotiroxina 50 ug 1 comp/día	Atorvastatina 20 mg 1 comp/día v.o
Atorvastatina 20 mg 1 comp/día	Famotidina 20 mg c/12 hr, v.o.
	Insulina cristalina según esquema s.c.

Mostrar la secuencia de eventos

Ejemplo:

	Fechas				
	02/01	03/01	04/01	05/01	Etc.
Medicamentos					
Dalteparina 5000 UI	X	X	X	X	
Omprazol 20 mg/día	X	X	X	X	
Ceftriaxona 2g/día		X	X	X	
Enalapril 10 mg/12 hrs			X	X	
Exámenes de laboratorio					
Hematocrito (40-54 %)	35			35	
Na (137-145 mEq/L)	140			141	
K (3.5-5.1 mE/L)	4.1			5.1	
Creatinina (mg/dL)	1,2				

En su presentación no olvide mencionar:

- Datos básicos del paciente: edad, sexo, antecedentes mórbidos, de RAM, alergias, etc. **Nunca revelar el nombre del paciente, solo las iniciales**.
- Motivo de la hospitalización y la hipótesis diagnóstica.
- Medicamentos al alta (si corresponde)
- Resumen de la hospitalización en forma cronológica, destacando los problemas que presentó y su resolución clínica
- Información que dé cuenta de los medicamentos que recibió durante la hospitalización, para ver la temporalidad de los acontecimientos junto con los exámenes de laboratorio realizados. No mencione marcas comerciales.

ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las fichas clínicas son la fuente más completa de información de la salud de un determinado paciente. Sin embargo, su variada estructura en los diferentes centros asistenciales, el uso frecuente de abreviaturas, en algunos casos su enorme volumen, y la presencia de textos casi ilegibles, dificultan el acceso a la información para su estudio. A continuación se señalan algunas de las abreviaturas encontradas en forma más frecuente en las fichas clínicas de los distintos centros asistenciales. Si durante su actividad usted encuentra otras abreviaturas, por favor comuníquelas a un docente, para así incluirlas en una próxima edición.

$: Suspender.
aa : Aminoácido
AAS : Acido acetil salicílico
ABD : abdomen.
AC x FA : Arritmia completa por fibrilación auricular.
AC : Antes de las comidas
ACTH : Adrenocorticotrofina hipofisiaria
AD : Aurícula derecha
ADA : (enzima) Adenosíndeaminasa
ADH : Hormona antidiurética
ADV : Adenovirus
AM : Antecedentes mórbidos.
AM : Adulto mayor
Amp : Ampolla
Ao : Aórtica, aorta.
AP : Arteria pulmonar
AR : Artritis reumatoídea
ATB : Antibiótico.
ATE : Aterosclerosis
AVE : Accidente vascular encefálico
Bac : Baciliforme
BAC : Baño de asiento caliente
Bas : Basófilo
BCG : Buenas condiciones generales.
BCG : Vacuna antituberculosa
BCRD : Bloqueo completo de rama derecha
BCRI : Bloqueo completo de rama izquierda
BDI : Blando, depresible, indoloro.
BEG : Buen estado general.
BH : Balance hídrico
BIC : Bolus de infusión continua.
Bloq. AV : Bloqueo aurículo-ventricular
BN : Bronconeumonia
BNF : Bacilo no fermentado
Bp : Biopsia.
BRC : Bajo reborde costal.
BRD : Bloqueo de rama derecha
BRI : Bloqueo de rama izquierda
BUN : Nitrógeno ureico sanguíneo.
C. óseo : Cintigrama óseo.
C.S.V. : Control de signos vitales
Ca : Cáncer
CAF : Cloramfenicol
CDP : Clorodiazepóxido
CEA : Antígeno carcinoma embrionario.
CEG : Compromiso del estado general.
CF : Capacidad funcional
CHCM : Concentración de hemoglobina corpuscular media
CID : Coagulación intravascular diseminada
CIM : Centro de información de medicamentos
CIM : Concentración inhibitoria mínima
Cj : Caja
CK : Creatinin-kinasa.
CLOTE : Consiente, lucido, orientado temporo-espacialmente.
CMV : Citomegalovirus
comp : Comprimido
CPK : Creatinfosfokinasa
CPZ : Clorpromazina
CSF : Factor estimulador de colonias
CV : Cardiovascular.
Cx : Control, consulta.
Cx : Cirugía
DC : Débito cardiaco
DC : Después de las comidas
DDD : Dosis diaria definida
DDP : Dosis diaria promedio
Dg : diagnóstico.
DHC : Daño hepático crónico

DIU : Dispositivo intrauterino
DM II : Diabetes mellitus tipo 2.
DM : Diabetes mellitus
Dº : derecha.
DOC : Daño orgánico cerebral.
DPN : Disnea paroxística nocturna
DZP : Diazepam
EAO : Enfermedad arterial oclusiva.
EAOC : Enfermedad aórtica oclusiva crónica.
EBOC : Enfermedad bronco-obstructiva crónica.
EBSA : Endocarditis bacteriana subaguda
ECA : Enzima convertidora de angiotensina
ECG : Electrocardiograma
ECG : Eco cardiograma.
ECO : Ecografía
EED : Esófago-estómago-duodeno
EEG : Electroencefalograma
EEII : Extremidades inferiores.
EESS : Extremidades superiores.
EFP : Electroforesis de proteínas
EIP : Enfisema pulmonar intersticial
ELG : Electrolitograma
ELMG : Electromiograma
ELP : Electrolitos plasmáticos
ELU : Electrolitos urinarios
Eos : Eosinófilos
EPA : Edema pulmonar agudo
EPOC : Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Ev : Endovenoso
EVA : Escala visual análoga.
Ex. Fis : Examen físico.
FA : Fibrilación auricular
FA : Fosfatasas alcalinas
FA : Frasco ampolla
FA : Fibrilación auricular.
FBV : Falla biventricular
FC : Frecuencia cardiaca.
FE : Fuerza de eyección.
FID : Flanco inferior derecho.
FII : Fosa ilíaca izquierda
FIO2 : Fracción inspirada de oxígeno
FR : Factor reumatoídeo
FUR : Fecha última regla
G_3P_3 : 3 gestaciones, 3 partos.
GB : Glóbulos blancos.
GI : Gastrointestinal
GNC : Glomerulonefritis crónica
GNEM : Glomérulo nefritis extramembranosa.
GR : Glóbulos rojos
GSA : Gases en sangre arterial
GTM : Gentamicina
Hb : Hemoglobina
HCM : Hemoglobina corpuscular media
HCT : Hidroclorotiazida
Hcto : Hematocrito.
HD : Hipocondrio derecho
HDA : Hemorragia digestiva alta
HGT : Hemoglucotest
HI : Hipocondrio izquierdo
HIN : Isoniazida
HP : Hipertensión pulmonar
HTA : Hipertensión arterial
Hto : Hematocrito
HUGO : Hemograma-uremia-glicemia-orina
HVD : Hipertrofia ventrículo derecho.
HVI : Hipertrofia ventrículo izquierdo.
IAM : Infarto agudo al miocardio
IC : Índice cardiaco
IC : Infusión continua
IC : Interconsulta
IC : Insulina cristalina
IC : Insuficiencia cardiaca
ICC : Insuficiencia cardiaca congestiva
IFI : Inmunofluorescencia indirecta
IG : Inmunoglobulina
II : Infusión intermitente
IM : Intramuscular
IMC : Índice de masa corporal
INR : International Normalized Ratio.
Iº : izquierda.
IRA : Insuficiencia renal aguda
IRC : Insuficiencia renal crónica
ITU : Infección del tracto urinario
IV : Intravenoso
IVI : Insuficiencia ventricular izquierda
juv : Juveniles
KTG : Kinesioterapia general.
KTM : Kinesioterapia motora.
KTR : Kinesioterapia respiratoria
LAM : Leucemia aguda mieloblástica
LCFA : Limitación crónica del flujo aéreo
LCR : Líquido céfalo-raquídeo
LDH : Deshidrogenasa láctica
LED : Lupus eritematoso diseminado
LES : Lupus eritematoso sistémico

LH : Hormona luteinizante
Lin : Linfocito
LLA : Leucemia linfocítica aguda
LMC : Línea media clavicular
LNH : Linfoma no Hodgkins
LPMIU : Laparotomía media infra-umbilical
Mie : Mielocito
Mon : Monocito
MP : Murmullos pulmonares.
n/e : Nada especial.
NAC : Neumonía adquirida en la comunidad.
NBZ : Nebulizaciones
NEO : Neoplasia
NF : Neutropenia febril.
NIE : Neoplasia invasiva de células escamosas
NPT : Nutrición parenteral total
NSP : No se palpa.
NU : Nitrógeno ureico
NUS : Nitrógeno ureico sanguíneo.
OH : Alcohol.
OPTN : Ortopnea
os : Osmolar -osmolaridad
OTE : Orientado temporo espacial.
P Bq : Perfil bioquímico.
PA : Presión arterial
PACO2 : Presión arterial de CO2
PAP : Presión arterial pulmonar
PB : Presión barométrica
pCO2 : Presión parcial de dióxido de carbono
PCR : Proteína C reactiva
Pcte : Paciente.
PG : Prostaglandina
PH : Concentración de iones de hidrógeno
PI : Punción lumbar
PMN : Polimorfonucleares
PNC : Penicilina
pO2 : Presión parcial de oxígeno
PPD : Tuberculina, derivado proteico purificado
PR : Peso relativo
PRN : Pro re nata (en caso necesario, hasta 3 veces al día)
PRN : Para real necesidad.
PSA : Antígeno prostático especifico.
QT : Quimioterapia
QTx : Quimioterapia.
Qx : Quirúrgico.
RAM : Reacción adversa medicamento
RAN : Recuento absoluto de neutrofilos.
RCG : Regulares condiciones generales.
RCP : Reanimación cardiopulmonar
Reg : Régimen
REG : Regular estado general.
RFP : Rifampicina
RHA : Ruidos hidro-aéreos
RIA : Radioinmuno análisis
RL : Ringer lactato
RR 2T SS : Ritmo regular a 2 tiempos sin soplos.
RR 2T : Ritmo regular en dos tiempos
RT : Radioterapia
RTx, RxTx : Tratamiento de radioterapia.
Rx : Radiografía
sc : Sub-cutáneo
SCV : Sistema cardiovascular
Sd : Síndrome
Seg : Segmentados o neutrófilos
SF : Suero fisiológico
SG : Suero glucosado
SGOT : Aspartato aminotransferasa
SGPT : Alanin aminotransferasa
sl : Sub-lingual
SN : Síndrome nefrótico
SNC : Sistema nervioso central
SNG : Sonda nasogástrica
SNSS : Sistema Nacional de Sistemas de Salud
SNY : Sonda nasoyeyunal
SOS : Adm. de un medicamento por una vez en caso de urgencia
SRA : Síndrome respiratorio agudo.
T de E : Tiempo de eyección.
T1/2 : Vida media
T3 : Liotironina
T4 : Tiroxina
Tab : Tableta
TAB : Tabaco.
TAC : Tomografía axial computarizada
TBC : Tuberculosis
TEP : Tromboembolismo pulmonar
TORCHI : Toxoplasma, otros, rubéola, citomegalovirus y herpes
TSH : Tirotropina
Tto : Tratamiento
Tu : Tumor
TVP : trombosis venosa profunda.
Tx : Tórax.

UV : Ultravioleta
v/s : Versus
VCM : Volumen corpuscular medio
VD : Ventrículo derecho
Vd : Volumen de distribución
VHS : Velocidad de eritro-sedimentación
VI : Ventrículo izquierdo
VM : Ventilación mecánica
VMI : Ventilación mecánica invasiva.
VN : Valor normal
vo : Vía oral
VRS : Virus respiratorio sincicial

TÉRMINOS BIOMÉDICOS DE USO CORRIENTE

Absceso : Acumulación de pus en una cavidad anormal.
Acinesia : Dificultad para iniciar movimiento.
Acatisia : Deseo subjetivo de estar en constante movimiento e incapacidad para sentarse o quedarse quieto.
Acolia : Heces de color blanquecino.
Afasia : Signo de lesión del SNC, dificultad en la comprensión de palabras habladas o escritas.
Aftas : Infección de mucosa bucal causada por Candida albicans.
Agrafia : Pérdida de la capacidad de escribir.
Agranulocitosis : Desaparición de los polimorfonucleares circulantes.
Alexia : Incapacidad adquirida para comprender palabras escritas.
Ambliopía : Visión borrosa.
Amenorrea : Ausencia de menstruación.
Anafilaxia : Reacción de hipersensibilidad de tipo I, que causa efectos locales o generales.
Aneurisma : Bolsa formada por la dilatación de las paredes de una arteria o vena y llena de sangre circulante.
Angioplastía : Procedimiento para dilatar vasos estenosados.
Angina : Síndrome ocasionado por isquemia miocárdica, caracterizado por dolor o sensación de presión precordial.
Anisocitosis : Desigualdad del tamaño de los glóbulos rojos.
Anorexia : Pérdida del apetito.
Anosmia : Pérdida del olfato.
Anoxia : Ausencia de oxígeno en los tejidos.
Anuria : No formación de orina en el riñón.
Apnea : Sin respiración.
Ascitis : Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.
Asistolia : Ausencia total de actividad eléctrica en el ECG, perfusión, presión arterial y pulso.
Ataxia : Movimientos inestables y torpes debido a la pérdida del equilibrio.
Atelectasia : Aplastamiento del pulmón por falta de aire en los alvéolos.
Bacteremia : Invasión del sistema circulatorio por bacterias.
Bacteriófago : Virus que parasita a bacteria.
Bacteriuria : Presencia de bacterias en la orina.
Blenorrea : Gonorrea crónica.
Bradicardia : Frecuencia cardíaca inferior a lo normal.
Bradicinesia : Rigidez, lentitud y escasez de movimientos.
Bronquiectasia : Dilatación de los bronquios.
Caquexia : Desnutrición extrema.
Cardioversión : Restablecimiento del ritmo sinusal del corazón por electrochoque.
Cefalea : Dolor de cabeza.
Cepa : Población bacteriana obtenida de un enfermo o portador.
Cetonuria Presencia de cuerpos cetónicos en la orina.
Cianosis : Coloración azulosa de piel o mucosas por aumento en la cantidad de hemoglobina insaturada en la sangre.
Climaterio : Fase de transición que comienza antes de la menopausia y continúa después de ella.
Colecistitis : Inflamación de la vesícula biliar.
Colonización : Mínimo desarrollo microbiano *in vivo* que no produce sintomatología ni constituye infección.
Coma : Grado extremo de pérdida de conciencia o pérdida total de la capacidad de los actos.
Cor pulmonale : Insuficiencia cardíaca derecha debido a trastornos pulmonares graves.
Diplopía : Visión doble.
Disartria : Dificultad para articular palabras.
Discinesias : Movimientos involuntarios no repetitivos.
Disfagia : Dificultad para deglutir.
Dismenorrea : Menstruación dolorosa.
Disnea : Sensación de gran esfuerzo respiratorio.
Distonia : Aumento del tono muscular, movimientos involuntarios y contracturas anormales.
Disuria : Dificultad en la micción.
Ecocardiografía : Técnica no invasiva usada en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad cardíaca.

Eco-doppler : Método no invasivo que mide velocidad de la corriente sanguínea basándose en cambios de frecuencia de una señal ultrasónica reflejada por los glóbulos rojos circulantes con respecto a una señal inicial.
Enuresis : Orinarse en la cama en la noche.
Epistaxis : Hemorragia nasal.
Equimosis : Derrame de sangre a través de los tejidos.
Ergometría : Medición de la actividad física.
Eritema : Enrojecimiento de la piel producido por dilatación de arteriolas y capilares.
Espasticidad : Aumento del tono muscular debido a lesión de la vía piramidal.
Esplenomegalia : Aumento del tamaño del bazo.
Esteatorrea : Exceso de grasa en las heces.
Estomatitis : Inflamación de la mucosa bucal como síntoma de una enfermedad sistémica.
Exantema : Erupción cutánea.
Exoftalmia : Globo ocular que sobresale de la órbita más de lo normal.
Extrasístole : Latido cardíaco que aparece en supuesto reposo de membrana.
Fístula : Comunicación anormal entre dos vísceras.
Flutter : Arritmia cardíaca caracterizada por contracciones muy rápidas, pero rítmicas y amplitud uniforme, de aurículas o ventrículos.
Fotofobia : Intolerancia visual anormal a la luz.
Galactorrea : Presencia de lactación en hombres o en mujeres que no se encuentran en período de lactancia.
Ginecomastia : Aumento del tamaño de la mama masculina.
Gingivitis : Inflamación de las encías.
Glucosuria : Presencia de glucosa en la orina.
Hematemesis : Vómitos con sangre.
Hematoquesia : Deposición intestinal sanguinolenta.
Hematuria : Presencia de sangre en la orina.
Hemoglobinuria : Presencia de hemoglobina en la orina.
Hemoptisis : Expulsión de sangre al toser.
Hepatomegalia : Aumento del tamaño del hígado.
Hidrocefalia : Aumento del volumen del LCR con respecto al volumen intracraneal total.
Hiperpirexia : Temperatura corporal mayor de 40 ºC.
Hipertensión portal : Aumento de presión en la vena porta.
Hipoacusia : Disminución de la audición.
Hipotermia : Temperatura central inferior a 35ºC
Hirsutismo : Crecimiento excesivo del pelo, con distribución masculina en una mujer.
Ictericia : Coloración amarilla o amarilla-verdosa de piel, escleras y tejidos, por retención de pigmentos biliares de la sangre.
Idiopática : Enfermedad sin causa identificada.
Íleo paralítico : Parálisis intestinal que deteriora el avance del flujo del contenido gástrico.
Isocoria : Igualdad en el tamaño de ambas pupilas.
Kernicterus : Forma grave de ictericia en el recién nacido, causada por la presencia de bilirrubina en la sustancia gris del cerebro y médula.
Leucopenia : Disminución del número de leucocitos circulantes.
Linfoma : Término general que incluye diversas enfermedades proliferativas del tejido linfoide.
Lipotimia : Síncope, desmayo o desvanecimiento por caída brusca de la presión arterial o del debilitamiento de la sístole cardíaca que provoca anemia cerebral y pérdida del conocimiento.
Litiasis : Presencia de cálculos.
Mácula : Mancha roja en la piel de dimensiones variables y de color diferente a los tejidos circundantes.
Marasmo : Desnutrición severa calórico-proteica.
Melena : Heces oscuras alquitranadas y de mal olor, procedente de una hemorragia digestiva alta.
Menarquia : Establecimiento de la menstruación.
Menopausia : Término de las menstruaciones.
Menorragia : Duración o cantidad excesiva de la menstruación (hipermenorrea).
Metrorragia : Hemorragia no menstrual o intermenstrual.
Mialgia : Dolor muscular.
Migraña : Cefalea pulsátil.
Miositis : Inflamación del tejido muscular.
Natriuresis : Cantidad de sodio eliminada por la orina.
Neumotórax : Presencia de aire en la cavidad pleural.
Nistagmo : Oscilación incontrolada del globo ocular.
Nicturia : Interrupción del sueño por la necesidad de orinar.
Oliguria : Disminución de la diuresis (< 600 mL/día).

Ortopnea **:** Dificultad respiratoria que aparece al estar acostado en la cama y mejora al sentarse.
Pápula **:** Lesión sólida de la piel.
Paresia **:** Debilidad de un músculo o grupo de músculos.
Patognomónico **:** Signo o síntoma que caracteriza una enfermedad que por si solo basta para formular un diagnóstico.
Petequias **:** Hemorragia cutánea caracterizada por pequeñas manchas de color rojo-violáceo.
Pirosis **:** Sensación de ardor procedente del estómago.
Piuria **:** Presencia de células de pus en la orina.
Poliaquiuria **:** Orinar con mucha frecuencia y en pequeña cantidad.
Policitemia **:** Aumento de los valores normales de hemoglobina, hematocrito y número de eritrocitos.
Polidipsia **:** Sensación extrema de sed que lleva a beber en exceso.
Polifagia **:** Hambre excesivo.
Poliuria **:** Volumen de orina mayor de 2500 mL.
Proteinuria **:** Eliminación de proteínas por la orina.
Prurito **:** Sensación de picazón.
Ptosis **:** Descenso de un órgano (riñón, párpado, etc.)
Púrpura **:** Erupción hemorrágica de la piel o mucosas debido a extravasación de sangre de los capilares a los tejidos adyacentes.
Pústula **:** Lesión superficial de la piel con contenido purulento.
Quiluria **:** Presencia de linfa en la orina.
Reticulocito **:** Forma inmadura de glóbulo rojo.
Septicemia **:** Bacteremia asociada a manifestaciones clínicas de infecciones.
Sibilancia **:** Signo de estrechamiento de las vías aéreas.
Síncope **:** Desmayo.
Síndrome : Conjunto de síntomas que se producen al mismo tiempo en un cierto número de enfermedades.
Taquicardia **:** Aumento de la frecuencia cardíaca por sobre 70 a 80 latidos por minuto.
Telangectasia **:** Dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.
Telarquia **:** Comienzo del desarrollo de las mamas en la pubertad.
Tenesmo **:** Deseo contínuo, doloroso e ineficaz de orinar o defecar.
Tetania **:** Estado de hiperexcitabilidad neuromuscular.
Tinnitus **:** Campanilleo, silbido o zumbido de los oídos.
Trombocitopenia **:** Disminución del número de plaquetas.
Urticaria **:** Anafilaxia de la piel, caracterizada por ronchas locales y eritemas.
Vértigo **:** Sensación de mareo acompañada de desorientación en el espacio, que produce alteraciones del equilibrio.
Xantopsia **:** Visión amarilla de los objetos.

SciELO Public Health
articles | articles search
toc previous next | author subject form home

Salud Pública de México
Print ISSN 0036-3634

Salud pública Méx vol.46 no.6 Cuernavaca Nov./Dec. 2004

How to cite this article

ARTÍCULO ESPECIAL

Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación

Eduardo Lazcano-Ponce, MC, Dr en C[I]; Eduardo Salazar-Martínez, M en C, Dr en C[I, II]; Pedro Gutiérrez-Castrellón, MC, Dr en C[III]; Angélica Angeles-Llerenas, MC, M en C[I]; Adolfo Hernández-Garduño, MC, M en C[IV]; José Luis Viramontes, MC, M en C.[V]

[I]Centro de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México
[II]Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Morelos. Cuernavaca, Morelos, México

[III]Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría. México, DF, México
[IV]Servicio de Pediatría, Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, DF, México
[V]Investigador independiente. México, DF, México. México, DF, México

"Me levanté muy temprano para visitarlos, con la esperanza de encontrar a aquellos a quienes había administrado un medicamento digestivo. Sintiendo un poco de dolor, sus heridas no habían crecido o inflamado y habían podido dormir durante la noche. Los otros a quien yo había aplicado un aceite hirviendo tuvieron fiebre con mucho dolor y protuberancias alrededor de sus heridas. Entonces yo determiné nunca otra vez quemar así tan cruelmente a los pobres heridos por arquebus".[1]

Ambroise Paré (1510-1590).

Los estudios epidemiológicos son clasificados, se gún se asigna la exposición, en experimentales y observacionales. La característica principal de los estudios experimentales es que el investigador asigna en forma aleatoria a la exposición. En relación con la característica de temporalidad, estos estudios son de carácter prospectivo, y por el número de observaciones sucesivas realizadas durante el periodo de estudio, son catalogados como longitudinales. Asimismo, a diferencia de los diseños de investigación observacional, donde los criterios de selección de la población se basan en la presencia del desenlace (casos y controles) o exposición (cohorte), los estudios experimentales no tienen estos dos criterios de selección y, generalmente, incluyen poblaciones homogéneas que puedan ser comparables en cuanto a su condición de enfermedad y características biológicas y sociodemográficas. En estos estudios las unidades de análisis pueden ser individuales o grupales ("clusters" o intervenciones comunitarias).

El diseño experimental clásico tiene diferentes características que lo definen.[2] La primera es el control de las condiciones bajo estudio, esto es, la selección de los sujetos, la manera como el tratamiento es administrado, la forma en la que las observaciones son obtenidas, los instrumentos usados para realizar las mediciones; los criterios de interpretación deben ser implementados lo más uniforme y homogéneamente posible. La segunda es que debe haber una maniobra de intervención bajo estudio y al menos un grupo control. Tercera, los participantes en el estudio deben ser asignados en forma aleatoria a los grupos de intervención; esto es, ningún investigador, clínicos participantes, o sujetos de estudio, deben participar por sí mismos en la decisión del tratamiento que ellos recibirán. La cuarta es que la población de sujetos de estudio debe estratificarse en subgrupos, por diversos factores, como edad, sexo, grupo étnico y severidad de la condición clínica estudiada; esto con el fin de restringir las comparaciones a los sujetos que forman parte del mismo subgrupo. Finalmente, entre otras posibles, la quinta es que en un diseño experimental se requiere que el evento de interés (*outcome*) sea perfectamente definido y cuantificado antes y después de haber recibido la intervención.[3] Es necesario considerar que el término ensayo es equiparable en este tipo de estudios a experimento.

Definición de ensayo clínico controlado aleatorizado

Un ensayo clínico es un experimento controlado en voluntarios humanos que se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas. Esto es, un ensayo clínico es un experimento con pacientes como sujetos de estudio, en el cual cuando se prueba un nuevo medicamento se comparan al menos dos regímenes de tratamiento uno de los cuales es denominado como control. Existen dos tipos de controles, los pasivos (negativos) y los activos (positivos). Un control negativo utiliza placebo en un ensayo de agentes terapéuticos, lo que significa la inclusión de un producto inocuo, cuya preparación por sí misma es similar en presentación, tamaño, color, textura y sabor a la de la preparación activa. En algunos casos en los que se desee demostrar que la preparación es equivalente o superior al producto estándar existente, y para proteger a pacientes que necesitan medicación por prescripción médica, deberá ser empleado un control activo.[4]

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto si las siguientes estrategias se establecen eficientemente: a) asignación de la maniobra de intervención mediante mecanismos de aleatorización en sujetos con características homogéneas que permiten garantizar la comparabilidad de

poblaciones; b) la utilización de un grupo control permite la comparación no sesgada de efectos de dos posibles tratamientos, el nuevo, habitual o placebo; c) el cegamiento de los grupos de tratamiento permite minimizar los posibles sesgos de información y posibilita la comparabilidad de información, y d) finalmente, la incorporación de las estrategias descritas previamente permiten la comparabilidad en el análisis (figura 1).

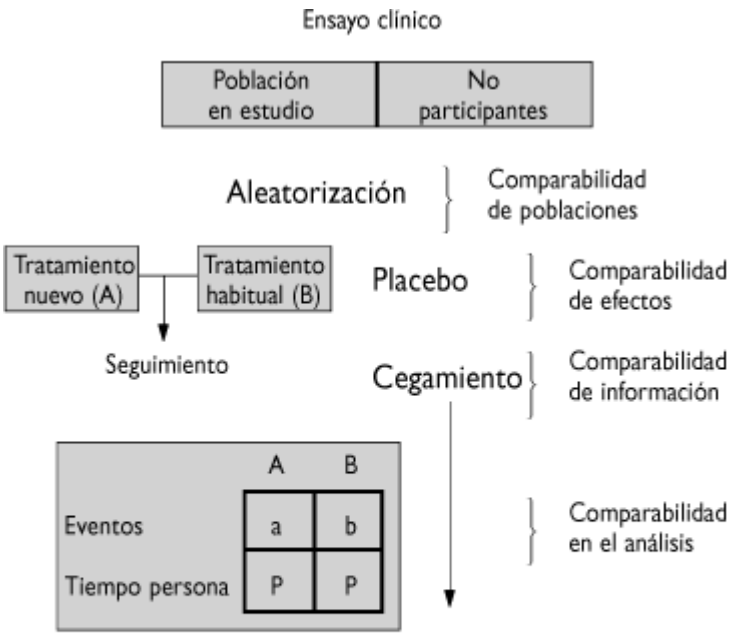


FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO

Clasificación de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se plantean en forma muy diversa, por esta razón es necesario establecer criterios de clasificación. Cuando se estudian por la estructura de tratamiento pueden ser agrupados en diseños paralelos, de tratamiento sucesivo y ensayos alternativos. En relación con el enfoque de enfermedad, adicional a los ensayos de tratamientos terapéuticos, se pueden poner en práctica ensayos de prevención primaria y secundaria. En cuanto al enfoque de tratamiento, los ECCA estudian efectos de nuevos medicamentos, nuevas alternativas quirúrgicas, suplementación nutricia, entre otros tipos de intervención. Asimismo, por el tipo de aleatorización, los ECCA pueden ser aleatorizados y no aleatorizados. Existen al menos tres tipos de asignación de la intervención: fija, dinámica y adaptativa. Por el tamaño de muestra, los ECCA pueden clasificarse en fijos y secuenciales; finalmente, por el número de sedes, pueden ser de sitio único y multicéntricos (cuadro I). A continuación describiremos los ECCA por estructura de tratamiento.

Cuadro I
CLASIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Criterios de clasificación	*Tipo de ensayo clínico*
Estructura de tratamiento	a) Diseño paralelo b) Diseño de tratamiento sucesivo • Variantes • Diseño de tratamiento de remplazo • Diseño cruzado (*Crossover*) c) Diseño de ensayos alternativos • Diseño factorial • Ensayos de equivalencia • Aleatorización por conglomerados (*Cluster*)
Enfoque de enfermedad	a. Ensayo de tratamiento b. Prevención primaria c. Prevención secundaria
Enfoque de tratamiento	a) Ensayo de drogas b) Cirugía c) Dieta d) Otros
Tipo de aleatorización	a) Aleatorizados b) No aleatorizados
Tipo de asignación	a) Fija b) Dinámica c) Adaptativa
Por el tamaño de muestra	a) Fijo b) Secuencial
Por el número de sedes	a) Centro único b) Multicéntrico

Ensayo clínico controlado aleatorizado, por estructura de tratamiento

Con diseño paralelo

En los ECCA de tipo paralelo, los sujetos de estudio siguen el tratamiento al que han sido asignados al azar durante el tiempo que dure el ensayo.

Con diseño de tratamiento sucesivo

En los ECCA de tratamiento sucesivo cada sujeto es asignado al azar a un grupo que sigue una secuencia de tratamiento previamente determinada, de manera que cada persona recibe más de un tratamiento. La forma más frecuente es el diseño de tratamiento sucesivo en dos periodos, con un primer tratamiento seguido de un segundo. Entre el primero y el segundo se deja un periodo sin tratamiento, de forma que se disipen los efectos residuales del primero. A este respecto, existen básicamente dos tipos de ECCA de diseño de tratamiento sucesivo: el diseño de tratamiento de remplazo y el diseño cruzado.

El diseño de tratamiento de remplazo se usa para recolectar datos sobre efectos que tiene el cambiar de un tratamiento A sobre uno de dos tratamientos alternativos, por ejemplo, tratamiento B o tratamiento C. Los sujetos de estudio se dividen en dos grupos iguales. Ambos grupos reciben el tratamiento A durante un primer periodo. Las observaciones hechas entre los pacientes tratados con A y B se comparan con los resultados observados entre los pacientes tratados con A y C (figura 2).

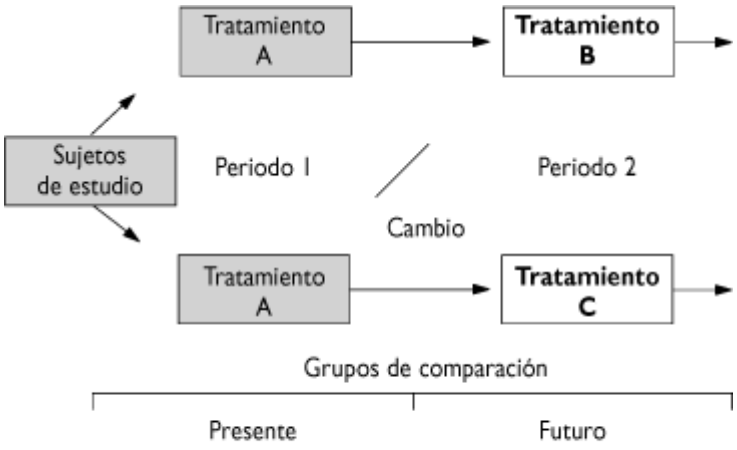


FIGURA 2. DISEÑO DE TRATAMIENTO DE REMPLAZO

En ECCA con diseño cruzado, el grupo 1 recibe el tratamiento A durante un primer periodo y el tratamiento B en el segundo. El grupo 2 recibe los tratamientos en orden inverso al grupo 1. Los diseños cruzados permiten ajustar las variaciones de persona a persona haciendo que cada sujeto sirva como su propio control. En este diseño se exige con frecuencia un menor número de sujetos en relación con otros diseños, y su esencia es que cada sujeto sirve como su propio control (figura 3). Un ejemplo de esta estrategia es el estudio realizado en México para evaluar el impacto nutricio de una intervención comunitaria sobre el crecimiento en niños de bajo ingreso económico menores de 12 meses de edad en seis estados del centro del país.[5] Mediante un proceso de aleatorización 205 comunidades fueron asignadas para el grupo de intervención y 142 comunidades lo fueron para el grupo de intervención cruzada. El grupo de intervención recibió el programa durante dos años (primer periodo, primer año), mientras que el grupo de intervención cruzada solamente lo recibió durante el segundo año (segundo periodo). Los resultados mostraron un crecimiento mayor en el grupo de intervención (26.4 cm) que en el grupo de intervención cruzada (25.3 cm), así como valores medios de hemoglobina mayores (11.12 *vs.* 10.9, respectivamente).

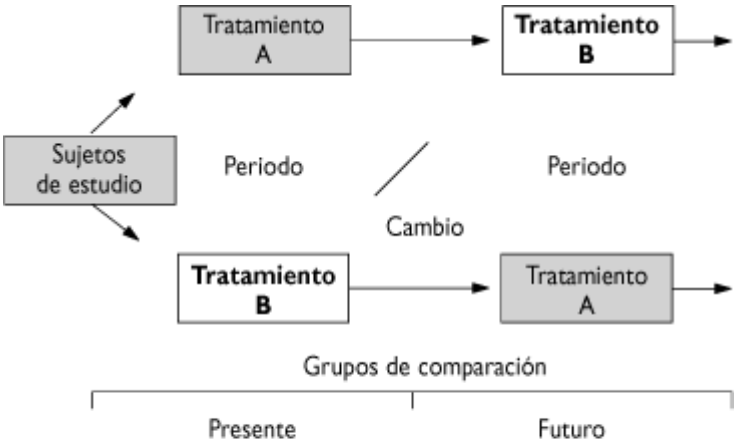
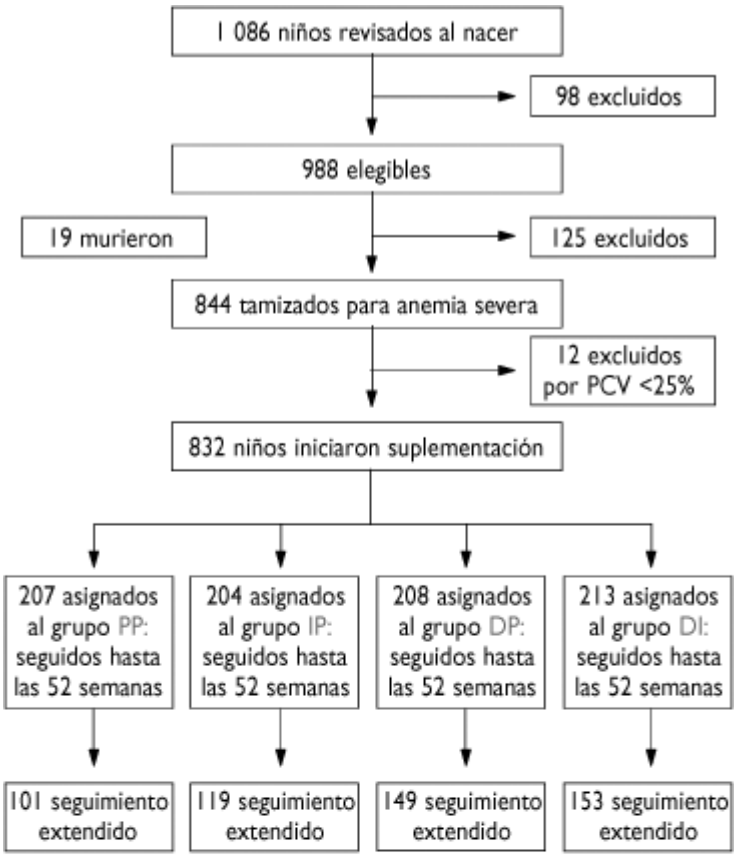


FIGURA 3. DISEÑO DE TRATAMIENTO CRUZADO (*CROSSOVER*) CADA SUJETO SIRVE COMO SU PROPIO CONTROL

Diseños alternativos

Diseño factorial

La evaluación de dos o más intervenciones en el mismo ECCA puede ser implementada usando un diseño de tipo paralelo. Sin embargo, se requiere aumentar el tamaño de muestra y puede ser ineficiente, especialmente si hay también interés en considerar combinaciones de las intervenciones. El diseño alternativo en esta situación es de tipo factorial, donde se pueden asignar de manera aleatoria dos o más intervenciones en forma independiente, siempre y cuando no exista una interacción; de tal manera que los sujetos pueden no recibir ninguna intervención, una de ellas o eventualmente todas.[6] En la figura 4 se refiere un ejemplo de un ensayo factorial, donde cada paciente es aleatorizado dos veces para recibir dos tratamientos en el mismo ensayo;* esto es, bajo el supuesto de que no hay interacción, dos experimentos pueden ser conducidos en uno. Se trata de la evaluación de una intervención para prevenir paludismo y anemia, con quimioprofilaxis de deltaprim y hierro, respectivamente. Los autores establecieron con estos resultados que la quimioprofilaxis de malaria durante el primer año de vida es efectiva en la prevención de paludismo y anemia, y que la suplementación con hierro es efectiva para prevenir anemia severa sin incrementar la susceptibilidad a malaria.[7]



Grupo	Número de episodios	Incidencia por años persona
Anemia severa		
Placebo (PP, dos tipos de placebo, uno diario y otro semanal)	81	0.62
Hierro (2 mg/kg/día)+placebo (IP)	58	0.42
Placebo + deltaprim (DP)	39	0.25
Hierro (2 mg/kg/día)+deltaprim (DI)	31	0.20
Episodio clínico de malaria		
Placebo (PP, dos tipos de placebo, uno diario y otro semanal)	81	0.71
Hierro (2 mg/kg/día)+placebo (IP)	75	0.63
Placebo + deltaprim (DP)	42	0.29
Hierro (2 mg/kg/día)+deltaprim (DI)	36	0.24

FIGURA 4. UNA INTERVENCIÓN PARA PREVENIR PALUDISMO Y ANEMIA. UN EJEMPLO DE ENSAYO CLÍNICO FACTORIAL

Diseño de equivalencia

Se ponen en práctica para demostrar que dos tratamientos son efectivamente similares respecto a la respuesta del paciente. Son diseños no sesgados que evalúan diferencias en tratamiento cercanas a cero y con un estrecho intervalo de confianza. Se ponen en

práctica porque existen tratamientos que pueden diferir en seguridad, efectos adversos, conveniencia de administración, costos, entre otras características; y el hecho de mostrar "equivalencia" tiene importancia para el uso subsiguiente de uno o ambos tratamientos. Un ejemplo de ello es el ensayo clínico realizado en Japón para probar la eficacia del maleato de timolol con sorbato de potasio (MTSP), comparado con maleato de timolol (MT) en sujetos con hipertensión ocular, incluyendo aquellos con glaucoma de ángulo abierto, con edad igual o mayor a 18 años, con afectación ocular uni o bilateral (presión ocular igual o mayor a 22 mm de Hg). A un grupo se le administró a nivel ocular MT una vez al día y el otro grupo MTSP dos veces al día durante 12 meses. Al final del periodo del estudio, 95% de los pacientes recibieron los medicamentos asignados; los resultados entre ambos grupos fueron similares, y se encontró una reducción de la presión ocular en ambos brazos del estudio.[8]

Fases de un ensayo clínico para evaluar efectos terapéuticos de nuevos fármacos

La investigación clínica de evaluación de un nuevo agente terapéutico (incluidas vacunas), previamente no evaluado, es generalmente dividida en cuatro fases (cuadro II). Aunque las fases pueden ser conducidas secuencialmente, en algunas situaciones se pueden traslapar.

Cuadro II
FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO PARA EVALUAR EFECTOS TERAPÉUTICOS DE NUEVOS FÁRMACOS

Fase I	Son diseñados para establecer los efectos de una nueva droga en humanos. Estos estudios son habitualmente conducidos en pequeños grupos de sujetos saludables, especialmente para determinar posibles efectos tóxicos, absorción, distribución y metabolismo
Fase II	Después de haber completado exitosamente la fase I, se evalúa la seguridad y eficacia en una población mayor de individuos que están relacionados con la enfermedad o condición
Fase III	La tercera y última fase de pre-aprobación en la evaluación de una droga se realiza en un grupo más grande de individuos relacionados con la enfermedad. La fase III usualmente prueba la nueva droga, en comparación con la terapia estándar que normalmente se usa para el evento de estudio
Fase IV	Después de que una droga ha sido aprobada, la fase IV es conducida para comparar la droga en relación con otros productos existentes, explorar sus efectos en pacientes de la población general, o para cuantificar adicionalmente la presencia de otros posibles eventos adversos

La fase I incluye el inicio de estudio de un nuevo agente farmacológico en un grupo de entre 20 y 80 sujetos. Son cercanamente monitoreados y pueden ser conducidos en sujetos sanos o con condiciones mórbidas. Esta fase del estudio es diseñada para determinar las acciones farmacológicas, el metabolismo de las drogas en humanos, así como los mecanismos de acción, las reacciones adversas asociadas con el incremento de dosis y, si es posible, obtener evidencia temprana de su efectividad. Asimismo, también

incluye estudios en los que los nuevos agentes farmacológicos son utilizados como herramientas de investigación para explorar fenómenos biológicos o el proceso de enfermedad. Durante esta fase se cuantifican ampliamente los efectos farmacocinéticos y farmacológicos que permitirán planear la fase subsiguiente.

La fase II incluye los estudios clínicos controlados, conducidos para evaluar la efectividad de las drogas para una particular indicación en pacientes con la enfermedad o condición bajo estudio; para determinar los efectos adversos más comunes y los riesgos asociados con el uso de estos nuevos agentes farmacológicos. Esta fase debe ser bien controlada, cercanamente monitoreada y conducida en un pequeño número de sujetos. Puede subdividirse en fase IIA, donde se decide si el tratamiento u otro procedimiento en particular son suficientemente efectivos para justificar un estudio adicional. Para ello se fija un nivel de efectividad, y a partir de éste se evalúa la posibilidad de encontrar 95% de éxitos o, por el contrario, se admite 5% de fracasos. La fase IIB es desarrollada para estimar la efectividad y la magnitud de la misma. Con esta información es posible planear tamaños de muestra en estudios de fase III.

La fase III es realizada cuando existe evidencia preliminar que sugiere efectividad del nuevo agente farmacológico obtenido, y se pretende ganar información adicional acerca de la seguridad y efectividad que son necesarias para evaluar la relación beneficio-riesgo. Esta fase de estudio es desarrollada generalmente con un gran número de sujetos.

Los estudios clínicos fase IV incluyen todas las investigaciones realizadas después de la aprobación del medicamento; en otras palabras, son los estudios de medicamentos de uso rutinario o también se conocen como estudios de posmercadeo.[9,10] El objetivo de estos estudios está muy definido, obtener conocimiento adicional de la eficacia y seguridad de un medicamento.[9] La información obtenida acerca de un medicamento en los estudios fase I a III no proporciona bases suficientes para establecer conclusiones finales acerca del valor clínico de un medicamento posterior a su comercialización. En comparación con la fase III, la cual tiene un tipo de diseño clásico de ECCA, la fase IV requiere de diferentes diseños: reportes de casos, series de casos, estudios de observación comprensiva, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, análisis de perfil de prescripción y de reporte de eventos adversos, análisis comparativo de bases de datos y estudios de costo beneficio. Estos son algunos ejemplos de tipos de diseño utilizados en esta fase.[10]

Características metodológicas

Al definir la hipótesis primaria de un ECCA se ha sugerido que los investigadores no sólo establezcan una hipótesis nula de no efectos en el tratamiento en la comparación de grupos, sino que con base en una revisión sistemática puedan elegir algunas hipótesis secundarias alternativas, claramente definidas antes de iniciar el estudio.

Asimismo, para evaluar si el diseño es apropiado para responder a la pregunta de investigación deben considerarse los siguientes aspectos: a) definición del evento resultado primario, b) disponibilidad del protocolo de tratamiento bajo estudio, y c) identificación de la población elegible. Un claro ejemplo de este hecho es que si deseamos implementar una intervención para evitar la progresión de una enfermedad, debiéramos reclutar sujetos con evidencia de encontrarse en fases tempranas de la enfermedad bajo estudio y no incluir a aquellos que están en riesgo de sufrirla.

Por estas razones se han implementado diversas estrategias para evaluar la pertinencia en el planteamiento y reporte de ensayos clínicos aleatorizados. La publicación de un ECCA debe transmitir al lector, de manera clara, por qué el estudio fue llevado a cabo y cómo fue conducido y analizado.[11] Un grupo de investigadores clínicos propusieron, en 1981, guías clínicas para usuarios de la literatura médica, con el fin de evaluar críticamente la información de artículos sobre diferentes tópicos incluidos estudios sobre

tratamiento.[12] Por otro lado, a mediados de 1990 dos iniciativas independientes para mejorar la calidad de las publicaciones de ECCA, el grupo para establecer las Normas para Información sobre Ensayos (SORT, por sus siglas en inglés) y el grupo de trabajo Asilomar, encargado de las recomendaciones para los Informes de los Ensayos Clínicos en la Literatura Biomédica, desarrollaron en forma conjunta las Normas Consolidadas para la Publicación de Ensayos clínicos, las cuales fueron publicadas en 1996.[13] La Declaración CONSORT comprende una lista de comprobación de 22 puntos y un diagrama de flujo para comunicar un ECCA. Por conveniencia, la lista de comprobación y el diagrama juntos son denominados sencillamente CONSORT y principalmente han sido diseñados para escribir, revisar y evaluar informes de ECCA simples de sólo dos grupos paralelos. La lista de comprobación y el diagrama de flujo pueden ser observadas en el cuadro III y la figura 5.

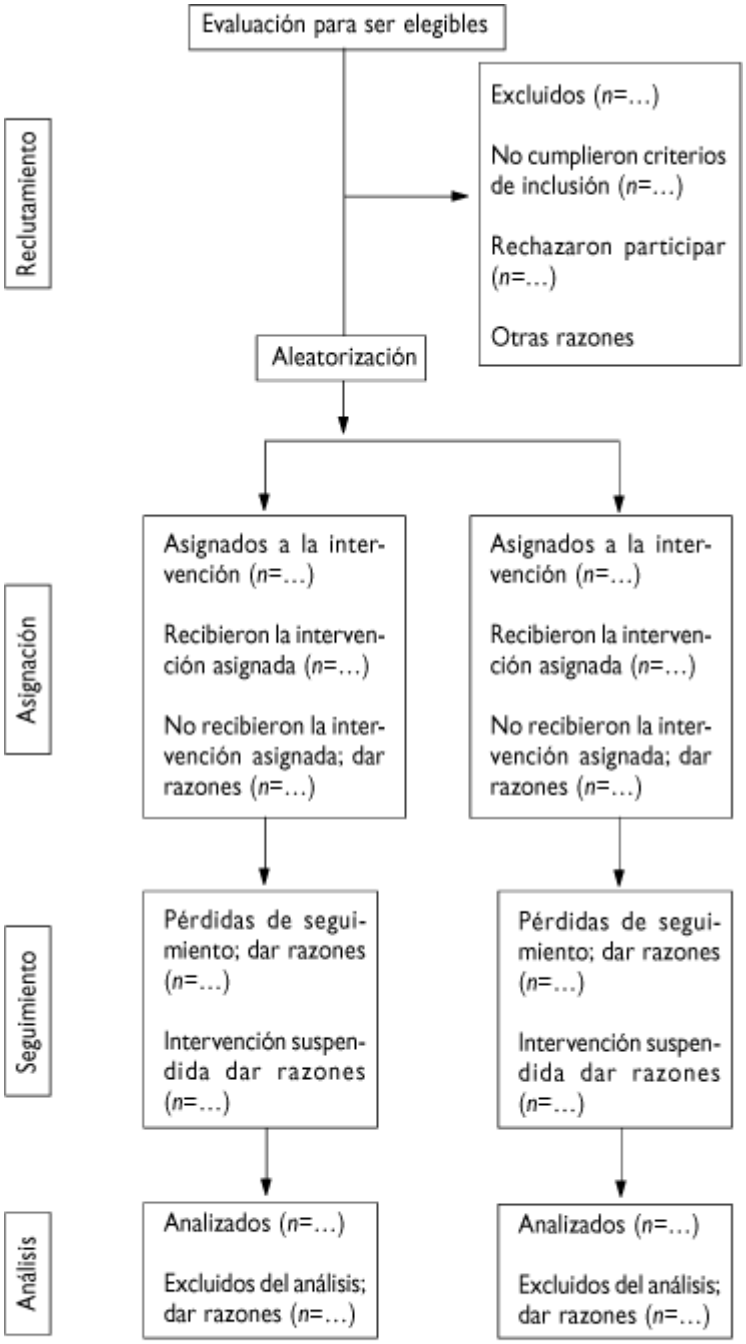


FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRESO A TRAVÉS DE LAS FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Cegamiento

El cegamiento es una condición impuesta sobre un procedimiento específico para intentar guardar el conocimiento del tratamiento asignado, el curso del tratamiento u observaciones previas.[14] Los procedimientos usualmente cegados son la intervención asignada o evaluación del *estatus* de los sujetos de estudio. El cegamiento previene determinados sesgos en las diversas etapas del ensayo clínico y protege la secuencia después de la asignación al grupo de tratamiento. A este respecto, existen básicamente tres niveles de cegamiento, entre los cuales se encuentran el simple, el doble y el triple, cuyas características son descritas en el cuadro IV.

Cuadro IV
TIPOS DEL CEGAMIENTO Y VENTAJAS

Sujetos cegados	*Beneficios potenciales*
Participantes	Ausencia de sesgo en las respuestas fisiológicas o físicas motivadas por el tipo de intervención
	Mayor apego al régimen de tratamiento Menor búsqueda de intervenciones adicionales adyuvantes Menores pérdidas en el seguimiento
Diseño	Ausencia de transferencia de inclinaciones o actitudes a los participantes
Investigadores	Administración no diferencial de cointervenciones Imposibilidad de ajustar dosis Imposibilidad de asignación diferencial de los participantes Imposibilidad de alentar o desalentar diferencialmente el apego al estudio
Análisis	Evitar sesgos en la evaluación de resultados

Tipos de cegamiento

Tipo de cegamiento	*Significado*
No ciego	Ensayo en el que investigadores y participantes conocen el tratamiento asignado
Ciego	Indica que el conocimiento de la intervención asignada es ocultada a participantes, investigadores del ensayo o patrocinadores
Simple ciego	Una de las tres categorías de individuos, normalmente participantes, desconoce el tratamiento asignado a lo largo del desarrollo del estudio
Doble ciego	Participantes, investigadores y patrocinadores, desconocen el tratamiento asignado
Triple ciego	Significa un ensayo doble ciego que mantiene blindado el análisis de los datos, hasta una etapa determinada del estudio

Placebo

Un placebo es un agente farmacológicamente inactivo que los investigadores administran a los participantes en el grupo control de un ensayo clínico. El primer ensayo clínico controlado con placebo fue conducido probablemente en 1931, cuando se probó el *sanocrysin* en comparación con agua destilada en pacientes con tuberculosis.[15] Desde entonces, los ensayos clínicos aleatorizados con placebo han sido controversiales,

especialmente cuando los participantes son asignados de manera aleatoria en una de sus ramas [placebo por ejemplo] y por lo tanto se les priva del tratamiento efectivo.[16,17] En los ensayos clínicos el placebo se traduce en tratamientos de control con similar apariencia a los tratamientos en estudio, pero sin su actividad específica.[18] El uso de placebo ha reportado resultados objetivos y subjetivos en un rango de 30 a 40% de los pacientes en una amplia gama de entidades clínicas, entre las que destacan dolor, asma, hipertensión arterial sistémica e, incluso, infarto al miocardio, entre otros.[19] Desde hace 50 años se ha documentado que el uso de placebo tiene un alto grado de efectividad, interpretado bajo mecanismos desconocidos como un efecto terapéutico real en más de 30% de los casos.[20] Por esta razón, el efecto placebo no podrá ser distinguido de la historia natural de la enfermedad, regresión a la media o el efecto de otros factores. El debate acerca del uso apropiado del placebo en las investigaciones clínicas aparece posterior a la citación de numerosos ejemplos de ensayos clínicos en los cuales se empleaba placebo a pesar de la existencia de un tratamiento efectivo.[21] Dichos estudios violaban principios básicos de la Declaración de Helsinki. Además, la aparición del VIH-SIDA y las innovadoras metodologías para evaluar drogas de reciente aparición (ensayos clínicos multinacionales, financiadores externos al país huésped, uso de comparadores-placebo, por ejemplo), sobre todo en las naciones con menores ingresos, provocó debates éticos por parte de los miembros de las instancias reguladoras internacionales (cuadro V).

Cuadro V
USO DE PLACEBO. ACUERDOS INTERNACIONALES

Declaración de Helsinki (2000)* Los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de la nueva terapia –o tratamiento–, deberían ser evaluadas contra los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales. Esto no excluye el uso de placebo ni tratamiento en estudios donde no existe este estándar o tratamiento probado como el mejor
Nota de Aclaración 2002‡§ Los ensayos clínicos con brazo placebo deberían ser aplicados solamente en ausencia de una terapia existente y probada, en las siguientes situaciones: a) por razones metodológicas y científicas, para determinar la seguridad y eficacia de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico, o b) si el método profiláctico, diagnóstico o tratamiento es investigado para una entidad clínica menor y los sujetos de la investigación no serán objeto de algún riesgo adicional o daño irreversible
Council for International Organizations of Medical Sciences (2002)#& El uso de placebo está indicado: 1. Cuando no existe una intervención de efectividad comprobada 2. Cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de sus síntomas 3. Cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos

* Referencia 22, (párrafo 29)

‡ Referencia 22. Enmienda de la Declaración de Helsinki, hecha en la LII Asamblea General de la Asociación Mundial Médica, Edinburgo, Escocia, octubre 2000. Aclaración sobre el párrafo 29, adicionado por la LIII Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Washington, DC, 2002. Declaration of Helsinki as amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Note of Clarification on Paragraph 29 added by the 53rd General Assembly of the WMA, Washington, DC, 2002

§ Aquí, se manifiestan dos críticas importantes; una aclaración éticamente aceptable incluiría que ambas condiciones se complementen al momento de considerar el uso de placebo y, otro punto importante, es que ambas condiciones prevendrían a los sujetos participantes de un daño serio e irreversible. Se entiende que minimizar daños constituye un requerimiento ético en investigación

\# Referencia 23. Lineamiento No.5

& Por regla general, los sujetos de una investigación en el grupo control de un ensayo de diagnóstico, terapia o prevención, debieran recibir una intervención de efectividad comprobada. En algunas circunstancias, puede ser éticamente aceptable usar un control alternativo, tal como placebo o "ausencia de tratamiento". Referencia 23, Pauta 11.

Aleatorización

El propósito primario de la aleatorización es garantizar que la posible inferencia causal observada al final del estudio no se deba a otros factores. Una gran variedad de procedimientos de aleatorización se han sugerido en la literatura.

La aleatorización se refiere a la asignación a través del azar de las unidades de investigación a uno de dos o más tratamientos, con la finalidad de comparar los tratamientos sobre las variables de desenlace de interés. Se acepta que la aleatorización tiene como propósito prevenir la existencia de diferencias entre los grupos que no sean derivadas de los tratamientos que se están comparando. De esta manera, cuando se produce un equilibrio de las posibles variables que pudieran modificar el efecto del tratamiento sobre la variable de desenlace, las diferencias que se encuentran se deben considerar estrictamente como debidas a la maniobra bajo estudio.

El concepto de aleatorización fue originalmente utilizado por Fisher en su texto clásico *El diseño de experimentos*, teniendo como argumento principal que la aleatorización prevendría las diferencias sistemáticas de cualquier tipo, independientemente de que éstas pudieran ser identificadas por el investigador. Este concepto convierte al proceso de aleatorización en preferible sobre la asignación no probabilística (sistemática, secuencial, por facilidad o por conveniencia), la cual en ningún momento tiende a asegurar equilibrio entre los grupos.

Sin embargo, siempre hay que tener cuidado, ya que la aleatorización puede no resultar en una distribución equilibrada de las variables confusoras entre los grupos, por lo que siempre es obligado efectuar una comparación de las variables al ingreso del paciente al estudio que pudieran afectar los efectos de la maniobra y, en caso de que existan diferencias significativas, ajustar los resultados obtenidos por dichas variables. A continuación se describen los métodos utilizados para asignar la maniobra de intervención.[24-35]

Asignación aleatoria de los tratamientos

Un objetivo importante de la investigación clínica es el desarrollo de terapéuticas que mejoren la probabilidad de desenlaces exitosos en los sujetos enfermos o que prevengan el inicio de la enfermedad en los individuos sanos. La evidencia convincente de la efectividad de una maniobra requiere no sólo observar una diferencia entre los grupos respecto al desenlace de interés, sino también demostrar que la maniobra es la que más probablemente ha causado dichas diferencias. Por ejemplo, los pacientes que acaban de ser sometidos a una nueva intervención quirúrgica pueden presentar un mayor tiempo de supervivencia que los que recibieron la intervención convencional. Habría que analizar hasta qué grado el resultado de la supervivencia depende de la cirugía y no de la habilidad del cirujano para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo quirúrgico.

Para asegurar una evaluación no sesgada de los tratamientos, los grupos de estudio deben ser equivalentes en todo, excepto en las maniobras que están recibiendo (*ceteris paribus*).

Necesidad de aleatorización en los ensayos clínicos

En muchos experimentos realizados en el laboratorio, los científicos poseen las herramientas para lograr equivalencia entre las unidades bajo investigación. Con la capacidad para mantener un control perfecto sobre las muestras que están siendo comparadas, experimentos pequeños ejecutados fastidiosamente pueden ser suficientes para medir en forma precisa los efectos de las maniobras. En biología, sin embargo, especialmente cuando los sujetos bajo estudio son los seres humanos en su totalidad, la variabilidad inherente ocasiona que el control de los potenciales confusores sea prácticamente imposible. Si bien existen algunas estrategias para parear grupos asignados a las diferentes maniobras de acuerdo con los posibles confusores, esto generalmente requiere tamaños de la muestra elevados en cada estrato y, aun así, debido a la existencia de variables desconocidas, según el estado actual del conocimiento, hace al balance imposible.

En adición a la dificultad de tratar de seleccionar grupos comparables siempre se debe

cuidar la preferencia consciente o inconsciente que puede tener el médico por pacientes específicos de acuerdo con el tratamiento por probar, lo cual puede sesgar el resultado de la investigación. Por lo anterior, una característica importante de la asignación de los pacientes a los tratamientos debe ser la falta de predictibilidad, es decir, que la asignación del siguiente tratamiento siempre debe decidirse a través de los procesos de aleatorización.

Aleatorización como base para la inferencia estadística

De acuerdo con la teoría frecuentista, la aleatorización permite realizar pruebas directas de causa y efecto y construir pruebas válidas de significancia estadística. Por ejemplo, en un ensayo que evalúa el efecto de un nuevo medicamento sobre el nivel de LDL-colesterol, el modelo inicia efectuando una medición de los niveles basales de LDL-colesterol en cada paciente. A través de un proceso de aleatorización cada paciente es asignado a recibir el nuevo medicamento de interés o la maniobra comparativa, y al final del periodo de estudio se vuelven a medir los niveles de LDL-colesterol en cada paciente. Si lo que se esperaba era que el medicamento redujera LDL-colesterol en 10 mg/dl, entonces el grupo al que se le administró el nuevo medicamento deberá tener en promedio niveles de LDL-colesterol menores que el grupo control. Para probar este efecto uno compara los promedios observados en los dos grupos. Gracias al proceso de aleatorización, que en términos generales balancea entre los grupos los posibles confusores, uno espera que si las diferencias son suficientemente grandes y significativas se pueda concluir que el tratamiento las ha producido.

Métodos de aleatorización

La aleatorización requiere un mecanismo gobernado por el azar para asignar las maniobras (los tratamientos) a los sujetos bajo investigación. Los ensayos clínicos reales deben utilizar métodos verificables de aleatorización, de tal manera que después del estudio el investigador pueda demostrar que la asignación se mantuvo libre de sesgo.

Asignación aleatoria simple

La manera más sencilla de asignar la maniobra de intervención es la aleatorización simple. En ella se utiliza como herramienta base la tabla de números aleatorios. Se selecciona al azar un punto de inicio y posteriormente se selecciona la dirección de movimiento que se mantendrá constante a lo largo de toda la tabla. En forma *a priori* se decide qué grupos de números (0 al 9) se destinarán a cada maniobra, pudiendo quedar por convenido que los números pares (0, 2, 4, 6 y 8) se destinarán a la maniobra A y los nones (1, 3, 5, 7 y 9) a la maniobra B. Así, por ejemplo, en el cuadro VI se incluye una sección de una serie de números aleatorios contenida en cualquier libro de bioestadística básica, seleccionándose por azar el punto de inicio en el segundo renglón, de la segunda fila y en el primer número 5 que aparece. En este caso se selecciona en dirección de izquierda a derecha y arriba hacia abajo de modo que partiendo del 5, los números que continúan son 6, 8, 9, 7 y 2. De esta manera, dado que el primer número a emplear es el 5, el primer sujeto que ingrese al estudio recibirá la maniobra B, el segundo la maniobra A, el tercero la maniobra A, el cuarto la maniobra B y así sucesivamente hasta asignar al total de sujetos necesarios a incluir.

Cuadro VI
EJEMPLO DE ALEATORIZACIÓN SIMPLE UTILIZANDO TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

Serie de números		*Paciente*	*Maniobra*
8467893	5489631	1	B
0236792	4568972	2	A
2467810	1348392	3	A
3112348	3476812	4	B
5912902	0981345	5	B
7645690	3289732	6	A
5674389	2310398	7	A
2938001	3289923	8	A
1345698	4728625	9	A
3298567	1223938	10	B
3490594	1309093	11	A
5489207	4532904	12	B

Debido a lo tedioso que puede resultar efectuar la asignación manual, cuando se trata de una gran cantidad de sujetos y que de acuerdo con algunos investigadores puede ser sujeta de algunos tipos de sesgo, cuando sea posible, una computadora debe producir la lista de aleatorización. La persona que trabaja en el equipo de cómputo para generar la lista de aleatorización debe ser ajena a las personas que reclutan y valoran a los participantes en la investigación. Durante el curso del estudio el generador de las listas no debe divulgar los detalles del método particular utilizado para generarlas.

Muchos estudios utilizan sobres opacos en cuyo interior se encuentra cuál será el siguiente tratamiento por asignar. Este método, aunque considerado por muchos investigadores como estándar, puede ser sujeto a violación, especialmente en estudios no cegados. Un investigador que desea que determinado tipo de pacientes ingresen a una rama específica del estudio puede observar a contraluz el contenido del sobre o incluso abrirlo y volverlo a cerrar. Lo anterior ha generado que muchos estudios en la actualidad adopten códigos de aleatorización generados vía telefónica, por fax o encriptados a través de sistemas de cómputo.

Una de las desventajas de este tipo de aleatorización es que cuando las muestras son pequeñas por lo general se producen desbalances en el número de sujetos asignados a cada tratamiento, pudiendo asignarse un mayor número de sujetos a determinada maniobra. Otra limitante importante es que en ocasiones se producen secuencias repetidas de una misma maniobra (sujetos 4, 5 y 6 a maniobra A, luego sujetos 7 y 8 a maniobras B, luego sujetos 9, 10, 11,12 y 13 a maniobra A, y así sucesivamente). Los sujetos que ingresan en un determinado tiempo al estudio pueden ser distintos en sus características basales o por la forma de responder a las maniobras, en relación con los sujetos que ingresan a la maniobra alternativa.

Aleatorización en bloques balanceados

Tratando de limitar la posibilidad de desbalances en la asignación de tratamientos, de generar secuencias repetidas largas de una misma maniobra y de balancear en la medida de lo posible algunos de los sesgos inherentes al proceso de aleatorización

simple se creó el método de aleatorización en bloques balanceados. En este método se ensambla una serie de bloques, formados por un número determinado de celdas, en las cuales se incluyen los distintos tipos de tratamiento. El número de bloques estará determinado por el número de participantes a incluir en el estudio y el número de celdas que se haya decidido incluir en cada bloque. Cada bloque contendrá en cada celda una de las alternativas de tratamiento y dentro de cada bloque deberá existir un número balanceado de los posibles tratamientos (cuando por fines éticos y de seguridad se considera conveniente asignar el doble o triple de pacientes a una determinada maniobra, se dice que se trata de una aleatorización en bloques desbalanceados, ya que existirá el doble o triple de celdas en cada bloque de uno de los tratamientos).

Así por ejemplo, en el cuadro VII se presenta en caso de aleatorización en bloques balanceados donde se pretenden asignar 24 sujetos a dos alternativas de tratamiento, decidiéndose utilizar bloques balanceados con longitud fija de cuatro celdas por bloque. Puesto que se trata de 24 pacientes y se incluirán cuatro celdas en cada bloque se necesitarán seis bloques (número de bloques= número de pacientes/número de celdas por bloque). Dado que se incluirán cuatro celdas por bloque y sólo existen dos alternativas de tratamiento se deberá incluir en cada bloque las diferentes combinaciones de A y B (ver ejemplo). Quien asigna el número de uso a cada bloque es la tabla de números aleatorios, así que por azar el primer número del tercer renglón de la primera columna es el número 2, por lo tanto el primer bloque es el número 2, el siguiente bloque es el 4, el tercer bloque es el 6 en uso y luego, debido a que los números siguientes son el 7 y 8, éstos no se utilizan, sigue el número 1 (para el cuarto bloque, luego el 0 no se usa y si se decide continuar en la dirección marcada con la flecha los números que siguen es el 1 (repetido) y luego el 3 (para el quinto bloque) y, finalmente, el sexto bloque es el 5. Una vez asignado el número a cada bloque se utilizan las combinaciones de tratamientos contenidas dentro de ellos.

Cuadro VII
EJEMPLO DE ALEATORIZACIÓN EN BLOQUES BALANCEADOS

Tabla de números	2	4	6	1	3	5
8467893 5489631	A	B	A	B	A	B
0236792 4568972	A	B	B	A	B	A
2467810 1348392	B	A	A	B	B	A
3112348 3476812	B	A	B	A	A	B
5912902 0981345						
7645690 3289732						
5674389 2310398	Pacientes					
2938001 3289923	1. B	5. A	9.	13.	17.	21.
1345698 4728625	2. A	6. A	10.	14.	18.	22.
3298567 1223938	3. B	7. B	11.	15.	19.	23.
3490594 1309093	4. A	8. B	12.	16.	20.	24.
5489207 4532904						

Aleatorización estratificada

Si bien la aleatorización en bloques balanceados permite la asignación balanceada de los sujetos a las maniobras, independientemente del momento en el que se decida detener el ensayo y de cuántos pacientes se hayan incluido hasta ese momento, sigue manteniendo la desventaja de que no permite efectuar un balanceo por las posibles variables modificadores de efecto o confusoras. Esto ha llevado a que diversos investigadores señalen que es mejor identificar a través de la revisión sistemática o narrativa de la literatura, de la consulta con expertos o de la experiencia misma, aquellos factores que en un momento dado pudieran modificar el impacto de la maniobra sobre la variable de desenlace y, dependiendo de la factibilidad del tamaño de la muestra, decidir cuántos estratos establecer en forma *a priori* a la asignación de la maniobra (y en cuantos se efectuará ajuste de los resultados al momento del análisis si es que posterior a la asignación aleatoria quedan desbalanceados). Así, por ejemplo, el cuadro VIII contiene un ejercicio en el cual se ha identificado la edad mayor de 60 años, el género masculino, la historia familiar y la presencia de dificultad respiratoria al momento de ingreso al estudio como potenciales modificadores de los efectos de la maniobra sobre la variable de desenlace. Se establecen los diferentes subestratos y al final de la estratificación se efectúa la asignación de la maniobra a través de asignación simple o en bloques balanceados (dependiendo del número de pacientes disponibles y de la posibilidad de desbalances en la asignación), pudiéndose observar cómo inmediatamente este método degenera, conforme el número de estratos aumenta (por ejemplo, cuando se tienen cinco posibles confusores con tres categorías para cada uno, se tendrá la necesidad de ensamblar 3^5=243 distintos estratos).

Aleatorización en conglomerados (grupos o clusters)

Se trata de un proceso de aleatorización simple o en bloque de grupos de personas, salones, delegaciones, comunidades, municipios, ciudades, estados o países. La unidad de asignación es el grupo y no el individuo. Este tipo de aleatorización es ampliamente utilizada en investigaciones epidemiológicas, también puede emplearse para evaluar el impacto de programas educativos, medidas preventivas comunitarias, entre otras.

No obstante que para fines de aleatorización la unidad de interés es el grupo y no los individuos contenidos dentro de ellos, es importante medir el grado de similitud de respuesta dentro del conglomerado. Para ello se utiliza el cálculo del coeficiente de correlación intraclase o intraconglomerado denotado por la letra griega ρ. Este parámetro puede ser interpretado como el coeficiente de correlación estándar de Pearson entre cualesquiera de dos respuestas en el mismo conglomerado. En términos generales, cuando el valor de ρ es positivo se asume que la variación entre las observaciones en diferentes conglomerados excede la variación dentro de los conglomerados. Las razones para ello pueden deberse a la manera de seleccionar los sujetos, la influencia de covariados en el conglomerado, la posibilidad de compartir algunos factores más rápidamente dentro que entre las comunidades o al efecto de las interacciones personales entre los miembros del conglomerado que reciben la misma maniobra.

Asignaciones dinámicas o adaptativas de los tratamientos

Los diseños más simples de los ensayos clínicos controlados consideran la inclusión de un predeterminado número de individuos bajo estudio, los cuales son asignados en alguna de las formas tradicionales ya descritas a alguno de los tratamientos de interés con igual probabilidad para cada paciente de recibir una u otra modalidad terapéutica. En forma cada vez más frecuente, tanto la manera como los sujetos de estudio son asignados a los tratamientos, como la forma en la que se decide terminar el estudio se basan en la información que se va generando y acumulando durante el progreso del estudio. Así, se habla de asignación dinámica cuando la información sobre los covariados del paciente que predicen el desenlace clínico se utiliza para determinar la asignación del tratamiento. Por el contrario, se habla de asignación adaptativa cuando se utilizan datos de desenlace acumulados que afectan la selección del tratamiento.

La asignación dinámica permite efectuar un balance individual de los posibles confusores sin tener que efectuar un balance dentro de todas las combinaciones de los factores (como en el caso de la aleatorización estratificada tradicional). Supóngase que existen *f* factores y l_f niveles en el factor *f.* A cualquier punto dado en el ensayo, la asignación del tratamiento del paciente previo habrá creado algo de desbalance entre los factores. Si dejamos que sea t_{ijk} el número total de pacientes en el *j*th nivel del factor *i* que ha sido asignado al tratamiento *k*, *i*=1, …….,*f, j*=1,……,*lf*, *k*=1,…..,*r*, donde *r* es el número de tratamiento, el ensayo está balanceado para el factor *i* nivel *j* al grado de que *tij*1,…..,*tijr* son similares. Si el siguiente paciente a ser aleatorizado posee el factor *i* al nivel *j*th, entonces puede considerarse el efecto que cada posible asignación de tratamiento tendría en este balance. Dado que el balance debe ser caracterizado por una función matemática, se ha propuesto un método de minimización, donde el balance es caracterizado por un rango de tratamientos totales y el tratamiento es seleccionado por minimización de la suma a través de todos los factores. Existe también una versión más general de este método en el cual el tratamiento se selecciona a través de una aleatorización por moneda sesgada, con las probabilidades de la moneda sesgada determinadas por la función de balanceo. La función de balanceo general involucra una suma ponderada de las funciones de balanceo de los factores individuales, donde los pesos podrían ser asignados sobre la base de la importancia relativa de cada factor confusor.

Por su parte, los diseños adaptativos, los cuales dependen de la acumulación de datos de desenlace, han sido descritos desde principios de 1950. Así, Armitage propuso un esquema que permitía la terminación global del estudio basado en un nivel de significancia global, dando origen a los famosos análisis intermedios (análisis *interim*) en los cuales se producía una culminación prematura del estudio cuando se alcanzaban ciertos límites de desenlace y significancía estocástica. En 1963 estas ideas fueron revolucionadas por Colton quien propuso reglas de detención de los ensayos basadas en pérdidas de la función adecuada, en contraste con las reglas estocásticas utilizadas previamente (de significancia estadística). Para ello se propuso la construcción de un "horizonte del paciente", en el cual los pacientes continuaban siendo aleatorizados hasta que se cruzaban los límites pre-establecidos, después de lo cual todos los pacientes restantes se asignaban al tratamiento con la mayor eficacia. Así, los límites óptimos se establecían al intercambiar las pérdidas generadas por aleatorizar la mitad de los pacientes al tratamiento inferior. En 1969 Zelen popularizó este método de aleatorización bajo el nombre de sistema "Jugando al ganador", en el cual el primer paciente se asignaba por ejemplo a la maniobra A, si se obtenía un éxito, el siguiente paciente se continuaba asignando al grupo A, hasta que se tuviera una falla en la cual el siguiente paciente se asignaba a B y así sucesivamente.

Análisis de un ensayo clínico

"Un ensayo clínico apropiadamente planeado y ejecutado es una técnica experimental poderosa para estimar la efectividad de una intervención".[36] Este concepto ha sido aplicado a numerosos estudios realizados en todo el mundo, bajo la premisa de que todo ensayo clínico controlado comienza con la planeación cuidadosa del mismo, pasando por un proceso detallado de ejecución y monitoreo, sin menospreciar cualquier procedimiento por simple que parezca para garantizar la comparabilidad de los datos obtenidos. La estimación de los resultados se realiza a través de diferentes técnicas estadísticas que comentaremos en el presente capítulo, sin embargo, es imprescindible mencionar que la piedra angular de un análisis estadístico axiomático está fundamentada en el meticuloso planteamiento del diseño.

Interpretación de ensayos clínicos

Principio analítico por intención de tratar

Los ensayos clínicos aleatorizados son analizados por un método estándar llamado

"intención de tratar", esto es, todos los sujetos aleatorizados son analizados de acuerdo con la asignación original del tratamiento y todos los eventos son contados contra el tratamiento asignado.[37] Con base en este principio, todos los estudios aleatorizados deberían ser analizados bajo este concepto, ya que el análisis apoyado por la aleatorización mantiene la comparabilidad a través de los grupos de intervención. Si el análisis excluye a participantes después del procedimiento de aleatorización, (por razones tales como sujetos que no reciben el tratamiento originalmente asignado o el participante muere antes de que el tratamiento sea dado) se puede introducir un sesgo, ya que los grupos de intervención se verán afectados por la falla en el cumplimiento del diseño que tomó originalmente en consideración la aleatorización, el tamaño de la muestra y el blindaje de los grupos.[38]

Entre las razones más comunes para que pacientes aleatorizados sean excluidos está el que no se consideren elegibles, posterior al procedimiento aleatorio. Citemos el trabajo del *Anturane Reinfarction Trial Research Group*[39,40] el cual evaluó el efecto de la sulfinpirazona en pacientes que habían sufrido un infarto. La aleatorización incluyó en dos grupos a 1 629 pacientes quienes sobrevivieron a un infarto del miocardio, uno manejado con el tratamiento de prueba y otro con placebo. Los pacientes clasificados como elegibles fueron 1 558, mientras que 71 no reunieron los criterios de elegibilidad del protocolo. El análisis reportado se enfocó solamente a los pacientes elegibles y mostró un efecto benéfico de la sulfinpirazona sobre la mortalidad, comparado con los no elegibles; sin embargo, un análisis posterior realizado por otros investigadores[41] reportó que la inclusión de aquellos no elegibles modificaba completamente los resultados, mostrando que la interpretación de los resultados estaba sesgada por la exclusión, posterior a la aleatorización, de los sujetos declarados como no elegibles. Los resultados de este estudio fueron cuestionados por una agencia de regulación federal.

Otra de las razones para la exclusión de pacientes en el análisis primario aparece cuando los pacientes no cumplen apropiadamente con la intervención especificada en el protocolo (falta de apego al tratamiento). Citemos el trabajo del *Coronary Drug Project,*[42] cuyo objetivo fue evaluar una estrategia medicamentosa para reducir el colesterol en hombres que sobrevivieron a un infarto del miocardio. El estudio tuvo dos grupos, uno tratado con bezofibrato y otro con placebo. Los resultados globales no mostraron diferencias en la mortalidad. Sin embargo, un análisis extra clasificó en dos grupos a los pacientes: uno de ellos como buenos cumplidores del tratamiento (definido como que tomó en más de 80% sus medicamentos) y otro grupo como poco cumplidor (<80%). La comparación de los poco cumplidores para tomar bezofibrato mostró una reducción de la mortalidad de 24.6 a 15%, sin embargo, una reducción mayor en la mortalidad fue observada en el grupo placebo (28.2% *vs* 15.1%). Los buenos cumplidores vivieron más que los poco cumplidores, independientemente del tratamiento. Estos resultados no pudieron ser explicados por modelos de regresión y los autores concluyeron que el apego a una intervención es, en sí misma, un resultado.

Aun cuando las exclusiones sean previstas *a priori* en el protocolo, deberá tomarse en cuenta un posible sesgo, ya que los sujetos excluidos pueden diferir de los sujetos analizados en aquellas características medidas y no medidas, las cuales no siempre se pueden probar estadísticamente debido a que el no apego al tratamiento no es un fenómeno aleatorio. Ningún método de análisis puede completamente contabilizar el gran número de sujetos de estudio que se desviaron del protocolo de estudio, lo que resulta en altas tasas de no apego, abandono o datos faltantes.

Recomendaciones para ajustar el diseño y aumentar el tamaño de la muestra pueden compensar el no apego. Se debe contemplar en el diseño elegir un método de intervención con mejor tolerancia, así como plantear estrategias de monitoreo durante la toma del tratamiento. Otra estrategia es aumentar el tamaño de la muestra para compensar el efecto del no cumplimiento de los tratamientos. Se requiere un incremento de 23% en el tamaño de la muestra para compensar 10% de no apego, mientras que 20% de no apego requerirá un incremento del tamaño de muestra en 56%.[43]

El principio de análisis por intención de tratar es entonces el método de análisis más conservador y provee una estimación de la efectividad del tratamiento (efecto del tratamiento dado a cada participante) más que una prueba verdadera de la eficacia del mismo (esto es, efecto del tratamiento en aquellos quienes siguieron el protocolo de estudio).

Pérdidas en el seguimiento

Aunque apropiadamente planeado para tener un mayor tamaño de muestra que compense pérdidas en el seguimiento, cuando éstas ocurren, el estudio puede sufrir pérdida de poder estadístico y aumentar la posibilidad de introducir un sesgo, primordialmente cuando la pérdida no es resultado del azar. Los pacientes más enfermos pueden no estar disponibles para regresar a la clínica y realizarse exámenes y mediciones clave para el resultado del estudio. En otros casos, pacientes sometidos a toxicidad medicamentosa pueden estar indispuestos para ser evaluados en las mediciones clave. Cuando éstos son los casos, los resultados pueden estar sesgados y ningún método estadístico podrá ajustar por los datos faltantes. Entonces, se requerirán esfuerzos extras para localizar y estimar la variable de resultado primaria en aquellos participantes que no recibieron la intervención.

Análisis por protocolo

El análisis *por protocolo* es un método de análisis que incluye solamente a un subgrupo de sujetos quienes cumplieron suficientemente con el protocolo por lo que contrasta con el análisis conservador por intención de tratar. El cumplimiento del protocolo incluye el cumplimiento de exposición mínima pre-especificada al régimen de tratamiento, disponibilidad de mediciones de la variable primaria, elegibilidad correcta y ausencia de cualquier otra violación mayor al protocolo.[44] Excluye también eventos que ocurrieron después de que el sujeto dejó de apegarse al protocolo. También puede ser identificado este método como de "casos válidos", muestra de "eficacia" o de "sujetos evaluables".

Este método puede maximizar la oportunidad para un nuevo tratamiento que muestre eficacia adicional y refleje más cercanamente el modelo científico fundamental. Sin embargo, la correspondiente prueba de hipótesis y estimación del efecto del tratamiento puede o no ser conservadora dependiendo del ensayo; el sesgo, el cual puede ser severo, emana del hecho de que el apego al protocolo puede estar relacionado con el tratamiento y por ende al resultado.

Las razones precisas para la exclusión de los sujetos del grupo *por protocolo* deben ser cuidadosamente definidas y documentadas antes de romper el blindaje en una forma apropiada dentro de las circunstancias del ensayo específico. Los problemas que guían a la exclusión de los sujetos para crear el subgrupo *por protocolo*, y otras violaciones al protocolo de estudio, deben ser cuidadosamente identificados y analizados. Violaciones relevantes al protocolo pueden incluir errores en la asignación del tratamiento, uso de medicamentos excluidos, pobre cumplimiento, pérdidas en el seguimiento y datos faltantes. Es una buena práctica estimar el patrón de tales problemas entre los grupos de tratamiento con respecto a la frecuencia y tiempo de ocurrencia.

Resultados de variables subrogadas

Debido a que muchos ensayos clínicos usan como resultados variables clínicas que son evaluadas por largo tiempo y aumentan los costos, algunos investigadores han visto alternativas para obtener ensayos clínicos más cortos y más pequeños a través del uso de una variable respuesta sustituta del resultado clínico. Un requerimiento para obtener esta variable sustituta es que debe ser predictiva del resultado clínico. Otro requerimiento es que la variable sustituta debe capturar el efecto total de la intervención sobre el resultado clínicamente relevante. Aunque teóricamente posible, biológicamente es un fenómeno complejo donde la intervención puede modificar la variable subrogada y

no tener efecto o tenerlo parcialmente sobre la variable clínica de respuesta. Por el contrario, la intervención puede modificar la variable clínica sin afectar a la subrogada.

Aunque se han propuesto criterios estadísticos para validar las variables subrogadas, la experiencia con su uso es limitado. En la práctica, la fuerza de la evidencia para la sustitución depende de tres aspectos: a) la plausibilidad biológica de la relación entre la variable clínica/variable subrogada; b) la demostración en estudios epidemiológicos del valor pronóstico para la variable clínica, y c) evidencia de ensayos clínicos acerca de que el efecto del tratamiento sobre la variable sustituta corresponde al efecto sobre la variable clínica. La interpretación de un ensayo que utiliza como base una variable subrogada debe ser hecha en el contexto del número de individuos en riesgo y considerar las conclusiones con mucha precaución.

Resultados múltiples y análisis por subgrupo

Resultados múltiples

Aunque comúnmente es usado como variable respuesta primaria un evento único en los ensayos clínicos, en muchos otros la variable respuesta es una combinación de diversos eventos o se requieren múltiples mediciones de condiciones inherentes al tratamiento de prueba (otros serían múltiples comparaciones de tratamientos, mediciones repetidas, análisis por intervalos), incluyendo desde características clínicas como morbilidad, síntomas, calidad de vida, efectos colaterales del tratamiento, hasta utilización y costos de los servicios de salud. Es muy importante mencionar en el protocolo la pre-especificación de prioridades en respuestas múltiples.

Tradicionalmente se recomienda que sea diseñada en el protocolo una variable resultado primaria y las otras variables definirlas como secundarias o terciarias. El ensayo es, bajo estas condiciones, ponderado y monitoreado sobre las bases de una variable de resultado primaria. Una variable primaria global sería la mortalidad por todas las causas vasculares; se analizarían separadamente como variables secundarias los eventos que las formaron: infarto al miocardio, infarto cerebral, trombosis mesentérica, etcétera). El agrupamiento de los eventos debe hacerse de acuerdo con los objetivos del diseño para no mezclar eventos de mortalidad, morbilidad o calidad de vida.

Si se utilizan múltiples resultados primarios, se requiere de un número mayor de métodos estadísticos para contabilizar la multiplicidad y mantener al mismo tiempo los niveles de error tipo I en 0.05[45] (esto quiere decir que se requieren ajustes del nivel α, valor de *p*, valores críticos para multiplicidad y pruebas globales que producen un índice resumido de la combinación de las variables resultado). Un método ampliamente usado es el de Bonferroni en el cual el nivel de significancia para cada variable resultado es α/k, donde *k* es igual al número de variables resultado, pero esta función es limitada si las variables de resultado están correlacionadas. Otras propuestas se han descrito para evitar problemas como el ordenar los valores univariados de *p* del menor al mayor y comparar cada valor de *p* con los niveles de α progresivamente mayores desde α/k, $\alpha/(k\text{-}1)$, hasta que α no rechace la hipótesis nula.[46]

Otros métodos de pruebas para ajustar el valor crítico de multiplicidad han sido desarrollados para tomar en consideración la distribución conjunta de las pruebas estadísticas de las múltiples variables resultado;[47] mientras que Mantel[48] sugiere un ajuste menos conservador: $1\text{-}(1\text{-}\alpha)$, y Tukey[49] remplaza $1/k$ con $1/\sqrt{k}$ cuando las variables resultado están correlacionadas, pero el grado de correlación se desconoce. Estimaciones globales de la medición pueden realizarse a través de los métodos de O'Brien[50] en los cuales incluye métodos de suma de rangos y de regresión.

Otros métodos propuestos para analizar resultados de múltiples variables son el uso de componentes principales y de análisis factorial.[51]

Análisis por subgrupo

Frecuentemente, la variable primaria está relacionada con otras variables de interés en las cuales puede ser importante evaluar el efecto del tratamiento al interior de subgrupos de sujetos. Tales características pueden ser la edad, el género, o se deben a que los sujetos fueron tratados en diferentes centros (ensayos multicéntricos). Otra razón puede ser probar la consistencia interna de los resultados entre las diferentes categorías. Cualesquiera que pueda ser la razón, es común dividir a los grupos aleatorizados en categorías o subgrupos para comparaciones de la intervención al interior de ellos. Es preferible que el establecimiento de los subgrupos haya sido definido por anticipado en el protocolo, así como identificadas las variables que se espera vayan a influir sobre el resultado primario, ya que de esta manera se puede considerar en el análisis (el prestablecimiento de los subgrupos y la preidentificación de variables) como una herramienta para mejorar la precisión y compensar por cualquier falla en el balance entre los grupos de tratamiento.

La confiabilidad de este análisis es pobre debido a problemas de multiciplicidad y a que los grupos generalmente son pequeños, en comparación con la muestra completa; por este motivo, el número de subgrupos debe mantenerse en un mínimo posible y preespecificarse en el protocolo como medida de incremento en la credibilidad de los resultados, pues el manejo de la hipótesis refleja un conocimiento biológico *a priori* más que una argumentación de resultados *a posteriori*. Por todos los motivos expuestos, los resultados de un análisis de subgrupos deben interpretarse de acuerdo con un análisis exploratorio, generador de hipótesis y nunca como un resultado definitivo. Estas recomendaciones aparentemente fáciles de extrapolarse a los diseños, no han sido del todo aceptadas y análisis e interpretaciones inapropiadas de resultados siguen ocurriendo como lo muestran Brookes y colaboradores[52] en su estudio de simulación para cuantificar el riesgo de mala interpretación de resultados en este tipo de análisis. Los autores encontraron que con un poder nominal de 80% sólo obtuvieron oportunidad para detectar 29% de interacción en el efecto global del estudio. Al interior de los grupos sólo detectaba entre 7 y 64%, lo que lleva a interpretaciones erróneas de la efectividad subgrupal de un tratamiento y no en un efecto global de los mismos (mayor riesgo de falsos negativos). En algunos casos para detectar la interacción con un poder significativo tuvieron que inflar el tamaño de la muestra cuatro veces más.

Por último, en este análisis, las técnicas más utilizadas comprenden regresión lineal, árboles de regresión y estimaciones bayesianas en caso de requerirse ajuste de sesgos.

Resultados por tipo de comparación

Estudios de superioridad

En un ensayo clínico, la eficacia es el parámetro que demuestra superioridad de un tratamiento activo sobre el placebo o por mostrar un efecto dosis-respuesta. Los ensayos de superioridad intentan demostrar que la intervención experimental es mejor o igual que la intervención de control. Por ejemplo, para enfermedades graves, cuando un tratamiento ha mostrado ser eficaz por estudios de superioridad, proponer un nuevo ensayo clínico controlado con placebo puede ser considerado como no ético. La nueva terapia debe ser más fácil de administrar, mejor tolerada, menos tóxica o menos costosa, pero el beneficio intercambiado no debe reflejarse en renunciar al efecto del tratamiento.

Estudios de no inferioridad

En contraste con los estudios de superioridad, estos ensayos pretenden mostrar que la intervención experimental no es peor que el tratamiento estándar (pero no pretende mostrar superioridad) con algún margen de indiferencia. Adicionalmente, los investigadores deben demostrar que el nuevo tratamiento es mejor que el placebo en

caso de que el ensayo tenga un brazo placebo. La conducción de un análisis de este tipo debe ser de muy alta calidad para detectar diferencias significativas; asimismo, debe tener un efectivo control de la intervención, sin olvidar que el margen de indiferencia no se basa en criterios estadísticos sino en la importancia médica del tratamiento en el contexto de intercambio riesgo/beneficio. El análisis estadístico de estos estudios se basa generalmente en el uso de los intervalos de confianza tal y como se muestra en la figura 6.

Citemos el caso del estudio OPTIMAAL[53] que comparó losartan con captopril en pacientes con insuficiencia cardiaca. Su objetivo fue demostrar que losartan sería superior a captopril o por lo menos no sería inferior, basados en que podría ser mejor tolerado que captopril. La mortalidad resultó en 1.126 (IC 95% superior de 1.28), así que ni la superioridad ni la no inferioridad se lograron. Los investigadores entonces usaron datos históricos de pacientes tratados con captopril (RR=0.806, comparado con placebo) y lo multiplicaron con los resultados de OPTIMAAL (1.126*0.806) aproximándose al efecto de losartan con placebo si éste hubiera sido usado (el RR fue de 0.906), pero los resultados deben ser interpretados con extrema precaución a pesar de haber sido conducido muy bien el estudio OPTIMAAL.

Métodos estadísticos

Diversos diseños de análisis se han utilizado para evaluar las diferencias existentes entre los grupos sometidos a un tratamiento nuevo para compararlo con un placebo o un tratamiento convencional. La selección apropiada del análisis y la pre-especificación en el protocolo de estudio es un reto que muchos investigadores no toman en cuenta. Perrone[54] realizó un estudio en 145 ensayos clínicos fase II en cáncer de mama y encontró resultados interesantes: 64.8% de ellos no tenía un propuesta estadística identificable, siendo los predictores más importantes para que identificaran un método estadístico definido (en modelos de regresión logística) el apoyo de una agencia financiadora, un único agente experimental y que el estudio fuera desarrollado como multicéntrico.

Los métodos de análisis estadísticos han evolucionado en años recientes, desde el tradicional análisis de supervivencia con sus estimaciones, hasta modelos más complejos vistos en los incisos previos, sin olvidarnos del análisis por riesgos competitivos (no censura el evento, por ejemplo, muerte por otras causas, sino que toma en consideración su incidencia acumulada),[55] sin embargo, en este documento daremos una perspectiva de las técnicas más usadas en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Descripción de los grupos de comparación

Un primer análisis que se efectúa en los ensayos clínicos controlados es comparar los grupos de tratamiento en sus condiciones basales y que generalmente son características demográficas (por ejemplo: edad, género), medidas antropométricas (ejemplo, masa corporal) condiciones inherentes a su estado clínico (ejemplo, severidad de enfermedad, control metabólico,) y otras variables pronósticas relacionadas con la variable resultado primaria. Generalmente presentadas como medidas de resumen (medias, medianas) y dispersión (desviaciones estándar, rangos) en variables continuas y en porcentajes para las variables categóricas. Esta comparación también es útil para describir la muestra de sujetos que entraron al estudio. Se han descrito pruebas de significancia (usualmente prueba de *t* y Ji cuadrada) con valores de *p*. Cuando ocurren diferencias entre los grupos de tratamiento, no necesariamente son debidas a falla en la aleatorización, sino por accidente. Altman[56] recomienda que se comparen basalmente los descriptores usando una combinación de conocimiento clínico y sentido común. Si los grupos no están balanceados se debe hacer un análisis no ajustado y otro ajustado por la variable que desbalanceó los grupos.

El método estadístico usado para comparar dos medias en los diferentes grupos de

tratamiento es la prueba de *t* de Student. Esta prueba compara la media de dos grupos de variables continuas y expresa la probabilidad de que cualquier diferencia sea debida al papel del azar (acepta la hipótesis nula) o que las diferencias son reales (rechaza la hipótesis nula). Dos supuestos básicos tiene la prueba de *t*: a) que los datos en ambos grupos siguen una distribución normal y, b) que para muestras no pareadas la varianza para cada grupo es igual. Cuando estos supuestos no se cumplen se recomienda el uso de pruebas no paramétricas. Cuando la variable tiene valores binarios (ejemplo, curación o muerte) se puede calcular la proporción del evento para cada grupo de tratamiento. El estadístico más común es la prueba de Ji cuadrada (Ji cuadrada o χ^2). La Ji cuadrada determina el número esperado del evento en ambos brazos de los grupos de tratamiento y los compara con los eventos observados, se expresa de la siguiente manera: $\chi^2 = \Sigma (O - E)^2 / E$, donde *O* representa las frecuencias observadas y *E* representa las frecuencias esperadas en cada celda de una tabla de contingencias de 2 x 2. Esta prueba puede usarse para comparar más de dos proporciones. Un ejemplo de su uso se muestra en el cuadro IX.

Cuadro IX

EJEMPLO DE COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES

Resultados: un ensayo clínico aleatorizados para medir el efecto de la información sobre la elección de métodos de planificación familiar y riesgo de enfermedades sexualmente transmitidas en mujeres con infección cervical.[57]

Evento: elección de dispositivo intrauterino (DIU) después de la intervención (información)

Grupo 1 (control): 914 eventos (88.5%) de un total de 1 033 pacientes
Grupo 2 (intervención): 625 eventos (58.2%) de un total de 1 074 pacientes

$$z=\frac{\hat{p}1-\hat{p}2}{\sqrt{\hat{p}c(1-\hat{p}c)(1/n_1+1/n_2)}}$$

$H_o: \pi_1 = \pi_2$
$H_a: \pi_1 \neq \pi_2$

donde n_1 y n_2 son el tamaño de muestra (1 033 y 1 074), x_1 y x_2 el número de eventos en los dos grupos (914 y 625), respectivamente, y

$$\hat{p}1=x_1/n_1(=914/1033)=0.8848$$
$$\hat{p}2=x_2/n_2(=625/1074)=0.5819$$

$$\hat{p}c=\frac{x_1+x_2}{n_1+n_2} \quad (=[(914+625)/(1033+1974)]=0.7304$$

$$z=\frac{0.8848-0.5819}{\sqrt{0.7304(1-0.7304)(1/1033+1/1074)}}=15.70$$

Entonces, la hipótesis nula puede estar reflejada ($H_o: \pi_1 = \pi_2$) en el nivel de significancia de α si: $|z| \geq z\ (\alpha/2)$, donde $z\ (\alpha/2)$ es el percentil superior $(\alpha/2)$ de la distribución normal estándar. En este caso la z=15.70 lo cual se puede equiparar a una probabilidad de $p< 0.001$

La diferencia estimada es 0.3029, por lo que existen diferencias entre el grupo control y el de intervención

Los resultados sugieren que menos mujeres en el grupo de intervención seleccionaron el dispositivo intrauterino, comparado con mujeres en el grupo control, esto es, la intervención redujo la selección del DIU, especialmente para mujeres con infecciones cervicales en quienes el DIU está contraindicado

Análisis de supervivencia

Es el método estándar para analizar el tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión del individuo en el estudio) y un evento final (genéricamente llamado falla) que ocurre cuando el individuo presenta la característica para terminar el estudio (muerte, alta de la enfermedad, etc.). Se trata de un método flexible y puede medir múltiples eventos por sujeto, así como tomar en consideración en el análisis la información completa y parcial cuando así lo determina la ocurrencia de censuras (administrativas, por término del estudio o logro del número de sujetos requeridos, y no administrativas, por pérdidas en el seguimiento). El estimador de Kaplan-Mier[58] toma en cuenta estas censuras estimando las tasas de supervivencia entre los grupos de

tratamiento, asumiendo que la censura es no informativa (esto es, que las censuras no administrativas no están relacionadas con la ocurrencia del evento en estudio). Para medir diferencias en las curvas de supervivencia entre los grupos de comparación se toma en consideración los criterios de la prueba de Mantel y Haenszel (llamada también prueba de Long-Rank)[59] quien pondera cada evento por igual y está cercanamente relacionada con las pruebas estadísticas del modelo de Cox.[60] Este modelo de Cox o de riesgos proporcionales, ofrece la ventaja de contabilizar las variables basales y pronósticas y su estimador (función de *hazard*) es la tasa instantánea de morir para aquellos sujetos que sobrevivieron hasta el tiempo *t*. Este modelo especifica cómo cambia la función de riesgo básica (individuos con nivel de covariables cero) respecto de aquellos con covariables distintas de cero. Este cambio lo especifica el parámetro asociado a cada factor introducido al modelo y se interpreta como el cambio esperado en el cociente de riesgos entre un individuo en la población básica y uno fuera de ella, asumiendo que la razón de riesgos, para cualquier variable X, es constante a través del tiempo. Otro supuesto para cumplir con los modelos es que la curva de supervivencia de un grupo debe estar siempre por encima de la curva de supervivencia del otro grupo; en otras palabras, éstas no se pueden cruzar. El supuesto de proporcionalidad se evalúa mediante: a) las líneas del gráfico de las curvas de supervivencia (éstas no deben cruzarse), y b) las líneas del gráfico loglog: Ln[-Ln(S)] *vs* tiempo para todos los grupos (las líneas deben ser aproximadamente paralelas).

Si los supuestos del modelo son violados, deben entonces probarse modelos estratificados o buscar interacción.

Otros métodos de análisis

Regresión

El análisis de regresión mide la fuerza de asociación de una relación entre dos variables cuando una depende de la otra, bajo el supuesto de que esta relación es lineal. Si el análisis requiere que más variables sean estudiadas se puede extender el modelo a un análisis de regresión lineal múltiple.

Cuando el análisis es requerido a usar datos longitudinales, modelos de regresión mixtos pueden ser utilizados especialmente porque pueden incorporar efectos fijos o aleatorios y permiten determinar diferencias en las estructuras de covarianza. Estos modelos son una extensión de los modelos de regresión lineal para variables continuas y se representa: $Y_i = X_I\beta + Z_i b_i + \varepsilon_i$, donde Y_i es el vector de respuesta para el sujeto iésimo sobre el periodo puntual del seguimiento, X_i es la matriz del diseño usual para modelos fijos (tales como el tratamiento, variables basales, etc.) con su correspondiente coeficiente de regresión β, Z_i es la matriz del diseño para efectos aleatorios (tal como un individuo tiende a desviarse de la media) con su correspondiente coeficiente b_i y ε_i, es el vector de los residuales. Una regresión aleatoria permite a cada sujeto tener su propia tendencia en el tiempo y el efecto del tratamiento puede causar diferencias en la pendiente sobre el tiempo.

Cuando la variable resultado tiene estimaciones no normales se pueden utilizar modelos lineales generalizados y algunas extensiones de ellos.[61]

Existen aun más métodos de análisis que no fueron comentados en este capítulo y que serían motivo de un capítulo específico dentro de los que destacan meta-análisis, riesgos competitivos, análisis por intervalos, métodos bayesianos, análisis multinivel, análisis de covarianza, etcétera. Esta perspectiva presentada nos da una idea de cómo han evolucionado los análisis de los ensayos clínicos controlados llegando a una sofisticación única, pero que no rebasa la experiencia del científico que utiliza métodos tradicionales efectivos, plasmados en la planeación del diseño del estudio.

Etica de la investigación en ensayos clínicos aleatorizados

Proteger los derechos y el bienestar de los que participan en investigaciones científicas constituye el propósito actual de la ética de la investigación. Lamentablemente, la historia ha señalado investigaciones que no consideraron a los participantes como personas, sino como objetos de estudio. Por esta razón, la Declaración de Helsinki,[22] en 1964, estableció uno de los primeros antecedentes en principios éticos de investigaciones en seres humanos. A este respecto, el Artículo 5º expresó su preocupación por el bienestar de los seres humanos, el cual debe tener [siempre] supremacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. En el cuadro X se describe el desarrollo histórico en las guías internacionales para la investigación con seres humanos.

Cuadro X
GUÍAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS

Año	*Organización*	*Título del documento*
1947	Crímenes de guerra en el Tribunal de Nuremberg	Código de Nuremberg
1948	Asamblea General de las Naciones Unidas	Declaración Universal de los Derechos Humanos
1964	Asociación Médica Mundial (AMM)	Declaración de Helsinki (1)
1975	AMM	Declaración de Helsinki (2) Tokio
1983	AMM	Declaración de Helsinki (3) Venecia
1989	AMM	Declaración de Helsinki (4) Hong Kong
1991	Council for International Organizations of Medical Sciences-Organización Mundial de la Salud (CIOMS-OMS)	Guías Internacionales para la revisión ética de los estudios epidemiológicos
1993	CIOMS-OMS	Pautas Eticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos
1995	OMS	Buenas Prácticas Clínicas [BPC] en Ensayos de Productos Farmacéuticos
1996	AMM	Declaración de Helsinki (5) Sudáfrica
1996	Conferencia Internacional de Armonización (CIA)	Guía de armonización tripartita-BPC
1997	Consejo de Europa	Convención para la prevención de los derechos y dignidad de los seres humanos respecto de la aplicación de la medicina y la biología
1997	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura	Declaración Universal a los derechos del genoma humano
2000	Unión Europea	Declaración de los Derechos Fundamentales para la Unión Europea
2000	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA	Consideraciones éticas para las investigaciones de vacunas preventivas
2000	OMS	Guías operativas para Comités de Etica que evalúan investigación biomédica
2000	AMM	Declaración de Helsinki (6) Edimburgo
2001	Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea	Directiva 2001/20/EC. Leyes, regulaciones y provisiones administrativas de los Estados Miembros relacionado con las

Consentimiento informado (y genuino)

Un ensayo clínico exitoso depende, entre muchos factores, del proceso de obtención del consentimiento informado (CI). La tensión generada entre la necesidad de seleccionar a los participantes y la obligación de ofrecer ciertos tipos de protección ha hecho del CI un persistente reto ético ya que, (en los países en desarrollo, por ejemplo), las costumbres, las tradiciones y las concepciones que tienen acerca de la salud y la enfermedad pueden variar significativamente, además del posible desconocimiento relacionado con la investigación biomédica. De acuerdo con estándares internacionales, el CI consiste en una decisión de participar en una investigación hecha por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y, después de considerar la información, ha llegado a una decisión sin haber sido sometido a coerción, intimidación ni a influencias o incentivos indebidos.[23] Idealmente, la decisión de participar en un ensayo es un proceso que incluye la discusión del estudio con el investigador principal (IP) así como otros colaboradores, la garantía de que la información fue comprendida por el participante para que, finalmente, otorgue la firma en el documento de CI, ya sea el sujeto o su representante legal, aspectos que han sido estandarizados por organizaciones internacionales, como se describe en el cuadro XI.

Comités de ética

Universalmente, se acepta que no debe hacerse investigación médica en personas sin seguir los postulados y lineamientos nacional e internacionalmente aprobados. En México, la Ley General de Salud en Materia de Investigación,[62] contempla en su Artículo 99, que toda institución de salud en donde se realice investigación para la salud deberá tener un Comité de Etica (CE) en el caso de que realice investigación en seres humanos. De acuerdo con las Guías Operativas para CE que evalúan investigación biomédica, propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el propósito de un CE es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación.[63]

Los CE existen para asegurar, en primer lugar, que la investigación propuesta responda a las necesidades de salud de la población; en segundo lugar, que no exponga a los participantes a riesgos inaceptables e innecesarios y, en tercer lugar, que los participantes potenciales tendrán la garantía de ser completamente informados y, por lo tanto, tener la capacidad para evaluar las consecuencias previstas de su participación y decidir entonces su ingreso al estudio, mediante un consentimiento genuino.[64]

Conferencia internacional de armonización y buenas prácticas clínicas

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), en inglés, *Good Clinical Practice,* es un estándar para el diseño, conducción, desarrollo, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios de investigación clínica en los que participan seres humanos como sujetos de estudio. El cumplimiento de la BPC asegura dos aspectos fundamentales en los estudios en donde se pone a prueba un medicamento o un equipo de diagnóstico previo a su comercialización: a) la protección de los derechos, la seguridad, y el bienestar de los sujetos de estudio, y b) la credibilidad de los datos generados, necesaria para el registro de una innovación terapéutica en cualquier parte del mundo.

Los lineamientos para la conducción de estudios clínicos, conocidos como ICH (por sus siglas en inglés) constituye el estándar bajo el cual se rigen los países originalmente incluidos para llevar a cabo investigación en seres humanos y, por lo tanto, sugiere que cualquier grupo de investigación de otro país que desee realizar estudios clínicos y aportar datos que sean válidos en Estados Unidos de América (EUA), la Comunidad Europea y Japón, debe acogerse a estos lineamientos.[65]

Las recomendaciones de ICH están divididas en cuatro categorías, con temas específicos en cada una: Q, para Calidad, S para Seguridad, E para Eficacia y M para temas multidisciplinarios. En la sección ICH de eficacia se encuentran todos los temas relacionados con aspectos clínicos.

Buenas prácticas clínicas

Los lineamientos de las BCP son el estándar que se sigue durante el desarrollo de proyectos de investigación clínica. A este respecto, se encuentran claramente especificadas las responsabilidades y funciones del investigador y del patrocinador, los contenidos básicos del protocolo de investigación del ensayo clínico, el manual del investigador y los documentos esenciales para la conducción de un estudio clínico. Aquí se cubren todos los aspectos de preparación, monitoreo, reporte y archivo de estudios clínicos e incluye los lineamientos de BPC de la Unión Europea, Japón, EUA, Australia, Canadá, los Países Nórdicos, y la OMS, que deben ponerse en práctica cuando se generan datos clínicos que se pretenda someter a autoridades regulatorias o en cualquier proyecto de investigación clínica que pueda tener un impacto en la seguridad y bienestar de los sujetos participantes.

Responsabilidades del investigador

El investigador principal es por definición el encargado de vigilar el cumplimiento de los lineamientos de ICH, del respeto a las leyes locales y del apego al protocolo. Debe organizar un equipo de trabajo que le ayude a cumplir con las expectativas en cuanto a número de pacientes reclutados, tiempos para hacerlo y calidad de los datos generados. En el anexo I se describen las responsabilidades básicas del investigador principal.

Responsabilidades del patrocinador

El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con procedimientos estándar de operación escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las BPC y los requerimientos regulatorios que apliquen (anexo II). Todos los acuerdos establecidos por el patrocinador con el investigador/institución y con cualquier otra parte involucrada en el estudio clínico deberán ser por escrito. El programa de control de calidad implementado por el patrocinador debe incluir actividades tanto en el ámbito interno como externo, asegurando que se encuentren correctamente documentados todos los procedimientos que tienen que ver con el estudio. Dicho programa debe incluir visitas regulares de monitoreo a los centros de investigación, detección oportuna de errores en la conducción del estudio y corrección inmediata de los mismos, con estrategias que aseguren su prevención en el futuro, incluyendo entrenamiento y reentrenamiento en caso necesario.

Monitoreo como parte de las responsabilidades del patrocinador

Uno de los elementos más importantes de la investigación clínica es la supervisión y doble verificación de los datos generados. El trabajo del monitor clínico tiene el objetivo primordial de cuidar que los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos, al mismo tiempo que vigila que los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente. Todo esto, de acuerdo con el protocolo, con la BPC y con los requerimientos regulatorios aplicables.

De acuerdo con los lineamientos de ICH, monitoreo es "el acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, procedimientos normatizados de operación, la buena práctica clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables".

Manejo de la información

La información es en realidad el producto final que se persigue con la conducción del estudio clínico. Los datos generados durante el estudio deben tener la calidad que se busca y estar disponibles en los tiempos requeridos para su análisis. Desde su inicio, todo estudio clínico tiene un plan de manejo de datos que implica tiempos establecidos previamente para su procesamiento, en donde se incluye captura, limpieza y análisis de la información.

Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos el patrocinador deberá asegurar y documentar que el sistema esté diseñado para permitir cambios en los datos, que puedan ser documentados y que no se borren los registros originales. Además, debe haber un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos y mantener su respaldo adecuado.

Conclusiones

Los ensayos clínicos aleatorizados son los estudios más cercanos al método experimental, por lo que forman el paradigma de la investigación epidemiológica. Representan el diseño con el nivel más alto de causalidad, donde el investigador tiene control sobre la exposición, son prospectivos, tienen la ventaja de que en teoría se pueden evitar sesgos, tienen un elevado nivel de comparabilidad de poblaciones (confusión) y de información. Su práctica, sin embargo, es muy compleja y en países en desarrollo se debe priorizar, además de los aspectos metodológicos, la garantía de asegurar los derechos de los pacientes.

Referencias

1. Packard FR. Life and times of Ambroise Pare, 1510-1590. Nueva York (NY): Paul B. Hoeber; 1921.

2. Good P. A manager's guide to the designs and conduct of clinical trials. Hoboken (NJ): Wiley and Sons; 2002:47-64.

3. Greeno C. Major alternatives to the classic experimental design. Fam Process 2002;41:733-736.

4. Barbui C, Violante A, Garattini S. Does placebo help establish equivalent in trials of new antidepressants? Eur Psychiat 2000;15: 268-273.

5. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (Progresa) on rates of growth and anemia in infants and young children: A randomized effectiveness study. JAMA 2004;291:2563-2570.

6. Montgomery AA, Peters TJ, Little P. Design, analysis and presentation of factorial randomised controlled trials. BMC Med Res Methodol 2003;3:1-5.

7. Menéndez C, Kahigwa E, Hirt R, Vounatsou P, Aponte J, Font F *et al*. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. Lancet 1997;350:844-850.

8. Mundorf TK, Ogawa T, Naka H, Novack GD, Crockett RS; US Istalol Study Group. A 12-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group comparison of timolol-LA once daily and timolol maleate ophthalmic solution twice daily in the treatment of adults with glaucoma or ocular hypertension. Clin Ther 2004;26:541-551.

9. Traversa G, Bignami G. Ethics problems in phase IV of drugs studies. Ann Ist Super Sanita 1998;34:203-208.

10. Linden M. Differences in adverse drug reactions in phase III and phase IV of the drug evaluation process. Psychopharmacol Bull 1993;29:51-56.

11. Moher D, Schultz KF, Altman D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-groups randomised trials. JAMA 2001;357:1191-1194.

12. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA 1996;275:554-558.

13. Begg CB, Cho MK, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I *et al*. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996;276:637-639.

14. Schulz K, Grimes D. Blinding in randomised trials: Hiding who got what. Lancet 2002;359:696-700.

15. Emanuel EJ, Miller FG. The Ethics of placebo-controlled trials. A middle ground. N Engl J Med 2001;345:915-918.

16. Schafer A. The ethics of the randomized clinical trials. N Engl JMed 1982;307:719-724.

17. Freedman B. Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose. IRB 1990;12:1-6.

18. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 2001;344:1594-1602.

19. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: Fact or fiction? J Clin Epidemiol 1997;50:1311-1318.

20. Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955;159:1602-1606.

21. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994;331:394-398.

22. World Medical Association. (1996, 2000). Declaration of Helsinki. Edinburgh, Scotland. Disponible en: http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html. [2004 septiembre 10].

23. Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993; 2002. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland. 2002 revision. Disponible en: http://www.cioms.ch. [2004 septiembre 10].

24. Karrison TG, Huo D, Chappell R. A group sequential, response-adaptive design for randomized clinical trials. Control Clin Trials 2003;24:506-522.

25. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F *et al*. Evaluating

non-randomised intervention studies. Health Technol Assess 2003;7(27):iii-x,1-173.

26. Krause MS, Howard KI. What random assignment does and does not do. J Clin Psychol 2003;59:751-766.

27. Berger VW, Bears JD. When can a clinical trial be called "randomized"? Vaccine 2003 17;21:468-472.

28. Soares I, Carneiro AV. Intention-to-treat analysis in clinical trials: Principles and practical importance. Rev Port Cardiol 2002;21: 1191-1198.

29. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials. A review. Control Clin Trials 2002;23:662-674.

30. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphering. Lancet 2002;359:614-618.

31. Slack MK, Draugalis JR. Establishing the internal and external validity of experimental studies. Am J Health Syst Pharm 2001;58:2173-2181.

32. Altman DG, Schulz KF. Statistics notes: Concealing treatment allocation in randomised trials. BMJ 2001;323:446-447.

33. Cotton PB. Randomization is not the (only) answer: A plea for structured objective evaluation of endoscopic therapy. Endoscopy 2000;32:402-405.

34. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ 1999;319: 670-674.

35. Zelen M, Lee SJ. Models and the early detection of disease: Methodological considerations. Cancer Treat Res 2002;113:1-18.

36. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3rd. ed. New York (NY): Springer-Verlag; 1998.

37. Peduzzi P, Henderson W, Hartigan P, Lavori P. Analysis of randomized controlled trials. Epidemiol Rev 2002;24:26-38.

38. Green SB. Design of randomized trials. Epidemiol Rev 2002;24:4-11.

39. The Anturane Reinfarction Trial. Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. N Engl J Med 1978;298: 289-295.

40. The Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. N Engl J Med 1980;302:250-256.

41. Temple R, Pledger GW. The FDA's critique of the anturane reinfarction trial. N Engl J Med 1980;303:1488-1492.

42. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. N Engl J Med 1980;303: 1038-1041.

43. DeMets DL. Statistical issues in interpreting clinical trials. J Intern Med 2004;255:529-537.

44. Wang D, Bakhai A, Maffulli N. A primer for statistical analysis of clinical trials.

Arthroscopy 2003;19:874-881.

45. Zhang J, Quan H, Ng J, Stepanavage ME. Some statistical methods for multiple endpoints in clinical trials. Control Clin Trials 1997;18:204-221.

46. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scand J Stat 1979:65-70.

47. Westfall PH, Young SS. P-value adjustments for multiple tests in multivariate binomial models. J Am Stat Assoc 1989;84:780-786.

48. Mantel N. Assessing laboratory evidence for neoplastic activity. Biometrics 1980;36:381-399.

49. Tukey JW, Ciminera JL, Heyse JF. Testing the statistical certainty of a response to increasing doses of a drug. Biometrics 1985;41:295-301.

50. O'Brien PC. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. Biometrics 1984;40:1079-1087.

51. Henderson WG, Fisher SG, Cohen N, Waltzman S, Weber L. Use of principal components analysis to develop a composite score as a primary outcome variable in a clinical trial. The VA Cooperative Study Group on Cochlear Implantation. Control Clin Trials 1990;11:199-214.

52. Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: Risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. J Clin Epidemiol 2004;57:229-236.

53. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002;360: 752-760.

54. Perrone F, Di Maio M, De Maio E, Maione P, Ottaiano A, Pensabene M *et al*. Statistical design in phase II clinical trials and its application in breast cancer. Lancet Oncol 2003;4:305-311.

55. Sylvester R, Van Glabbeke M, Collette L, Suciu S, Baron B, Legrand C *et al*. Statistical methodology of phase III cancer clinical trials: Advances and future perspectives. Eur J Cancer 2002;38(Suppl 4):S162-S168.

56. Altman DG. Comparability of randomized groups. Statistician 1985;34:125-136.

57. Lazcano-Ponce EC, Sloan NL, Winikoff B, Langer A, Loggins C, Heimbenger A *et al.* The power of information and contraceptive choice in a family planning setting in Mexico. Sex Transm Infect 2000;76: 277-281.

58. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481.

59. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966;50:163-170.

60. Cox DR. Regression models and life tables. J R Stat Soc, series B, 1972; 34:187-220.

61. Breslow NR, Clayton DG. Approximate inference in generalized linear mixed models. J Am Stat Assoc 1985;88:9-25.

62. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. [1986]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html. [2004 septiembre 10].

63. Gilbert C, Fulford KW, Parker C. Diversity in the practice of district ethics committees. BMJ 1989;299:1437-1439.

64. Torgerson DJ, Dumville JC. Ethics review in research: Research governance also delays research. BMJ 2004;328(7441):710.

65. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. Int Dig Health Legis 1997;48:231-234.

Solicitud de sobretiros
Dr Eduardo Lazcano Ponce
Centro de Investigaciones en Salud Poblacional
Instituto Nacional de Salud Pública
Avenida Universidad 655, colonia Santa María Ahuacatitlán
62502, Cuernavaca, Morelos, México
Correo electrónico: elazcano@correo.insp.mx

Fecha de recibido: 20 de septiembre de 2004
Fecha de aprobado: 23 de septiembre de 2004

* Nota: el diseño factorial en este caso hace la doble aleatorización en un solo tiempo de manera tal que cuando se forman los cuatro grupos la doble aleatorización ya fue llevada a cabo. Así se garantiza que los sujetos estén potenciados por el doble proceso. Pero el procedimiento se lleva a cabo en un solo tiempo antes de la formación de los grupos.

Anexo II

Actividades y responsabilidades del patrocinador

Sección ICH-E6. Capítulo 5

1.	Aseguramiento y control de calidad
2.	Organizaciones de Investigación por Contrato (*Clinical Research Organizations*, CRO)
3.	Experiencia y conocimiento médico
4.	Diseño del estudio
5.	Organización gerencial del estudio, manejo de los datos y mantenimiento de registros
6.	Selección de investigadores
7.	Distribución de responsabilidades
8.	Compensación a los sujetos y a los investigadores
9.	Financiamiento
10.	Notificación a las autoridades regulatorias
11.	Confirmación de revisión y aprobación del Comité de Ética
12.	Información acerca del producto de investigación
13.	Manufactura, empaquetamiento, etiquetado y codificación del medicamento
14.	Abastecimiento y manejo del producto de investigación
15.	Acceso a registros
16.	Información sobre seguridad
17.	Reporte de reacciones adversas medicamentosas
18.	Monitoreo
19.	Auditoría
20.	Vigilancia de apego al protocolo (falta de cumplimiento)
21.	Terminación prematura o suspensión del estudio
22.	Reportes generales o finales del estudio
23.	Ensayos multicéntricos

© ***2007 Instituto Nacional de Salud Pública***

Av. Universidad 655, Edifício de Gobierno, Planta Baja
Col. Santa María Ahuacatitlán, 62508, Cuernavaca, Morelos, México

eMail
spm@insp3.insp.mx.

CAPÍTULO 12

FARMACOLOGIA CLINICA

Dr. Eduardo Francisco Farías

Principios del Ensayo Clínico:

El número de drogas desarrolladas por la industria farmacéutica ha tenido en los últimos 30 años un crecimiento exponencial, esto se tradujo en la aparición de numerosas alternativas terapéuticas no siempre bien justificadas o de eficacia demostrada. La presión sufrida por las autoridades sanitarias con el objeto de lograr rápida aprobación de numerosos fármacos, para destinarlos luego al uso rutinario, obligó al desarrollo de métodos de evaluación sistemática de medicamentos. El ensayo clínico ha venido a ocupar este lugar facilitando el marco en el que deben regirse las nuevas drogas como también nuevos usos de drogas ya aprobadas. Esta metodología ha servido no solo ha autoridades sanitarias como prerequisito indispensable a cubrir para lograr la aprobación en un país de un determinado agente terapéutico, sino que además permite al médico asistencial con lectura crítica evaluar él mismo la potencial utilidad de una droga.
El desarrollo de esta metodología es relativamente reciente pues en los últimos 20 o 30 años la bioestadística ha logrado desarrollar técnicas acordes a la cronicidad y evolución de diferentes enfermedades de suficiente "potencia estadística" para poder ser usadas con seguridad, además conceptos como el de "asignación al azar" o "doble ciego" poco a poco han ido incorporándose y siendo aceptadas por la comunidad médica, a pesar de supuestos problemas éticos que pudieran conllevar. Ya Sir Austin Bradford Hill en 1958 discutió críticamente las ventajas potenciales del ensayo clínico como patrón de oro para el desarrollo de las ciencias médicas.

DEFINICIÓN :

En base a lo anterior podemos definir al ensayo clínico de varias maneras entre las que cabe destacar las siguientes:

- " Ensayo clínico es cualquier investigación planeada que involucre pacientes y sea diseñada para dilucidar el más apropiado tratamiento para futuros pacientes con alguna condición médica dada" ().

- " El ensayo clínico es todo experimento planificado para valorar la eficacia de un tratamiento médico en el hombre, que compara el resultado obtenido mediante el tratamiento bajo prueba con el resultado obtenido en un grupo de personas que reciben un tratamiento ya conocido, denominado grupo control." ().

- "Ensayo clínico es toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:
a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución metabolismo y excreción en el organismo humano.
b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad." ()

- " Ensayo clínico es toda actividad de investigación en la que se administra una pauta de prueba a seres humanos, para valorar su eficacia e inocuidad. El término se halla sujeto a amplias variaciones de uso, desde la primera utilización en seres humanos, sin tratamiento de control alguno, hasta un experimento rigurosamente diseñado y ejecutado, con tratamientos de prueba y de control, con distribución aleatoria.".

Las dos primeras definiciones restringen el ensayo clínico al ámbito de los pacientes, mientras que las dos últimas lo generalizan a todo experimento terapéutico en humanos.

Estas definiciones resaltan algunos aspectos fundamentales del ensayo clínico que merecen discusión con mayor profundidad:

- Extrae conclusiones de una muestra para ser extrapolados al universo de pacientes con la misma enfermedad. Algunos autores al restringir su definición a la investigación sobre pacientes, con alguna enfermedad dada, excluyen de este marco (y por lo tanto no pueden considerarse ensayos clínicos) a los experimentos sobre animales, quedando en una situación bordeline las pruebas con voluntarios sanos.

- Excluye los reportes sobre tratamiento de un caso en particular, que aunque importantes por considerar la variabilidad biológica individual, no pueden extrapolarse a otros sujeto. La única forma de obtenerlos es a través de la observación de un número suficiente de sujetos (muestra) que permita obtener resultados que controlen la variabilidad individual y por lo tanto sean representativos de la generalidad de los enfermos con la misma situación.
- Debe ser planificado y no improvisado sobre la marcha.
- Debe tener objetivos simples y claros, intentando responder a cuestiones concretas que tengan relevancia para el enfermo.
- Debe comparar resultados de tratamientos nuevos con otros ya existentes y en base a ello y no en abstracto extraer sus conclusiones.
- Los grupos en estudio deben ser comparables en edad, sexo y cualquier otra variable que tenga importancia en la evolución de la enfermedad.
- Debe medir de manera objetiva y cuantificable las variables clínicas de interés.
- Debe disponer de un grupo suficientemente numeroso de individuos (a fin de reducir sesgos y aumentar la potencia estadística.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA:

Quizás la referencia escrita más lejana sobre el intento de realizar una investigación médica del tipo ensayo clínico sea la de Lind (1753) quien con enfermos de escorbuto planificó una investigación con los tratamientos "más prometedores" para esta enfermedad, así este médico dividió de a pares los pacientes tratándolos, además de una dieta semejante y reposo en el mismo lugar , como sigue, a dos les suministró como suplemento 1 litro de sidra diaria, a otros dos 25 gotas de elixir vitriolo, otros dos recibieron 2 cucharadas de vinagre, dos recibieron agua de mar, los siguientes dos 2 naranjas y un limón mientras que los dos restantes recibieron una parte de un elixir a base ajo, mostaza y otros ingredientes, el efecto más evidente de mejoría fue obtenido en los sujetos que recibieron cítricos, a pesar de los cual el autor concluyó: " que el mejor tratamiento para el escorbuto era el aire puro (sic) y secundariamente el tratamiento con una dieta en base a frutas y vegetales."()
No fue sino hasta 1958 en que se realiza el primer ensayo clínico estrictamente considerado patrocinado por el Medical Research Council del Reino Unido sobre el tratamiento con Estreptomicina para la tuberculosis, con grupo control, asignación al azar, con criterios de inclusión y exclusión claros y con un análisis estadístico in objetable.()
Posteriormente a estos el crecimiento ha sido explosivo, con puntos sobresalientes en los ensayos clínicos sobre :
*Quimioterapia del cáncer en los EE.UU.()
*The University Group Diabetes Program (UGDP)()
*Tratamiento de la hipertensión arterial . (MRFIT, MRC, etc.)()
*Tratamiento del infarto agudo de miocardio. (GISSI, ISAM, GUSTO).()

Indudablemente en este desarrollo ha jugado un rol protagónico la industria farmacéutica, dada la enorme expansión de la investigación en ella.

CUESTIONES ETICAS Y MORALES :

A menudo se suelen plantear varias objeciones a la metodología de los ensayos clínicos entre las que pueden mencionarse:

El médico no es quién para investigar con la vida de sus pacientes, el se debe a cada uno de ellos por encima de la ciencia y la sociedad.

No es ético utilizar un tratamiento de eficacia no demostrada en un paciente.

No es ético administrar placebo o un tratamiento ya conocido a un paciente, habiendo otro que puede ser mejor.

Cada paciente es único e irrepetible, no se pueden aplicar a nivel individual los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre grandes poblaciones.

Cada una de estas cuestiones tiene sus respuestas pero seria muy extenso contestarlas una por una. Bradford Hill señalaba: " Si cada paciente es único e irrepetible como puede encontrarse una base para la descripción de una patología o aún para su tratamiento estándar ?". Por cierto un médico general verá solo un número limitado de pacientes con una determinada enfermedad, mientras que un ensayo clínico le proporcionará información sobre cientos o miles de ellos.()

En nuestro mercado existen una verdadera multitud de fármacos (por ejemplo vasodilatadores cerebrales, mucolíticos, energizantes, etc.) de eficacia nunca demostrada de manera concreta y que sin embargo son usadas ampliamente para el tratamiento de patologías sobre las que todavía no tenemos una herramienta

válida para combatirlas. No estamos en estos casos tratando la impotencia o ansiedad del médico o los familiares antes que la enfermedad de nuestro paciente. Nuevamente debemos citar a Bradford Hill cuando dice " que a veces no es ético el no investigar, no realizar un ensayo clínico."()

Pocos procedimientos han hecho tanto por los pacientes como el ensayo clínico. Durante los últimos 20 años los ensayos clínicos aleatorios han aumentado la cantidad de pruebas sobre la eficacia de los fármacos. La contribución a la mejor prescripción y utilización de medicamentos ha sido enorme.

Por ultimo existe un amplio marco teórico y legal (en otros países), que garantiza la seguridad de los pacientes, así el consentimiento firmado del enfermo, los códigos de Helsinki de 1964 () y sus posteriores modificaciones de Tokio y Venecia (), aseguran un respaldo ético muy importante a la realización de ensayos clínicos.

FASES DEL DESARROLLO DE UN FÁRMACO:

Clásicamente el desarrollo de un fármaco pasa por diferentes etapas en su experimentación en humanos, que pueden ser divididas con un sentido práctico en tres o cuatro; más que estrictas reglas estas constituyen una guía para la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias, así tenemos:

FASE I :

Luego de superada la fase de administración a animales de experimentación (fase preclínica), el fármaco pasa a evaluación por algún comité de expertos; en el caso de EE.UU. se requiere la aprobación por el IND (Investigate new drugs), o por comités de expertos de los diferentes entes regulatorios, que consideran su potencial utilidad en humanos. Se pasa entonces a la fase I propiamente dicha destinada a obtener información sobre el perfil de seguridad y tolerancia del nuevo fármaco.
La metodología consiste en la administración a voluntarios sanos una dosis inicial inferior a la mínima eficaz en animales de experimentación. El crecimiento de las dosis posteriores es variable y depende de cada farmacólogo. En esta fase además se obtiene información sobre las diferentes formas de administración (comprimidos, cápsulas, etc) y se determina el esquema de dosis ideal para la fase II.
La excepción la constituyen fármacos especiales como antineoplásicos que son administrados directamente a enfermos clínicamente estables, lo mismo sucede cuando se desea determinar algún parámetro farmacocinético específico que pudiera ser afectado por alguna patología.

FASE II:

Esta fase comprende ensayos sobre farmacología clínica de la droga (evaluar la eficacia terapéutica en aquella enfermedad para la que fue creada).
La característica de esta fase es la administración del fármaco a un número limitado de pacientes (no más de 20) bajo un protocolo y vigilancia estricta.
En general se trata de pacientes estables, con pocas o ninguna droga asociada, lo cual facilita medir más o menos exactamente el efecto de la droga, se amplían además datos sobre tolerancia y seguridad. según Spilker () esta fase puede ser dividida en dos principales:
Fase IIa: Se trata de una fase inicial en la cual se administra el fármaco a un grupo seleccionado de pacientes en dosis crecientes con un estrecho seguimiento de cada uno de ellos a fin de construir una curva dosis-respuesta característica del fármaco, registrando además efectos adversos. Permite además obtener datos indirectos sobre la potencia relativa del fármaco comparado con otras drogas ya probadas. Una vez superada esta etapa se pasa a la etapa IIb.
Fase IIb: Consiste en la administración del fármaco a un número mayor de pacientes, en general en dosis crecientes con ajuste individual, comparada con otro grupo control que en gral. recibe placebo, además de complementar la información de las fases iniciales, da otra cuali-cuantitativa suficiente para determinar groseramente una relación coste/beneficio y establecer las dosis óptima o sus límites antes de pasar a la siguiente fase.

FASE III:

Esta etapa constituye, para algunos autores, el verdadero ensayo clínico y ha tenido un grado de desarrollo tal en los últimos años que se ha tornado una especialidad "per se" dentro de la farmacología clínica. En esencia consiste en la administración de la droga en cuestión a un grupo mayor de enfermos, seleccionados de una manera menos estricta que los de la fase II, que variará en número de acuerdo a la pato-

logía a estudiar, pudiendo ir de decenas a varios miles, siguiendo ciertas normas bien establecidas que se discutirán más adelante.

ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UN ENSAYO CLINICO:

DEFINICIÓN DEL o DE LOS OBJETIVOS:

En general el espíritu de un ensayo clínico es responder una o pocas preguntas sobre una determinada patología las cuales deben ser propuestas previamente a la realización del mismo. Esto obviamente va en contra de trabajos de investigación que se realizan, aunque cada vez con menor frecuencia, para evaluar la respuesta a un fármaco sin especificarla concretamente, este tipo de actitud implica aceptar un margen de error muy grande pues como veremos más adelante el punto final a estudiar determina el tamaño muestral; el número de comparaciones que hagamos determina, a su vez, el margen de error de una afirmación. Así recoger un número X de enfermos y asignarlos a determinado tratamiento midiendo una serie de variables inespecíficas, o aún muy concretas (como mortalidad), para ver cuál de ellas resulta significativa es lo que se conoce como "expedición de pesca" (fishing expedition) pues al aumentar el número de comparaciones alguna de ellas resultará falsamente significativa.

DEFINICIÓN DEL TIPO DE ESTUDIO:

Si bien la esencia del ensayo clínico es la comparación de dos o más grupos de pacientes con diferentes tratamientos, los matices metodológicos varían ampliamente permitiendo separar diferentes tipos de ensayos clínicos.

Ensayo clínico paralelo: ("clásico") En este caso los individuos son asignados a uno u otro grupo por azar y permanecen en el hasta el final de ensayo clínico. A este tipo pertenece además la variante identificada como intención de tratar.()

Ensayo clínico cruzado: El mismo sujeto recibe tanto el tratamiento de prueba como el estándar (control) en etapas diferentes, con un período de lavado intermedio. Tiene la ventaja sobre el anterior en que cada sujeto resulta su propio control reduciendo así la variabilidad inter-individual, entre las desventajas puede citarse en que puede ser aplicado a patologías con características muy particulares (estabilidad, cronicidad, vuelta al estado basal luego de suspendido el tratamiento.)()

Ensayo clínico secuencial: Es una modalidad más reciente y su base es tomar "parejas" de estudio (con tratamiento de prueba y placebo) que constituyen la unidad del ensayo. Se comparan entre si estas unidades construyendo una curva con los resultados, cuya inclinación hacia uno u otro lado (arriba o abajo), una vez superados ciertos limites preestablecidos, definen una diferencia significativa en favor de uno u otro tratamiento. Por esto no requiere determinación previa del tamaño muestral.()

Existen otros diseños de ensayos clínicos como el cuadrado latino, etc. pero su utilización es infrecuente por lo que no serán discutidas.

La selección por uno u otro diseño depende del tipo de tratamiento, disponibilidad de pacientes, características de la enfermedad y fundamentalmente de la experiencia del grupo de trabajo.

CONFECCIÓN DEL PROTOCOLO:

El protocolo debe constituirse en una especie de "manual de operaciones" sin llegar a ser un rígido esquema que no permita descubrir hallazgos inesperados. Debe cubrir los puntos que son listados en la tabla número 1, obviamente ellos requieren una adaptación particular para cada tipo de ensayo clínico y serán discutidos puntualmente.

Tabla número 1: Puntos principales del protocolo de un ensayo clínico.

- Marco teórico e intenciones en general.
- Objetivos específicos.
- Criterios de selección de los pacientes.
- Esquemas de tratamiento.
- Métodos de evaluación de los pacientes.
- Diseño del ensayo clínico.
- Registro y asignación al azar de los pacientes.
- Consentimiento de los pacientes.
- Tamaño muestral requerido para el estudio.
- Monitoreo del desarrollo del ensayo clínico.
- Manejo de los datos.
- Salidas del protocolo.
- Análisis estadístico.
- Responsabilidades administrativas.

ROL DEL ESTADIGRAFO:

En este punto importante discutir el rol del estadígrafo en el diseño y ejecución de los ensayos clínicos.
Generalmente el investigador clínico tiene el concepto que el estadígrafo debe participar únicamente en el análisis final de los datos de

un ensayo clínico, una vez obtenidos estos y cuando su modificación por estar mal definidos o recogidos resulta imposible. El origen de este error se localiza en la falta de formación en investigación tanto básica como clínica que padecen los médicos de nuestra región, que los inhabilita para poder transmitir sus objetivos o entender los conceptos de un experto en estadísticas. Esta tendencia a ido revirtiéndose por varios motivos entre los que podemos citar: la amplia difusión de publicaciones médicas con exigencias cada vez mayores en este campo, la especialización de médicos en el campo estadístico, el explosivo crecimiento en número y potencia de los ordenadores personales y la aparición de "paquetes" de programas estadísticos que facilitan enormemente el análisis de los datos con ahorro de mucho tiempo, a pesar de todo lo anterior aún queda mucho por recorrer.

El estadígrafo debe participar ya en la redacción del protocolo pues debe definir aspectos tales como:

- Estimación del tamaño muestral.
- Definición de los márgenes de error aceptados.
- Selección del test estadístico a utilizar.

Obviamente la definición de estos puntos no es tarea exclusiva de él ya que debe realizarla en conjunto con el investigador clínico.

Determinación del tamaño muestral:

Una pregunta frecuente por parte del médico que intenta realizar una investigación, luego de planteada la hipótesis, es : ¿ Cuantos pacientes son necesarios para detectar una diferencia entre los tratamientos A y B si esta realmente existe?. La respuesta a esta pregunta no es muy compleja, pero antes de explicarla conviene detenernos en ciertos aspectos conceptuales previos.

Porqué calcular previamente el número de pacientes y no comenzar a reclutarlos y tratarlos, posteriormente analizar los datos y ver si son significativas las diferencias que pudieran existir, la respuesta comprende aspectos éticos, económicos y médicos entre los que podemos destacar:

El cálculo del tamaño muestral previo permite evaluar la factibilidad de un ensayo clínico o si es necesario plantearse un estudio multicéntrico para llevarlo a cabo.

Permite tener una aproximación del coste y duración del mismo.

Permite a través del ejercicio mental de estimar una diferencia entre dos tratamientos apreciar si esta será posteriormente de valor o trascendencia clínico asistencial.

Un ensayo clínico con un número demasiado grande de pacientes (se detectan diferencias con un número menor de lo que tiene el estudio) resulta poco ético ya que somete a un riesgo innecesarios a los enfermos al colocarlos bajo el tratamiento de prueba o aún con el placebo.

Considerando estos puntos el tamaño muestral de un ensayo clínico depende de:

Tipo de ensayo clínico: Los requerimientos muestrales serán diferentes según se trate de un ensayo clínico con asignación al azar de dos o más grupos, de un diseño factorial o de un estudio del tipo secuencial, que no requiere determinación previa pero que sus requisitos son un tanto más estrictos que para los demás.

Tipo de variable : A pesar que el concepto es el mismo el enfoque matemático será diferente según se trate de variable numéricas o dicotómicas.

Magnitud de la diferencia a detectar: Cuanto mayor sea la diferencia que se presume existe entre dos tratamientos menor será el tamaño muestral y viceversa.

Niveles de protección contra errores de primera y segunda especie: Serán discutidos en apartado siguiente.

Característica de la prueba estadística a utilizar: Se refiere a si el test que se utilizará detectará diferencias hacia una o las dos colas de la curva (posibilidad de mejoría o empeoramiento con el tratamiento, una o ambas serán consideradas). En general este tipo de selección depende de la escuela considerada y es un tanto arbitraria.

Pérdidas esperadas durante el seguimiento: A medida que aumente el número de sujetos que se pierden aumentará el tamaño muestral.

Ejemplos específicos de metodología de cálculo pueden encontrarse en textos especializados (Pocock(), Armitage(), Técnicas de muestreo()) y su discusión escapa a la intención de esta publicación.

Determinación de los márgenes de error aceptados:

Cuando realizamos una comparación entre dos poblaciones podemos, en general, cometer dos tipos de errores; apreciar que ambas son diferentes, cuando en realidad no lo son o decir que son iguales cuando en realidad son diferentes. Estos tipos de errores en el campo estadístico se conocen como errores de primera y segunda especie respectivamente y pueden ser definidos como sigue:

Error de primera especie, tipo I (error a): Error que consiste en rechazar una hipótesis nula verdadera (Ho ¹ Ha). Detectar una diferencia que no existe, es sinónimo de falso positivo.
Error de segunda especie, tipo II (error b) : Error que consiste en no rechazar una hipótesis nula falsa. (Ho = Ha). No detectar una diferencia que en realidad existe, es sinónimo de falso negativo.
El nivel de protección que el investigador desee tomar frente a la posibilidad de cometer cualquiera de estos errores determinará un aumento el tamaño muestral requerido.

Selección del test estadístico :
El análisis estadístico dependerá del tipo de variable y del tipo de ensayo clínico. Los test estadísticos pueden groseramente dividirse en test para análisis univariado o para análisis multivariado. Entre los primeros tenemos para variables cuantitativas los test de Student o de análisis de varianza (ANOVA), para variables cualitativas tenemos los test no paramétricos como el test exacto de Fisher, U de Mann y Whitney y el test de Jhi cuadrado ().
El análisis multivariado depende también del tipo de variable así tenemos los test de regresión múltiple o el modelo logístico múltiple para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente().
Además si el ensayo clínico así lo requiere puede realizarse análisis de supervivencia (o de otro punto final que pueda tratarse de manera semejante) mediante análisis actuarial o por el método de Kaplan-Meier().
La realización de estos test se ha visto muy facilitada por la aparición de programas estadísticos específicos como el SPSS.PC+, BMDP, STATA y similares disponibles en nuestro mercado.

CRITERIOS DE SELECCION DE LOS PACIENTES:

Este punto corresponde a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:
Deben ser precisos y lo suficientemente claros para que no se generen dudas al encontrarnos ante un paciente potencialmente incluible. La precisión en la definición contribuye a la claridad, lo que no es lo mismo que la determinación de criterios de inclusión muy estrictos. Por ejemplo no es lo mismo definir pacientes hipertensos (con T.A. mayor de 145/95) menores de 70 años de ambos sexos, que pacientes hipertensos (con T.A. mayor de 145/95) menores de 70 años de sexo masculino, sin hipertrofia ventricular izquierda, con creatinina sérica menor de 2 mg/dl, con glucemia en ayunas menor de 120 mg/dl ya que en el primer caso los resultados podrán extrapolarse a la población de hipertensos en general, mientras que en el segundo caso los resultados serán trasladables únicamente a los hipertensos que reúnan estos criterios de inclusión restringiendo posteriormente el impacto del ensayo clínico.

Criterios de exclusión:
Deben conjuntamente con el anterior cubrir todo el espectro de posibilidades, haciendo mención específica a puntos como la edad y sexo (mencionable en cualquiera de los dos ítems).
En la tabla número 2 se listan los puntos a considerar para redactar los

¿ES NECESARIO UN GRUPO CONTROL?:

Supongamos la situación que un investigador desarrolla un nuevo fármaco para el tratamiento de alguna patología; luego de superada la etapa experimental en animales de laboratorio y los estudios de toxicología, decide investigarlo en pacientes . Contactado con un grupo de médicos clínicos decide realizar una experiencia en una serie de casos. Los médicos deberán seleccionar a los pacientes que la constituirán, ellos a fin de otorgar mayor chance al tratamiento de prueba o al contrario por no confiar en el, seleccionaran pacientes en un estadio no muy avanzado de la enfermedad o no muy graves, esto una vez analizados los datos y comparados con los números de la historia natural de la enfermedad en cuestión brindara la falsa apreciación de una mejoría notoria en estos pacientes.

En biología la variabilidad es la norma, pero ella no se presenta de manera caótica, sino que esta regida por multiplicidad de factores. Estos constituyen lo que en medicina entendemos por azar (factores que el investigador no puede controlar y muchas veces desconoce), la respuesta de un organismo a una noxa depende de varias circunstancias (tanto del huésped

como de ella misma) y la evolución de la enfermedad que se pudiera producir no siempre será igual, muchos permanecerán asintomáticos durante meses o años, otros desarrollarán una enfermedad de lenta evolución, en otros tendrá una evolución mortal y por último podrían algunas curar espontáneamente, los porcentajes de sujetos en cada uno de estos grupos es variable para cada enfermedad. ¿Cómo puede el investigador protegerse contra esta amplia gama de respuestas, depurando el efecto puro del tratamiento en estudio?. La respuesta es mediante un grupo control, que lo constituyen pacientes con la misma enfermedad que son tratados con el fármaco estandard o aún placebo y que permiten "controlar" estos factores. Tengamos en cuenta que cuantas más variables controlemos más depurado será el efecto del tratamiento de prueba.

Muy ligado a este concepto está el del efecto placebo, se entiendo por tal a toda droga, preparado o acción terapéutica sin actividad biológica. La utilización de placebos es fácil de entender cuando se trata de estudiar el efecto de un fármaco sobre algún síntoma (cefalea u otro tipo de dolores, agentes hipnóticos) en el que los resultados del tratamiento dependen de la respuesta subjetiva del individuo participante en el estudio. Además resulta no ético administrar placebo cuando se trate de una enfermedad que tenga ya un tratamiento estandard, por lo que el grupo que reciba este tratamiento se tornara en el grupo control.
Por último el uso rutinario del concepto de asignación aleatoria, importado en medicina a partir de otras ciencias (específicamente agricultura) y utilizado por primera vez por Fischer en 1937, para lograr un mejor control de variables, elimina la parcialidad del médico investigador o del paciente, permite la utilización de técnicas estadísticas más potentes. La descripción minuciosa de las técnicas de asignación aleatoria escapan a la intención de esta obra.

ELECCION DE LAS TECNICAS DE ENMASCARAMIENTO:

Tabla Número 2: Puntos a considerar al redactar los crietrios de inclusión y exclusión de pacientes a un ensayo clínico.

1 Características de la enfermedad y su tratamiento.
- Diagnostico preciso.
- Tratamientos previos y concomitantes.
- Patologías asociadas.
- Situación clínica actual.
- Hospitalizado o ambulatorio.

2 Características de los pacientes.
- Sexo y edad.
- Peso, raza.
- Embarazo y lactancia.
- Drogas asociadas.
- Dieta y estado nutricional.
- Historia de reacciones alérgicas.

3 Factores externos.
- Procedencia de los pacientes.
- Actividad ocupacional.

Un punto crucial en el diseño de un ensayo clínico, lo constituye la elección del método de enmascaramiento. Lógicamente la técnica ideal es la del doble ciego, en la cual tanto el paciente como el investigador desconocen a qué grupo pertenecen o qué es lo que recibe el enfermo (Placebo o tratamiento de prueba). Muchas veces por cuestiones de presupuesto o por las propias características de la droga de prueba no resulta posible enmascararlas, en este caso el estudio se denomina abierto. Existen puntos intermedios en los cuales uno de los dos (paciente o médico) desconocen que reciben, denominados simple ciego.

ANALISIS DE LOS DATOS:

Un investigador realiza un ensayo clínico para probar la eficacia de un nuevo antibiótico para el tratamiento de las otitis; para esto compara dos grupos uno tratado con la droga de prueba y otro con tratamiento estándar. En el primer grupo logra un porcentaje de curaciones, según los criterios por él definidos, del 70 % contra un 50 % de curaciones en el grupo que recibió tratamiento estandard (diferencia del 20 por ciento neta); realizado el análisis estadístico (con el test de c^2) encuentra que esta diferencia es estadísticamente significativa con una $p < 0,02$. ¿Qué significa esto?
El propósito de los test de significación estadística es medir cuan fuerte es la evidencia de una superioridad genuina de un tratamiento sobre otro. La fuerza de esta evidencia es cuantificada en términos de probabilidad (p), cuanto menor sea el valor de p hallado menor probabilidad que esta diferencia sea originada por azar. Sin embargo debemos notar que un valor de p pequeño no es prueba absoluta de la

superioridad de un tratamiento sobre otro. Así en un ensayo clínico el detectar una diferencia de un tratamiento sobre otro con una $p < 0,05$ indica que en 100 ensayos clínicos de idénticas características, en cinco de ellos no detectaremos diferencia alguna, en sentido opuesto el no detectar diferencias significativas (arbitrariamente $p>0,05$) no indica que estos tratamientos sean iguales.
Por último hay que considerar que una diferencia estadísticamente significativa no lleva implícita una diferencia clínicamente importante. Por ejemplo para que un tratamiento demuestre superioridad sobre el estandard se requieren 200.000 pacientes para encontrar una diferencia del 2 % neta, el amplio número de sujetos necesarios evidencia que el impacto posterior deberá ser cuidadosamente evaluado pues aunque la diferencia sea estadísticamente significativa quizás no sea clínicamente muy importante.
Cuando se detecta una diferencia de un tratamiento sobre otro este puede ser producida por:
1.Variación por azar.
2.Diferencias inherentes al tratamiento mismo.
3.Sesgos y otros factores.

1. Los test estadísticos son capaces de controlar únicamente la variación por azar cuantificando las chances que tal diferencia sea producida por este último factor. Así cuanto más baja sea esta menores chances que el azar halla causado la diferencia.
2. En la medida que controlamos factores extraños y podamos cuantificarlos (en medicina los factores extraños e incontrolables son expresados como azar), podremos detectar el impacto del tratamiento mismo.
3. Este punto es quizás uno de los más difíciles de controlar y ha sido el causal del profuso desarrollo teórico en la práctica de los ensayos clínicos, así las técnicas de enmascaramiento, asignación al azar, salidas del protocolo, abandonos del tratamiento tratan de controlar estos sesgos.

ESTIMACION DE LOS INTERVALOS DE CONFIANZA.

Como se mencionó anteriormente el objetivo del análisis de un ensayo clínico está basado en la idea de obtener resultados a partir de una muestra poblacional y extrapolarlos al universo de pacientes con la misma condición. Si esta muestra no es representativa los métodos estadísticos no nos ayudarán a corregir este error, así los resultados sobre una muestra están sujetos a cierta "incertidumbre estadística". Esta incertidumbre puede ser incorporada al análisis de los datos, mensurada y presentada en los resultados finales.(bmj)
El análisis estadístico clásico (basado en el cálculo de la p) realiza una apreciación dicotómica de un fenómeno continuo, tal es la diferencia entre dos tratamientos, expresados en algún tipo de magnitud (porcentual, medias, etc.) no expresando la exactitud de la apreciación.
El cálculo de los intervalos de confianza permite obtener un parámetro que expresa la precisión de una afirmación o de un determinado cálculo, en el ejemplo del tratamiento de las otitis el intervalo de confianza (95 %) de la diferencia (20 %) sería por ejemplo: de 10 a 35 %, esto quiere decir que si se repitieran cien experiencias similares con un noventa y cinco por ciento de probabilidades la diferencia se localizará entre estos valores.

REPORTE DE LOS HALLAZGOS:

Una vez finalizado el ensayo clínico los datos serán reportados a través de revistas médicas especializadas, siguiendo ciertas normas, también claramente definidas cuya discusión escapa a la intención de esta y que pueden consultarse en la literatura (MCB).

FASE IV:

En general para la aprobación y posterior comercialización de un fármaco nuevo una vez superada la fase III se obtiene la autorización para su comercialización como "droga nueva". En el lapso de uno o dos años la droga es monitorizada en su uso evaluando el perfil de efectos adversos reportados por la comunidad médica, agentes sanitarios y por la propia industria farmacéutica, de acuerdo al sistema de farmacovigilancia imperante en cada país.
Los sistemas de farmacovigilancia aparecieron a partir de 1962 luego del desastre de la talidomida, patrocinados por la Organización Mundial de la Salud, varios países con el transcurso del tiempo han ido incorporándose a este sistema, cuya cede central se encuentra en Upsalla (Suecia). El funcionamiento básico del sistema consiste en el reporte de reacciones adversas por los médicos tratantes (en formularios impresos) a centros regionales donde son recogidos en bases de datos y remitidos al centro coordinador general (de país) y desde allí a Upsalla. Con diferentes matices este el sistema imperante en todo el mundo.
Qué ventajas adicionales presenta esta fase en cuanto a la detección de reacciones adversas con respecto a las fases anteriores, la respues-

ta a esta pregunta puede encontrarse en la tabla número 3.
Los perfiles de utilización y la población expuesta son completamente diferentes por lo que la información obtenida también lo será.
Como ejemplo de la utilidad del sistema pueden citarse la detección del aumento de la mortalidad causada por beta miméticos en asmáticos, el caso del triazolam o la detección de las reacciones adversas raras causadas por anti-inflmatorios no esteroideos (sobre todo agranulocitosis, nefropatías, etc.).
Sin embargo el pilar fundamental en el funcionamiento del sistema de farmacovigilanacia está dado por la capacidad de detectar y reportar reacciones adversas, lo que depende de la educación médica. Otros sistemas de generación de reportes de reacciones adversas tal como encuestas, o detección de reacciones adversas por profesionales paramédicos tiene una utilidad todavía no demostrado.

ASPECTOS SOBRE REGULACIONES DEL MERCADO FARMACÉUTICO:

Cada país tiene diferentes grados de exigencias para la aprobación y posterior comercialización de nuevas drogas, el cual suele estar basado en diferentes aspectos entre los que pueden citarse: la tradición en este campo, el sistema de salud imperante (público, privado, mixto) y su financiación y del grado de desarrollo de la industria farmacéutica y su participación como generador de recursos en la economía.

En todos los países las normas y requisitos para la aprobación de nuevos medicamentos ha tenido una rápida y constante evolución desde 1962, la mayoría de los países europeos y anglosajones, exigían una reseña o monografía (también denominada memoria) no muy estricta en la cual se reseñaban las características fundamentales del fármaco, sus indicaciones, posología y reacciones adversas potenciales.

Posterior a 1963 y luego de la tragedia de la talidomida se generó un movimiento importante en este campo ocurriendo una verdadera revolución, tomándose conciencia de la importancia de la reacciones adversas, se comenzaron a exigir (aunque todavía sin criterios muy estrictos) datos clínicos más precisos.

Posteriormente en la década del 70 se modifica paulatinamente la reglamentación siguiendo pautas fijadas principalmente por la Food and Drugs Administration de los EE.UU. y la reglamentación de los países nórdicos.

Esto lleva actualmente a que la aprobación de nuevas drogas sea mucho más exigente y la información exigida sea de mayor calidad, lográndose primero una aprobación como "droga nueva" que luego de un tiempo de uso pasa a ser definitivamente aprobada de acuerdo al perfil de efectos indeseables que se hubieran reportado.

A pesar de esta evolución favorable el mercado farmacéutico tanto en nuestro país como en el resto de Latinoamérica y la mayor parte Europa dista mucho de ser el ideal, existiendo un amplio porcentaje de drogas de utilidad no demostrada y de combinaciones irracionales a dosis fijas.

Al momento actual se impone en nuestro país una estricta revisión de la oferta de medicamentos, a fin de retira del mercado los de utilidad no demostrada y que pudieran ser potencialmente peligrosos o aquellos cuya relación costo/beneficio resultara claramente perjudicial y renovar la legislación para la aprobación de nuevos fármacos, poniéndola a tono con la del resto del mundo. Estas dos últimas acciones tendrían un impacto positivo fundamental ya que junto con la educación médica de postgrado en farmacología clínica lograran un perfil de utilización de medicamentos más racional que el actual reduciendo de esta manera (aunque más no sea parcialmente) el elevado costo de la salud.

Tabla número 3 : Ventajas de la fase IV (Farmacovigilancia) sobre la Fase III (Ensayo clínico) en cuanto a la capacidad cuali-cuantitativa de detectar reacciones adversas.

	Fase III	Fase IV
Número de sujetos	Limitado, miles no más	Potencialmente toda la población
Edad y Sexo	En general con restricciones de sexo y limitado a un grupo etario	Cualquier edad y sexo (inclusive ancianos y niños)
Tipo de reacción adversa	Detecta las de aparición temprana, por su propia duración	Detecta cualquier tipo de reacción adversa tanto temprana como tardía.
Frecuencia de la reacción adversa	no más de 1/1000	Detecta reacciones adversas raras (1/100.000 o 1.000.000)
Interacciones medicamentosas	Difíciles de detectar por la selección de los pacientes	Pueden aparecer más por su amplio uso.

European Medicines Agency

September 1998
CPMP/ICH/363/96

ICH Topic E 9
Statistical Principles for Clinical Trials

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

(CPMP/ICH/363/96)

TRANSMISSION TO CPMP	February 1997
RELEASE FOR CONSULTATION	February 1997
COMMENTS REQUESTED BEFORE	June 1997
FINAL APPROVAL BY CPMP	March 1998
DATE FOR COMING INTO OPERATION	September 1998

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 85 75 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.eu.int http://www.emea.eu.int
©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Table of Contents

I INTRODUCTION 4

1.1 Background and Purpose 4

1.2 Scope and Direction 5

II CONSIDERATIONS FOR OVERALL CLINICAL DEVELOPMENT 6

2.1 Trial Context 6

2.1.1 Development Plan 6

2.1.2 Confirmatory Trial 6

2.1.3 Exploratory Trial 7

2.2 Scope of Trials 7

2.2.1 Population 7

2.2.2 Primary and Secondary Variables 7

2.2.3 Composite Variables 8

2.2.4 Global Assessment Variables 9

2.2.5 Multiple Primary Variables 9

2.2.6 Surrogate Variables 10

2.2.7 Categorised Variables 10

2.3 Design Techniques to Avoid Bias 10

2.3.1 Blinding 11

2.3.2 Randomisation 12

III TRIAL DESIGN CONSIDERATIONS 13

3.1 Design Configuration 13

3.1.1 Parallel Group Design 13

3.1.2 Crossover Design 13

3.1.3 Factorial Designs 14

3.2 Multicentre Trials 15

3.3 Type of Comparison 17

3.3.1 Trials to Show Superiority 17

3.3.2 Trials to Show Equivalence or Non-inferiority 17

3.3.3 Trials to Show Dose-response Relationship 18

3.4 Group Sequential Designs 19

3.5 Sample Size 19

3.6 Data Capture and Processing 20

IV TRIAL CONDUCT CONSIDERATIONS 20

4.1 Trial Monitoring and Interim Analysis 20

© EMEA 2006

4.2 Changes in Inclusion and Exclusion Criteria 21
4.3 Accrual Rates 21
4.4 Sample Size Adjustment 21
4.5 Interim Analysis and Early Stopping 22

V DATA ANALYSIS CONSIDERATIONS 23
5.1 Prespecification of the Analysis 23
5.2 Analysis Sets 24
5.2.1 Full Analysis Set 24
5.2.2 Per Protocol Set 26
5.2.3 Roles of the Different Analysis Sets 26
5.3 Missing Values and Outliers 26
5.4 Data Transformation 27
5.5 Estimation, Confidence Intervals and Hypothesis Testing 27
5.6 Adjustment of Significance and Confidence Levels 28
5.7 Subgroups, Interactions and Covariates 28
5.8 Integrity of Data and Computer Software Validity 29

VI EVALUATION OF SAFETY AND TOLERABILITY 29
6.1 Scope of Evaluation 29
6.2 Choice of Variables and Data Collection 29
6.3 Set of Subjects to be Evaluated and Presentation of Data 30
6.4 Statistical Evaluation 31
6.5 Integrated Summary 31

VII REPORTING 31
7.1 Evaluation and Reporting 32
7.2 Summarising the Clinical Database 33
7.2.1 Efficacy Data 33
7.2.2 Safety Data 34

GLOSSARY 35

© EMEA 2006

I INTRODUCTION

1.1 Background and Purpose

The efficacy and safety of medicinal products should be demonstrated by clinical trials which follow the guidance in 'Good Clinical Practice: Consolidated Guideline' (ICH E6) adopted by the ICH, 1 May 1996. The role of statistics in clinical trial design and analysis is acknowledged as essential in that ICH guideline. The proliferation of statistical research in the area of clinical trials coupled with the critical role of clinical research in the drug approval process and health care in general necessitate a succinct document on statistical issues related to clinical trials. This guidance is written primarily to attempt to harmonise the principles of statistical methodology applied to clinical trials for marketing applications submitted in Europe, Japan and the United States.

As a starting point, this guideline utilised the CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) Note for Guidance entitled 'Biostatistical Methodology in Clinical Trials in Applications for Marketing Authorisations for Medicinal Products' (December, 1994). It was also influenced by 'Guidelines on the Statistical Analysis of Clinical Studies' (March, 1992) from the Japanese Ministry of Health and Welfare and the U.S. Food and Drug Administration document entitled 'Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of a New Drug Application' (July, 1988). Some topics related to statistical principles and methodology are also embedded within other ICH guidelines, particularly those listed below. The specific guidance that contains related text will be identified in various sections of this document.

E1A: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety

E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

E2B: Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports

E2C: Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs

E3: Structure and Content of Clinical Study Reports

E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration

E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline

E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics

E8: General Considerations for Clinical Trials

E10: Choice of Control Group in Clinical Trials

M1: Standardisation of Medical Terminology for Regulatory Purposes

M3: Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals.

This guidance is intended to give direction to sponsors in the design, conduct, analysis, and evaluation of clinical trials of an investigational product in the context of its overall clinical development. The document will also assist scientific experts charged with preparing application summaries or assessing evidence of efficacy and safety, principally from clinical trials in later phases of development.

© EMEA 2006

1.2 Scope and Direction

The focus of this guidance is on statistical principles. It does not address the use of specific statistical procedures or methods. Specific procedural steps to ensure that principles are implemented properly are the responsibility of the sponsor. Integration of data across clinical trials is discussed, but is not a primary focus of this guidance. Selected principles and procedures related to data management or clinical trial monitoring activities are covered in other ICH guidelines and are not addressed here.

This guidance should be of interest to individuals from a broad range of scientific disciplines. However, it is assumed that the actual responsibility for all statistical work associated with clinical trials will lie with an appropriately qualified and experienced statistician, as indicated in ICH E6. The role and responsibility of the trial statistician (see Glossary), in collaboration with other clinical trial professionals, is to ensure that statistical principles are applied appropriately in clinical trials supporting drug development. Thus, the trial statistician should have a combination of education/training and experience sufficient to implement the principles articulated in this guidance.

For each clinical trial contributing to a marketing application, all important details of its design and conduct and the principal features of its proposed statistical analysis should be clearly specified in a protocol written before the trial begins. The extent to which the procedures in the protocol are followed and the primary analysis is planned a priori will contribute to the degree of confidence in the final results and conclusions of the trial. The protocol and subsequent amendments should be approved by the responsible personnel, including the trial statistician. The trial statistician should ensure that the protocol and any amendments cover all relevant statistical issues clearly and accurately, using technical terminology as appropriate.

The principles outlined in this guidance are primarily relevant to clinical trials conducted in the later phases of development, many of which are confirmatory trials of efficacy. In addition to efficacy, confirmatory trials may have as their primary variable a safety variable (e.g. an adverse event, a clinical laboratory variable or an electrocardiographic measure), a pharmacodynamic or a pharmacokinetic variable (as in a confirmatory bioequivalence trial). Furthermore, some confirmatory findings may be derived from data integrated across trials, and selected principles in this guidance are applicable in this situation. Finally, although the early phases of drug development consist mainly of clinical trials that are exploratory in nature, statistical principles are also relevant to these clinical trials. Hence, the substance of this document should be applied as far as possible to all phases of clinical development.

Many of the principles delineated in this guidance deal with minimising bias (see Glossary) and maximising precision. As used in this guidance, the term 'bias' describes the systematic tendency of any factors associated with the design, conduct, analysis and interpretation of the results of clinical trials to make the estimate of a treatment effect (see Glossary) deviate from its true value. It is important to identify potential sources of bias as completely as possible so that attempts to limit such bias may be made. The presence of bias may seriously compromise the ability to draw valid conclusions from clinical trials.

Some sources of bias arise from the design of the trial, for example an assignment of treatments such that subjects at lower risk are systematically assigned to one treatment. Other sources of bias arise during the conduct and analysis of a clinical trial. For example, protocol violations and exclusion of subjects from analysis based upon knowledge of subject outcomes are possible sources of bias that may affect the accurate assessment of the treatment effect. Because bias can occur in subtle or unknown ways and its effect is not measurable directly, it is important to evaluate the robustness of the results and primary conclusions of the trial. Robustness is a concept that refers to the sensitivity of the overall conclusions to various limitations of the data, assumptions, and analytic approaches to data analysis. Robustness

implies that the treatment effect and primary conclusions of the trial are not substantially affected when analyses are carried out based on alternative assumptions or analytic approaches. The interpretation of statistical measures of uncertainty of the treatment effect and treatment comparisons should involve consideration of the potential contribution of bias to the p-value, confidence interval, or inference.

Because the predominant approaches to the design and analysis of clinical trials have been based on frequentist statistical methods, the guidance largely refers to the use of frequentist methods (see Glossary) when discussing hypothesis testing and/or confidence intervals. This should not be taken to imply that other approaches are not appropriate: the use of Bayesian (see Glossary) and other approaches may be considered when the reasons for their use are clear and when the resulting conclusions are sufficiently robust.

II CONSIDERATIONS FOR OVERALL CLINICAL DEVELOPMENT

2.1 Trial Context

2.1.1 Development Plan

The broad aim of the process of clinical development of a new drug is to find out whether there is a dose range and schedule at which the drug can be shown to be simultaneously safe and effective, to the extent that the risk-benefit relationship is acceptable. The particular subjects who may benefit from the drug, and the specific indications for its use, also need to be defined.

Satisfying these broad aims usually requires an ordered programme of clinical trials, each with its own specific objectives (see ICH E8). This should be specified in a clinical plan, or a series of plans, with appropriate decision points and flexibility to allow modification as knowledge accumulates. A marketing application should clearly describe the main content of such plans, and the contribution made by each trial. Interpretation and assessment of the evidence from the total programme of trials involves synthesis of the evidence from the individual trials (see Section 7.2). This is facilitated by ensuring that common standards are adopted for a number of features of the trials such as dictionaries of medical terms, definition and timing of the main measurements, handling of protocol deviations and so on. A statistical summary, overview or meta-analysis (see Glossary) may be informative when medical questions are addressed in more than one trial. Where possible this should be envisaged in the plan so that the relevant trials are clearly identified and any necessary common features of their designs are specified in advance. Other major statistical issues (if any) that are expected to affect a number of trials in a common plan should be addressed in that plan.

2.1.2 Confirmatory Trial

A confirmatory trial is an adequately controlled trial in which the hypotheses are stated in advance and evaluated. As a rule, confirmatory trials are necessary to provide firm evidence of efficacy or safety. In such trials the key hypothesis of interest follows directly from the trial's primary objective, is always pre-defined, and is the hypothesis that is subsequently tested when the trial is complete. In a confirmatory trial it is equally important to estimate with due precision the size of the effects attributable to the treatment of interest and to relate these effects to their clinical significance.

Confirmatory trials are intended to provide firm evidence in support of claims and hence adherence to protocols and standard operating procedures is particularly important; unavoidable changes should be explained and documented, and their effect examined. A justification of the design of each such trial, and of other important statistical aspects such as

the principal features of the planned analysis, should be set out in the protocol. Each trial should address only a limited number of questions.

Firm evidence in support of claims requires that the results of the confirmatory trials demonstrate that the investigational product under test has clinical benefits. The confirmatory trials should therefore be sufficient to answer each key clinical question relevant to the efficacy or safety claim clearly and definitively. In addition, it is important that the basis for generalisation (see Glossary) to the intended patient population is understood and explained; this may also influence the number and type (e.g. specialist or general practitioner) of centres and/or trials needed. The results of the confirmatory trial(s) should be robust. In some circumstances the weight of evidence from a single confirmatory trial may be sufficient.

2.1.3 Exploratory Trial

The rationale and design of confirmatory trials nearly always rests on earlier clinical work carried out in a series of exploratory studies. Like all clinical trials, these exploratory studies should have clear and precise objectives. However, in contrast to confirmatory trials, their objectives may not always lead to simple tests of pre-defined hypotheses. In addition, exploratory trials may sometimes require a more flexible approach to design so that changes can be made in response to accumulating results. Their analysis may entail data exploration; tests of hypothesis may be carried out, but the choice of hypothesis may be data dependent. Such trials cannot be the basis of the formal proof of efficacy, although they may contribute to the total body of relevant evidence.

Any individual trial may have both confirmatory and exploratory aspects. For example, in most confirmatory trials the data are also subjected to exploratory analyses which serve as a basis for explaining or supporting their findings and for suggesting further hypotheses for later research. The protocol should make a clear distinction between the aspects of a trial which will be used for confirmatory proof and the aspects which will provide data for exploratory analysis.

2.2 Scope of Trials

2.2.1 Population

In the earlier phases of drug development the choice of subjects for a clinical trial may be heavily influenced by the wish to maximise the chance of observing specific clinical effects of interest, and hence they may come from a very narrow subgroup of the total patient population for which the drug may eventually be indicated. However by the time the confirmatory trials are undertaken, the subjects in the trials should more closely mirror the target population. Hence, in these trials it is generally helpful to relax the inclusion and exclusion criteria as much as possible within the target population, while maintaining sufficient homogeneity to permit precise estimation of treatment effects. No individual clinical trial can be expected to be totally representative of future users, because of the possible influences of geographical location, the time when it is conducted, the medical practices of the particular investigator(s) and clinics, and so on. However the influence of such factors should be reduced wherever possible, and subsequently discussed during the interpretation of the trial results.

2.2.2 Primary and Secondary Variables

The primary variable (‘target’ variable, primary endpoint) should be the variable capable of providing the most clinically relevant and convincing evidence directly related to the primary objective of the trial. There should generally be only one primary variable. This will usually be an efficacy variable, because the primary objective of most confirmatory trials is to

provide strong scientific evidence regarding efficacy. Safety/tolerability may sometimes be the primary variable, and will always be an important consideration. Measurements relating to quality of life and health economics are further potential primary variables. The selection of the primary variable should reflect the accepted norms and standards in the relevant field of research. The use of a reliable and validated variable with which experience has been gained either in earlier studies or in published literature is recommended. There should be sufficient evidence that the primary variable can provide a valid and reliable measure of some clinically relevant and important treatment benefit in the patient population described by the inclusion and exclusion criteria. The primary variable should generally be the one used when estimating the sample size (see section 3.5).

In many cases, the approach to assessing subject outcome may not be straightforward and should be carefully defined. For example, it is inadequate to specify mortality as a primary variable without further clarification; mortality may be assessed by comparing proportions alive at fixed points in time, or by comparing overall distributions of survival times over a specified interval. Another common example is a recurring event; the measure of treatment effect may again be a simple dichotomous variable (any occurrence during a specified interval), time to first occurrence, rate of occurrence (events per time units of observation), etc. The assessment of functional status over time in studying treatment for chronic disease presents other challenges in selection of the primary variable. There are many possible approaches, such as comparisons of the assessments done at the beginning and end of the interval of observation, comparisons of slopes calculated from all assessments throughout the interval, comparisons of the proportions of subjects exceeding or declining beyond a specified threshold, or comparisons based on methods for repeated measures data. To avoid multiplicity concerns arising from post hoc definitions, it is critical to specify in the protocol the precise definition of the primary variable as it will be used in the statistical analysis. In addition, the clinical relevance of the specific primary variable selected and the validity of the associated measurement procedures will generally need to be addressed and justified in the protocol.

The primary variable should be specified in the protocol, along with the rationale for its selection. Redefinition of the primary variable after unblinding will almost always be unacceptable, since the biases this introduces are difficult to assess. When the clinical effect defined by the primary objective is to be measured in more than one way, the protocol should identify one of the measurements as the primary variable on the basis of clinical relevance, importance, objectivity, and/or other relevant characteristics, whenever such selection is feasible.

Secondary variables are either supportive measurements related to the primary objective or measurements of effects related to the secondary objectives. Their pre-definition in the protocol is also important, as well as an explanation of their relative importance and roles in interpretation of trial results. The number of secondary variables should be limited and should be related to the limited number of questions to be answered in the trial.

2.2.3 Composite Variables

If a single primary variable cannot be selected from multiple measurements associated with the primary objective, another useful strategy is to integrate or combine the multiple measurements into a single or 'composite' variable, using a pre-defined algorithm. Indeed, the primary variable sometimes arises as a combination of multiple clinical measurements (e.g. the rating scales used in arthritis, psychiatric disorders and elsewhere). This approach addresses the multiplicity problem without requiring adjustment to the type I error. The method of combining the multiple measurements should be specified in the protocol, and an interpretation of the resulting scale should be provided in terms of the size of a clinically relevant benefit. When a composite variable is used as a primary variable, the components of this variable may sometimes be analysed separately, where clinically meaningful and

validated. When a rating scale is used as a primary variable, it is especially important to address such factors as content validity (see Glossary), inter- and intra-rater reliability (see Glossary) and responsiveness for detecting changes in the severity of disease.

2.2.4 Global Assessment Variables

In some cases, 'global assessment' variables (see Glossary) are developed to measure the overall safety, overall efficacy, and/or overall usefulness of a treatment. This type of variable integrates objective variables and the investigator's overall impression about the state or change in the state of the subject, and is usually a scale of ordered categorical ratings. Global assessments of overall efficacy are well established in some therapeutic areas, such as neurology and psychiatry.

Global assessment variables generally have a subjective component. When a global assessment variable is used as a primary or secondary variable, fuller details of the scale should be included in the protocol with respect to:

1. the relevance of the scale to the primary objective of the trial;
2. the basis for the validity and reliability of the scale;
3. how to utilise the data collected on an individual subject to assign him/her to a unique category of the scale;
4. how to assign subjects with missing data to a unique category of the scale, or otherwise evaluate them.

If objective variables are considered by the investigator when making a global assessment, then those objective variables should be considered as additional primary, or at least important secondary, variables.

Global assessment of usefulness integrates components of both benefit and risk and reflects the decision making process of the treating physician, who must weigh benefit and risk in making product use decisions. A problem with global usefulness variables is that their use could in some cases lead to the result of two products being declared equivalent despite having very different profiles of beneficial and adverse effects. For example, judging the global usefulness of a treatment as equivalent or superior to an alternative may mask the fact that it has little or no efficacy but fewer adverse effects. Therefore it is not advisable to use a global usefulness variable as a primary variable. If global usefulness is specified as primary, it is important to consider specific efficacy and safety outcomes separately as additional primary variables.

2.2.5 Multiple Primary Variables

It may sometimes be desirable to use more than one primary variable, each of which (or a subset of which) could be sufficient to cover the range of effects of the therapies. The planned manner of interpretation of this type of evidence should be carefully spelled out. It should be clear whether an impact on any of the variables, some minimum number of them, or all of them, would be considered necessary to achieve the trial objectives. The primary hypothesis or hypotheses and parameters of interest (e.g. mean, percentage, distribution) should be clearly stated with respect to the primary variables identified, and the approach to statistical inference described. The effect on the type I error should be explained because of the potential for multiplicity problems (see Section 5.6); the method of controlling type I error should be given in the protocol. The extent of intercorrelation among the proposed primary variables may be considered in evaluating the impact on type I error. If the purpose of the trial is to demonstrate effects on all of the designated primary variables, then there is no need for

adjustment of the type I error, but the impact on type II error and sample size should be carefully considered.

2.2.6 Surrogate Variables

When direct assessment of the clinical benefit to the subject through observing actual clinical efficacy is not practical, indirect criteria (surrogate variables - see Glossary) may be considered. Commonly accepted surrogate variables are used in a number of indications where they are believed to be reliable predictors of clinical benefit. There are two principal concerns with the introduction of any proposed surrogate variable. First, it may not be a true predictor of the clinical outcome of interest. For example it may measure treatment activity associated with one specific pharmacological mechanism, but may not provide full information on the range of actions and ultimate effects of the treatment, whether positive or negative. There have been many instances where treatments showing a highly positive effect on a proposed surrogate have ultimately been shown to be detrimental to the subjects' clinical outcome; conversely, there are cases of treatments conferring clinical benefit without measurable impact on proposed surrogates. Secondly, proposed surrogate variables may not yield a quantitative measure of clinical benefit that can be weighed directly against adverse effects. Statistical criteria for validating surrogate variables have been proposed but the experience with their use is relatively limited. In practice, the strength of the evidence for surrogacy depends upon (i) the biological plausibility of the relationship, (ii) the demonstration in epidemiological studies of the prognostic value of the surrogate for the clinical outcome and (iii) evidence from clinical trials that treatment effects on the surrogate correspond to effects on the clinical outcome. Relationships between clinical and surrogate variables for one product do not necessarily apply to a product with a different mode of action for treating the same disease.

2.2.7 Categorised Variables

Dichotomisation or other categorisation of continuous or ordinal variables may sometimes be desirable. Criteria of 'success' and 'response' are common examples of dichotomies which require precise specification in terms of, for example, a minimum percentage improvement (relative to baseline) in a continuous variable, or a ranking categorised as at or above some threshold level (e.g., 'good') on an ordinal rating scale. The reduction of diastolic blood pressure below 90mmHg is a common dichotomisation. Categorisations are most useful when they have clear clinical relevance. The criteria for categorisation should be pre-defined and specified in the protocol, as knowledge of trial results could easily bias the choice of such criteria. Because categorisation normally implies a loss of information, a consequence will be a loss of power in the analysis; this should be accounted for in the sample size calculation.

2.3 Design Techniques to Avoid Bias

The most important design techniques for avoiding bias in clinical trials are blinding and randomisation, and these should be normal features of most controlled clinical trials intended to be included in a marketing application. Most such trials follow a double-blind approach in which treatments are pre-packed in accordance with a suitable randomisation schedule, and supplied to the trial centre(s) labelled only with the subject number and the treatment period so that no one involved in the conduct of the trial is aware of the specific treatment allocated to any particular subject, not even as a code letter. This approach will be assumed in Section 2.3.1 and most of Section 2.3.2, exceptions being considered at the end.

Bias can also be reduced at the design stage by specifying procedures in the protocol aimed at minimising any anticipated irregularities in trial conduct that might impair a satisfactory analysis, including various types of protocol violations, withdrawals and missing values. The

protocol should consider ways both to reduce the frequency of such problems, and also to handle the problems that do occur in the analysis of data.

2.3.1 Blinding

Blinding or masking is intended to limit the occurrence of conscious and unconscious bias in the conduct and interpretation of a clinical trial arising from the influence which the knowledge of treatment may have on the recruitment and allocation of subjects, their subsequent care, the attitudes of subjects to the treatments, the assessment of end-points, the handling of withdrawals, the exclusion of data from analysis, and so on. The essential aim is to prevent identification of the treatments until all such opportunities for bias have passed.

A double-blind trial is one in which neither the subject nor any of the investigator or sponsor staff who are involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects are aware of the treatment received. This includes anyone determining subject eligibility, evaluating endpoints, or assessing compliance with the protocol. This level of blinding is maintained throughout the conduct of the trial, and only when the data are cleaned to an acceptable level of quality will appropriate personnel be unblinded. If any of the sponsor staff who are not involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects are required to be unblinded to the treatment code (e.g. bioanalytical scientists, auditors, those involved in serious adverse event reporting), the sponsor should have adequate standard operating procedures to guard against inappropriate dissemination of treatment codes. In a single-blind trial the investigator and/or his staff are aware of the treatment but the subject is not, or vice versa. In an open-label trial the identity of treatment is known to all. The double-blind trial is the optimal approach. This requires that the treatments to be applied during the trial cannot be distinguished (appearance, taste, etc.) either before or during administration, and that the blind is maintained appropriately during the whole trial.

Difficulties in achieving the double-blind ideal can arise: the treatments may be of a completely different nature, for example, surgery and drug therapy; two drugs may have different formulations and, although they could be made indistinguishable by the use of capsules, changing the formulation might also change the pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties and hence require that bioequivalence of the formulations be established; the daily pattern of administration of two treatments may differ. One way of achieving double-blind conditions under these circumstances is to use a 'double-dummy' (see Glossary) technique. This technique may sometimes force an administration scheme that is sufficiently unusual to influence adversely the motivation and compliance of the subjects. Ethical difficulties may also interfere with its use when, for example, it entails dummy operative procedures. Nevertheless, extensive efforts should be made to overcome these difficulties.

The double-blind nature of some clinical trials may be partially compromised by apparent treatment induced effects. In such cases, blinding may be improved by blinding investigators and relevant sponsor staff to certain test results (e.g. selected clinical laboratory measures). Similar approaches (see below) to minimising bias in open-label trials should be considered in trials where unique or specific treatment effects may lead to unblinding individual patients.

If a double-blind trial is not feasible, then the single-blind option should be considered. In some cases only an open-label trial is practically or ethically possible. Single-blind and open-label trials provide additional flexibility, but it is particularly important that the investigator's knowledge of the next treatment should not influence the decision to enter the subject; this decision should precede knowledge of the randomised treatment. For these trials, consideration should be given to the use of a centralised randomisation method, such as telephone randomisation, to administer the assignment of randomised treatment. In addition, clinical assessments should be made by medical staff who are not involved in treating the

subjects and who remain blind to treatment. In single-blind or open-label trials every effort should be made to minimise the various known sources of bias and primary variables should be as objective as possible. The reasons for the degree of blinding adopted should be explained in the protocol, together with steps taken to minimise bias by other means. For example, the sponsor should have adequate standard operating procedures to ensure that access to the treatment code is appropriately restricted during the process of cleaning the database prior to its release for analysis.

Breaking the blind (for a single subject) should be considered only when knowledge of the treatment assignment is deemed essential by the subject's physician for the subject's care. Any intentional or unintentional breaking of the blind should be reported and explained at the end of the trial, irrespective of the reason for its occurrence. The procedure and timing for revealing the treatment assignments should be documented.

In this document, the blind review (see Glossary) of data refers to the checking of data during the period of time between trial completion (the last observation on the last subject) and the breaking of the blind.

2.3.2 Randomisation

Randomisation introduces a deliberate element of chance into the assignment of treatments to subjects in a clinical trial. During subsequent analysis of the trial data, it provides a sound statistical basis for the quantitative evaluation of the evidence relating to treatment effects. It also tends to produce treatment groups in which the distributions of prognostic factors, known and unknown, are similar. In combination with blinding, randomisation helps to avoid possible bias in the selection and allocation of subjects arising from the predictability of treatment assignments.

The randomisation schedule of a clinical trial documents the random allocation of treatments to subjects. In the simplest situation it is a sequential list of treatments (or treatment sequences in a crossover trial) or corresponding codes by subject number. The logistics of some trials, such as those with a screening phase, may make matters more complicated, but the unique pre-planned assignment of treatment, or treatment sequence, to subject should be clear. Different trial designs will require different procedures for generating randomisation schedules. The randomisation schedule should be reproducible (if the need arises).

Although unrestricted randomisation is an acceptable approach, some advantages can generally be gained by randomising subjects in blocks. This helps to increase the comparability of the treatment groups, particularly when subject characteristics may change over time, as a result, for example, of changes in recruitment policy. It also provides a better guarantee that the treatment groups will be of nearly equal size. In crossover trials it provides the means of obtaining balanced designs with their greater efficiency and easier interpretation. Care should be taken to choose block lengths that are sufficiently short to limit possible imbalance, but that are long enough to avoid predictability towards the end of the sequence in a block. Investigators and other relevant staff should generally be blind to the block length; the use of two or more block lengths, randomly selected for each block, can achieve the same purpose. (Theoretically, in a double-blind trial predictability does not matter, but the pharmacological effects of drugs may provide the opportunity for intelligent guesswork.)

In multicentre trials (see Glossary) the randomisation procedures should be organised centrally. It is advisable to have a separate random scheme for each centre, i.e. to stratify by centre or to allocate several whole blocks to each centre. More generally, stratification by important prognostic factors measured at baseline (e.g. severity of disease, age, sex, etc.) may sometimes be valuable in order to promote balanced allocation within strata; this has greater potential benefit in small trials. The use of more than two or three stratification factors is rarely necessary, is less successful at achieving balance and is logistically troublesome. The

use of a dynamic allocation procedure (see below) may help to achieve balance across a number of stratification factors simultaneously provided the rest of the trial procedures can be adjusted to accommodate an approach of this type. Factors on which randomisation has been stratified should be accounted for later in the analysis.

The next subject to be randomised into a trial should always receive the treatment corresponding to the next free number in the appropriate randomisation schedule (in the respective stratum, if randomisation is stratified). The appropriate number and associated treatment for the next subject should only be allocated when entry of that subject to the randomised part of the trial has been confirmed. Details of the randomisation that facilitate predictability (e.g. block length) should not be contained in the trial protocol. The randomisation schedule itself should be filed securely by the sponsor or an independent party in a manner that ensures that blindness is properly maintained throughout the trial. Access to the randomisation schedule during the trial should take into account the possibility that, in an emergency, the blind may have to be broken for any subject. The procedure to be followed, the necessary documentation, and the subsequent treatment and assessment of the subject should all be described in the protocol.

Dynamic allocation is an alternative procedure in which the allocation of treatment to a subject is influenced by the current balance of allocated treatments and, in a stratified trial, by the stratum to which the subject belongs and the balance within that stratum. Deterministic dynamic allocation procedures should be avoided and an appropriate element of randomisation should be incorporated for each treatment allocation. Every effort should be made to retain the double-blind status of the trial. For example, knowledge of the treatment code may be restricted to a central trial office from where the dynamic allocation is controlled, generally through telephone contact. This in turn permits additional checks of eligibility criteria and establishes entry into the trial, features that can be valuable in certain types of multicentre trial. The usual system of pre-packing and labelling drug supplies for double-blind trials can then be followed, but the order of their use is no longer sequential. It is desirable to use appropriate computer algorithms to keep personnel at the central trial office blind to the treatment code. The complexity of the logistics and potential impact on the analysis should be carefully evaluated when considering dynamic allocation.

III TRIAL DESIGN CONSIDERATIONS

3.1 Design Configuration

3.1.1 Parallel Group Design

The most common clinical trial design for confirmatory trials is the parallel group design in which subjects are randomised to one of two or more arms, each arm being allocated a different treatment. These treatments will include the investigational product at one or more doses, and one or more control treatments, such as placebo and/or an active comparator. The assumptions underlying this design are less complex than for most other designs. However, as with other designs, there may be additional features of the trial that complicate the analysis and interpretation (e.g. covariates, repeated measurements over time, interactions between design factors, protocol violations, dropouts (see Glossary) and withdrawals).

3.1.2 Crossover Design

In the crossover design, each subject is randomised to a sequence of two or more treatments, and hence acts as his own control for treatment comparisons. This simple manoeuvre is attractive primarily because it reduces the number of subjects and usually the number of

assessments needed to achieve a specific power, sometimes to a marked extent. In the simplest 2×2 crossover design each subject receives each of two treatments in randomised order in two successive treatment periods, often separated by a washout period. The most common extension of this entails comparing n(>2) treatments in n periods, each subject receiving all n treatments. Numerous variations exist, such as designs in which each subject receives a subset of n(>2) treatments, or ones in which treatments are repeated within a subject.

Crossover designs have a number of problems that can invalidate their results. The chief difficulty concerns carryover, that is, the residual influence of treatments in subsequent treatment periods. In an additive model the effect of unequal carryover will be to bias direct treatment comparisons. In the 2×2 design the carryover effect cannot be statistically distinguished from the interaction between treatment and period and the test for either of these effects lacks power because the corresponding contrast is 'between subject'. This problem is less acute in higher order designs, but cannot be entirely dismissed.

When the crossover design is used it is therefore important to avoid carryover. This is best done by selective and careful use of the design on the basis of adequate knowledge of both the disease area and the new medication. The disease under study should be chronic and stable. The relevant effects of the medication should develop fully within the treatment period. The washout periods should be sufficiently long for complete reversibility of drug effect. The fact that these conditions are likely to be met should be established in advance of the trial by means of prior information and data.

There are additional problems that need careful attention in crossover trials. The most notable of these are the complications of analysis and interpretation arising from the loss of subjects. Also, the potential for carryover leads to difficulties in assigning adverse events which occur in later treatment periods to the appropriate treatment. These, and other issues, are described in ICH E4. The crossover design should generally be restricted to situations where losses of subjects from the trial are expected to be small.

A common, and generally satisfactory, use of the 2×2 crossover design is to demonstrate the bioequivalence of two formulations of the same medication. In this particular application in healthy volunteers, carryover effects on the relevant pharmacokinetic variable are most unlikely to occur if the wash-out time between the two periods is sufficiently long. However it is still important to check this assumption during analysis on the basis of the data obtained, for example by demonstrating that no drug is detectable at the start of each period.

3.1.3 Factorial Designs

In a factorial design two or more treatments are evaluated simultaneously through the use of varying combinations of the treatments. The simplest example is the 2×2 factorial design in which subjects are randomly allocated to one of the four possible combinations of two treatments, A and B say. These are: A alone; B alone; both A and B; neither A nor B. In many cases this design is used for the specific purpose of examining the interaction of A and B. The statistical test of interaction may lack power to detect an interaction if the sample size was calculated based on the test for main effects. This consideration is important when this design is used for examining the joint effects of A and B, in particular, if the treatments are likely to be used together.

Another important use of the factorial design is to establish the dose-response characteristics of the simultaneous use of treatments C and D, especially when the efficacy of each monotherapy has been established at some dose in prior trials. A number, m, of doses of C is selected, usually including a zero dose (placebo), and a similar number, n, of doses of D. The full design then consists of m×n treatment groups, each receiving a different combination of

doses of C and D. The resulting estimate of the response surface may then be used to help to identify an appropriate combination of doses of C and D for clinical use (see ICH E4).

In some cases, the 2×2 design may be used to make efficient use of clinical trial subjects by evaluating the efficacy of the two treatments with the same number of subjects as would be required to evaluate the efficacy of either one alone. This strategy has proved to be particularly valuable for very large mortality trials. The efficiency and validity of this approach depends upon the absence of interaction between treatments A and B so that the effects of A and B on the primary efficacy variables follow an additive model, and hence the effect of A is virtually identical whether or not it is additional to the effect of B. As for the crossover trial, evidence that this condition is likely to be met should be established in advance of the trial by means of prior information and data.

3.2 Multicentre Trials

Multicentre trials are carried out for two main reasons. Firstly, a multicentre trial is an accepted way of evaluating a new medication more efficiently; under some circumstances, it may present the only practical means of accruing sufficient subjects to satisfy the trial objective within a reasonable time-frame. Multicentre trials of this nature may, in principle, be carried out at any stage of clinical development. They may have several centres with a large number of subjects per centre or, in the case of a rare disease, they may have a large number of centres with very few subjects per centre.

Secondly, a trial may be designed as a multicentre (and multi-investigator) trial primarily to provide a better basis for the subsequent generalisation of its findings. This arises from the possibility of recruiting the subjects from a wider population and of administering the medication in a broader range of clinical settings, thus presenting an experimental situation that is more typical of future use. In this case the involvement of a number of investigators also gives the potential for a wider range of clinical judgement concerning the value of the medication. Such a trial would be a confirmatory trial in the later phases of drug development and would be likely to involve a large number of investigators and centres. It might sometimes be conducted in a number of different countries in order to facilitate generalisability (see Glossary) even further.

If a multicentre trial is to be meaningfully interpreted and extrapolated, then the manner in which the protocol is implemented should be clear and similar at all centres. Furthermore the usual sample size and power calculations depend upon the assumption that the differences between the compared treatments in the centres are unbiased estimates of the same quantity. It is important to design the common protocol and to conduct the trial with this background in mind. Procedures should be standardised as completely as possible. Variation of evaluation criteria and schemes can be reduced by investigator meetings, by the training of personnel in advance of the trial and by careful monitoring during the trial. Good design should generally aim to achieve the same distribution of subjects to treatments within each centre and good management should maintain this design objective. Trials that avoid excessive variation in the numbers of subjects per centre and trials that avoid a few very small centres have advantages if it is later found necessary to take into account the heterogeneity of the treatment effect from centre to centre, because they reduce the differences between different weighted estimates of the treatment effect. (This point does not apply to trials in which all centres are very small and in which centre does not feature in the analysis.) Failure to take these precautions, combined with doubts about the homogeneity of the results may, in severe cases, reduce the value of a multicentre trial to such a degree that it cannot be regarded as giving convincing evidence for the sponsor's claims.

In the simplest multicentre trial, each investigator will be responsible for the subjects recruited at one hospital, so that 'centre' is identified uniquely by either investigator or

hospital. In many trials, however, the situation is more complex. One investigator may recruit subjects from several hospitals; one investigator may represent a team of clinicians (subinvestigators) who all recruit subjects from their own clinics at one hospital or at several associated hospitals. Whenever there is room for doubt about the definition of centre in a statistical model, the statistical section of the protocol (see Section 5.1) should clearly define the term (e.g. by investigator, location or region) in the context of the particular trial. In most instances centres can be satisfactorily defined through the investigators and ICH E6 provides relevant guidance in this respect. In cases of doubt the aim should be to define centres so as to achieve homogeneity in the important factors affecting the measurements of the primary variables and the influence of the treatments. Any rules for combining centres in the analysis should be justified and specified prospectively in the protocol where possible, but in any case decisions concerning this approach should always be taken blind to treatment, for example at the time of the blind review.

The statistical model to be adopted for the estimation and testing of treatment effects should be described in the protocol. The main treatment effect may be investigated first using a model which allows for centre differences, but does not include a term for treatment-by-centre interaction. If the treatment effect is homogeneous across centres, the routine inclusion of interaction terms in the model reduces the efficiency of the test for the main effects. In the presence of true heterogeneity of treatment effects, the interpretation of the main treatment effect is controversial.

In some trials, for example some large mortality trials with very few subjects per centre, there may be no reason to expect the centres to have any influence on the primary or secondary variables because they are unlikely to represent influences of clinical importance. In other trials it may be recognised from the start that the limited numbers of subjects per centre will make it impracticable to include the centre effects in the statistical model. In these cases it is not appropriate to include a term for centre in the model, and it is not necessary to stratify the randomisation by centre in this situation.

If positive treatment effects are found in a trial with appreciable numbers of subjects per centre, there should generally be an exploration of the heterogeneity of treatment effects across centres, as this may affect the generalisability of the conclusions. Marked heterogeneity may be identified by graphical display of the results of individual centres or by analytical methods, such as a significance test of the treatment-by-centre interaction. When using such a statistical significance test, it is important to recognise that this generally has low power in a trial designed to detect the main effect of treatment.

If heterogeneity of treatment effects is found, this should be interpreted with care and vigorous attempts should be made to find an explanation in terms of other features of trial management or subject characteristics. Such an explanation will usually suggest appropriate further analysis and interpretation. In the absence of an explanation, heterogeneity of treatment effect as evidenced, for example, by marked quantitative interactions (see Glossary) implies that alternative estimates of the treatment effect may be required, giving different weights to the centres, in order to substantiate the robustness of the estimates of treatment effect. It is even more important to understand the basis of any heterogeneity characterised by marked qualitative interactions (see Glossary), and failure to find an explanation may necessitate further clinical trials before the treatment effect can be reliably predicted.

Up to this point the discussion of multicentre trials has been based on the use of fixed effect models. Mixed models may also be used to explore the heterogeneity of the treatment effect. These models consider centre and treatment-by-centre effects to be random, and are especially relevant when the number of sites is large.

3.3 Type of Comparison

3.3.1 Trials to Show Superiority

Scientifically, efficacy is most convincingly established by demonstrating superiority to placebo in a placebo-controlled trial, by showing superiority to an active control treatment or by demonstrating a dose-response relationship. This type of trial is referred to as a 'superiority' trial (see Glossary). Generally in this guidance superiority trials are assumed, unless it is explicitly stated otherwise.

For serious illnesses, when a therapeutic treatment which has been shown to be efficacious by superiority trial(s) exists, a placebo-controlled trial may be considered unethical. In that case the scientifically sound use of an active treatment as a control should be considered. The appropriateness of placebo control vs. active control should be considered on a trial by trial basis.

3.3.2 Trials to Show Equivalence or Non-inferiority

In some cases, an investigational product is compared to a reference treatment without the objective of showing superiority. This type of trial is divided into two major categories according to its objective; one is an 'equivalence' trial (see Glossary) and the other is a 'non-inferiority' trial (see Glossary).

Bioequivalence trials fall into the former category. In some situations, clinical equivalence trials are also undertaken for other regulatory reasons such as demonstrating the clinical equivalence of a generic product to the marketed product when the compound is not absorbed and therefore not present in the blood stream.

Many active control trials are designed to show that the efficacy of an investigational product is no worse than that of the active comparator, and hence fall into the latter category. Another possibility is a trial in which multiple doses of the investigational drug are compared with the recommended dose or multiple doses of the standard drug. The purpose of this design is simultaneously to show a dose-response relationship for the investigational product and to compare the investigational product with the active control.

Active control equivalence or non-inferiority trials may also incorporate a placebo, thus pursuing multiple goals in one trial; for example, they may establish superiority to placebo and hence validate the trial design and simultaneously evaluate the degree of similarity of efficacy and safety to the active comparator. There are well known difficulties associated with the use of the active control equivalence (or non-inferiority) trials that do not incorporate a placebo or do not use multiple doses of the new drug. These relate to the implicit lack of any measure of internal validity (in contrast to superiority trials), thus making external validation necessary. The equivalence (or non-inferiority) trial is not conservative in nature, so that many flaws in the design or conduct of the trial will tend to bias the results towards a conclusion of equivalence. For these reasons, the design features of such trials should receive special attention and their conduct needs special care. For example, it is especially important to minimise the incidence of violations of the entry criteria, non-compliance, withdrawals, losses to follow-up, missing data and other deviations from the protocol, and also to minimise their impact on the subsequent analyses.

Active comparators should be chosen with care. An example of a suitable active comparator would be a widely used therapy whose efficacy in the relevant indication has been clearly established and quantified in well designed and well documented superiority trial(s) and which can be reliably expected to exhibit similar efficacy in the contemplated active control trial. To this end, the new trial should have the same important design features (primary variables, the dose of the active comparator, eligibility criteria, etc.) as the previously

conducted superiority trials in which the active comparator clearly demonstrated clinically relevant efficacy, taking into account advances in medical or statistical practice relevant to the new trial.

It is vital that the protocol of a trial designed to demonstrate equivalence or non-inferiority contain a clear statement that this is its explicit intention. An equivalence margin should be specified in the protocol; this margin is the largest difference that can be judged as being clinically acceptable and should be smaller than differences observed in superiority trials of the active comparator. For the active control equivalence trial, both the upper and the lower equivalence margins are needed, while only the lower margin is needed for the active control non-inferiority trial. The choice of equivalence margins should be justified clinically.

Statistical analysis is generally based on the use of confidence intervals (see Section 5.5). For equivalence trials, two-sided confidence intervals should be used. Equivalence is inferred when the entire confidence interval falls within the equivalence margins. Operationally, this is equivalent to the method of using two simultaneous one-sided tests to test the (composite) null hypothesis that the treatment difference is outside the equivalence margins versus the (composite) alternative hypothesis that the treatment difference is within the margins. Because the two null hypotheses are disjoint, the type I error is appropriately controlled. For non-inferiority trials a one-sided interval should be used. The confidence interval approach has a one-sided hypothesis test counterpart for testing the null hypothesis that the treatment difference (investigational product minus control) is equal to the lower equivalence margin versus the alternative that the treatment difference is greater than the lower equivalence margin. The choice of type I error should be a consideration separate from the use of a one-sided or two-sided procedure. Sample size calculations should be based on these methods (see Section 3.5).

Concluding equivalence or non-inferiority based on observing a non-significant test result of the null hypothesis that there is no difference between the investigational product and the active comparator is inappropriate.

There are also special issues in the choice of analysis sets. Subjects who withdraw or dropout of the treatment group or the comparator group will tend to have a lack of response, and hence the results of using the full analysis set (see Glossary) may be biased toward demonstrating equivalence (see Section 5.2.3).

3.3.3 Trials to Show Dose-response Relationship

How response is related to the dose of a new investigational product is a question to which answers may be obtained in all phases of development, and by a variety of approaches (see ICH E4). Dose-response trials may serve a number of objectives, amongst which the following are of particular importance: the confirmation of efficacy; the investigation of the shape and location of the dose-response curve; the estimation of an appropriate starting dose; the identification of optimal strategies for individual dose adjustments; the determination of a maximal dose beyond which additional benefit would be unlikely to occur. These objectives should be addressed using the data collected at a number of doses under investigation, including a placebo (zero dose) wherever appropriate. For this purpose the application of procedures to estimate the relationship between dose and response, including the construction of confidence intervals and the use of graphical methods, is as important as the use of statistical tests. The hypothesis tests that are used may need to be tailored to the natural ordering of doses or to particular questions regarding the shape of the dose-response curve (e.g. monotonicity). The details of the planned statistical procedures should be given in the protocol.

3.4 Group Sequential Designs

Group sequential designs are used to facilitate the conduct of interim analysis (see section 4.5 and Glossary). While group sequential designs are not the only acceptable types of designs permitting interim analysis, they are the most commonly applied because it is more practicable to assess grouped subject outcomes at periodic intervals during the trial than on a continuous basis as data from each subject become available. The statistical methods should be fully specified in advance of the availability of information on treatment outcomes and subject treatment assignments (i.e. blind breaking, see Section 4.5). An Independent Data Monitoring Committee (see Glossary) may be used to review or to conduct the interim analysis of data arising from a group sequential design (see Section 4.6). While the design has been most widely and successfully used in large, long-term trials of mortality or major non-fatal endpoints, its use is growing in other circumstances. In particular, it is recognised that safety must be monitored in all trials and therefore the need for formal procedures to cover early stopping for safety reasons should always be considered.

3.5 Sample Size

The number of subjects in a clinical trial should always be large enough to provide a reliable answer to the questions addressed. This number is usually determined by the primary objective of the trial. If the sample size is determined on some other basis, then this should be made clear and justified. For example, a trial sized on the basis of safety questions or requirements or important secondary objectives may need larger numbers of subjects than a trial sized on the basis of the primary efficacy question (see, for example, ICH E1a).

Using the usual method for determining the appropriate sample size, the following items should be specified: a primary variable, the test statistic, the null hypothesis, the alternative ('working') hypothesis at the chosen dose(s) (embodying consideration of the treatment difference to be detected or rejected at the dose and in the subject population selected), the probability of erroneously rejecting the null hypothesis (the type I error), and the probability of erroneously failing to reject the null hypothesis (the type II error), as well as the approach to dealing with treatment withdrawals and protocol violations. In some instances, the event rate is of primary interest for evaluating power, and assumptions should be made to extrapolate from the required number of events to the eventual sample size for the trial.

The method by which the sample size is calculated should be given in the protocol, together with the estimates of any quantities used in the calculations (such as variances, mean values, response rates, event rates, difference to be detected). The basis of these estimates should also be given. It is important to investigate the sensitivity of the sample size estimate to a variety of deviations from these assumptions and this may be facilitated by providing a range of sample sizes appropriate for a reasonable range of deviations from assumptions. In confirmatory trials, assumptions should normally be based on published data or on the results of earlier trials. The treatment difference to be detected may be based on a judgement concerning the minimal effect which has clinical relevance in the management of patients or on a judgement concerning the anticipated effect of the new treatment, where this is larger. Conventionally the probability of type I error is set at 5% or less or as dictated by any adjustments made necessary for multiplicity considerations; the precise choice may be influenced by the prior plausibility of the hypothesis under test and the desired impact of the results. The probability of type II error is conventionally set at 10% to 20%; it is in the sponsor’s interest to keep this figure as low as feasible especially in the case of trials that are difficult or impossible to repeat. Alternative values to the conventional levels of type I and type II error may be acceptable or even preferable in some cases.

Sample size calculations should refer to the number of subjects required for the primary analysis. If this is the 'full analysis set', estimates of the effect size may need to be reduced

compared to the per protocol set (see Glossary). This is to allow for the dilution of the treatment effect arising from the inclusion of data from patients who have withdrawn from treatment or whose compliance is poor. The assumptions about variability may also need to be revised.

The sample size of an equivalence trial or a non-inferiority trial (see Section 3.3.2) should normally be based on the objective of obtaining a confidence interval for the treatment difference that shows that the treatments differ at most by a clinically acceptable difference. When the power of an equivalence trial is assessed at a true difference of zero, then the sample size necessary to achieve this power is underestimated if the true difference is not zero. When the power of a non-inferiority trial is assessed at a zero difference, then the sample size needed to achieve that power will be underestimated if the effect of the investigational product is less than that of the active control. The choice of a 'clinically acceptable' difference needs justification with respect to its meaning for future patients, and may be smaller than the 'clinically relevant' difference referred to above in the context of superiority trials designed to establish that a difference exists.

The exact sample size in a group sequential trial cannot be fixed in advance because it depends upon the play of chance in combination with the chosen stopping guideline and the true treatment difference. The design of the stopping guideline should take into account the consequent distribution of the sample size, usually embodied in the expected and maximum sample sizes.

When event rates are lower than anticipated or variability is larger than expected, methods for sample size re-estimation are available without unblinding data or making treatment comparisons (see Section 4.4).

3.6 Data Capture and Processing

The collection of data and transfer of data from the investigator to the sponsor can take place through a variety of media, including paper case record forms, remote site monitoring systems, medical computer systems and electronic transfer. Whatever data capture instrument is used, the form and content of the information collected should be in full accordance with the protocol and should be established in advance of the conduct of the clinical trial. It should focus on the data necessary to implement the planned analysis, including the context information (such as timing assessments relative to dosing) necessary to confirm protocol compliance or identify important protocol deviations. 'Missing values' should be distinguishable from the 'value zero' or 'characteristic absent'.

The process of data capture through to database finalisation should be carried out in accordance with GCP (see ICH E6, Section 5). Specifically, timely and reliable processes for recording data and rectifying errors and omissions are necessary to ensure delivery of a quality database and the achievement of the trial objectives through the implementation of the planned analysis.

IV TRIAL CONDUCT CONSIDERATIONS

4.1 Trial Monitoring and Interim Analysis

Careful conduct of a clinical trial according to the protocol has a major impact on the credibility of the results (see ICH E6). Careful monitoring can ensure that difficulties are noticed early and their occurrence or recurrence minimised.

There are two distinct types of monitoring that generally characterise confirmatory clinical trials sponsored by the pharmaceutical industry. One type of monitoring concerns the oversight of the quality of the trial, while the other type involves breaking the blind to make treatment comparisons (i.e. interim analysis). Both types of trial monitoring, in addition to entailing different staff responsibilities, involve access to different types of trial data and information, and thus different principles apply for the control of potential statistical and operational bias.

For the purpose of overseeing the quality of the trial the checks involved in trial monitoring may include whether the protocol is being followed, the acceptability of data being accrued, the success of planned accrual targets, the appropriateness of the design assumptions, success in keeping patients in the trials, etc. (see Sections 4.2 to 4.4). This type of monitoring does not require access to information on comparative treatment effects, nor unblinding of data and therefore has no impact on type I error. The monitoring of a trial for this purpose is the responsibility of the sponsor (see ICH E6) and can be carried out by the sponsor or an independent group selected by the sponsor. The period for this type of monitoring usually starts with the selection of the trial sites and ends with the collection and cleaning of the last subject's data.

The other type of trial monitoring (interim analysis) involves the accruing of comparative treatment results. Interim analysis requires unblinded (i.e. key breaking) access to treatment group assignment (actual treatment assignment or identification of group assignment) and comparative treatment group summary information. This necessitates that the protocol (or appropriate amendments prior to a first analysis) contains statistical plans for the interim analysis to prevent certain types of bias. This is discussed in Sections 4.5 & 4.6.

4.2 Changes in Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion and exclusion criteria should remain constant, as specified in the protocol, throughout the period of subject recruitment. Changes may occasionally be appropriate, for example, in long term trials, where growing medical knowledge either from outside the trial or from interim analyses may suggest a change of entry criteria. Changes may also result from the discovery by monitoring staff that regular violations of the entry criteria are occurring, or that seriously low recruitment rates are due to over-restrictive criteria. Changes should be made without breaking the blind and should always be described by a protocol amendment which should cover any statistical consequences, such as sample size adjustments arising from different event rates, or modifications to the planned analysis, such as stratifying the analysis according to modified inclusion/exclusion criteria.

4.3 Accrual Rates

In trials with a long time-scale for the accrual of subjects, the rate of accrual should be monitored and, if it falls appreciably below the projected level, the reasons should be identified and remedial actions taken in order to protect the power of the trial and alleviate concerns about selective entry and other aspects of quality. In a multicentre trial these considerations apply to the individual centres.

4.4 Sample Size Adjustment

In long term trials there will usually be an opportunity to check the assumptions which underlay the original design and sample size calculations. This may be particularly important if the trial specifications have been made on preliminary and/or uncertain information. An interim check conducted on the blinded data may reveal that overall response variances, event rates or survival experience are not as anticipated. A revised sample size may then be

calculated using suitably modified assumptions, and should be justified and documented in a protocol amendment and in the clinical study report. The steps taken to preserve blindness and the consequences, if any, for the type I error and the width of confidence intervals should be explained. The potential need for re-estimation of the sample size should be envisaged in the protocol whenever possible (see Section 3.5).

4.5 Interim Analysis and Early Stopping

An interim analysis is any analysis intended to compare treatment arms with respect to efficacy or safety at any time prior to formal completion of a trial. Because the number, methods and consequences of these comparisons affect the interpretation of the trial, all interim analyses should be carefully planned in advance and described in the protocol. Special circumstances may dictate the need for an interim analysis that was not defined at the start of a trial. In these cases, a protocol amendment describing the interim analysis should be completed prior to unblinded access to treatment comparison data. When an interim analysis is planned with the intention of deciding whether or not to terminate a trial, this is usually accomplished by the use of a group sequential design which employs statistical monitoring schemes as guidelines (see Section 3.4). The goal of such an interim analysis is to stop the trial early if the superiority of the treatment under study is clearly established, if the demonstration of a relevant treatment difference has become unlikely or if unacceptable adverse effects are apparent. Generally, boundaries for monitoring efficacy require more evidence to terminate a trial early (i.e. they are more conservative) than boundaries for monitoring safety. When the trial design and monitoring objective involve multiple endpoints then this aspect of multiplicity may also need to be taken into account.

The protocol should describe the schedule of interim analyses, or at least the considerations which will govern its generation, for example if flexible alpha spending function approaches are to be employed; further details may be given in a protocol amendment before the time of the first interim analysis. The stopping guidelines and their properties should be clearly described in the protocol or amendments. The potential effects of early stopping on the analysis of other important variables should also be considered. This material should be written or approved by the Data Monitoring Committee (see Section 4.6), when the trial has one. Deviations from the planned procedure always bear the potential of invalidating the trial results. If it becomes necessary to make changes to the trial, any consequent changes to the statistical procedures should be specified in an amendment to the protocol at the earliest opportunity, especially discussing the impact on any analysis and inferences that such changes may cause. The procedures selected should always ensure that the overall probability of type I error is controlled.

The execution of an interim analysis should be a completely confidential process because unblinded data and results are potentially involved. All staff involved in the conduct of the trial should remain blind to the results of such analyses, because of the possibility that their attitudes to the trial will be modified and cause changes in the characteristics of patients to be recruited or biases in treatment comparisons. This principle may be applied to all investigator staff and to staff employed by the sponsor except for those who are directly involved in the execution of the interim analysis. Investigators should only be informed about the decision to continue or to discontinue the trial, or to implement modifications to trial procedures.

Most clinical trials intended to support the efficacy and safety of an investigational product should proceed to full completion of planned sample size accrual; trials should be stopped early only for ethical reasons or if the power is no longer acceptable. However, it is recognised that drug development plans involve the need for sponsor access to comparative treatment data for a variety of reasons, such as planning other trials. It is also recognised that only a subset of trials will involve the study of serious life-threatening outcomes or mortality

which may need sequential monitoring of accruing comparative treatment effects for ethical reasons. In either of these situations, plans for interim statistical analysis should be in place in the protocol or in protocol amendments prior to the unblinded access to comparative treatment data in order to deal with the potential statistical and operational bias that may be introduced.

For many clinical trials of investigational products, especially those that have major public health significance, the responsibility for monitoring comparisons of efficacy and/or safety outcomes should be assigned to an external independent group, often called an Independent Data Monitoring Committee (IDMC), a Data and Safety Monitoring Board or a Data Monitoring Committee whose responsibilities should be clearly described.

When a sponsor assumes the role of monitoring efficacy or safety comparisons and therefore has access to unblinded comparative information, particular care should be taken to protect the integrity of the trial and to manage and limit appropriately the sharing of information. The sponsor should assure and document that the internal monitoring committee has complied with written standard operating procedures and that minutes of decision making meetings including records of interim results are maintained.

Any interim analysis that is not planned appropriately (with or without the consequences of stopping the trial early) may flaw the results of a trial and possibly weaken confidence in the conclusions drawn. Therefore, such analyses should be avoided. If unplanned interim analysis is conducted, the clinical study report should explain why it was necessary, the degree to which blindness had to be broken, provide an assessment of the potential magnitude of bias introduced, and the impact on the interpretation of the results.

4.6 Role of Independent Data Monitoring Committee (IDMC)
(see Sections 1.25 and 5.52 of ICH E6)

An IDMC may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, safety data, and critical efficacy variables and recommend to the sponsor whether to continue, modify or terminate a trial. The IDMC should have written operating procedures and maintain records of all its meetings, including interim results; these should be available for review when the trial is complete. The independence of the IDMC is intended to control the sharing of important comparative information and to protect the integrity of the clinical trial from adverse impact resulting from access to trial information. The IDMC is a separate entity from an Institutional Review Board (IRB) or an Independent Ethics Committee (IEC), and its composition should include clinical trial scientists knowledgeable in the appropriate disciplines including statistics.

When there are sponsor representatives on the IDMC, their role should be clearly defined in the operating procedures of the committee (for example, covering whether or not they can vote on key issues). Since these sponsor staff would have access to unblinded information, the procedures should also address the control of dissemination of interim trial results within the sponsor organisation.

V DATA ANALYSIS CONSIDERATIONS

5.1 Prespecification of the Analysis

When designing a clinical trial the principal features of the eventual statistical analysis of the data should be described in the statistical section of the protocol. This section should include all the principal features of the proposed confirmatory analysis of the primary variable(s) and

the way in which anticipated analysis problems will be handled. In case of exploratory trials this section could describe more general principles and directions.

The statistical analysis plan (see Glossary) may be written as a separate document to be completed after finalising the protocol. In this document, a more technical and detailed elaboration of the principal features stated in the protocol may be included (see section 7.1). The plan may include detailed procedures for executing the statistical analysis of the primary and secondary variables and other data. The plan should be reviewed and possibly updated as a result of the blind review of the data (see 7.1 for definition) and should be finalised before breaking the blind. Formal records should be kept of when the statistical analysis plan was finalised as well as when the blind was subsequently broken.

If the blind review suggests changes to the principal features stated in the protocol, these should be documented in a protocol amendment. Otherwise, it will suffice to update the statistical analysis plan with the considerations suggested from the blind review. Only results from analyses envisaged in the protocol (including amendments) can be regarded as confirmatory.

In the statistical section of the clinical study report the statistical methodology should be clearly described including when in the clinical trial process methodology decisions were made (see ICH E3).

5.2 Analysis Sets

The set of subjects whose data are to be included in the main analyses should be defined in the statistical section of the protocol. In addition, documentation for all subjects for whom trial procedures (e.g. run-in period) were initiated may be useful. The content of this subject documentation depends on detailed features of the particular trial, but at least demographic and baseline data on disease status should be collected whenever possible.

If all subjects randomised into a clinical trial satisfied all entry criteria, followed all trial procedures perfectly with no losses to follow-up, and provided complete data records, then the set of subjects to be included in the analysis would be self-evident. The design and conduct of a trial should aim to approach this ideal as closely as possible, but, in practice, it is doubtful if it can ever be fully achieved. Hence, the statistical section of the protocol should address anticipated problems prospectively in terms of how these affect the subjects and data to be analysed. The protocol should also specify procedures aimed at minimising any anticipated irregularities in study conduct that might impair a satisfactory analysis, including various types of protocol violations, withdrawals and missing values. The protocol should consider ways both to reduce the frequency of such problems, and also to handle the problems that do occur in the analysis of data. Possible amendments to the way in which the analysis will deal with protocol violations should be identified during the blind review. It is desirable to identify any important protocol violation with respect to the time when it occurred, its cause and influence on the trial result. The frequency and type of protocol violations, missing values, and other problems should be documented in the clinical study report and their potential influence on the trial results should be described (see ICH E3).

Decisions concerning the analysis set should be guided by the following principles : 1) to minimise bias, and 2) to avoid inflation of type I error.

5.2.1 Full Analysis Set

The intention-to-treat (see Glossary) principle implies that the primary analysis should include all randomised subjects. Compliance with this principle would necessitate complete follow-up of all randomised subjects for study outcomes. In practice this ideal may be difficult to achieve, for reasons to be described. In this document the term 'full analysis set' is

used to describe the analysis set which is as complete as possible and as close as possible to the intention-to-treat ideal of including all randomised subjects. Preservation of the initial randomisation in analysis is important in preventing bias and in providing a secure foundation for statistical tests. In many clinical trials the use of the full analysis set provides a conservative strategy. Under many circumstances it may also provide estimates of treatment effects which are more likely to mirror those observed in subsequent practice.

There are a limited number of circumstances that might lead to excluding randomised subjects from the full analysis set including the failure to satisfy major entry criteria (eligibility violations), the failure to take at least one dose of trial medication and the lack of any data post randomisation. Such exclusions should always be justified. Subjects who fail to satisfy an entry criterion may be excluded from the analysis without the possibility of introducing bias only under the following circumstances:

i) the entry criterion was measured prior to randomisation;

ii) the detection of the relevant eligibility violations can be made completely objectively;

iii) all subjects receive equal scrutiny for eligibility violations; (This may be difficult to ensure in an open-label study, or even in a double-blind study if the data are unblinded prior to this scrutiny, emphasising the importance of the blind review.)

iv) all detected violations of the particular entry criterion are excluded.

In some situations, it may be reasonable to eliminate from the set of all randomised subjects any subject who took no trial medication. The intention-to-treat principle would be preserved despite the exclusion of these patients provided, for example, that the decision of whether or not to begin treatment could not be influenced by knowledge of the assigned treatment. In other situations it may be necessary to eliminate from the set of all randomised subjects any subject without data post randomisation. No analysis is complete unless the potential biases arising from these specific exclusions, or any others, are addressed.

When the full analysis set of subjects is used, violations of the protocol that occur after randomisation may have an impact on the data and conclusions, particularly if their occurrence is related to treatment assignment. In most respects it is appropriate to include the data from such subjects in the analysis, consistent with the intention-to-treat principle. Special problems arise in connection with subjects withdrawn from treatment after receiving one or more doses who provide no data after this point, and subjects otherwise lost to follow-up, because failure to include these subjects in the full analysis set may seriously undermine the approach. Measurements of primary variables made at the time of the loss to follow-up of a subject for any reason, or subsequently collected in accordance with the intended schedule of assessments in the protocol, are valuable in this context; subsequent collection is especially important in studies where the primary variable is mortality or serious morbidity. The intention to collect data in this way should be described in the protocol. Imputation techniques, ranging from the carrying forward of the last observation to the use of complex mathematical models, may also be used in an attempt to compensate for missing data. Other methods employed to ensure the availability of measurements of primary variables for every subject in the full analysis set may require some assumptions about the subjects' outcomes or a simpler choice of outcome (e.g. success / failure). The use of any of these strategies should be described and justified in the statistical section of the protocol and the assumptions underlying any mathematical models employed should be clearly explained. It is also important to demonstrate the robustness of the corresponding results of analysis especially when the strategy in question could itself lead to biased estimates of treatment effects.

Because of the unpredictability of some problems, it may sometimes be preferable to defer detailed consideration of the manner of dealing with irregularities until the blind review of the data at the end of the trial, and, if so, this should be stated in the protocol.

© EMEA 2006

5.2.2 Per Protocol Set

The 'per protocol' set of subjects, sometimes described as the 'valid cases', the 'efficacy' sample or the 'evaluable subjects' sample, defines a subset of the subjects in the full analysis set who are more compliant with the protocol and is characterised by criteria such as the following:

i) the completion of a certain pre-specified minimal exposure to the treatment regimen;

ii) the availability of measurements of the primary variable(s);

iii) the absence of any major protocol violations including the violation of entry criteria.

The precise reasons for excluding subjects from the per protocol set should be fully defined and documented before breaking the blind in a manner appropriate to the circumstances of the specific trial.

The use of the per protocol set may maximise the opportunity for a new treatment to show additional efficacy in the analysis, and most closely reflects the scientific model underlying the protocol. However, the corresponding test of the hypothesis and estimate of the treatment effect may or may not be conservative depending on the trial; the bias, which may be severe, arises from the fact that adherence to the study protocol may be related to treatment and outcome.

The problems that lead to the exclusion of subjects to create the per protocol set, and other protocol violations, should be fully identified and summarised. Relevant protocol violations may include errors in treatment assignment, the use of excluded medication, poor compliance, loss to follow-up and missing data. It is good practice to assess the pattern of such problems among the treatment groups with respect to frequency and time to occurrence.

5.2.3 Roles of the Different Analysis Sets

In general, it is advantageous to demonstrate a lack of sensitivity of the principal trial results to alternative choices of the set of subjects analysed. In confirmatory trials it is usually appropriate to plan to conduct both an analysis of the full analysis set and a per protocol analysis, so that any differences between them can be the subject of explicit discussion and interpretation. In some cases, it may be desirable to plan further exploration of the sensitivity of conclusions to the choice of the set of subjects analysed. When the full analysis set and the per protocol set lead to essentially the same conclusions, confidence in the trial results is increased, bearing in mind, however, that the need to exclude a substantial proportion of subjects from the per protocol analysis throws some doubt on the overall validity of the trial.

The full analysis set and the per protocol set play different roles in superiority trials (which seek to show the investigational product to be superior), and in equivalence or non-inferiority trials (which seek to show the investigational product to be comparable, see section 3.3.2). In superiority trials the full analysis set is used in the primary analysis (apart from exceptional circumstances) because it tends to avoid over-optimistic estimates of efficacy resulting from a per protocol analysis, since the non-compliers included in the full analysis set will generally diminish the estimated treatment effect. However, in an equivalence or non-inferiority trial use of the full analysis set is generally not conservative and its role should be considered very carefully.

5.3 Missing Values and Outliers

Missing values represent a potential source of bias in a clinical trial. Hence, every effort should be undertaken to fulfil all the requirements of the protocol concerning the collection and management of data. In reality, however, there will almost always be some missing data. A trial may be regarded as valid, nonetheless, provided the methods of dealing with missing

values are sensible, and particularly if those methods are pre-defined in the protocol. Definition of methods may be refined by updating this aspect in the statistical analysis plan during the blind review. Unfortunately, no universally applicable methods of handling missing values can be recommended. An investigation should be made concerning the sensitivity of the results of analysis to the method of handling missing values, especially if the number of missing values is substantial.

A similar approach should be adopted to exploring the influence of outliers, the statistical definition of which is, to some extent, arbitrary. Clear identification of a particular value as an outlier is most convincing when justified medically as well as statistically, and the medical context will then often define the appropriate action. Any outlier procedure set out in the protocol or the statistical analysis plan should be such as not to favour any treatment group a priori. Once again, this aspect of the analysis can be usefully updated during blind review. If no procedure for dealing with outliers was foreseen in the trial protocol, one analysis with the actual values and at least one other analysis eliminating or reducing the outlier effect should be performed and differences between their results discussed.

5.4 Data Transformation

The decision to transform key variables prior to analysis is best made during the design of the trial on the basis of similar data from earlier clinical trials. Transformations (e.g. square root, logarithm) should be specified in the protocol and a rationale provided, especially for the primary variable(s). The general principles guiding the use of transformations to ensure that the assumptions underlying the statistical methods are met are to be found in standard texts; conventions for particular variables have been developed in a number of specific clinical areas. The decision on whether and how to transform a variable should be influenced by the preference for a scale which facilitates clinical interpretation.

Similar considerations apply to other derived variables, such as the use of change from baseline, percentage change from baseline, the 'area under the curve' of repeated measures, or the ratio of two different variables. Subsequent clinical interpretation should be carefully considered, and the derivation should be justified in the protocol. Closely related points are made in Section 2.2.2.

5.5 Estimation, Confidence Intervals and Hypothesis Testing

The statistical section of the protocol should specify the hypotheses that are to be tested and/or the treatment effects which are to be estimated in order to satisfy the primary objectives of the trial. The statistical methods to be used to accomplish these tasks should be described for the primary (and preferably the secondary) variables, and the underlying statistical model should be made clear. Estimates of treatment effects should be accompanied by confidence intervals, whenever possible, and the way in which these will be calculated should be identified. A description should be given of any intentions to use baseline data to improve precision or to adjust estimates for potential baseline differences, for example by means of analysis of covariance.

It is important to clarify whether one- or two-sided tests of statistical significance will be used, and in particular to justify prospectively the use of one-sided tests. If hypothesis tests are not considered appropriate, then the alternative process for arriving at statistical conclusions should be given. The issue of one-sided or two-sided approaches to inference is controversial and a diversity of views can be found in the statistical literature. The approach of setting type I errors for one-sided tests at half the conventional type I error used in two-sided tests is preferable in regulatory settings. This promotes consistency with the two-sided

confidence intervals that are generally appropriate for estimating the possible size of the difference between two treatments.

The particular statistical model chosen should reflect the current state of medical and statistical knowledge about the variables to be analysed as well as the statistical design of the trial. All effects to be fitted in the analysis (for example in analysis of variance models) should be fully specified, and the manner, if any, in which this set of effects might be modified in response to preliminary results should be explained. The same considerations apply to the set of covariates fitted in an analysis of covariance. (See also Section 5.7.). In the choice of statistical methods due attention should be paid to the statistical distribution of both primary and secondary variables. When making this choice (for example between parametric and non-parametric methods) it is important to bear in mind the need to provide statistical estimates of the size of treatment effects together with confidence intervals (in addition to significance tests).

The primary analysis of the primary variable should be clearly distinguished from supporting analyses of the primary or secondary variables. Within the statistical section of the protocol or the statistical analysis plan there should also be an outline of the way in which data other than the primary and secondary variables will be summarised and reported. This should include a reference to any approaches adopted for the purpose of achieving consistency of analysis across a range of trials, for example for safety data.

Modelling approaches that incorporate information on known pharmacological parameters, the extent of protocol compliance for individual subjects or other biologically based data may provide valuable insights into actual or potential efficacy, especially with regard to estimation of treatment effects. The assumptions underlying such models should always be clearly identified, and the limitations of any conclusions should be carefully described.

5.6 Adjustment of Significance and Confidence Levels

When multiplicity is present, the usual frequentist approach to the analysis of clinical trial data may necessitate an adjustment to the type I error. Multiplicity may arise, for example, from multiple primary variables (see Section 2.2.2), multiple comparisons of treatments, repeated evaluation over time and/or interim analyses (see Section 4.5). Methods to avoid or reduce multiplicity are sometimes preferable when available, such as the identification of the key primary variable (multiple variables), the choice of a critical treatment contrast (multiple comparisons), the use of a summary measure such as ‘area under the curve’ (repeated measures). In confirmatory analyses, any aspects of multiplicity which remain after steps of this kind have been taken should be identified in the protocol; adjustment should always be considered and the details of any adjustment procedure or an explanation of why adjustment is not thought to be necessary should be set out in the analysis plan.

5.7 Subgroups, Interactions and Covariates

The primary variable(s) is often systematically related to other influences apart from treatment. For example, there may be relationships to covariates such as age and sex, or there may be differences between specific subgroups of subjects such as those treated at the different centres of a multicentre trial. In some instances an adjustment for the influence of covariates or for subgroup effects is an integral part of the planned analysis and hence should be set out in the protocol. Pre-trial deliberations should identify those covariates and factors expected to have an important influence on the primary variable(s), and should consider how to account for these in the analysis in order to improve precision and to compensate for any lack of balance between treatment groups. If one or more factors are used to stratify the design, it is appropriate to account for those factors in the analysis. When the potential value

of an adjustment is in doubt, it is often advisable to nominate the unadjusted analysis as the one for primary attention, the adjusted analysis being supportive. Special attention should be paid to centre effects and to the role of baseline measurements of the primary variable. It is not advisable to adjust the main analyses for covariates measured after randomisation because they may be affected by the treatments.

The treatment effect itself may also vary with subgroup or covariate - for example, the effect may decrease with age or may be larger in a particular diagnostic category of subjects. In some cases such interactions are anticipated or are of particular prior interest (e.g. geriatrics), and hence a subgroup analysis, or a statistical model including interactions, is part of the planned confirmatory analysis. In most cases, however, subgroup or interaction analyses are exploratory and should be clearly identified as such; they should explore the uniformity of any treatment effects found overall. In general, such analyses should proceed first through the addition of interaction terms to the statistical model in question, complemented by additional exploratory analysis within relevant subgroups of subjects, or within strata defined by the covariates. When exploratory, these analyses should be interpreted cautiously; any conclusion of treatment efficacy (or lack thereof) or safety based solely on exploratory subgroup analyses are unlikely to be accepted.

5.8 Integrity of Data and Computer Software Validity

The credibility of the numerical results of the analysis depends on the quality and validity of the methods and software (both internally and externally written) used both for data management (data entry, storage, verification, correction and retrieval) and also for processing the data statistically. Data management activities should therefore be based on thorough and effective standard operating procedures. The computer software used for data management and statistical analysis should be reliable, and documentation of appropriate software testing procedures should be available.

VI EVALUATION OF SAFETY AND TOLERABILITY

6.1 Scope of Evaluation

In all clinical trials evaluation of safety and tolerability (see Glossary) constitutes an important element. In early phases this evaluation is mostly of an exploratory nature, and is only sensitive to frank expressions of toxicity, whereas in later phases the establishment of the safety and tolerability profile of a drug can be characterised more fully in larger samples of subjects. Later phase controlled trials represent an important means of exploring in an unbiased manner any new potential adverse effects, even if such trials generally lack power in this respect.

Certain trials may be designed with the purpose of making specific claims about superiority or equivalence with regard to safety and tolerability compared to another drug or to another dose of the investigational drug. Such specific claims should be supported by relevant evidence from confirmatory trials, similar to that necessary for corresponding efficacy claims.

6.2 Choice of Variables and Data Collection

In any clinical trial the methods and measurements chosen to evaluate the safety and tolerability of a drug will depend on a number of factors, including knowledge of the adverse effects of closely related drugs, information from non-clinical and earlier clinical trials and possible consequences of the pharmacodynamic/pharmacokinetic properties of the particular drug, the mode of administration, the type of subjects to be studied, and the duration of the

trial. Laboratory tests concerning clinical chemistry and haematology, vital signs, and clinical adverse events (diseases, signs and symptoms) usually form the main body of the safety and tolerability data. The occurrence of serious adverse events and treatment discontinuations due to adverse events are particularly important to register (see ICH E2A and ICH E3).

Furthermore, it is recommended that a consistent methodology be used for the data collection and evaluation throughout a clinical trial program in order to facilitate the combining of data from different trials. The use of a common adverse event dictionary is particularly important. This dictionary has a structure which gives the possibility to summarise the adverse event data on three different levels; system-organ class, preferred term or included term (see Glossary). The preferred term is the level on which adverse events usually are summarised, and preferred terms belonging to the same system-organ class could then be brought together in the descriptive presentation of data (see ICH M1).

6.3 Set of Subjects to be Evaluated and Presentation of Data

For the overall safety and tolerability assessment, the set of subjects to be summarised is usually defined as those subjects who received at least one dose of the investigational drug. Safety and tolerability variables should be collected as comprehensively as possible from these subjects, including type of adverse event, severity, onset and duration (see ICH E2B). Additional safety and tolerability evaluations may be needed in specific subpopulations, such as females, the elderly (see ICH E7), the severely ill, or those who have a common concomitant treatment. These evaluations may need to address more specific issues (see ICH E3).

All safety and tolerability variables will need attention during evaluation, and the broad approach should be indicated in the protocol. All adverse events should be reported, whether or not they are considered to be related to treatment. All available data in the study population should be accounted for in the evaluation. Definitions of measurement units and reference ranges of laboratory variables should be made with care; if different units or different reference ranges appear in the same trial (e.g. if more than one laboratory is involved), then measurements should be appropriately standardised to allow a unified evaluation. Use of a toxicity grading scale should be prespecified and justified.

The incidence of a certain adverse event is usually expressed in the form of a proportion relating number of subjects experiencing events to number of subjects at risk. However, it is not always self-evident how to assess incidence. For example, depending on the situation the number of exposed subjects or the extent of exposure (in person-years) could be considered for the denominator. Whether the purpose of the calculation is to estimate a risk or to make a comparison between treatment groups it is important that the definition is given in the protocol. This is especially important if long-term treatment is planned and a substantial proportion of treatment withdrawals or deaths are expected. For such situations survival analysis methods should be considered and cumulative adverse event rates calculated in order to avoid the risk of underestimation.

In situations when there is a substantial background noise of signs and symptoms (e.g. in psychiatric trials) one should consider ways of accounting for this in the estimation of risk for different adverse events. One such method is to make use of the 'treatment emergent' (see Glossary) concept in which adverse events are recorded only if they emerge or worsen relative to pretreatment baseline.

Other methods to reduce the effect of the background noise may also be appropriate such as ignoring adverse events of mild severity or requiring that an event should have been observed at repeated visits to qualify for inclusion in the numerator. Such methods should be explained and justified in the protocol.

6.4 Statistical Evaluation

The investigation of safety and tolerability is a multidimensional problem. Although some specific adverse effects can usually be anticipated and specifically monitored for any drug, the range of possible adverse effects is very large, and new and unforeseeable effects are always possible. Further, an adverse event experienced after a protocol violation, such as use of an excluded medication, may introduce a bias. This background underlies the statistical difficulties associated with the analytical evaluation of safety and tolerability of drugs, and means that conclusive information from confirmatory clinical trials is the exception rather than the rule.

In most trials the safety and tolerability implications are best addressed by applying descriptive statistical methods to the data, supplemented by calculation of confidence intervals wherever this aids interpretation. It is also valuable to make use of graphical presentations in which patterns of adverse events are displayed both within treatment groups and within subjects.

The calculation of p-values is sometimes useful either as an aid to evaluating a specific difference of interest, or as a 'flagging' device applied to a large number of safety and tolerability variables to highlight differences worth further attention. This is particularly useful for laboratory data, which otherwise can be difficult to summarise appropriately. It is recommended that laboratory data be subjected to both a quantitative analysis, e.g. evaluation of treatment means, and a qualitative analysis where counting of numbers above or below certain thresholds are calculated.

If hypothesis tests are used, statistical adjustments for multiplicity to quantify the type I error are appropriate, but the type II error is usually of more concern. Care should be taken when interpreting putative statistically significant findings when there is no multiplicity adjustment.

In the majority of trials investigators are seeking to establish that there are no clinically unacceptable differences in safety and tolerability compared with either a comparator drug or a placebo. As is the case for non-inferiority or equivalence evaluation of efficacy the use of confidence intervals is preferred to hypothesis testing in this situation. In this way, the considerable imprecision often arising from low frequencies of occurrence is clearly demonstrated.

6.5 Integrated Summary

The safety and tolerability properties of a drug are commonly summarised across trials continuously during an investigational product’s development and in particular at the time of a marketing application. The usefulness of this summary, however, is dependent on adequate and well-controlled individual trials with high data quality.

The overall usefulness of a drug is always a question of balance between risk and benefit and in a single trial such a perspective could also be considered, even if the assessment of risk/benefit usually is performed in the summary of the entire clinical trial program. (See section 7.2.2)

For more details on the reporting of safety and tolerability, see Chapter 12 of ICH E3.

VII REPORTING

7.1 Evaluation and Reporting

As stated in the Introduction, the structure and content of clinical study reports is the subject of ICH E3. That ICH guidance fully covers the reporting of statistical work, appropriately integrated with clinical and other material. The current section is therefore relatively brief.

During the planning phase of a trial the principal features of the analysis should have been specified in the protocol as described in Section 5. When the conduct of the trial is over and the data are assembled and available for preliminary inspection, it is valuable to carry out the blind review of the planned analysis also described in Section 5. This pre-analysis review, blinded to treatment, should cover decisions concerning, for example, the exclusion of subjects or data from the analysis sets; possible transformations may also be checked, and outliers defined; important covariates identified in other recent research may be added to the model; the use of parametric or non-parametric methods may be reconsidered. Decisions made at this time should be described in the report, and should be distinguished from those made after the statistician has had access to the treatment codes, as blind decisions will generally introduce less potential for bias. Statisticians or other staff involved in unblinded interim analysis should not participate in the blind review or in making modifications to the statistical analysis plan. When the blinding is compromised by the possibility that treatment induced effects may be apparent in the data, special care will be needed for the blind review.

Many of the more detailed aspects of presentation and tabulation should be finalised at or about the time of the blind review so that by the time of the actual analysis full plans exist for all its aspects including subject selection, data selection and modification, data summary and tabulation, estimation and hypothesis testing. Once data validation is complete, the analysis should proceed according to the pre-defined plans; the more these plans are adhered to, the greater the credibility of the results. Particular attention should be paid to any differences between the planned analysis and the actual analysis as described in the protocol, protocol amendments or the updated statistical analysis plan based on a blind review of data. A careful explanation should be provided for deviations from the planned analysis.

All subjects who entered the trial should be accounted for in the report, whether or not they are included in the analysis. All reasons for exclusion from analysis should be documented; for any subject included in the full analysis set but not in the per protocol set, the reasons for exclusion from the latter should also be documented. Similarly, for all subjects included in an analysis set, the measurements of all important variables should be accounted for at all relevant time-points.

The effect of all losses of subjects or data, withdrawals from treatment and major protocol violations on the main analyses of the primary variable(s) should be considered carefully. Subjects lost to follow up, withdrawn from treatment, or with a severe protocol violation should be identified, and a descriptive analysis of them provided, including the reasons for their loss and its relationship to treatment and outcome.

Descriptive statistics form an indispensable part of reports. Suitable tables and/or graphical presentations should illustrate clearly the important features of the primary and secondary variables and of key prognostic and demographic variables. The results of the main analyses relating to the objectives of the trial should be the subject of particularly careful descriptive presentation. When reporting the results of significance tests, precise p-values (e.g.'p=0.034') should be reported rather than making exclusive reference to critical values.

Although the primary goal of the analysis of a clinical trial should be to answer the questions posed by its main objectives, new questions based on the observed data may well emerge during the unblinded analysis. Additional and perhaps complex statistical analysis may be the consequence. This additional work should be strictly distinguished in the report from work which was planned in the protocol.

The play of chance may lead to unforeseen imbalances between the treatment groups in terms of baseline measurements not pre-defined as covariates in the planned analysis but having some prognostic importance nevertheless. This is best dealt with by showing that an additional analysis which accounts for these imbalances reaches essentially the same conclusions as the planned analysis. If this is not the case, the effect of the imbalances on the conclusions should be discussed.

In general, sparing use should be made of unplanned analyses. Such analyses are often carried out when it is thought that the treatment effect may vary according to some other factor or factors. An attempt may then be made to identify subgroups of subjects for whom the effect is particularly beneficial. The potential dangers of over-interpretation of unplanned subgroup analyses are well known (see also Section 5.7), and should be carefully avoided. Although similar problems of interpretation arise if a treatment appears to have no benefit, or an adverse effect, in a subgroup of subjects, such possibilities should be properly assessed and should therefore be reported.

Finally statistical judgement should be brought to bear on the analysis, interpretation and presentation of the results of a clinical trial. To this end the trial statistician should be a member of the team responsible for the clinical study report, and should approve the clinical report.

7.2 Summarising the Clinical Database

An overall summary and synthesis of the evidence on safety and efficacy from all the reported clinical trials is required for a marketing application (Expert report in EU, integrated summary reports in USA, Gaiyo in Japan). This may be accompanied, when appropriate, by a statistical combination of results.

Within the summary a number of areas of specific statistical interest arise: describing the demography and clinical features of the population treated during the course of the clinical trial programme; addressing the key questions of efficacy by considering the results of the relevant (usually controlled) trials and highlighting the degree to which they reinforce or contradict each other; summarising the safety information available from the combined database of all the trials whose results contribute to the marketing application and identifying potential safety issues. During the design of a clinical programme careful attention should be paid to the uniform definition and collection of measurements which will facilitate subsequent interpretation of the series of trials, particularly if they are likely to be combined across trials. A common dictionary for recording the details of medication, medical history and adverse events should be selected and used. A common definition of the primary and secondary variables is nearly always worthwhile, and essential for meta-analysis. The manner of measuring key efficacy variables, the timing of assessments relative to randomisation/entry, the handling of protocol violators and deviators and perhaps the definition of prognostic factors, should all be kept compatible unless there are valid reasons not to do so.

Any statistical procedures used to combine data across trials should be described in detail. Attention should be paid to the possibility of bias associated with the selection of trials, to the homogeneity of their results, and to the proper modelling of the various sources of variation. The sensitivity of conclusions to the assumptions and selections made should be explored.

7.2.1 Efficacy Data

Individual clinical trials should always be large enough to satisfy their objectives. Additional valuable information may also be gained by summarising a series of clinical trials which address essentially identical key efficacy questions. The main results of such a set of trials should be presented in an identical form to permit comparison, usually in tables or graphs

which focus on estimates plus confidence limits. The use of meta-analytic techniques to combine these estimates is often a useful addition, because it allows a more precise overall estimate of the size of the treatment effects to be generated, and provides a complete and concise summary of the results of the trials. Under exceptional circumstances a meta analytic approach may also be the most appropriate way, or the only way, of providing sufficient overall evidence of efficacy via an overall hypothesis test. When used for this purpose the meta-analysis should have its own prospectively written protocol.

7.2.2 Safety Data

In summarising safety data it is important to examine the safety database thoroughly for any indications of potential toxicity, and to follow up any indications by looking for an associated supportive pattern of observations. The combination of the safety data from all human exposure to the drug provides an important source of information, because its larger sample size provides the best chance of detecting the rarer adverse events and, perhaps, of estimating their approximate incidence. However, incidence data from this database are difficult to evaluate because of the lack of a comparator group, and data from comparative trials are especially valuable in overcoming this difficulty. The results from trials which use a common comparator (placebo or specific active comparator) should be combined and presented separately for each comparator providing sufficient data.

All indications of potential toxicity arising from exploration of the data should be reported. The evaluation of the reality of these potential adverse effects should take account of the issue of multiplicity arising from the numerous comparisons made. The evaluation should also make appropriate use of survival analysis methods to exploit the potential relationship of the incidence of adverse events to duration of exposure and/or follow-up. The risks associated with identified adverse effects should be appropriately quantified to allow a proper assessment of the risk/benefit relationship.

© EMEA 2006

GLOSSARY

Bayesian Approaches

Approaches to data analysis that provide a posterior probability distribution for some parameter (e.g. treatment effect), derived from the observed data and a prior probability distribution for the parameter. The posterior distribution is then used as the basis for statistical inference.

Bias (Statistical & Operational)

The systematic tendency of any factors associated with the design, conduct, analysis and evaluation of the results of a clinical trial to make the estimate of a treatment effect deviate from its true value. Bias introduced through deviations in conduct is referred to as 'operational' bias. The other sources of bias listed above are referred to as 'statistical'.

Blind Review

The checking and assessment of data during the period of time between trial completion (the last observation on the last subject) and the breaking of the blind, for the purpose of finalising the planned analysis.

Content Validity

The extent to which a variable (e.g. a rating scale) measures what it is supposed to measure.

Double-Dummy

A technique for retaining the blind when administering supplies in a clinical trial, when the two treatments cannot be made identical. Supplies are prepared for Treatment A (active and indistinguishable placebo) and for Treatment B (active and indistinguishable placebo). Subjects then take two sets of treatment; either A (active) and B (placebo), or A (placebo) and B (active).

Dropout

A subject in a clinical trial who for any reason fails to continue in the trial until the last visit required of him/her by the study protocol.

Equivalence Trial

A trial with the primary objective of showing that the response to two or more treatments differs by an amount which is clinically unimportant. This is usually demonstrated by showing that the true treatment difference is likely to lie between a lower and an upper equivalence margin of clinically acceptable differences.

Frequentist Methods

Statistical methods, such as significance tests and confidence intervals, which can be interpreted in terms of the frequency of certain outcomes occurring in hypothetical repeated realisations of the same experimental situation.

Full Analysis Set

The set of subjects that is as close as possible to the ideal implied by the intention-to-treat principle. It is derived from the set of all randomised subjects by minimal and justified elimination of subjects.

Generalisability, Generalisation

The extent to which the findings of a clinical trial can be reliably extrapolated from the subjects who participated in the trial to a broader patient population and a broader range of clinical settings.

Global Assessment Variable

A single variable, usually a scale of ordered categorical ratings, which integrates objective variables and the investigator's overall impression about the state or change in state of a subject.

Independent Data Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)

An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial.

Intention-To-Treat Principle

The principle that asserts that the effect of a treatment policy can be best assessed by evaluating on the basis of the intention to treat a subject (i.e. the planned treatment regimen) rather than the actual treatment given. It has the consequence that subjects allocated to a treatment group should be followed up, assessed and analysed as members of that group irrespective of their compliance to the planned course of treatment.

Interaction (Qualitative & Quantitative)

The situation in which a treatment contrast (e.g. difference between investigational product and control) is dependent on another factor (e.g. centre). A quantitative interaction refers to the case where the magnitude of the contrast differs at the different levels of the factor, whereas for a qualitative interaction the direction of the contrast differs for at least one level of the factor.

Inter-Rater Reliability

The property of yielding equivalent results when used by different raters on different occasions.

Intra-Rater Reliability

The property of yielding equivalent results when used by the same rater on different occasions.

Interim Analysis

Any analysis intended to compare treatment arms with respect to efficacy or safety at any time prior to the formal completion of a trial.

Meta-Analysis

The formal evaluation of the quantitative evidence from two or more trials bearing on the same question. This most commonly involves the statistical combination of summary statistics from the various trials, but the term is sometimes also used to refer to the combination of the raw data.

Multicentre Trial

A clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore, carried out by more than one investigator.

Non-Inferiority Trial

A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is not clinically inferior to a comparative agent (active or placebo control).

Preferred and Included Terms

In a hierarchical medical dictionary, for example MedDRA, the included term is the lowest level of dictionary term to which the investigator description is coded. The preferred term is the level of grouping of included terms typically used in reporting frequency of occurrence. For example, the investigator text "Pain in the left arm" might be coded to the included term "Joint pain", which is reported at the preferred term level as "Arthralgia".

Per Protocol Set (Valid Cases, Efficacy Sample, Evaluable Subjects Sample)

The set of data generated by the subset of subjects who complied with the protocol sufficiently to ensure that these data would be likely to exhibit the effects of treatment, according to the underlying scientific model. Compliance covers such considerations as exposure to treatment, availability of measurements and absence of major protocol violations.

Safety & Tolerability

The safety of a medical product concerns the medical risk to the subject, usually assessed in a clinical trial by laboratory tests (including clinical chemistry and haematology), vital signs, clinical adverse events (diseases, signs and symptoms), and other special safety tests (e.g. ECGs, ophthalmology). The tolerability of the medical product represents the degree to which overt adverse effects can be tolerated by the subject.

Statistical Analysis Plan

A statistical analysis plan is a document that contains a more technical and detailed elaboration of the principal features of the analysis described in the protocol, and includes detailed procedures for executing the statistical analysis of the primary and secondary variables and other data.

Superiority Trial

A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is superior to a comparative agent (active or placebo control).

Surrogate Variable

A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical.

Treatment Effect

An effect attributed to a treatment in a clinical trial. In most clinical trials the treatment effect of interest is a comparison (or contrast) of two or more treatments.

Treatment Emergent

An event that emerges during treatment having been absent pre-treatment, or worsens relative to the pre-treatment state.

Trial Statistician

A statistician who has a combination of education/training and experience sufficient to implement the principles in this guidance and who is responsible for the statistical aspects of the trial.

Farm Hosp 1995; 19 (1): 17-23

ENSAYOS CLINICOS: ELABORACION DE UNA LISTA-GUIA PARA LA VALORACION DE PROTOCOLOS

Galduf, J., *Farmacéutico Residente III;* **Gallego, C.,** *Doctora en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Adjunta;* **Escrivá, J.,** *Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Sección;* **Monserrat, V.,** *Farmacéutico Residente III.*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Palabras clave:
Ensayos clínicos. Evaluación de protocoos. Comité ético de investigación clínica.

Resumen:
Mediante revisión bibliográfica de los aspectos legales y metodológicos de los ensayos clínicos hemos elaborado una Lista-Guía que contempla los aspectos necesarios para realizar su valoración en el contexto multidisciplinario de los comités éticos de ensayos clínicos. Ello ha sido posible dada la participación de una farmacéutico clínico del servicio de farmacia como miembro permanente del mismo y a la asistencia de un farmacéutico residente a las reuniones de la comisión como parte de su formación clínica. La Lista-Guía elaborada se compone de nueve secciones que a su vez se subdividen en apartados que se contestan de forma cualitativa. Las secciones son: evaluación preensayo, tipo del ensayo, diseño del ensayo, datos del tratamiento, población en estudio, evaluación de la respuesta, aspectos éticos, análisis estadístico y aspectos prácticos. Se discuten los aspectos de mayor relevancia para la evaluación de protocolos. Asimismo, se comenta la valoración del análisis farmacoeconómico, aunque no se contempla en las secciones de la Lista-Guía.

Key words:
Clinical trials. Assessment of protocols. Ethics Committee for Clinical Research.

Summary:
In order to make the assessment of clinical trials within the multi-discipline context of the Ethics Committee for Clinical trials, we have prepared a guide-list with the necessary items obtained from the bibliographic review of the legal and methodological aspects of clinical trials. This has been possible because the participation of a clinical pharmacist from the pharmacy service as a permanent member of the Committee, and the assistance of a resident pharmacist to the commission's meetings as part of his/her clinical education. The guide-list consists of nine sections divided in sub-sections prepared in a qualitative way. These sections are: pre-trials assessment, type of trials, design of the trials, treatment data, assessment of the response, ethical and practical aspects, and statistical analysis. The most important items for assessing protocols are also discussed. In the same way, the assessment of the pharmaco-economical analysis is studied, although it is not included in the sections of the guide-list.

Farm Hosp 1995; 19: 17-23

INTRODUCCION

Gran parte de la investigación en los hospitales se realiza a través de los ensayos clínicos (EC). Según la Ley del Medicamento 25/1990 en su artículo 59 se considera EC «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia algunos de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, y c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad». En el diseño de un EC existe la posibilidad de introducir sesgos que distorsionen la imagen que el investigador puede hacerse de cada uno de los tratamientos (1), de ahí que cada EC deba ser cuidadosamente valorado antes de su comienzo por un equipo pluridisciplinar que asegure una investigación clínica de cali-

Correspondencia: Jonathan Galduf. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Fecha de recepción: 31-1-1995.

Tabla 1.

Funciones de los CEIC. Valorar los siguientes aspectos:

1. Idoneidad del investigador.
2. Idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, con la posibilidad de alcanzar conclusiones sólidas con la menor exposición posible de sujetos y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderados en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
3. Información escrita, en cuanto a que sea adecuada y completa, que se dará a los sujetos, parientes, tutores y, si fuera necesario, representantes legales.
4. La forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
5. Previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá en caso de lesión o muerte atribuible al ensayo clínico y del seguro e indemnización para cubrir la responsabilidad del investigador y del patrocinador.
6. El alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los individuos por su participación.

dad desinteresada y que aporte conocimientos de reconocido interés terapéutico, profiláctico y diagnóstico significativos para los pacientes y la sociedad, teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo para los pacientes involucrados. En la Tabla 1 se describen las funciones reconocidas legalmente de los comités éticos de investigación clínica (CEIC) (2).

Para facilitar la valoración de los protocolos se han elaborado diversas Listas-Guía (Check-List) (3, 4, 5, 6, 7); estas guías son cuestionarios que abarcan aspectos metodológicos, éticos y prácticos del EC y permiten valorar de manera completa y eficaz la idoneidad del EC.

El servicio de farmacia (SF) participa en la valoración y control de EC al formar parte del equipo pluridisciplinar del CEIC (2). En nuestro hospital un farmacéutico clínico del SF es miembro del CEIC y asiste a sus reuniones un farmacéutico residente del SF como parte de su programa de formación clínica (8).

El número de EC que se realizan en el hospital ha experimentado un incremento espectacular en los últimos años, como consecuencia ha aumentado considerablemente el trabajo del CEIC. Para facilitar la valoración de los protocolos hemos elaborado una Lista-Guía que se adapta a las necesidades del hospital y pretende abarcar todos los aspectos que debe cumplir un EC. En el anexo se expone la Lista-Guía elaborada por nosotros.

METODOS

Se ha estudiado el marco legal y las Listas-Guía existentes actualmente, adaptándose a las características del hospital que dispone de 1.946 camas distribuidas en: Hospital General (946 camas), Hospital de Rehabilitación (350) y Hospital Materno-Infantil (650).

RESULTADOS

La Lista-Guía elaborada se compone de nueve secciones, que a su vez contemplan diversos apartados en forma de preguntas a las cuales se responde de forma sencilla mediante «sí» o «no» o bien «adecuado» o «inadecuado».

Primera sección: **Evaluación preensayo.** Comprende datos preclínicos (farmacología y toxicología en animales de experimentación) y clínicos (en personas sanas) del medicamento en investigación (9). Deficiencias en estos aspectos son motivo de denegación, independientemente de otras consideraciones.

Segunda sección: **Tipo del EC.** La fase del mismo, el objetivo y centros sanitarios implicados en el mismo.

Tercera sección: **Diseño del EC:**

a) *Objetivo.* El aspecto más delicado es sin duda el objetivo del EC. Debe ser ante todo concreto y bien definido para poder comprobar una hipótesis de trabajo específica. A mayor ambigüedad del objetivo mayor será la complejidad para llevar a cabo el EC. Este es un aspecto que puede orientar de forma decisiva sobre la aceptación del protocolo desde el punto de vista metodológico y práctico (10).

b) *Grupos control y experimental.* Los controles sirven para contrastar los resultados obtenidos. Permiten realizar inferencias sobre las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Es esencial que los grupos control y experimental sean comparables, lo que significa que todos los factores pronósticos (incluso los desconocidos) influyan de igual forma sobre ambos grupos antes de iniciar el EC (11). Son evidentes las dificultades prácticas de este propósito. Si se comparan observaciones actuales con otras anteriores se denominan controles históricos.

c) *Tipos de ensayos.* El término paralelo se refiere a la coincidencia en el tiempo de los tratamientos mediante la utilización de controles concurrentes (12). En los ensayos paralelos se designan grupos de tratamiento experimental y control y se sigue su evolución en el tiempo; son sencillos, pues se administra un solo tratamiento a cada grupo con un número de sujetos previamente fijado. Los ensayos cruzados utilizan a los pacientes como sus propios controles. El ensayo cruzado puede ser de dos o de varias vías, en el de dos vías los pacientes reciben los dos tratamientos de forma secuencial. Los ensayos secuenciales son aquellos en los que el número de sujetos no está predeterminado y el análisis de las observaciones se realiza a medida que se dispone de ellas, de forma que se seguirán incluyendo pacientes en función de los resultados obtenidos y los criterios clínicos y estadísticos establecidos.

d) *Aleatorización.* Un punto clave es la designación aleatoria de los tratamientos a los pacientes.

Según el EC se usará uno u otro tipo de randomización. La aleatorización simple mantiene constante la probabilidad de ser asignado a cada grupo y está fijada de antemano (13). La mayor desventaja radica en que puede dar lugar a una desigual distribución de los factores pronósticos determinantes. La aleatorización restrictiva más sencilla es la que fija «a priori» el número

ANEXO

COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA
Hospital Universitari La Fe

Lista-Guía de evaluación de protocolos de ensayos clínicos

Servicio de Farmacia

Indice:

1. Evaluación preensayo.
2. Tipo de ensayo.
3. Diseño del ensayo.
4. Tratamiento.
5. Población.
6. Evaluación respuesta.
7. Aspectos éticos.
8. Análisis estadístico.
9. Aspectos prácticos.

Fecha ...../...../.....

Título .....

.....

.....

Fármaco/s a ensayar (DCI) .....

Forma farmacéutica y vía de administración .....

Promotor .....

Investigador Dr..... Servicio .....

1. EVALUACION PREENSAYO

Información preclínica:

— Adecuada.
— Inadecuada.

Información clínica:

— Adecuada.
— Inadecuada.

Deficiencias en estos aspectos son motivo de denegación independientemente de otras consideraciones

2. TIPO DE ENSAYO

Fases I, II, III y IV.

Objetivo/s del ensayo:

Eficacia terapéutica:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario.

Seguridad:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario.

Profilaxis:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario.

Diagnóstico:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario

Farmacodinamia:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario.

Farmacocinética:
— Sí. — Principal.
— No. — Secundario.

Otros:

Unicéntrico.

Multicéntrico:
— Nacional. — Internacional.

3. DISEÑO DEL ENSAYO

Objetivo claro y concreto:
— Sí. — No.

Control definido «a priori»:
— Sí. — No.

Secuencial:
— Sí. — No.

Randomización ciega:
— Sí. — No.

Mantenimiento del ciego:
— Adecuado. — Inadecuado.

Período de preinclusión:
— No. — Sí, placebo.
— Sí, fármaco. — Sí.

Seguimiento del ensayo postérmino:
— Sí. — No.

Tipo de grupo control:
— C. históricos. — Paralelos.
— Cohorte. — Cruzados.
— Casos-controles. — Otros.

Pareado:
— Sí. — No.

Aleatorización (tipo y método):
— Sí. — No.

ANEXO (continuación)

Ciego:
— Pacientes. — Análisis
— Investigador.

Tipo de control:
— Placebo. — No tratamiento.
— Principio activo.

Período de lavado:
— No. — Sí, placebo.
— Sí, fármaco. — Sí.

4. **TRATAMIENTO**

Datos farmacéuticos (posológicos y galénicos):
— Adecuados. — Inadecuados.

Datos grupo control:
— Adecuados. — Inadecuados.

Datos grupo experimental:
— Adecuados. — Inadecuados.

5. **POBLACION**

Número de pacientes: .....

Tipo:
— Ancianos. — Neonatos.
— Adultos. — Otros (especificar).
— Niños.

Criterios de inclusión y exclusión:
— Adecuados. — Inadecuados.

6. **EVALUACION DE LA RESPUESTA**

Definición variable:
— Adecuada. — Inadecuada.

Consideración del tratamiento concomitante:
— Adecuada. — Inadecuada.

Seguimiento de RAMs:
— Adecuado. — Inadecuado.

Cumplimiento terapéutico:
— Adecuado. — Inadecuado.

7. **ASPECTOS ETICOS**

Consentimiento informado:
— Adecuado. — Inadecuado.

Declaración de Helsinki:
— Cumple. — No cumple.

Confidencialidad:
— Adecuada. — Inadecuada.

Seguro:
— Sí. — No.

Condiciones económicas:
— Constan. — No constan.

Condiciones publicación:
— Constan. — No constan.

8. **ANALISIS ESTADISTICO**

Cálculo «a priori» de número de pacientes:
— Sí. — No.

Considera error «alfa»:
— Sí. — No.

Considera poder estadístico:
— Sí. — No.

Considera diferencias clínicamente relevantes:
— Sí. — No.

Considera abandonos:
— Sí. — No.

Especifica test estadísticos adecuados a la variable en estudio:
— Sí. — No.

Otros:

9. **ASPECTOS PRACTICOS**

Sigue buenas prácticas clínicas:
— Sí. — No.

Calidad científica investigador:
— Discutible. — Indiscutible.

Monitorización del ensayo:
— Adecuada. — Inadecuada.

Calendario y recogida de datos:
— Adecuados. — Inadecuados.

Recomendación COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA:

— Aceptar protocolo
— No aceptar protocolo
— Aceptar con modificaciones

Comentarios:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

de pacientes de cada grupo. Un método más complejo es la aleatorización estratificada (13).

El pareado (emparejamiento) consiste en seleccionar pares de sujetos randomizados para recibir uno control y el otro medicamento experimental, con factores pronósticos similares (1). Es altamente interesante el considerar órganos de un propio sujeto para el método de pareado (por ejemplo, los ojos, las piernas, etc.) (13).

El ciego permite dentro de lo posible evitar la subjetividad inherente a la investigación clínica. Se suelen clasificar diversos niveles de ciego (enmascaramiento): simple ciego cuando los pacientes desconocen el tratamiento que reciben y doble ciego cuando tanto los pacientes como los investigadores desconocen la asignación de tratamientos (13). Un **EC óptimo debe ser controlado y aleatorizado a doble ciego.** El análisis ciego se refiere a que los que evalúan los resultados del ensayo permanezcan sin conocer la clave de la aleatorización (triple ciego) (13). La aleatorización ciega (blinded randomization) (12) se refiere a la importancia que tiene en los ensayos a doble ciego el que las personas que realicen la asignación aleatoria no participen directamente en el EC.

e) *Grupo control y experimental.* Dentro de un EC el término placebo se puede definir como «un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia y con las mismas características organolépticas que el preparado de experimentación usado para tratar el grupo control con el fin de enmascarar los tratamientos» (13). No obstante, existe la posibilidad de que en pacientes sanos el placebo origine efectos adversos durante los EC de fase I (14). Si como sustancia control se usan medicamentos de referencia, existen distintas técnicas de enmascaramiento. Una de ellas es la doble simulación («double dummy») (12) que consiste en utilizar la formulación de la especialidad farmacéutica del medicamento. Se administra por un lado medicamento experimental y placebo del medicamento de referencia a unos pacientes y a otros se administra placebo del medicamento experimental junto con el medicamento de referencia. El período de preinclusión se refiere a la existencia de un período previo a la randomización con el objeto de estabilizar la situación clínica de los pacientes antes de su inclusión o no en el ensayo.

f) *Períodos previos.* Período de lavado se refiere a la existencia de un período que tiene por objetivo eliminar la influencia de tratamientos previos (1). Este período de lavado puede instaurarse antes de iniciarse el estudio o realizarse entre tratamientos en el caso de ensayos cruzados (18).

Cuarta sección: **Datos del tratamiento.** Se debe indicar la descripción cualitativa y cuantitativa de los medicamentos en estudio, incluidos excipientes, y la del placebo. Deben estar claramente especificadas la forma farmacéutica la dosis, pauta y duración del tratamiento, tanto del control como del tratamiento experimental (13).

Quinta sección: **Población.** Un protocolo de EC debe especificar el origen de los pacientes que participarán, ya que determinará la representatividad y homogeneidad de la población ensayada (1). Para poder extrapolar los resultados del estudio a una población similar no participante en el EC se deben indicar los criterios de inclusión y exclusión (13). Como criterios de inclusión debe especificarse la definición y factores que caracterizan a la enfermedad, sobre todo en los casos limítrofes, las características principales de los candidatos a participar (edad, sexo, etc.). Como criterios de exclusión dependen de la fase del ensayo; en los de fase III se deben tener en cuenta los trastornos subyacentes, los tratamientos concomitantes, el embarazo, la posibilidad del mismo o la lactancia, o bien cualquier contraindicación para alguno de los tratamientos.

Sexta sección: **Evaluación de la respuesta.** Se refiere en primer lugar a la mención explícita de una variable (técnica, medida, parámetro bioquímico y/o fisiológico, etc.) que será considerada como la más importante en la evaluación final de los resultados. Debe ser relevante desde el punto de vista clínico y lo más objetiva posible. Posteriormente se ha de valorar el modo en que se monitorizarán las reacciones adversas (RAMs) (también llamadas acontecimientos adversos para evitar juicios de valor prematuros de los fármacos en investigación) y el tipo de metodología para establecer el grado de imputabilidad de las mismas (13).

Séptima sección: **Aspectos éticos.** Deberá comprobarse si se especifican todos los aspectos encaminados a proteger a los sujetos de la investigación. Deben cumplirse todos los requisitos legales (RD 561/1993, de 16 de abril), especialmente en relación con el consentimiento informado y la adhesión a normas elementales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas...). En el llamado informe Belmont, elaborado por una Comisión del Consejo Norteamericano, se enunciaban los principios éticos básicos que deben regir la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficiencia y la justicia. La beneficiencia se define como el principio bioético según el cual debe tratarse a las personas protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica maximizar el beneficio y minimizar el riesgo (19).

Octava sección: **Análisis estadístico.** Este apartado ha sido revisado en la bibliografía como uno de los más conflictivos en relación a la calidad de los EC. No obstante, existen «check-list» exclusivos para realizar la valoración del diseño estadístico del ensayo (5). La homogeneidad de las poblaciones y participantes, la cuantía de las diferencias que se pretenden poner de manifiesto y los errores de tipos I y II condicionan el tamaño de la muestra (1). Es esencial realizar un cálculo «a priori» del número de pacientes necesarios para detectar una determinada diferencia, basándose en el error alfa (por lo general de un 5 por 100), en el poder estadístico o en el error beta (10-20 por 100) y en lo que se considera diferencia clínicamente significativa (13). Se debe valorar si el protocolo del EC indica claramente el tipo de análisis estadístico previsto para analizar los resultados. Debe concretarse a las variables principales de valoración. En las Tablas 2 y 3 se muestra la relación de pruebas estadísticas en función de las variables en estudio.

Novena sección: **Aspectos prácticos.** Se debe valorar si el protocolo menciona cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (2), la monitorización de

Tabla 2. Pruebas estadísticas para el análisis de datos apareados (13)

Prueba	Variable dependiente/ independiente
Chi cuadrado	B/I, N/O, N/N, B/N
Logaritmo lineal	B/O, N/O
Regresión logística	B/I
U de Mann-Whitney	O/B
Kruskall Wallis	O/N
t de Student	I/B
ANOVA	I/N
Correlación Spearman o Kendall .	O/O, O/I, I/O
Regresión	I/I

B: Binaria. N: Nominal. O: Ordinaria. I: Intervalo.

Tabla 3. Pruebas estadísticas para datos apareados o variables medidas en más de una ocasión en todos los sujetos (13)

Prueba	Variable dependiente/ independiente
Prueba de rangos apareados de Wilcoxon	O/ B
Pruebas de «t» de Student para datos apareados	I/B
Análisis de variancia de Friedman	O/N
ANOVA de medidas repetidas	I/N

B: Binaria. N: Nominal. O: Ordinaria. I: Intervalo.

los pacientes durante y tras finalizar el ensayo (frecuencia de visitas, personal encargado, datos a confrontar con la historia clínica, etc.). También deben reflejarse los plazos de tiempo estimados de duración del ensayo y de pasos intermedios. Debe valorarse la existencia y adecuación del cuaderno de recogida de datos al desarrollo del EC.

DISCUSION

Recientemente se han desarrollado algunas Listas-Guía que comparten los mismos objetivos, pero que difieren en su forma, contenido y extensión. Se pueden agrupar en dos grandes grupos: cualitativas y cuantitativas (3). En las primeras se analizan aquellos aspectos más significativos del protocolo del EC, aunque pueden ser, en términos relativos, demasiado generales. En los segundos se usan escalas numéricas para valorar el protocolo del EC, lo que les permite cierta objetividad, pero sufren las desventajas de intentar cuantificar con números aspectos intrínsecamente subjetivos.

La Lista-Guía por nosotros escogida no se debe considerar como una herramienta «rígida» de medida, sino como una forma sistemática y orientativa de valorar los protocolos de EC por el CEIC del hospital.

Los aspectos «básicos» en la valoración del protocolo son (15):

La **justificación y objetivos,** donde se debe poder cuantificar la hipótesis de trabajo. Se ha obviado valorar en este aparatdo si los beneficios que conlleva el incremento de conocimientos compensan los riesgos y el esfuerzo que comporta el EC dado que no hemos encontrado criterios que permitan esta decisión. El **número de pacientes** incluidos (tamaño de la muestra) que debe tener en cuenta la magnitud de la diferencia que se pretende observar, la variabilidad de la variable principal del estudio y la consideración de los errores «α» y «β» en el análisis posterior del EC. Se debe tener previsto en el análisis del EC la **influencia de los pacientes retirados del EC** que pueden invalidar los resultados del mismo. El **incumplimiento terapéutico** puede anular el valor de los resultados de los EC más exigentes y perfectos desde el punto de vista metodológico.

La **variable principal de valoración** debe estar claramente especificada y en ciertos casos el protocolo debe aportar datos acerca de la sensibilidad, exactitud y reproducibilidad de la medición de la misma. Debe registrarse la forma exacta en que se detectarán los **acontecimientos adversos;** los resultados de laboratorio deben tener en cuenta las unidades, el método de determinación, los límites de normalidad aceptados y los factores que consideran que sean aceptados como patológicos. Este aspecto es especialmente importante en EC multicéntricos. El **consentimiento informado** es un aspecto importante desde el punto de vista ético. El **análisis estadístico** puede exigir sus propias Lista-Guía y de hecho existen algunas publicadas, por lo cual sería conveniente la participación de expertos en estadística.

Desde una perspectiva práctica es muy importante la existencia de adecuados **cuadernos de recogida de datos** donde se registre toda la información recogida del EC para su posterior evaluación por el investigador principal. En este sentido se debe asegurar el seguimiento de las normas de Buena Práctica Clínica mediante los procedimientos adecuados de trabajo (2, 16).

Un aspecto que no hemos contemplado en la Lista-Guía y que tampoco contemplan las que hemos consultado, es la valoración del análisis farmacoeconómico del EC. Es muy posible que en el futuro se recomiende incluir análisis farmacoeconómicos en la metodología de los EC, sobre todo en aquellos en los que el medicamento no suponga una aportación importante en cuanto a novedad terapéutica. El análisis farmacoeconómico se puede realizar en cualquier fase del EC y puede ser uno de los objetivos secundarios del mismo (17). De hecho los EC que contemplen análisis farmacoeconómico pueden aportar resultados que permitirán que la inferencia hacia poblaciones no expuestas considere también aspectos económicos presentes en la práctica clínica diaria. Por otra parte, el análisis farmacoeconómico puede ser el objetivo principal de un estudio cuya valoración se incluya dentro del CEIC sin llegar a considerarse EC, ya que se parte de alternativas cuya seguridad y eficacia están probadas, por lo que las exigencias en cuanto a evaluación del protocolo serán diferentes, aunque sería esencial una minuciosa asignación aleatoria de tratamientos y una selección específica de pacientes.

Nuestra Lista-Guía ha contribuido a la sistematización de la revisión de protocolos de EC por el CEIC, por lo que podemos concluir que es útil facilitar la la-

bor de los CEIC mediante la elaboración y adaptación de las Lista-Guía publicadas por distintos organismos, a las necesidades de cada hospital. La elaboración de Lista-Guía como la que aquí se describe supone un esfuerzo más en el intento de unificación de criterios para la evaluación de la investigación clínica y contribuye a la toma de decisiones de CEIC de un modo dinámico, sistemático y objetivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Laporte J R: *Principios de investigación clínica*. Zeneca Farma. Madrid, 1993.
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. «BOE» 1993; 114: 14346-64.
3. Sacristán J A, Soto J y Galende I: *Evaluación crítica de ensayos clínicos.* Med Clín 1993; 100: 780-7.
4. Fowkes F G R y Fulton P M: *Critical appraisal of published research: Introductory guidelines.* Br Med J 1991; 302: 1136-40.
5. Gardner M J, Machin D y Campbell M J: *Use of check-list in assesing the statistical content of medical studies.* Br Med J 1986; 292: 810-2.
6. Weinstraub H: *How to critically asses clinical drug trials.* Drug Ther 1982; 12: 131-48.
7. García-Cases C, Duque A, Borja J, Izquierdo I, De la Fuente V, Torrent J y Jane F: *Evaluation of the methodological quality of clinical trial protocols: A preliminary experience in Spain.* Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 401-2.
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Boletín informativo. Número extraordinario. *Acreditación docente de servicios de farmacia hospitalaria.* Ed. Garsi. Madrid, 1991.
9. Montojo C y Domínguez-Gil A: *Ensayos clínicos en fase I.* El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 21-32.
10. Anónimo: *Aspectos que deben ser considerados en el diseño y evaluación de los protocolos de ensayos clínicos.* Invest Clin Bioet 1992; 2: 5-9.
11. Chalmers T C, Smith H, Balckbum B, Silverman B et al.: *A method for assesing the quality of a randomized control trial.* Controlled Clin Trials 1981; 2: 31-49.
12. Meinert C L: *Clinical trials. Design, conduct, and analysis.* Oxford University Press. New York, 1986.
13. Bakke O, Carné X y García F: *Ensayos clínicos con medicamentos.* Ed. Doyma. Barcelona, 1994.
14. Rosenzweig P, Brohier S y Zipfel A: *The placebo effect in healthy volunteers: Influence of experimental condictions on the adverse profile during phase I studies.* Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 578-83.
15. Vallvé C: *Criterios de evaluación de ensayos clínicos.* El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 18-20.
16. Maños L: *Aplicación de las BPC en ensayos clínicos.* El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 33-6.
17. Bootman J L, Larson L N, McGhan W F y Towsend R J: *Pharmacoeconomic research and clinical trials: Concepts and issues.* DICP, Ann Pharmacother 1989; 23: 693-7.
18. Cleophas T J: *Carry-over biases in clinical pharmacology.* Eur J Clin Chem Biochem 1993; 31: 808-9.
19. Galende I: *Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos.* Med Clín 1993; 101: 20-3.

Biblioteca del Congreso Nacional de Chile Legislación chilena

Tipo Norma	:Ley 20120
Fecha Publicación	:22-09-2006
Fecha Promulgación	:07-09-2006
Organismo	:MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
Título	:SOBRE LA INVESTIGACION CIENTIFICA EN EL SER HUMANO, SU GENOMA, Y PROHIBE LA CLONACION HUMANA
Tipo Versión	:Unica De : 22-09-2006
Inicio Vigencia	:22-09-2006
Id Norma	:253478
URL	:http://www.leychile.cl/N?i=253478&f=2006-09-22&p=

LEY NUM. 20.120

SOBRE LA INVESTIGACION CIENTIFICA EN EL SER HUMANO, SU GENOMA, Y PROHIBE LA CLONACION HUMANA

Teniendo presente que el H. Congreso Nacional ha dado su aprobación al siguiente proyecto de ley originado en moción del H. Senador señor Mariano Ruiz-Esquide Jara y de los ex Senadores señores Nicolás Díaz Sánchez, Juan Hamilton Depassier, Sergio Páez Verdugo y Andrés Zaldívar Larraín

Proyecto de ley:

Artículo 1°.- Esta ley tiene por finalidad proteger la vida de los seres humanos, desde el momento de la concepción, su integridad física y psíquica, así como su diversidad e identidad genética, en relación con la investigación científica biomédica y sus aplicaciones clínicas.

Artículo 2°.- La libertad para llevar a cabo actividades de investigación científica biomédica en seres humanos tiene como límite el respeto a los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes.

Artículo 3º.- Prohíbese toda práctica eugenésica, salvo la consejería genética.

Artículo 4º.- Prohíbese toda forma de discriminación arbitraria basada en el patrimonio genético de las personas.
En consecuencia, los resultados de exámenes genéticos y análisis predictivos de la misma naturaleza no podrán ser utilizados con ese fin.

Artículo 5º.- Prohíbese la clonación de seres humanos, cualesquiera que sean el fin perseguido y la técnica utilizada.

Artículo 6º.- El cultivo de tejidos y órganos sólo procederá con fines de diagnósticos terapéuticos o de investigación científica. En ningún caso podrán destruirse embriones humanos para obtener las células troncales que den origen a dichos tejidos y órganos.

Artículo 7º.- La terapia génica en células somáticas estará autorizada sólo con fines de tratamiento de enfermedades o a impedir su aparición.

Artículo 8º.- El conocimiento del genoma humano es patrimonio común de la humanidad. En consecuencia, nadie puede atribuirse ni constituir propiedad sobre el mismo ni sobre parte de él. El conocimiento de la estructura de un gen y de las secuencias totales o parciales de ADN no son patentables.
Los procesos biotecnológicos derivados del conocimiento del genoma humano, así como los productos obtenidos directamente de ellos, diagnósticos o terapéuticos, son patentables según las reglas generales.
Artículo 9º.- Sólo se podrá investigar y determinar la identidad genética

de un ser humano si se cuenta con su consentimiento previo e informado o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley. Lo anterior es sin perjuicio de la facultad de los tribunales de justicia, en la forma y en los casos establecidos en la ley.

Artículo 10.- Toda investigación científica en seres humanos que implique algún tipo de intervención física o psíquica deberá ser realizada siempre por profesionales idóneos en la materia, justificarse en su objetivo y metodología y ajustarse en todo a lo dispuesto en esta ley.

No podrá desarrollarse una investigación científica si hay antecedentes que permitan suponer que existe un riesgo de destrucción, muerte o lesión corporal grave y duradera para un ser humano.

Toda investigación científica biomédica deberá contar con la autorización expresa del director del establecimiento dentro del cual se efectúe, previo informe favorable del Comité Ético Científico que corresponda, según el reglamento.

Artículo 11.- Toda investigación científica en un ser humano deberá contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley.

Para los efectos de esta ley, existe consentimiento informado cuando la persona que debe prestarlo conoce los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos. Para ello deberá habérsele proporcionado información adecuada, suficiente y comprensible sobre ella. Asimismo, deberá hacerse especial mención del derecho que tiene de no autorizar la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno.

El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el director responsable de ella y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

En todo caso, el consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité Ético Científico que haya aprobado el proyecto de investigación.

Artículo 12.- La información genética de un ser humano será reservada. Lo anterior es sin perjuicio de las facultades de los tribunales de justicia, en los casos y en la forma establecidos en la ley. Asimismo, para los efectos de esta ley, resultan plenamente aplicables las disposiciones sobre secreto profesional.

Artículo 13.- La recopilación, almacenamiento, tratamiento y difusión del genoma de las personas se ajustará a las disposiciones de la ley N° 19.628, sobre protección de datos de carácter personal.

Los datos del genoma humano que permitan la identificación de una persona deberán ser encriptados para su almacenamiento y transmisión.

La encriptación podrá omitirse temporalmente por razones de utilidad pública.

Artículo 14.- Prohíbese solicitar, recibir, indagar, poseer y utilizar información sobre el genoma relativa a una persona, salvo que ella lo autorice expresamente o, en su defecto, el que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley. Lo anterior es sin perjuicio de las facultades de los tribunales de justicia, en los casos y en la forma establecidos en la ley.

Artículo 15.- Créase una Comisión Nacional de Bioética, que estará integrada por nueve profesionales, expertos en bioética, designados por el Presidente de la República, con acuerdo del Senado adoptado por los dos tercios de sus miembros en ejercicio, en sesión especial convocada al efecto.

Los miembros de esta Comisión durarán cuatro años en sus cargos y podrán ser reelegidos. El Presidente de la República, en el momento de solicitar el acuerdo del Senado, propondrá al miembro que asumirá el cargo de Presidente.

La Comisión tendrá una Secretaría Ejecutiva, que coordinará su funcionamiento y cumplirá los acuerdos que aquélla adopte y estará conformada por el personal que al efecto asigne el Ministerio de Salud.

Artículo 16.- La Comisión Nacional de Bioética tendrá, entre sus funciones, asesorar a los distintos Poderes del Estado en los asuntos éticos que se presenten como producto de los avances científicos y tecnológicos en biomedicina, así como en las materias relacionadas con la investigación científica biomédica en seres humanos, recomendando la dictación, modificación y supresión de las normas que la regulen.

Las resoluciones o acuerdos de la Comisión se adoptarán por simple mayoría, no obstante lo cual deberán hacerse constar las diferencias producidas en su seno y la posición de minoría.

Artículo 17.- El que clonare o iniciare un proceso de clonar seres humanos y el que realizare cualquier procedimiento eugenésico en contravención al artículo 3°, será castigado con la pena de presidio menor en su grado medio a máximo y con la inhabilitación absoluta para el ejercicio de la profesión durante el tiempo que dure la condena.

En caso de reincidencia, el infractor será sancionado, además, con la pena de inhabilitación perpetua para ejercer la profesión.

Artículo 18.- El que violare la reserva de la información sobre el genoma humano, fuera de los casos que autoriza el artículo 12, sufrirá las penas establecidas en ambos incisos del artículo 247 del Código Penal, según el caso.

El que omitiere la encriptación exigida en esta ley será sancionado con multa de hasta mil unidades de fomento.

Artículo 19.- El que falsificare el acta a que se refiere el inciso tercero del artículo 11 será sancionado con la pena de reclusión menor en su grado mínimo y con multa de 10 a 20 unidades tributarias mensuales.

Igual pena se aplicará a quien maliciosamente usare, con cualquier fin, un acta falsa.

El que omitiere la referida acta o la confeccionare manifiestamente incompleta será sancionado con multa de 10 a 20 unidades tributarias mensuales.

Artículo 20.- Todo el que desarrollare un proyecto de investigación científica biomédica en seres humanos o en su genoma, sin contar con las autorizaciones correspondientes exigidas por la presente ley, será sancionado con la suspensión por tres años del ejercicio profesional y con la prohibición absoluta de ejercicio profesional en el territorio nacional en caso de reincidencia.

Artículo 21.- Corresponderá al Ministerio de Salud establecer, mediante reglamento, las normas que complementen o desarrollen los contenidos de esta ley.

Y por cuanto he tenido a bien aprobarlo y sancionarlo; por tanto promúlguese y llévese a efecto como Ley de la República.

Santiago, 7 de septiembre de 2006.- MICHELLE BACHELET JERIA, Presidenta de la República.- María Soledad Barría Iroume, Ministra de Salud.

Lo que transcribo a Ud., para su conocimiento.- Saluda a Ud., Lidia Amarales Osorio, Subsecretaria de Salud Pública.

Biblioteca del Congreso Nacional de Chile Legislación chilena

Tipo Norma	:Ley 20584
Fecha Publicación	:24-04-2012
Fecha Promulgación	:13-04-2012
Organismo	:MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
Título	:REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD
Tipo Versión	:Unica De : 01-10-2012
Inicio Vigencia	:01-10-2012
Id Norma	:1039348
URL	:http://www.leychile.cl/N?i=1039348&f=2012-10-01&p=

LEY NÚM. 20.584

REGULA LOS DERECHOS Y DEBERES QUE TIENEN LAS PERSONAS EN RELACIÓN CON ACCIONES VINCULADAS A SU ATENCIÓN EN SALUD

Teniendo presente que el H. Congreso Nacional ha dado su aprobación al siguiente

Proyecto de ley:

"TÍTULO I
Disposiciones Generales

Artículo 1º.- Esta ley tiene por objeto regular los derechos y deberes que las personas tienen en relación con acciones vinculadas a su atención de salud.

Sus disposiciones se aplicarán a cualquier tipo de prestador de acciones de salud, sea público o privado. Asimismo, y en lo que corresponda, se aplicarán a los demás profesionales y trabajadores que, por cualquier causa, deban atender público o se vinculen con el otorgamiento de las atenciones de salud.

Artículo 2º.- Toda persona tiene derecho, cualquiera que sea el prestador que ejecute las acciones de promoción, protección y recuperación de su salud y de su rehabilitación, a que ellas sean dadas oportunamente y sin discriminación arbitraria, en las formas y condiciones que determinan la Constitución y las leyes.

La atención que se proporcione a las personas con discapacidad física o mental y a aquellas que se encuentren privadas de libertad, deberá regirse por las normas que dicte el Ministerio de Salud, para asegurar que aquella sea oportuna y de igual calidad.

Artículo 3º.- Se entiende por prestador de salud, en adelante el prestador, toda persona, natural o jurídica, pública o privada, cuya actividad sea el otorgamiento de atenciones de salud. Los prestadores son de dos categorías: institucionales e individuales.

Prestadores institucionales son aquellos que organizan en establecimientos asistenciales medios personales, materiales e inmateriales destinados al otorgamiento de prestaciones de salud, dotados de una individualidad determinada y ordenados bajo una dirección, cualquiera sea su naturaleza y nivel de complejidad. Corresponde a sus órganos la misión de velar porque en los establecimientos indicados se respeten los contenidos de esta ley.

Prestadores individuales son las personas naturales que, de manera independiente, dependiente de un prestador institucional o por medio de un convenio con éste, otorgan directamente prestaciones de salud a las personas o colaboran directa o indirectamente en la ejecución de éstas. Se consideran prestadores individuales los profesionales de la salud a que se refiere el Libro Quinto del Código Sanitario.

Para el otorgamiento de prestaciones de salud todo prestador deberá haber cumplido las disposiciones legales y reglamentarias relativas a los procesos de certificación y acreditación, cuando correspondan.

TÍTULO II

Derechos de las personas en su atención de salud

Párrafo 1º
De la seguridad en la atención de salud

Artículo 4º.- Toda persona tiene derecho a que, en el marco de la atención de salud que se le brinda, los miembros del equipo de salud y los prestadores institucionales cumplan las normas vigentes en el país, y con los protocolos establecidos, en materia de seguridad del paciente y calidad de la atención de salud, referentes a materias tales como infecciones intrahospitalarias, identificación y accidentabilidad de los pacientes, errores en la atención de salud y, en general, todos aquellos eventos adversos evitables según las prácticas comúnmente aceptadas. Adicionalmente, toda persona o quien la represente tiene derecho a ser informada acerca de la ocurrencia de un evento adverso, independientemente de la magnitud de los daños que aquel haya ocasionado.

Las normas y protocolos a que se refiere el inciso primero serán aprobados por resolución del Ministro de Salud, publicada en el Diario Oficial, y deberán ser permanentemente revisados y actualizados de acuerdo a la evidencia científica disponible.

Párrafo 2º
Del derecho a un trato digno

Artículo 5º.- En su atención de salud, las personas tienen derecho a recibir un trato digno y respetuoso en todo momento y en cualquier circunstancia.

En consecuencia, los prestadores deberán:

a) Velar porque se utilice un lenguaje adecuado e inteligible durante la atención; cuidar que las personas que adolezcan de alguna discapacidad, no tengan dominio del idioma castellano o sólo lo tengan en forma parcial, puedan recibir la información necesaria y comprensible, por intermedio de un funcionario del establecimiento, si existiere, o con apoyo de un tercero que sea designado por la persona atendida.

b) Velar porque se adopten actitudes que se ajusten a las normas de cortesía y amabilidad generalmente aceptadas, y porque las personas atendidas sean tratadas y llamadas por su nombre.

c) Respetar y proteger la vida privada y la honra de la persona durante su atención de salud. En especial, se deberá asegurar estos derechos en relación con la toma de fotografías, grabaciones o filmaciones, cualquiera que sea su fin o uso. En todo caso, para la toma de fotografías, grabaciones o filmaciones para usos o fines periodísticos o publicitarios se requerirá autorización escrita del paciente o de su representante legal.

La atención otorgada por alumnos en establecimientos de carácter docente asistencial, como también en las entidades que han suscrito acuerdos de colaboración con universidades o institutos reconocidos, deberá contar con la supervisión de un médico u otro profesional de la salud que trabaje en dicho establecimiento y que corresponda según el tipo de prestación.

Un reglamento expedido por el Ministerio de Salud establecerá las normas para dar cumplimiento a lo dispuesto en el literal c) y en el inciso precedente.

Párrafo 3º
Del derecho a tener compañía y asistencia espiritual

Artículo 6º.- Toda persona tiene derecho a que los prestadores le faciliten la compañía de familiares y amigos cercanos durante su hospitalización y con ocasión de prestaciones ambulatorias, de acuerdo con la reglamentación interna de cada establecimiento, la que en ningún caso podrá restringir este derecho de la persona más allá de lo que requiera su beneficio clínico.

Asimismo, toda persona que lo solicite tiene derecho a recibir, oportunamente y en conformidad a la ley, consejería y asistencia religiosa o espiritual.

Artículo 7º.- En aquellos territorios con alta concentración de población

indígena, los prestadores institucionales públicos deberán asegurar el derecho de las personas pertenecientes a los pueblos originarios a recibir una atención de salud con pertinencia cultural, lo cual se expresará en la aplicación de un modelo de salud intercultural validado ante las comunidades indígenas, el cual deberá contener, a lo menos, el reconocimiento, protección y fortalecimiento de los conocimientos y las prácticas de los sistemas de sanación de los pueblos originarios; la existencia de facilitadores interculturales y señalización en idioma español y del pueblo originario que corresponda al territorio, y el derecho a recibir asistencia religiosa propia de su cultura.

Párrafo 4º
Del derecho de información

Artículo 8º.- Toda persona tiene derecho a que el prestador institucional le proporcione información suficiente, oportuna, veraz y comprensible, sea en forma visual, verbal o por escrito, respecto de los siguientes elementos:

a) Las atenciones de salud o tipos de acciones de salud que el prestador respectivo ofrece o tiene disponibles y los mecanismos a través de los cuales se puede acceder a dichas prestaciones, así como el valor de las mismas.
b) Las condiciones previsionales de salud requeridas para su atención, los antecedentes o documentos solicitados en cada caso y los trámites necesarios para obtener la atención de salud.
c) Las condiciones y obligaciones contempladas en sus reglamentos internos que las personas deberán cumplir mientras se encuentren al interior de los establecimientos asistenciales.
d) Las instancias y formas de efectuar comentarios, agradecimientos, reclamos y sugerencias.

Los prestadores deberán colocar y mantener en un lugar público y visible, una carta de derechos y deberes de las personas en relación con la atención de salud, cuyo contenido será determinado mediante resolución del Ministro de Salud.
Los prestadores individuales estarán obligados a proporcionar la información señalada en las letras a) y b) y en el inciso precedente.

Artículo 9º.- Toda persona tiene derecho a que todos y cada uno de los miembros del equipo de salud que la atiendan tengan algún sistema visible de identificación personal, incluyendo la función que desempeñan, así como a saber quien autoriza y efectúa sus diagnósticos y tratamientos.
Se entenderá que el equipo de salud comprende todo individuo que actúe como miembro de un equipo de personas, que tiene la función de realizar algún tipo de atención o prestación de salud. Lo anterior incluye a profesionales y no profesionales, tanto del área de la salud como de otras que tengan participación en el quehacer de salud.

Artículo 10.- Toda persona tiene derecho a ser informada, en forma oportuna y comprensible, por parte del médico u otro profesional tratante, acerca del estado de su salud, del posible diagnóstico de su enfermedad, de las alternativas de tratamiento disponibles para su recuperación y de los riesgos que ello pueda representar, así como del pronóstico esperado, y del proceso previsible del postoperatorio cuando procediere, de acuerdo con su edad y condición personal y emocional.
Cuando la condición de la persona, a juicio de su médico tratante, no le permita recibir la información directamente o padezca de dificultades de entendimiento o se encuentre con alteración de conciencia, la información a que se refiere el inciso anterior será dada a su representante legal, o en su defecto, a la persona bajo cuyo cuidado se encuentre. Sin perjuicio de lo anterior, una vez que haya recuperado la conciencia y la capacidad de comprender, deberá ser informada en los términos indicados en el inciso precedente.
Tratándose de atenciones médicas de emergencia o urgencia, es decir, de aquellas en que la falta de intervención inmediata e impostergable implique un riesgo vital o secuela funcional grave para la persona y ella no esté en condiciones de recibir y comprender la información, ésta será proporcionada a su representante o a la persona a cuyo cuidado se encuentre, velando porque se limite a la situación descrita. Sin perjuicio de lo anterior, la persona deberá ser informada, de acuerdo con lo indicado en los incisos precedentes, cuando a juicio del médico tratante las

condiciones en que se encuentre lo permitan, siempre que ello no ponga en riesgo su vida. La imposibilidad de entregar la información no podrá, en ningún caso, dilatar o posponer la atención de salud de emergencia o urgencia.
Los prestadores deberán adoptar las medidas necesarias para asegurar la adecuada confidencialidad durante la entrega de esta información, así como la existencia de lugares apropiados para ello.

Artículo 11.- Toda persona tendrá derecho a recibir, por parte del médico tratante, una vez finalizada su hospitalización, un informe legible que, a lo menos, deberá contener:

a) La identificación de la persona y del profesional que actuó como tratante principal;
b) El período de tratamiento;
c) Una información comprensible acerca del diagnóstico de ingreso y de alta, con sus respectivas fechas, y los resultados más relevantes de exámenes y procedimientos efectuados que sean pertinentes al diagnóstico e indicaciones a seguir, y
d) Una lista de los medicamentos y dosis suministrados durante el tratamiento y de aquellos prescritos en la receta médica.

El prestador deberá entregar por escrito la información sobre los aranceles y procedimientos de cobro de las prestaciones de salud que le fueron aplicadas, incluyendo pormenorizadamente, cuando corresponda, los insumos, medicamentos, exámenes, derechos de pabellón, días-cama y honorarios de quienes le atendieron, antes del pago, si éste correspondiere.
Toda persona podrá solicitar, en cualquier momento de su tratamiento, un informe que señale la duración de éste, el diagnóstico y los procedimientos aplicados.
Asimismo, toda persona tendrá derecho a que se le extienda un certificado que acredite su estado de salud y licencia médica si corresponde, cuando su exigencia se establezca por una disposición legal o reglamentaria, o cuando lo solicite para fines particulares. El referido certificado será emitido, de preferencia, por el profesional que trató al paciente que lo solicita.

Párrafo 5º
De la reserva de la información contenida en la ficha clínica

Artículo 12.- La ficha clínica es el instrumento obligatorio en el que se registra el conjunto de antecedentes relativos a las diferentes áreas relacionadas con la salud de las personas, que tiene como finalidad la integración de la información necesaria en el proceso asistencial de cada paciente. Podrá configurarse de manera electrónica, en papel o en cualquier otro soporte, siempre que los registros sean completos y se asegure el oportuno acceso, conservación y confidencialidad de los datos, así como la autenticidad de su contenido y de los cambios efectuados en ella.
Toda la información que surja, tanto de la ficha clínica como de los estudios y demás documentos donde se registren procedimientos y tratamientos a los que fueron sometidas las personas, será considerada como dato sensible, de conformidad con lo dispuesto en la letra g) del artículo 2º de la ley Nº 19.628.

Artículo 13.- La ficha clínica permanecerá por un período de al menos quince años en poder del prestador, quien será responsable de la reserva de su contenido. Un reglamento expedido a través del Ministerio de Salud establecerá la forma y las condiciones bajo las cuales los prestadores almacenarán las fichas, así como las normas necesarias para su administración, adecuada protección y eliminación.
Los terceros que no estén directamente relacionados con la atención de salud de la persona no tendrán acceso a la información contenida en la respectiva ficha clínica. Ello incluye al personal de salud y administrativo del mismo prestador, no vinculado a la atención de la persona.
Sin perjuicio de lo anterior, la información contenida en la ficha, copia de la misma o parte de ella, será entregada, total o parcialmente, a solicitud expresa de las personas y organismos que se indican a continuación, en los casos, forma y condiciones que se señalan:
a) Al titular de la ficha clínica, a su representante legal o, en caso de

fallecimiento del titular, a sus herederos.
b) A un tercero debidamente autorizado por el titular, mediante poder simple otorgado ante notario.
c) A los tribunales de justicia, siempre que la información contenida en la ficha clínica se relacione con las causas que estuvieren conociendo.
d) A los fiscales del Ministerio Público y a los abogados, previa autorización del juez competente, cuando la información se vincule directamente con las investigaciones o defensas que tengan a su cargo.

Las instituciones y personas indicadas precedentemente adoptarán las providencias necesarias para asegurar la reserva de la identidad del titular las fichas clínicas a las que accedan, de los datos médicos, genéticos u otros de carácter sensible contenidos en ellas y para que toda esta información sea utilizada exclusivamente para los fines para los cuales fue requerida.

Párrafo 6º
De la autonomía de las personas en su atención de salud

"&" 1. Del consentimiento informado

Artículo 14.- Toda persona tiene derecho a otorgar o denegar su voluntad para someterse a cualquier procedimiento o tratamiento vinculado a su atención de salud, con las limitaciones establecidas en el artículo 16.
Este derecho debe ser ejercido en forma libre, voluntaria, expresa e informada, para lo cual será necesario que el profesional tratante entregue información adecuada, suficiente y comprensible, según lo establecido en el artículo 10.
En ningún caso el rechazo a tratamientos podrá tener como objetivo la aceleración artificial de la muerte, la realización de prácticas eutanásicas o el auxilio al suicidio.
Por regla general, este proceso se efectuará en forma verbal, pero deberá constar por escrito en el caso de intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y, en general, para la aplicación de procedimientos que conlleven un riesgo relevante y conocido para la salud del afectado. En estos casos, tanto la información misma, como el hecho de su entrega, la aceptación o el rechazo deberán constar por escrito en la ficha clínica del paciente y referirse, al menos, a los contenidos indicados en el inciso primero del artículo 10. Se presume que la persona ha recibido la información pertinente para la manifestación de su consentimiento, cuando hay constancia de su firma en el documento explicativo del procedimiento o tratamiento al cual deba someterse.

Artículo 15.- No obstante lo establecido en el artículo anterior, no se requerirá la manifestación de voluntad en las siguientes situaciones:

a) En el caso de que la falta de aplicación de los procedimientos, tratamientos o intervenciones señalados en el artículo anterior supongan un riesgo para la salud pública, de conformidad con lo dispuesto en la ley, debiendo dejarse constancia de ello en la ficha clínica de la persona.
b) En aquellos casos en que la condición de salud o cuadro clínico de la persona implique riesgo vital o secuela funcional grave de no mediar atención médica inmediata e impostergable y el paciente no se encuentre en condiciones de expresar su voluntad ni sea posible obtener el consentimiento de su representante legal, de su apoderado o de la persona a cuyo cuidado se encuentre, según corresponda.
c) Cuando la persona se encuentra en incapacidad de manifestar su voluntad y no es posible obtenerla de su representante legal, por no existir o por no ser habido. En estos casos se adoptarán las medidas apropiadas en orden a garantizar la protección de la vida.

"&" 2. Del estado de salud terminal y la voluntad manifestada previamente

Artículo 16.- La persona que fuere informada de que su estado de salud es terminal, tiene derecho a otorgar o denegar su voluntad para someterse a cualquier

tratamiento que tenga como efecto prolongar artificialmente su vida, sin perjuicio de mantener las medidas de soporte ordinario. En ningún caso, el rechazo de tratamiento podrá implicar como objetivo la aceleración artificial del proceso de muerte.

Este derecho de elección no resulta aplicable cuando, como producto de la falta de esta intervención, procedimiento o tratamiento, se ponga en riesgo la salud pública, en los términos establecidos en el Código Sanitario. De esta circunstancia deberá dejarse constancia por el profesional tratante en la ficha clínica de la persona.

Para el correcto ejercicio del derecho establecido en el inciso primero, los profesionales tratantes están obligados a proporcionar información completa y comprensible.

Las personas que se encuentren en este estado tendrán derecho a vivir con dignidad hasta el momento de la muerte. En consecuencia, tienen derecho a los cuidados paliativos que les permitan hacer más soportables los efectos de la enfermedad, a la compañía de sus familiares y personas a cuyo cuidado estén y a recibir, cuando lo requieran, asistencia espiritual.

Siempre podrá solicitar el alta voluntaria la misma persona, el apoderado que ella haya designado o los parientes señalados en el artículo 42 del Código Civil, en orden preferente y excluyente conforme a dicha enunciación.

"&" .3. De los comités de ética

Artículo 17.- En el caso de que el profesional tratante tenga dudas acerca de la competencia de la persona, o estime que la decisión manifestada por ésta o sus representantes legales la expone a graves daños a su salud o a riesgo de morir, que serían evitables prudencialmente siguiendo los tratamientos indicados, deberá solicitar la opinión del comité de ética del establecimiento o, en caso de no poseer uno, al que según el reglamento dispuesto en el artículo 20 le corresponda.

Asimismo, si la insistencia en la indicación de los tratamientos o la limitación del esfuerzo terapéutico son rechazadas por la persona o por sus representantes legales, se podrá solicitar la opinión de dicho comité.

En ambos casos, el pronunciamiento del comité tendrá sólo el carácter de recomendación y sus integrantes no tendrán responsabilidad civil o penal respecto de lo que ocurra en definitiva. En el caso de que la consulta diga relación con la atención a menores de edad, el comité deberá tener en cuenta especialmente el interés superior de estos últimos.

Tanto la persona como cualquiera a su nombre podrán, si no se conformaren con la opinión del comité, solicitar a la Corte de Apelaciones del domicilio del actor la revisión del caso y la adopción de las medidas que estime necesarias. Esta acción se tramitará de acuerdo con las normas del recurso establecido en el artículo 20 de la Constitución Política de la República.

Si el profesional tratante difiere de la decisión manifestada por la persona o su representante, podrá declarar su voluntad de no continuar como responsable del tratamiento, siempre y cuando asegure que esta responsabilidad será asumida por otro profesional de la salud técnicamente calificado, de acuerdo al caso clínico específico.

Artículo 18.- En el caso de que la persona, en virtud de los artículos anteriores, expresare su voluntad de no ser tratada, quisiere interrumpir el tratamiento o se negare a cumplir las prescripciones médicas, podrá solicitar el alta voluntaria. Asimismo, en estos casos, la Dirección del correspondiente establecimiento de salud, a propuesta del profesional tratante y previa consulta al comité de ética, podrá decretar el alta forzosa.

Artículo 19.- Tratándose de personas en estado de muerte cerebral, la defunción se certificará una vez que ésta se haya acreditado de acuerdo con las prescripciones que al respecto contiene el artículo 11 de la ley Nº19.451, con prescindencia de la calidad de donante de órganos que pueda tener la persona.

Artículo 20.- Mediante un reglamento expedido a través del Ministerio de Salud se establecerán las normas necesarias para la creación, funcionamiento periódico y control de los comités de ética, y los mecanismos que permitirán a los establecimientos acceder a comités de ética de su elección, en caso de que no posean o no estén en condiciones de constituir uno. Además, se fijarán mediante

instrucciones y resoluciones las normas técnicas y administrativas necesarias para la estandarización de los procesos y documentos vinculados al ejercicio de los derechos regulados en este párrafo.

Dichos comités deberán existir al menos en los siguientes establecimientos, siempre que presten atención cerrada: autogestionados en red, experimentales, de alta complejidad e institutos de especialidad.

Párrafo 7º

De la protección de la autonomía de las personas que participan en una investigación científica

Artículo 21.- Toda persona deberá ser informada y tendrá derecho a elegir su incorporación en cualquier tipo de investigación científica biomédica, en los términos de la ley Nº20.120. Su expresión de voluntad deberá ser previa, expresa, libre, informada, personal y constar por escrito. En ningún caso esta decisión podrá significar menoscabo en su atención ni menos sanción alguna.

Artículo 22.- Mediante un reglamento expedido por el Ministerio de Salud, en los términos de la ley Nº20.120, se establecerán las normas necesarias para regular los requisitos de los protocolos de investigación y los procedimientos administrativos y normas sobre constitución, funcionamiento y financiamiento de comités para la evaluación ético-científica; para la aprobación de protocolos y para la acreditación de los comités por parte de la Autoridad Sanitaria; la declaración y efectos sobre conflictos de interés de investigadores, autoridades y miembros de comités y, en general, las demás normas necesarias para la adecuada protección de los derechos de las personas respecto de la investigación científica biomédica.

Párrafo 8º

De los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual

Artículo 23.- La reserva de la información que el profesional tratante debe mantener frente al paciente o la restricción al acceso por parte del titular a los contenidos de su ficha clínica, en razón de los efectos negativos que esa información pudiera tener en su estado mental, obliga al profesional a informar al representante legal del paciente o a la persona bajo cuyo cuidado se encuentre, las razones médicas que justifican tal reserva o restricción.

Artículo 24.- Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 15 de esta ley, si la persona no se encuentra en condiciones de manifestar su voluntad, las indicaciones y aplicación de tratamientos invasivos e irreversibles, tales como esterilización con fines contraceptivos, psicocirugía u otro de carácter irreversible, deberán contar siempre con el informe favorable del comité de ética del establecimiento.

Artículo 25.- Una persona puede ser objeto de hospitalización involuntaria siempre que se reúnan todas las condiciones siguientes:

a) Certificación de un médico cirujano que indique fundadamente la necesidad de proceder al ingreso de una persona para llevar a cabo la evaluación de su estado de salud mental;

b) Que el estado de la misma comporte un riesgo real e inminente de daño a sí mismo o a terceros;

c) Que la hospitalización tenga exclusivamente una finalidad terapéutica;

d) Que no exista otro medio menos restrictivo de suministrar los cuidados apropiados, y

e) Que el parecer de la persona atendida haya sido tenido en consideración. De no ser posible esto último, se tendrá en cuenta la opinión de su representante legal o, en su defecto, de su apoderado a efectos del tratamiento y, en ausencia de ambos, de la persona más vinculada a él por razón familiar o de hecho.

Toda hospitalización involuntaria deberá ser comunicada a la Secretaría

Regional Ministerial de Salud y a la Comisión Regional de Protección de los Derechos de las Personas con Enfermedad Mental indicada en el artículo 29 que correspondan.

La Autoridad Sanitaria Regional velará por el respeto de los derechos de las personas ingresadas en instituciones de salud mental, y autorizará el ingreso de todas las hospitalizaciones involuntarias que excedan de setenta y dos horas, de acuerdo a lo establecido en los artículos 130 y 131 del Código Sanitario.

Las Comisiones Regionales indicadas informarán de su revisión, conclusiones y recomendaciones al Secretario Regional Ministerial de Salud para que éste, si correspondiere, ejerza la facultad indicada en el artículo 132 del Código Sanitario. En el evento que dicha autoridad decida no ejercer esta facultad, la Comisión respectiva podrá presentar los antecedentes a la Corte de Apelaciones del lugar en que esté hospitalizado el paciente, para que ésta resuelva en definitiva, conforme al procedimiento aplicable a la acción constitucional de protección establecida en el artículo 20 de la Constitución Política de la República, sin perjuicio de las demás acciones que correspondan.

Artículo 26.- El empleo extraordinario de las medidas de aislamiento o contención física y farmacológica deberá llevarse a cabo con pleno respeto a la dignidad de la persona objeto de tales medidas, las cuales sólo podrán aplicarse en los casos en que concurra indicación terapéutica acreditada por un médico, que no exista otra alternativa menos restrictiva y que la necesidad de su aplicación fuere proporcional en relación a la conducta gravemente perturbadora o agresiva.

Estas excepcionales medidas se aplicarán exclusivamente por el tiempo estrictamente necesario para conseguir el objetivo terapéutico, debiendo utilizarse los medios humanos suficientes y los medios materiales que eviten cualquier tipo de daño. Durante el empleo de las mismas, la persona con discapacidad psíquica o intelectual tendrá garantizada la supervisión médica permanente.

Todo lo actuado con motivo del empleo del aislamiento o la sujeción deberá constar por escrito en la ficha clínica. Además de lo anterior, se comunicará el empleo de estos medios a la Autoridad Sanitaria Regional, a cuya disposición estará toda la documentación respectiva.

Se podrá reclamar a la Comisión Regional que corresponda la revisión de las medidas de aislamiento y contención o aquellas que restrinjan temporalmente la comunicación o contacto con las visitas.

Mediante un reglamento expedido por el Ministerio de Salud se establecerán las normas adecuadas para el manejo de las conductas perturbadoras o agresivas que las personas con discapacidad psíquica o intelectual pudieran tener en establecimientos de salud y el respeto por sus derechos en la atención de salud.

Artículo 27.- Sin perjuicio del derecho de la persona con discapacidad psíquica o intelectual a otorgar su autorización o denegarla para ser sometida a tratamientos, excepcionalmente y sólo cuando su estado lo impida, podrá ser tratada involuntariamente siempre que:

a) Esté certificado por un médico psiquiatra que la persona padece una enfermedad o trastorno mental grave, suponiendo su estado un riesgo real e inminente de daño a sí mismo o a terceros, y que suspender o no tener tratamiento significa un empeoramiento de su condición de salud. En todo caso, este tratamiento no se deberá aplicar más allá del período estrictamente necesario a tal propósito;

b) El tratamiento responda a un plan prescrito individualmente, que atienda las necesidades de salud de la persona, esté indicado por un médico psiquiatra y sea la alternativa terapéutica menos restrictiva de entre las disponibles;

c) Se tenga en cuenta, siempre que ello sea posible, la opinión de la misma persona; se revise el plan periódicamente y se modifique en caso de ser necesario, y

d) Se registre en la ficha clínica de la persona.

Artículo 28.- Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica.

En los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ético científica que corresponda, será necesaria la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del paciente como de su representante legal.

En contra de las actuaciones de los prestadores y la Autoridad Sanitaria en relación a investigación científica, podrá presentarse un reclamo a la Comisión Regional indicada en el artículo siguiente que corresponda, a fin de que ésta

revise los procedimientos en cuestión.

Artículo 29.- Sin perjuicio de las facultades de los tribunales ordinarios de justicia, el Ministerio de Salud deberá asegurar la existencia y funcionamiento de una Comisión Nacional de Protección de los Derechos de las Personas con Enfermedades Mentales y de Comisiones Regionales de Protección, una en cada región del país, cuya función principal será velar por la protección de derechos y defensoría de las personas con discapacidad psíquica o intelectual en la atención de salud entregada por los prestadores públicos o privados, sea en las modalidades de atención comunitaria, ambulatoria, hospitalaria o de urgencia. Serán atribuciones de la Comisión Nacional:

a) Promover, proteger y defender los derechos humanos de las personas con discapacidad psíquica e intelectual cuando éstos sean o puedan ser vulnerados.
b) Proponer al Ministerio de Salud, a través de la Subsecretaría de Salud Pública, directrices técnicas y normativas complementarias con el fin de garantizar la aplicación de la presente ley para promover y proteger los derechos de las personas con discapacidad psíquica e intelectual.
c) Coordinar y velar por el buen funcionamiento de las Comisiones Regionales.
d) Proponer a la Subsecretaría de Salud Pública la vinculación y coordinación de la Comisión con otros organismos públicos y privados de derechos humanos.
e) Revisar los reclamos contra lo obrado por las Comisiones Regionales.
f) Revisar las indicaciones y aplicación de tratamientos invasivos e irreversibles.
g) Revisar hechos que involucren vulneración de derechos de las personas y muertes ocurridas durante la hospitalización psiquiátrica.

Serán funciones de las Comisiones Regionales:
a) Efectuar visitas y supervisar las instalaciones y procedimientos relacionados con la hospitalización y aplicación de tratamientos a personas con discapacidad psíquica o intelectual.
b) Revisar las actuaciones de los prestadores públicos y privados en relación a las hospitalizaciones involuntarias y a las medidas o tratamientos que priven a la persona de desplazamiento o restrinjan temporalmente su contacto con otras personas, y controlar dichas actuaciones, medidas y tratamientos periódicamente.
c) Revisar los reclamos que los usuarios y cualquier otra persona en su nombre realicen sobre vulneración de derechos vinculados a la atención en salud.
d) Emitir recomendaciones a la Autoridad Sanitaria sobre los casos y situaciones sometidos a su conocimiento o revisión.
e) Recomendar a los prestadores institucionales e individuales la adopción de las medidas adecuadas para evitar, impedir o poner término a la vulneración de los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual.
f) Cumplir y ejecutar las directrices técnicas emitidas por el Ministerio de Salud.

La Comisión Nacional estará conformada por las siguientes personas, quienes se desempeñarán ad honorem:
a) Dos miembros de asociaciones gremiales de profesionales del área de la salud, que sean representativos del área de la salud mental.
b) Un miembro de la asociación gremial de abogados que cuente con el mayor número de adherentes.
c) Dos miembros de sociedades científicas del área de la salud mental.
d) Dos representantes de asociaciones de usuarios de la salud mental.
e) Dos representantes de asociaciones de familiares de personas con discapacidad psíquica o intelectual.
f) Un representante de la Autoridad Sanitaria.

La Comisión tendrá una Secretaría Ejecutiva, que coordinará su funcionamiento y cumplirá los acuerdos que aquella adopte y estará conformada por el personal que al efecto asigne el Ministerio de Salud.
En la conformación de las Comisiones Regionales el Ministerio de Salud procurará una integración con similares características, de acuerdo a la realidad local de la respectiva Región.
Un reglamento señalará la manera en que se designarán dichas personas y las normas necesarias para el adecuado funcionamiento de las Comisiones indicadas en este artículo.
En contra de las acciones efectuadas por los prestadores institucionales e individuales, o por la autoridad sanitaria, las personas con discapacidad psíquica o intelectual afectadas, sus representantes y cualquiera a su nombre podrán recurrir

directamente a la Corte de Apelaciones del domicilio del afectado para el resguardo de sus derechos. La Comisión Nacional o las Comisiones Regionales podrán informar a la Corte de Apelaciones del lugar en que tengan su asiento, de los casos de que tomen conocimiento en el ejercicio de sus funciones, y entregarle todos los antecedentes para que ésta restablezca el imperio del derecho.

Las acciones ante las Cortes de Apelaciones se tramitarán de acuerdo a las normas del recurso establecido en el artículo 20 de la Constitución Política de la República.

Párrafo 9º
De la participación de las personas usuarias

Artículo 30.- Sin perjuicio de los mecanismos e instancias de participación creados por ley, por reglamento o por resolución, toda persona tiene derecho a efectuar las consultas y los reclamos que estime pertinentes, respecto de la atención de salud recibida. Asimismo, los usuarios podrán manifestar por escrito sus sugerencias y opiniones respecto de dicha atención.

Por medio del Ministerio de Salud, con consulta a las instancias de participación creadas por ley, se reglamentarán los procedimientos para que los usuarios ejerzan estos derechos, y el plazo y la forma en que los prestadores deberán responder o resolver, según el caso.

Al reglamentar la existencia de comités de ética que atiendan las consultas de las personas que consideren necesaria la evaluación de un caso desde el punto de vista ético clínico, se deberá asegurar la participación de los usuarios en dichos comités. En el caso de los prestadores institucionales, serán éstos los que provean los medios para que sus usuarios accedan a un comité de ética, si así lo requirieren. Los prestadores individuales darán a conocer a las personas el comité de ética al cual estuvieren adscritos. Los Servicios de Salud deberán disponer de, al menos, un comité de ética, al cual se entenderán adscritos los prestadores privados individuales de su territorio, en caso de no estarlo a algún otro.

Párrafo l0º
De los medicamentos e insumos

Artículo 31.- Los prestadores institucionales, públicos y privados, mantendrán una base de datos actualizada y otros registros de libre acceso, con información que contenga los precios de las prestaciones, de los insumos y de los medicamentos que cobren en la atención de personas.

Asimismo, al momento de ingresar, se informará por escrito, a la persona o a su representante, de los posibles plazos para el pago de las prestaciones, medicamentos e insumos utilizados, así como de los cargos por intereses u otros conceptos.

En los casos en que la persona deba concurrir al pago de las atenciones que recibe, ya sea total o parcialmente, podrá solicitar, en cualquier oportunidad, una cuenta actualizada y detallada de los gastos en que se haya incurrido en su atención de salud.

Artículo 32.- Si las dosis de medicamentos o insumos fueren unitarias, en el caso de que la persona deba concurrir al pago de ellas, sólo estará obligada al pago de aquellas unidades efectivamente usadas en el tratamiento correspondiente.

TÍTULO III
De los deberes de las personas en su atención de salud

Artículo 33.- Para el debido respeto de la normativa vigente en materia de salud, la autoridad competente implementará las medidas que aseguren una amplia difusión de ella.

Tanto las personas que soliciten o reciban atención de salud por parte de un prestador institucional, como sus familiares, representantes o quienes los visiten, tendrán el deber de respetar el reglamento interno de dicho establecimiento.

Artículo 34.- Sin perjuicio del deber preferente del prestador de informar de acuerdo a lo indicado en el Párrafo 4º del Título II de esta ley, la persona que

solicita una atención de salud procurará informarse acerca del funcionamiento del establecimiento que la recibe para los fines de la prestación que requiere, especialmente, respecto de los horarios y modalidades de atención, así como sobre los mecanismos de financiamiento existentes, sin perjuicio de la obligación del prestador de otorgar esta información.

Asimismo, deberá informarse acerca de los procedimientos de consulta y reclamo establecidos.

Artículo 35.- Todas las personas que ingresen a los establecimientos de salud deberán cuidar las instalaciones y equipamiento que el prestador mantiene a disposición para los fines de atención, respondiendo de los perjuicios según las reglas generales.

Las personas deberán tratar respetuosamente a los integrantes del equipo de salud, sean éstos profesionales, técnicos o administrativos. Igual obligación corresponde a los familiares, representantes legales y otras personas que los acompañen o visiten.

El trato irrespetuoso o los actos de violencia verbal o física en contra de los integrantes del equipo de salud, de las demás personas atendidas o de otras personas, dará derecho a la autoridad del establecimiento para requerir, cuando la situación lo amerite, la presencia de la fuerza pública para restringir el acceso al establecimiento de quienes afecten el normal desenvolvimiento de las actividades en él desarrolladas, sin perjuicio del derecho a perseguir las responsabilidades civiles o penales que correspondan. También podrá ordenar el alta disciplinaria del paciente que incurra en maltrato o en actos de violencia, siempre que ello no ponga en riesgo su vida o su salud.

Artículo 36.- Tanto la persona que solicita la atención de salud, como sus familiares o representantes legales, deberán colaborar con los miembros del equipo de salud que la atiende, informando de manera veraz acerca de sus necesidades y problemas de salud y de todos los antecedentes que conozcan o les sean solicitados para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

TÍTULO IV
Del cumplimiento de la ley

Artículo 37.- Sin perjuicio del derecho de las personas a reclamar ante las diferentes instancias o entidades que determina la normativa vigente, toda persona podrá reclamar el cumplimiento de los derechos que esta ley le confiere ante el prestador institucional, el que deberá contar con personal especialmente habilitado para este efecto y con un sistema de registro y respuesta escrita de los reclamos planteados. El prestador deberá adoptar las medidas que procedan para la acertada solución de las irregularidades detectadas.

Si la persona estimare que la respuesta no es satisfactoria o que no se han solucionado las irregularidades, podrá recurrir ante la Superintendencia de Salud.

Un reglamento regulará el procedimiento a que se sujetarán los reclamos, el plazo en que el prestador deberá comunicar una respuesta a la persona que haya efectuado el reclamo por escrito, el registro que se llevará para dejar constancia de los reclamos y las demás normas que permitan un efectivo ejercicio del derecho a que se refiere este artículo.

Asimismo, las personas tendrán derecho a requerir, alternativamente, la iniciación de un procedimiento de mediación, en los términos de la ley Nº19.966 y sus normas complementarias.

Artículo 38.- Corresponderá a los prestadores públicos y privados dar cumplimiento a los derechos que esta ley consagra a todas las personas. En el caso de los prestadores institucionales públicos, deberán, además, adoptar las medidas que sean necesarias para hacer efectiva la responsabilidad administrativa de los funcionarios, mediante los procedimientos administrativos o procesos de calificación correspondientes.

La Superintendencia de Salud, a través de su Intendencia de Prestadores, controlará el cumplimiento de esta ley por los prestadores de salud públicos y privados, recomendando la adopción de medidas necesarias para corregir las irregularidades que se detecten.

En el caso de que ellas no sean corregidas dentro de los plazos fijados para

este efecto por el Intendente de Prestadores, éste ordenará dejar constancia de ello al prestador en un lugar visible, para conocimiento público, dentro del establecimiento de que se trate.
Si transcurrido el plazo que fijare el Intendente de Prestadores para la solución de las irregularidades, el que no excederá de dos meses, el prestador no cumpliere la orden, será sancionado de acuerdo con las normas establecidas en los Títulos IV y V del Capítulo VII, del Libro I del decreto con fuerza de ley Nº1, de 2006, del Ministerio de Salud.
En contra de las sanciones aplicadas el prestador podrá interponer los recursos de reposición y jerárquico, en los términos del Párrafo 2º del Capítulo IV de la ley Nº 19.880.

TÍTULO V
Disposiciones varias

Artículo 39.- Introdúcense las siguientes modificaciones en la Ley sobre Registro Civil, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado fue fijado por el artículo 3º del decreto con fuerza de ley Nº 1, de 2000, del Ministerio de Justicia:

1) Agrégase, en el número 1º del artículo 3º, el siguiente párrafo segundo, sustituyéndose el actual punto y coma (;) que figura al final del referido número por un punto aparte(.):
"El padre o la madre, al requerir esta inscripción, podrá solicitar que, junto con anotarse la comuna en que nació su hijo, se registre, en la misma partida, la comuna o localidad en la que estuviere avecindada la madre del recién nacido, la que deberá consignarse como lugar de origen de éste;".

2) Modifícase el artículo 31 de la siguiente manera:
a) Elimínase, en el número 3º, la conjunción copulativa "y", la segunda vez que aparece y sustitúyese el punto aparte (.) con que termina el número 4º por la expresión ", y".

b) Agrégase el siguiente número 5º, nuevo:
"5º. La comuna o localidad en la que estuviere avecindada la madre del recién nacido deberá consignarse tanto en esta partida, cuanto en el certificado de nacimiento, como lugar de origen del hijo.

Disposición transitoria

Artículo transitorio.- Esta ley entrará en vigencia el primer día del sexto mes siguiente al de su publicación en el Diario Oficial.
Los reglamentos complementarios de la presente ley se dictarán dentro del mes siguiente a la entrada en vigencia de ella.".

Habiéndose cumplido con lo establecido en el Nº 1º del Artículo 93 de la Constitución Política de la República y por cuanto he tenido a bien aprobarlo y sancionarlo; por tanto, promúlguese y llévese a efecto como Ley de la República.
Santiago, 13 de abril de 2012.- SEBASTIÁN PIÑERA ECHENIQUE, Presidente de la República.- Jaime Mañalich Muxi, Ministro de Salud.
Transcribo para su conocimiento ley Nº20.584/2012.- Saluda atentamente a Ud., Nancy Sepúlveda Velásquez, Subsecretaria de Salud Pública (S).

Tribunal Constitucional

Proyecto de ley que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud. (Boletín Nº4398-11).

La Secretaria del Tribunal Constitucional, quien suscribe, certifica que la Honorable Cámara de Diputados envió el proyecto enunciado en el rubro, aprobado por el Congreso Nacional, a fin de que este Tribunal, ejerciera el control de

constitucionalidad respecto de las normas que regulan materias propias de ley orgánica constitucional que aquel contiene, y que por sentencia de 27 de marzo de 2012 en los autos Rol Nº2.159-12-CPR.

Se declara:

1º Que las expresiones "quien tenga el carácter de parte o imputado en" y "defensores", contenidas respectivamente en las letras c) y d) del inciso tercero del artículo 13; y de igual modo el término "legales", incluido en el inciso cuarto del artículo 25 del proyecto, son inconstitucionales y deben ser suprimidos del texto del proyecto de ley.

2º Que los artículos 13, inciso tercero, letras c) y d); 17, inciso cuarto; 25, inciso cuarto; y 29, inciso séptimo, del proyecto de ley, con exclusión de los términos declarados inconstitucionales, no son contrarios a la Constitución.

Santiago, 27 de marzo de 2012.- Marta de la Fuente Olguín, Secretaria.

© 2010 The Authors
Doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00602.x
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **107**, 531–559

Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care

Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology

Contents	Page
1. Executive Summary	531
2. Introduction	532
3. Definition of Clinical Pharmacology	533
4. History of Clinical Pharmacology	533
5. The Global Medicine Scene	534
6. Roles of Clinical Pharmacology	535
6.1 Research	535
6.2 Teaching	537
6.3 Patient care	540
6.4 Pharmaceutical industry	542
6.5 Governments	544
7. Organization	546
8. The Relationship with Other Drug Experts	547
9. Emerging Roles of Clinical Pharmacology and Therapeutics: Biologics and Biosimilars	547
10. The Contribution of Clinical Pharmacology to the Global Public Health	548
11. Overview	551
12. Addendum I: Model Core Curriculum for Clinical Pharmacology, Therapeutics and Prescribing for Medical Students	553
13. Addendum II: Model Curriculum for Specialization in Clinical Pharmacology	555
14. References	557
15. Editors and Contributors	558
16. Abbreviations and Glossary	559

1. Executive Summary

a. Definition. Clinical pharmacology is the scientific discipline that involves all aspects of the relationship between drugs and humans. The term 'clinical pharmacologist' is also used in the professional sense to refer to those physicians who are specialists in clinical pharmacology. They have undertaken several years of postgraduate training in many aspects of the above relationship involving teaching, research and health care. Such clinical pharmacologists have as their primary goal that of improving patient care, directly or indirectly, by developing better medicines and promoting the safer and more effective use of drugs.

Author for correspondence: Michael Orme (Emeritus Professor), University of Liverpool, Lark House, Clapton-on-the-Hill, Cheltenham, Gloucestershire GL54 2LG, UK (e-mail michaelorme@larkhouse.co.uk).

b. Aims. This document aims to set the scene for clinical pharmacology in the early part of the 21st century following the concepts of an earlier report by the World Health Organization in 1970 [1]. This document is aimed primarily at decision-makers in a variety of organizations, particularly in governments and their healthcare ministries, in addition to chief executives and board level directors of primary and secondary care systems and directors in pharmaceutical companies. We hope they will realize the great benefits that expertise in clinical pharmacology can bring to the delivery of better healthcare for all populations.

c. Clinical care. Clinical pharmacology has developed a number of ways in which the clinical care of patients can be improved. The prime aim is to improve the rational use of drugs (RUD) both for individual patients and for patient populations wherever they may reside. The clinical pharmacologist will be expert in the critical evaluation of new and

old therapies, and will use drug utilization studies and pharmacoepidemiological services to help in this task as well as skills such as pharmacogenetics. Clinical pharmacologists have an important role on Drug and Therapeutics Committees where they help the rational introduction and use of new and expensive medicines into the delivery of health care. Clinical pharmacologists will provide, in association with other healthcare staff such as pharmacists, drug information services to a wide variety of prescribers.

Specialist services may include therapeutic drug monitoring (TDM), involvement in clinical drug toxicology and pharmacovigilance. Adverse drug reactions (ADRs) still cause many problems for patients, and healthcare systems could do more to prevent these as most of them are predictable through a knowledge of pharmacology.

The concept of personalized medicine is one where drug therapy can be based on the pharmacogenetic characteristics of a particular patient. While in its infancy as a discipline, there are now good examples whereby adverse effects can be minimized and drug efficacy enhanced by a knowledge of the genetic make-up of patients.

d. Research is a vital part of the training and everyday work of a clinical pharmacologist. The endeavour of a pharmacologist working in the clinical environment is to develop methods and strategies that improve the quality of drug use in individual patients and patient populations. Clinical pharmacological research has always been translational in the sense that the discipline aims to take new scientific data on drugs into rational patient care.

Clinical pharmacologists could be even better equipped to undertake 'translational' research, especially the design and execution of the early phase of drug studies in humans (Phase 1). Too few contemporary clinical pharmacologists are actively engaged in the design, conduct and improvement of clinical trials.

e. Teaching is a vital part of the work of a clinical pharmacologist. Although all doctors and many health care professionals need regular education concerning drugs, perhaps the most important area currently is the training of new prescribers which is primarily new physicians as pharmacists and nurses do comparatively little prescribing when looked at in a worldwide sense. The ability of new young physicians to prescribe safely and effectively has been criticized in recent years and new systems are being developed so that much more attention is paid to these skills in the training of medical students. As assessment drives learning, the assessment systems are being improved, too. Specialist training of clinical pharmacologists is addressed in Addendum II, as there is a worldwide shortage of such specialists. However, the needs, the resources and the regulatory arrangements available in different countries mean that the approach suggested is a general one.

f. Pharmaceutical companies have been at the forefront of helping to train clinical pharmacologists. While many of the skills acquired in such companies are useful for the general training of a clinical pharmacologist (e.g. clinical trials), a long-term career in such a company requires a new set of skills for which training is needed.

g. Governments need clinical pharmacologists to help deliver the goal of ensuring safe and effective drug therapy for their populations, whether the clinical pharmacologists are working in hospitals, regulatory agencies or in health technology assessment (HTA). With a few notable exceptions, the discipline of HTA has emerged in the absence of contributions from clinical pharmacology. This needs to change if HTA is to meet its full potential.

h. Clinical pharmacologists have a crucial role to play in helping to deliver the WHO agenda of 'Guidelines for the Development of National Drug Policies' to which more than 150 countries are now signed up [2]. The policies aim to ensure:

- the quality, safety and efficacy of medicines
- equitable access to medicines for all the population
- the rational/quality use of medicines
- a viable and responsible local pharmaceutical industry.

Clinical pharmacologists could do much more to meet the health needs of those peoples who have in the past been marginalized. They include children, those with rare diseases, and those with conditions that are endemic in the poorest parts of the world. Training of clinical pharmacologists to meet these needs will have to be rather different from that envisaged in 1970 when the first WHO report was published [1].

2. Introduction

Some 40 years ago, the World Health Organization brought together a group of experts in clinical pharmacology and therapeutics (CPT) to define the discipline of clinical pharmacology and to outline how it could help to improve the use of drugs in the delivery of health care [1]. In the last four decades, the importance of drug therapy has changed markedly in terms of the potency of the drugs we use, in the number and diversity of drugs that are available, and in the number of diseases that can be treated. In addition, the discipline of molecular biology has had an increasing impact on the development of drugs but solid knowledge about the pharmacological principles that underpin the RUD is just as relevant now as it was in 1970.

Since the production of the 1970 report, the cost of developing drugs has risen substantially and the cost of taking a new chemical entity to market can easily be in excess of $US 1000 million (£600 million, €700 million). As a result, newly developed drugs are very expensive making it more difficult for resource poor countries to fund drug therapy for their inhabitants although there are welcome exceptions in the provision by Big Pharma of modern drugs at a very low or no cost (e.g. ivermectin for onchocerciasis). Even resource-rich countries have limitations in financing drug therapy and this has led to new concepts such as the cost-effectiveness of drug therapy and to the discipline of pharmacoeconomics.

While clinical pharmacology is learning to face these new problems, we are still dealing with problems in drug therapy that were recognized in the 1970s. We knew then that ADRs were among the more common causes of admission to hospi-

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

tal [3] and this problem has not decreased in importance over the decades largely because little is done about it. In addition, the problem of ADRs is worsened by the increasing use of combination therapies and the higher proportion of elderly patients in the population. We know that ADRs (the formal study of which has now given rise to the discipline of pharmacovigilance) cause some 7% of admissions to hospital and they are also a not uncommon cause of death, particularly in elderly patients [4,5]. Many of these ADRs are predictable and could be prevented if the process of educating prescribers was taken more seriously. Another problem that has not improved significantly over the years since 1970 is the errors made during the prescribing process in spite of the widespread availability of computers and the Internet providing easy access to appropriate information and knowledge [6]. These problems do not only affect resource-rich countries, although the scale of the problem may be less in resource-poor countries.

It is clear then the time has come to modernize the original WHO report in the hope that lessons will have been learned and the problems addressed. We hope that WHO itself will do this over the next year or so by a modification of this International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) report. After a period of expansion in the last 20 years of the 20th century, clinical pharmacology, as a discipline, declined somewhat in many countries. However, during the last few years, there have been signs both of new growth in and new enthusiasm for the discipline [7], although the importance of clinical pharmacology to pharmaceutical companies has never been in doubt. A recent report on the relationship between the pharmaceutical industry and the National Health Service (NHS) in the United Kingdom has stated that re-building clinical pharmacology as a core discipline in the NHS is of vital importance for the future of health care in the UK and this is likely to be true in many other countries [8].

This document aims to set the scene for clinical pharmacology in the early part of the 21st century using the concept of the original WHO report and updating it for IUPHAR. We have gathered a group of distinguished clinical pharmacologists who have written the individual sections which are designed to address the role of clinical pharmacology in health care, research and teaching as well as describing the discipline's link with industry and governments. We hope that the document will prove useful to many people, perhaps particularly young doctors who are looking to establish themselves in a clinical speciality and who have a particular interest in improving drug therapy and making it safer and more effective as exemplified in the WHO Rational Use of Drugs policy. However, this document is primarily aimed at decision-makers in a variety of organizations, particularly in governments and their healthcare ministries as well as chief executives and board level directors of primary and secondary care organizations and directors in the pharmaceutical industry. We hope they will realize the great benefits that expertise in clinical pharmacology can bring to the delivery of better health care for all populations.

3. Definition of Clinical Pharmacology

Clinical pharmacology is the scientific discipline that involves all aspects of the relationship between drugs and humans. Its breadth includes the development of new drugs, the application of drugs as therapeutic agents, the beneficial and adverse effects of drugs in individuals and society, and the deliberate misuse of drugs. Clinical pharmacology is a science that may be of significant interest to a variety of professions including physicians, pharmacists, nurses and scientists in many different disciplines.

The term 'clinical pharmacologist' is also used in the professional sense to refer to those physicians who are specialists in clinical pharmacology. They have usually undertaken several years of postgraduate training (see Addendum II) focusing on important aspects of clinical pharmacology including clinical trials theory, drug evaluations, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics, pharmacogenetics, pharmacovigilance and clinical drug toxicology. Such clinical pharmacologists have as their primary goal that of improving patient care, directly or indirectly, by promoting the safer and more effective use of drugs.

4. History of Clinical Pharmacology

Clinical pharmacology is both old and young. The practice of drug therapy goes back to ancient times and the discovery of drugs such as quinine, reserpine and artemisinin which were first used as herbal medicines. William Withering's publication on the use of foxglove in the treatment of heart failure [9] may very well be considered the first scientific account of the discipline but it took 200 years before the pharmacology of digitalis was explored with accurate, clinical pharmacological methods.

As a scientific discipline and academic subject, clinical pharmacology is young having originated from the middle of the 20th century. It is difficult to find who first coined the name as opinions differ between countries. Several distinguished pharmacologists active in the middle of the century brought pharmacology and clinical know-how about drugs together and helped to transform drug evaluation from the trial and error state to a scientific discipline.

In the Anglo-Saxon literature, Harry Gold at Cornell [9,10] is commonly quoted as the person who first introduced the name clinical pharmacology in the early 1940s. However, in 1914, a textbook was written by Hans Horst Meyer and Rudolf Gottlied in German the title of which was translated as 'Pharmacology, Clinical and Experimental'. In addition, also in the German literature, Paul Martini, professor of medicine in Bonn, published his monograph in 1932 entitled 'Methodology of Therapeutic Investigation' and he is considered by some as the first clinical pharmacologist [11]. According to Shelley and Baur, his contributions escaped the attention of the English-speaking world [11].

In the English literature, there is a long tradition of 'materia medica', particularly in Scotland. In 1884, John Mitchell Bruce wrote his textbook entitled 'Materia Medica and

© 2010 The Authors

Therapeutics. An Introduction to the Rational Treatment of Disease' and this, in its 20th edition, became Dilling's 'Clinical Pharmacology'. This book was published in 1960, the same year as Desmond Laurence's textbook entitled 'Clinical Pharmacology'.

There is no doubt that the most vigorous attempts to develop clinical pharmacology as an academic discipline were made in the United States [12,13]. Important landmarks are the first edition of Goodman and Gilman's 'The Pharmacological Basics of Therapeutics' and the successful attempt (1960) by Walter Modell, also at Cornell, to launch the first scientific journal in the subject entitled 'Clinical Pharmacology and Therapeutics'.

In the early 1960s, the United States became the world centre for the training of clinical pharmacologists. The NIH chief James Shannon and his colleagues Bernard B. Brodie and Julius Axelrod introduced biochemical pharmacology as a science and drug measurements in body fluids as tools in clinical pharmacology. Several centres of excellence in clinical pharmacology offered training to potential clinical pharmacologists from all parts of the world. The efforts to improve clinical drug evaluation by Louis Lasagna, a pupil of Harry Beecher at John Hopkins Hospital, should be especially recognized [11,12]. In 1966, Lasagna published a brilliant, still valid, account in *Science* of the present status and future development of clinical pharmacology [12]. The birth of clinical pharmacogenetics can be ascribed to the pioneering contributions of Werner Kalow and A.G. Motulsky [14,15]. Parallel developments occurred in Europe, particularly in the UK, where the strong infrastructure in basic pharmacology and clinical medicine formed an excellent basis for a rapid growth of the discipline. Names that usually are mentioned in this context are Sir John Gaddum, Sir Horace Smirk and Sir Austin Bradford Hill [9]. Chairs in clinical pharmacology were created at the end of the 1960s in Germany, the UK and Sweden, although chairs in Materia Medica had long been established in Scotland. Academic growth of the discipline also took place in France [16].

The IUPHAR took early initiatives to develop clinical pharmacology. A section of clinical pharmacology was formed in the early 1970s and a division in the 1990s. Several IUPHAR executives strongly supported the discipline, particularly the first president Börje Uvnäs in Sweden, but also Sir Arnold Burgen in the UK and Helena Raskowa in Czechoslovakia, who all realized that pharmacology had to reach out to the bedside in order to develop. WHO brought together a Study Group in 1970 [1] to write a report on the scope, organization and training of clinical pharmacology, led by the late Sir Derrick Dunlop (UK), and containing, amongst others, the late professors Louis Lasagna (USA), Franz Gross, (Germany) and Leon Goldberg, (USA). In 1991, WHO Europe put together a booklet and a series of papers in the *European Journal of Clinical Pharmacology* about the roles of clinical pharmacology in teaching, research and health care [17]. For the first time, the potential usefulness of the discipline for the RUD in primary health care was emphasized.

Several Nobel Prize laureates in medicine can be considered as representatives of clinical pharmacological research at its best such as Sir John Vane, Sir James Black, George Hitchings, Gertrude Elion and Arvid Carlsson. They all 'practised' clinical pharmacology during their efforts to introduce new pharmacotherapeutic principles into clinical medicine.

5. The Global Medicine Scene

Modern drug therapy has unquestionably transformed the health of peoples in developed countries over the last 50 years. Conditions such as poliomyelitis, diphtheria and pertussis have largely been eliminated in wealthier nations. Many lethal communicable diseases can be cured by modern antimicrobial agents. And complex surgery, beyond the imagination of our forefathers, can be performed safely and effectively using modern anaesthetic agents. Those with chronic diseases have benefited immeasurably with the emergence of safe and effective treatments for asthma, hypertension and hypercholesterolaemia.

Nevertheless, there remains massive unmet clinical need in developing, emerging and developed countries. There is, for example, a pressing need for effective vaccines against HIV/AIDS, malaria and tuberculosis. We have nothing to prevent the inexorable decline in neurological function in people with neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease or Huntington's disease. And, when effective vaccines and treatments have been developed, they are too often unavailable to those in the poorer parts of the world.

During most of the second half of the 20th century, research-based pharmaceutical companies were, for practical purposes, the sole source of new medicines. They discovered, developed and delivered products – often with considerable ingenuity – for healthcare systems that were able to afford the costs required to maintain the industry's infrastructure. People in poorer countries, unable to meet these costs – as well as lacking an appropriate healthcare infrastructure – only rarely benefited.

The prospect for satisfying unmet medical need has, in some senses, never been brighter. Advances in molecular techniques offer the promise of identifying drug-sensitive targets that might attenuate or cure many miserable and life-threatening conditions. The massive chemical libraries available to most pharmaceutical companies, coupled with high-throughput screening and combinatorial chemistry, offer unimaginable rewards for us all. In addition, the emergence of an array of biotechnological techniques offers unique approaches to the development of innovative medicines.

Yet, despite the promise from the science, the outlook is not favourable. Despite record investment in biomedical research by the public sector and not-for-profit organizations, as well as by pharmaceutical and biopharmaceutical companies, the number of new active molecules registered by drug regulatory authorities has fallen dramatically. The costs of bringing a new product to the market are increasing at a

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

rate of 10% per annum, due in part to the failures of products during development, but also to the extended requirements for evidence-based documentation from regulatory authorities (e.g. in elderly patients). Added to this, many of the largest pharmaceutical companies are facing, by 2011, a reduction of 30–40% in turnover as their 'blockbusters' come off patent.

There have also been spectacular withdrawals of some marketed medicines over the last few years because of safety concerns. As a consequence, drug regulatory authorities have become increasingly risk averse and place ever greater demands on manufacturers to demonstrate the safety of their products before and after marketing. While this may have some benefits for drug safety, these measures are likely to increase the cost of medicines unless they are implemented with considerable care.

Moreover, healthcare systems across the world are struggling to meet the apparently high prices that pharmaceutical companies seek to charge for new products that do reach the market. Those responsible for meeting the health needs of the populations they seek to serve are under increasing pressure to provide affordable care. The increasing numbers of elderly and very elderly people (many with long-term chronic diseases requiring multiple drug therapy), the greater availability of effective screening measures (especially in the elderly), and the growing expectations of the public, all mean that resources are constrained. One of the reasons for the rapid emergence of HTA facilities, across Europe and North America, is because of the necessity to look ever more closely at the clinical and cost-effectiveness of therapeutic strategies.

The future prospects.

Despite this gloomy outlook, a number of relatively recent initiatives suggest that remedial action is being taken:

1. Drug regulatory authorities themselves recognize the need for change if people are to have access to innovative medicines. Both the Food and Drug Administration in the United States [18] and the European Medicines Agency (EMEA) in the EU [19] have published plans for expediting the regulatory process of innovative medicines that are appropriately safe and effective.
2. The process of drug discovery, confined for most of the 20th century to the laboratories of research-based pharmaceutical companies, has become much more pluralistic. In particular, academic scientists working in universities have become 'drug hunters' and some have been spectacularly successful. And, whereas 25 years ago, major pharmaceutical companies were unwilling to even contemplate developing products that had not been discovered in their own laboratories, they are now prepared to do so with enthusiasm. Indeed, companies are pursuing truly collaborative projects with academic scientists to the extent that they are allowing access to their chemical libraries.
3. An increasing number of not-for-profit organizations such as the Bill and Melinda Gates Foundation (in Seattle) and the Hereditary Disease Foundation (in New York) are supporting drug discovery and development in co-operation with both academia and pharmaceutical companies.
4. Some major pharmaceutical and biopharmaceutical companies are increasingly recognizing that their traditional models of discovery, development and pricing no longer meet the needs of either patients, healthcare systems or their shareholders [20]. Changes include moving away from seeking 'blockbusters'; expanding sales to include the emerging markets in Asia; and discussing, with healthcare systems themselves, what future products would bring most value for money.

Conclusions.

These changes in the global medicines scene require the contributions of appropriately trained clinical pharmacologists if innovative new medicines are to reach those in need:

1. Clinical pharmacologists should be better equipped to undertake 'translational' research especially the design and execution of Phase 1 studies.
2. Too few contemporary clinical pharmacologists are actively engaged in the design and conduct of clinical trials. The founding fathers of the discipline (such as Lou Lasagna) made crucial contributions to health care by undertaking clinical trials – often in relatively small patient populations – that characterized a compound's properties (especially dose–response relationships).
3. With a few notable exceptions, the discipline of HTA has emerged in the absence of contributions from clinical pharmacology. This needs to change if HTA is to meet its full potential.
4. Clinical pharmacologists could do so much more to meet the health needs of those peoples who have in the past been marginalized. They include children, those with rare diseases and those with conditions that are endemic in the poorest parts of the world.

6. Roles of Clinical Pharmacology

6.1 Research.

Introduction. In the first WHO report on clinical pharmacology in 1970 [1], the section on research emphasized the need for studies that explored the mechanisms of action of drugs and identified their pharmacokinetics in humans. Improvement of the early studies of new drugs in humans and conventional therapeutic trials were also prioritized. Research in clinical pharmacology has now taken new paths and this satisfies many principles of translational medicine defined as taking scientific data on drugs into rational patient care. However, we should be aware that not all research into drugs falls within the remit of translational medicine.

The endeavour of a pharmacologist working in a clinical environment is to develop methods and strategies that improve the quality of drug use in individual patients and patient populations. Research in drug evaluation, drug utilization, pharmacovigilance and pharmacoepidemiology –

© 2010 The Authors

areas that were only superficially mentioned in the 1970 document – is now the priority. All these research areas have great potential for supporting healthcare personnel in their RUD.

Rational use of drugs implies that drugs should be chosen according to efficacy, ADRs and cost as potentially equally important parameters. Research in clinical pharmacology therefore also includes studies that elicit new data about drugs in use such as new indications and treatment of neglected patient populations (children, elderly). It also includes research into ADRs, pharmacogenetics and drug interactions. Research in clinical pharmacology is usually interdisciplinary and hence often carried out in collaboration with other professions: pharmacists, drug analytical chemists, molecular biologists, statisticians, computer specialists as well as clinical researchers from other medical specialities.

Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic studies in human volunteers. This research should lead to a fundamental understanding of the mechanisms involved in the actions of the drugs on the organism or the actions of the organism on the drugs. The research is particularly focused on intra- and interindividual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, an area in which clinical pharmacologists have made important contributions in the past. The mechanisms in such variability usually involve inherited individualities in the genes encoding drug targets, drug transporters and drug metabolizing enzymes. The perspective of the research should not only be in understanding the molecular mechanisms but also in designing genotyping or phenotyping tests, which may be applied to forecast drug response and to differentiate between genetic and non-genetic modifiers of the outcome of drug treatment. *In vivo* research is often combined with experimental studies *in vitro* and *in silico* (see glossary). The research aims to identify the routes of metabolism and excretion of drugs.

There are two separate approaches in pharmacokinetic research, one based on several drug measurements over a fixed time schedule in a few subjects and the other being based on sparse measurements in each subject of a large population of individuals (population pharmacokinetics). Such data may help to identify subpopulations with impaired or enhanced elimination capacity. The population approach can also be applied to pharmacokinetic–pharmacodynamic evaluation.

Clinical drug evaluation and clinical trial Phases I–III. Important research areas are to improve the methods used to evaluate drugs in humans. The first examination of the effects of a new drug in humans (Phase I) is done with great care and in great detail, few subjects being tested. These Phase I studies are often done by clinical pharmacologists working in industry or in specialized clinical trial units. When the time comes to examine the effect of the drug in patients with the disease to be treated (e.g. hypertension), again small numbers of patients will be studied in detail (Phase II studies). The training that clinical pharmacologists undergo gives them the skills to do such studies.

The randomized controlled trial (RCT) or its extension to meta-analysis or systematic reviews of several RCTs is considered to be the gold standard for documenting the efficacy of drugs. The RCT has advantages but also disadvantages, and other methods for the evaluation of clinical interventions are needed [21]. Clinical pharmacologists have been the pioneers in introducing the RCT and in particular in introducing the placebo as control. The RCT is now mastered by clinical intervention researchers in practically all medical specialities and is no longer solely the province of clinical pharmacologists. The RCT is a method with which all clinical pharmacologists should be familiar as it still forms the basis of most drug evaluations. One area in which clinical pharmacologists could make a difference is the detection of relatively frequent ADRs that are predictable and understandable on the basis of the mode of action of the drug. Another area is the evaluation of biomarkers as measures of drug action in clinical trials. In the case of new drugs, the studies described above are part of the Phase I clinical trials.

Therapeutic drug monitoring. Therapeutic drug monitoring is a scientific medical technology where clinical pharmacology has made major contributions. The measurement of drug concentrations in blood or plasma will often help to achieve better understanding of the nature of individual drug exposure, how this relates to expected exposure values at the given dose, and recommended target ranges in plasma at which there is an optimal therapeutic effect or an increased risk of ADRs. Therefore, the clinical use of TDM is obvious for drugs that have a narrow therapeutic window and for which individual exposure is difficult to predict from the given dose owing to extensive interindividual differences in pharmacokinetics. It may provide direct guidance for individual dose adjustments in cases of ADRs or therapeutic failure.

TDM is based on the assumption that the plasma concentration of the drug reflects the concentration at the drug target, although this may not always be the case, for instance with some central nervous system (CNS)-active drugs or anti-infective agents used to treat localized tissue infections.

TDM research into clinical routine samples has been important for a safer use of specific drugs in subgroups of patients at risk: the elderly, children and patients with renal or hepatic failure. TDM research has also helped to detect and manage drug–drug interactions and to understand the clinical impact of genetic polymorphisms in drug elimination pathways.

Following the mapping of the human genome and the revolutionary developments in biotechnology and human molecular medicine, research at the beginning of the 21st century mainly aims at understanding the role of genetic variation in the capacity or function of drug metabolizing enzymes, drug transporters and receptors and their relationship to the clinical effects of drug treatment. Many TDM laboratories now offer genotyping services, in addition to TDM, and medical input is crucial for an individualized, clinical interpretation.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Clinical pharmacologists need to understand the principles of the laboratory methods that are used, although they may not necessarily be able to perform them. In experimental studies on TDM or pharmacogenetics, the main responsibility of the clinical pharmacologist is to formulate a clinically relevant problem, design the study that will help to bring further understanding to this problem, be medically responsible for the study volunteers and translate the results into clinical practice.

Pharmacovigilance. When a new drug enters the market, it has been tested in only 3–5000 patients. There ought to be solid documentation that its actions are superior to placebo or comparable to or even better than the existing treatment. Its most common adverse effects should be known and in particular those that are predictable from their basic pharmacological properties or readily explained in the context thereof. However, at marketing, serious or even lethal but very rare ADRs that cannot be explained by the basic pharmacology of the drug and that occur in, say, 1 out of 10,000 patients or even less commonly, may not have occurred or been recognized. Spontaneous ADR reporting is carried out in order to detect unknown potential drug toxicity. The method consists of collecting individual case reports of clinical suspicions of ADRs. Data mining in ADR research is the search for structures and patterns in large ADR databases, manual inspection no longer being possible. Data mining involves the development, testing and implementation of computer methods, routine algorithms and tools for finding such associations and patterns of associations between drug intake and adverse events.

Drug utilization studies. Clinical pharmacologists play a key role in drug utilization research, which can be defined as an eclectic collection of descriptive and analytical methods and theories for the quantification, understanding and evaluation of the processes of prescribing, dispensing and consumption of medicines. The subject is also concerned with the testing of interventions to enhance the quality of these processes. It is common to quantify drug utilization by defined daily doses, which by definition is the typical maintenance dose of the drug in an adult for its main indication.

Pharmacoepidemiology. Sometimes an RCT is either unethical (e.g. in detecting harmful effects on the foetus) or impossible because hypothesis testing or signal generation will require very large numbers of patients. Clinical pharmacologists have been pioneers in establishing pharmacoepidemiology, which may be defined as the science of studying the utilization and actions of drugs in large populations. Pharmacoepidemiology uses methods from both clinical pharmacology and epidemiology. The purpose of the research may be to detect a signal, to estimate the risk of an ADR or to test a hypothesis. The results of the research can be used to give advice to healthcare organizations and individual patients or to formulate a policy regarding the optimal use of the drug.

Cohort studies are carried out by registering a drug effect (cure, death, ADR) in a sample of patients treated with a particular drug. A sample of patients not treated with the drug is used as a control group. Random allocation and blinding are not applied and that presents problems with confounding and bias but methods have been developed to at least partly overcome this. In case–control studies, drug use in patients with a symptom suspected of being an ADR is compared with drug use in a sample of patients without the symptom. Thus, the odds ratio for developing an ADR can be calculated. Linkage studies are carried out by linking data from individual level prescription databases to health outcome databases. Pharmacoepidemiology is an important new development in clinical pharmacology. For the sake of the continued development of the scientific discipline, it is important that part of pharmacoepidemiology be anchored in clinical pharmacology.

Pharmacoeconomics. Pharmacoeconomics is the scientific discipline that evaluates the clinical, economic and humanistic aspects of pharmaceutical products, services and programmes as well as other healthcare interventions. The aim is to provide healthcare decision-makers, providers and patients with valuable information for optimal outcomes and the allocation of healthcare resources. Pharmacoeconomics incorporates health economics, clinical evaluations, risk analysis, technology assessment and health-related quality of life, epidemiology, decision sciences and health services research in the examination of drugs. Clinical pharmacologists are important in the field of pharmacoeconomics as they are best placed to formulate research questions of medical importance and critically to propose medically relevant outcome measures to make the correct medical interpretation of the research.

The main role of a clinical pharmacologist in this discipline is to assess the quality and suitability of clinical trials data for inclusion in the overall analysis, in order to determine whether a new drug has any clinical advantage over the existing treatments. It is necessary to arrive at an objective quantitative evaluation of 'benefit' or 'effectiveness' to put into cost-effectiveness models that health economists have developed. The clinical pharmacologist is uniquely able to do this evaluation which may end up not conforming to the appraisal or claim submitted by manufacturers.

6.2 Teaching.

Increasing demands on prescribers of drugs. For most physicians, drug therapy is the main tool at their disposal to influence the health of their patients. New graduates are typically expected to start prescribing drugs regularly as soon as they begin their first medical post. The prescribing demands placed on this group in healthcare systems have progressively increased because of many important trends:

- The number of drugs available continues to rise so that physicians often have to prescribe drugs with which they are less familiar.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

- Patients are taking more drugs, increasing the complexity of their treatment regimen and the potential for drug interactions.
- Medication errors and ADRs, many of which are avoidable, constitute a major challenge to public health.
- Patients who receive drugs are older and sicker, and more vulnerable to adverse events.
- Patient throughput is increasing (matched by a similar increase in prescribing episodes) imposing higher workloads on individual prescribers.
- The expansion of evidence-based medicine and HTA has enabled the beneficial and adverse effects of drugs to be quantified more accurately, and this knowledge has expanded the number of clinical guidelines that define norms of acceptable drug use.
- Patients increasingly expect their physicians to provide information about the drugs they are being given to inform their own choices about treatment.
- Poor access to trained medical staff in developing and emerging countries.
- Increasing problems with poor quality drugs and combination therapies for chronic diseases such as HIV/AIDS and tuberculosis in developing and emerging countries, in particular in Africa.
- There are more sources of opinion and 'disinformation' available to patients and prescribers, largely as a result of increasing access to the Internet.
- The marketing activities of pharmaceutical companies remain a potential threat to cost-effective prescribing decisions and may, in future, be complicated by direct-to-consumer advertising.

Prescribing drugs is a skilled task that always carries a risk of significant harms as well as benefits. Although newly qualified physicians are usually protected from the requirement to undertake high-risk practical procedures, they are often expected to prescribe powerful drugs from their first day of clinical work. Indeed, these inexperienced doctors typically write most hospital prescriptions in many healthcare systems. It is clear that all medical graduates should have a firm grounding in the principles of practical prescribing, as underpinned by the science of clinical pharmacology, at the point of graduation, as the basis for rational prescribing. The primary determinant of the effectiveness of a prescriber in most areas of practice will be the education and ability of a prescriber to respond to changes in pharmacotherapy. The increasing support of other healthcare professionals, such as pharmacists, and the availability of prescribing support systems and electronic prescribing will help the prescribers in their task but they are no substitute for education and training.

Several studies have shown that lack of training and familiarity with drugs among prescribers is an important factor in serious medication incidents [22]. New graduates rate prescribing as the most challenging aspect of their profession and the one for which they are least well prepared. Importantly, educational interventions such as the 'WHO Guide to Good Prescribing' have been shown to improve prescribing performance.

Undergraduate education. A key aim of undergraduate medical education should be to provide the learning opportunities to enable all students to acquire the requisite knowledge, skills and attitudes, and also to put in place appropriate assessment to ensure that these outcomes have been achieved.

As the rate of drug development increased in the 1960s, CPT emerged as a new teaching discipline and many medical schools incorporated it into their curricula as a distinct course. Most medical schools provide teaching in both basic and clinical pharmacology, the former during the first 2–3 years and the latter during the fourth to sixth years of the medical curriculum. When students start clinical training, they have usually passed examinations in basic pharmacology and are expected to understand the principles of drug action [23–26].

The core content of a curriculum in CPT can be conveniently divided into knowledge and understanding, skills and attitudes with emphasis on critical drug evaluation (Addendum I). Most of these outcomes are generic requirements for the safe and effective use of drugs in all areas of clinical practice. These core CPT learning objectives can be linked to a number of specific drugs and therapeutic problems which might be used to provide relevant clinical examples of the principles of CPT in practice. Teaching about specific drugs is organized in different ways in different countries. One model is to focus teaching on a selected list of the most commonly prescribed 50–100 drugs that will be influenced by the pattern of disease in the country concerned. These should be selected in such a way that their pharmacological properties reflect the important pharmacodynamic and pharmacokinetic principles on which rational drug use should be based. The list could be close to a National Drug List, a regional list for 'Wise Drug Prescription' or the WHO Essential Drug List but will normally contain far fewer drugs than such lists. An extensive list of drugs should be avoided as the professional prescription of drugs will be practised several years later when the prescribers have chosen their speciality. Specific lists of drugs that should be familiar to the prescribers will then differ between, for example general practitioners, internists, psychiatrists and oncologists. Postgraduate and continuing education in clinical pharmacology rather than undergraduate education will thus determine the drugs that are commonly prescribed. However, an understanding of the basic principles of CPT should allow physicians to take a logical approach to learning about any of the drugs they will encounter during their practice. The principal recommendations for the delivery of CPT in the undergraduate medical curriculum are summarized below:

- CPT and prescribing (or equivalent) should be identified as an important component of the curriculum, visible to students in all years, either as an identified course itself or a theme that integrates with other modules.

© 2010 The Authors

- Core learning objectives in CPT should be clearly identified including knowledge and understanding about drugs, skills related to the prescribing of drugs and attitudes towards pharmacotherapy.
- The factual burden posed by the large number of drugs should be eased by prioritizing learning around a core list of commonly used drugs (a 'student formulary'), similar to the process used by the WHO in developing their 'Essential Drugs' policy.
- There should be an identifiable and robust assessment that indicates whether the main learning objectives have been met. This might form part of an integrated assessment but it should not be possible to compensate for a poor performance in this area by a good performance in other items.

Student formulary. Medical students are often overwhelmed by the large number of drugs that they encounter during their training. This can be demoralizing and lead to a lack of clarity and objectivity in learning. As suggested above, a potential solution is to develop a list of core drugs that could be considered as the 'student formulary' that helps to prioritize study and provide learning objectives that are realistic and attainable. This has already been done in a number of medical schools in Europe and elsewhere. The list should contain 50–100 drugs that are commonly prescribed and used to treat common diseases. For each drug or group of drugs, students might be expected to have an understanding of the mechanism of action, recognize the appropriate indication and contra-indication, know about potential interactions and adverse effects, know how to monitor effects and be able to explain the salient features of all the above to the patient. The students should also learn about the principles for stopping irrational drug therapy. The list of core drugs can be organized by organ system and set alongside the common therapeutic situations in which they are used. This arrangement emphasizes the suitability of a problem-based approach to develop learning about CPT and the ease with which CPT can be integrated within a system-based curriculum.

Delivering the core CPT curriculum. Variability in the structure of medical courses will require local solutions for delivery of the CPT curriculum. Where there are traditional arrangements, there may be a preclinical phase containing scientific disciplines that include pharmacology and later courses in 'CPT' or 'pharmacotherapy' and this model is straightforward. Delivery is more challenging when the traditional barriers have been removed in the production of a truly integrated curriculum, often with an emphasis on problem-based learning. In these circumstances, CPT learning objectives must compete simultaneously with many others, usually dispersed across many different modules and through several years of the course. This poses practical difficulties for CPT teachers coordinating learning opportunities across many modules over which they have limited influence. Nevertheless, the importance of CPT should be emphasized in all clinical modules in which there are continuous opportunities to observe and appraise critically the patient drug charts, see the beneficial and adverse effects of drugs and practice relevant skills (e.g. prescribing, dose calculations, drug preparation and administration, and searching for good quality information to inform prescribing decisions).

CPT leadership. A key factor in the successful implementation of the CPT core curriculum, particularly in an integrated course, will be strong and enthusiastic leadership. All medical schools should be able to identify an individual who will oversee delivery and ensure that the generic principles of safe and effective use of drugs are highlighted throughout the course. This role should ideally be undertaken by a senior individual with a background and training in CPT, helped by colleagues in the discipline some of whom may be trainees in CPT. In medical schools without CPT departments, other specialists with an enthusiasm for ensuring that principles of CPT are prominent throughout the curriculum should be identified.

The coordination of CPT learning opportunities can be devolved to many teachers across the course, often within organ-based specialities. They too should be encouraged to emphasize these principles and remind students about the effects of drugs beyond individual organ systems. Simply providing a link between drugs and clinical conditions is insufficient to develop an appreciation of the complex considerations that surround the decision to initiate a prescription. All schools should ensure that, in each case, students are helped to tackle the practical issues of weighing the harms and benefits of drug therapy, prescribing the drug and monitoring the impact of therapy. Clinical pharmacists who are usually available in greater numbers than CPT specialists also have an important role to play in reinforcing learning during clinical attachments, working with other pharmacotherapeutic experts.

Learning styles. The successful delivery of the core curriculum may involve a variety of learning styles (e.g. lectures, problem-based tutorials) depending on local preference but the content should increasingly be based around inquisitive rather than passive learning. There should be an appropriate balance of teaching in large groups and small groups, practical classes and opportunities for self-directed learning. The core curriculum in CPT is well suited to take advantage of the increasingly popular style of problem-based learning. Most prescribing episodes are a direct attempt to solve a clinical problem and require the appropriate knowledge, skills and attitudes outlined in Addendum I. Several schools have developed a series of 'therapeutic case discussions' that offer students a case vignette and pose direct problems relating to prescribing and therapeutics. These can be undertaken in live time, even within relatively large groups, or researched and discussed at intervals over several weeks. Other approaches to CPT involve writing case reports containing discussion about therapeutic aspects (e.g. portfolio cases), discussing prescribing decisions with patients as part of communicating skills, critiquing clinical trials involving drugs, appraising claims for new drugs and searching for information about drugs.

e-Learning. Many CPT departments have now embraced web-based approaches as an opportunity to deliver learning

© 2010 The Authors

opportunities and self-assessment in CPT. Certainly, it is important that students should be exposed to and trained in the principles of electronic retrieval of reliable drug information. Computer-assisted learning packages are constantly accessible. As the change from paper to electronic prescribing spreads worldwide, aided by advances in virtual reality environments, this approach will be able to provide increasingly realistic simulation of real-world therapeutics [27].

An e-learning approach is foreseen to be of high relevance in resource-poor countries with chronic lack of educated staff. Innovative teachers should be able to use the academic high-speed networks for provision of distance learning, interactive teacher–student contact. This may also be applicable in many developing countries.

Assessment. Assessment drives learning and is critical in emphasizing the importance of CPT in the course and ensuring that graduates are fit to practice. All medical schools should have validated and reliable schemes of assessment in place to ensure that students demonstrate that they have achieved the curricular outcomes. It is important too that assessments should not simply be knowledge-based but test the acquisition of practical skills (e.g. writing a prescription, offering information to a patient about a drug and spotting potentially dangerous prescriptions). The objective structured clinical examination (OSCE) is an ideal format for this kind of assessment. Relatively few schools now have a traditional CPT examination as changes to the curriculum bring the assessments of diverse learning objectives together in integrated examinations. Where this is the case, there should be a clear, identifiable and robust component devoted to the knowledge and skills that support rational prescribing. Furthermore, whether assessment is integrated or part of a collection of discipline-based assessments, it is normally not appropriate for students to be able to compensate for a poor performance in prescribing or therapeutics with good performances in other assessments. Students should also be provided with formative assessments and the chance for self-assessment at regular intervals during the medical course.

Quality assurance. All schools should have some form of external quality assurance to ensure that the CPT learning opportunities and assessments they provide are fit for purpose, i.e. deliver graduates with sufficient knowledge and skills. Such reviews might examine whether the goals outlined earlier in this section have been met. The appointment of external examiners with CPT expertise might also help to ensure that appropriate standards are met.

Postgraduate. Education in CPT and prescribing should be a continuing process in postgraduate medicine, not only because of the constant emergence of new medicines but also rapid changes in the knowledge base of those that are already established in clinical practice (see Addendum II). The previous section outlines the importance of developing a firm platform on which to build postgraduate training. There should be a progression from undergraduate training for broad-based, supervised prescribing through to progressively specialized and less supervised work during subsequent years. Curricula for specialist training and related assessments will be critical in promoting the importance of CPT principles and knowledge. In the case of specialists in primary care or hospital-based disciplines, arrangements for continuing medical education (CME) (often known as Continuing Professional Development) will be important in updating knowledge and skills and fostering reflective practice. The emergence of new prescribing groups (e.g. pharmacists, nurses) in some countries offers a further opportunity for CPT education to be used to enhance health care.

There are several important challenges for postgraduate CPT education. Perhaps the greatest is to find the necessary time in already busy clinical schedules. However, this problem is being increasingly circumvented by the development of more flexible web-based learning solutions and recognition within the relicensing/revalidation process that all doctors require protected time for CME. Another important challenge is to provide good quality non-promotional education. Recent years have seen pharmaceutical companies play a well-resourced highly influential role in the delivery of postgraduate education. Clinical pharmacologists should embrace the opportunity to contribute to the planning of non-promotional educational events in collaboration with pharmacists and other pharmacotherapeutic experts.

6.3 Patient care.

Introduction. The ways in which clinical pharmacological services could be integrated in healthcare systems were first outlined 1970 in the WHO Technical Report referred to earlier [1]. In 1977, a working group employed by the WHO Regional Office for Europe elaborated further on services that the discipline ought to undertake in patient care [28] which was followed up by WHO a decade or so later [17]. Compliance with these recommendations has varied between countries but has been generally unsatisfactory.

The quality and outcome of conventional drug therapy in patient care can be greatly improved by using cost-effective and evidence-based treatment with drugs according to the needs of patient populations and individual patients. Advances in drug development provide patients with new drugs, novel drug combinations, expensive biological drugs and targeted drug therapy adapted to the molecular characteristics of the disease [29,30]. Easy access to evidence-based drug information will assist physicians and healthcare staff in monitoring the effectiveness and safety of drug therapy and optimal allocation of limited resources [31,32].

Today, patients and patient organizations are eager to explore what new therapies can offer in terms of health benefits compared to existing treatments, but new drugs and drug combinations may not be affordable for all patients and healthcare institutions. As a result, greater emphasis must be placed on the overall cost-effectiveness of new drug therapies from a societal perspective in order to guide drug selection and reimbursement decisions [29,33,34]. Clinical pharmacology with its emphasis on critical drug evaluation is strategically positioned to bridge the knowledge gap between

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

stakeholders such as patients, clinicians, pharmacists, administrators, politicians and pharmaceutical companies within and outside healthcare institutions.

The quality of drug therapy can be improved in all healthcare settings irrespective of the wealth of the country. Patients can be provided with effective and safe therapy if well-documented drugs are prescribed and the drugs are used according to medical, social and environmental circumstances. The gap between knowledge about drugs and their use in clinical practice needs to be reduced in order to promote the principles governing the RUD. These principles have to be communicated, learnt and practised by students, doctors, healthcare staff and patients in their daily clinical practice [35]. An optimal strategy for eliminating the knowledge–practice gap in drug therapy is to apply a multifaceted approach including practice-governed quality assurance programmes combined with interactive continuous medical education and prompt electronic access to evidence-based guidelines [34]. The principles of RUD have to be integrated with healthcare planning and with resource allocation given the scarcity of resources that healthcare institutions are facing.

Clinical pharmacologists with their focus on drug evaluation and on the principles of RUD are needed in patient care [29,33,35]. They should train healthcare staff in the principles of drug evaluation and promote the use of guidelines and drug recommendations based on scientific evidence. Unbiased decisions free from improper influence by special interest groups is particularly important in view of the relentless increase in the cost of new drugs.

Key clinical pharmacological services. These services are not listed in any particular order as their importance will vary from country to country.

(a) *Participation in Drug and Therapeutics Committees (DTCs)* should have high priority for a clinical pharmacologist since these bodies provide a basis for implementing the principles of rational drug prescribing [31]. DTCs should issue drug recommendations ('Wise Drug Lists') for common diseases based on the WHO Essential Drug concept [31,35]. Clinical pharmacologists have a responsibility to train DTC members in critical drug evaluation. They should ensure that these drug recommendations are based on scientific evidence and medical needs as assessed by independent drug experts in various pharmacotherapeutic areas.

Clinical pharmacologists should also participate in the development of a National Medicines Policy that aims to improve patient care within the budget available (see also section 6.5 governments on pages 544 et seq.)

(b) *Critical drug evaluation* of new and old therapies is fundamental for patient care. It should be considered as a core service in clinical consultations, in the provision of drug information, in services to DTCs, in consultations with clinical colleagues/clinics in drug selection and in the design of clinical trials. Critical drug evaluation should be a key theme in CME of clinical colleagues and other healthcare professionals. Critical drug evaluation is the cornerstone for RUD and is important in rich as well as in resource-poor settings. The role of critical drug evaluation is particularly important when new and expensive drug therapies and drug combinations are introduced (see also Section 6.2 on Teaching).

(c) *Drug utilization studies and pharmacoepidemiological services* are closely linked to the work of DTCs and to quality assurance of drug therapy in clinics and in hospitals [36,37]. Ideally, a multiprofessional approach is preferred involving experts in clinical specialities, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics and clinical pharmacology. This service is important for a systematic introduction and monitoring of new drug therapies in health care and can then be linked to forecasting of future drug use in healthcare organizations [34]. Knowledge about the use of drugs is a prerequisite for follow-up studies of the adherence of prescribers to drug recommendations.

(d) *Drug information services* are primarily meant to guide clinicians in evaluating and solving drug problems in patients. While the descriptive part of the work of a drug information service is often well provided by pharmacists, the problem-oriented provision of the service is best delivered by a clinical pharmacologist who has the necessary medical training. Drug information services build on systematic literature searches in databases and reference books combined with an evaluation of the literature on patient-related diagnostic problems. This service should assist DTCs in literature searches as the foundation of evidence-based drug recommendations. A drug information service is also helpful for provision of unbiased drug information in academic drug detailing, which is well documented to improve adherence to drug recommendations and guidelines and should be part of the activities of the DTCs [38].

(e) *Services in pharmacovigilance* may include the responsibility to be a coordinating centre for reports of ADRs from clinicians and other prescribers at a regional or national level [39]. The reports should be evaluated systematically and the conclusions fed back to the reporting clinicians. Ideally, selected cases should be examined with available methods for drug analysis. Regional clinical pharmacology centres for pharmacovigilance have been successfully implemented in countries such as France and Sweden [39].

(f) *Continuing medical education*. The focus should be on major pharmacotherapeutic areas, on the principles of RUD and on new drug therapies and drug combinations. Interactive models for learning such as integration of e-learning tools in academic drug detailing may be of interest. CME should preferably be interactive as this will foster the best involvement of clinical colleagues.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

(g) *Therapeutic drug monitoring (TDM) and pharmacogenetic* services are ideally provided by a Division or Department of Clinical Pharmacology. Assay of drugs can be done in many laboratories but true TDM services also involve clinical interpretation of the data taking diagnoses, drug interactions, kidney function and pharmacogenetics into consideration. An important service, particularly for elderly patients, is to ensure that drug dosages are adapted to the reduction in kidney function that occurs with age. An example of successful translation of the scientific development of pharmacogenetics into the clinic is the abacavir hypersensitivity syndrome which now can be prevented [40]. Moreover, the discipline of personalized medicine is rapidly growing, particularly in the field of cancer.

(h) *Measurement of drug concentrations for the diagnosis and prevention of drug abuse and other toxicological services.* In many hospital settings, clinical pharmacologists are involved in toxicological services such as diagnosis and treatment of drug intoxication. Although the availability of causal treatment with antidotes is limited, a correct diagnosis of the drug involved, through drug analysis, is important for follow-up and future prevention. A new function in some countries is to participate in the prevention of the abuse of doping agents such as anabolic steroids among athletes and in society at large [41].

(i) *Direct Patient Services.* Clinical pharmacologists can provide care of patients in a variety of ways. In some countries, clinical pharmacologists take responsibility for the direct care of patients with particular clinical problems (e.g. intensive care), in patients with particular organ disease such as hypertension or areas such as paediatrics and geriatrics. In some countries, clinical pharmacologists are mainly used for their skills in the evaluation of clinical drug problems such as therapeutic failures, ADRs, drug interactions and inappropriate polypharmacy. Clinical pharmacologists can assist in the development, implementation and evaluation of efficacy and safety of combination therapies in the treatment of major infectious diseases such as HIV/AIDS, tuberculosis and malaria.

(j) *Electronic Pharmacological (e-Pharmacological) Services.* Evidence-based databases for rational drug prescribing are now available through websites in many countries [32,39,42]. They can be integrated into electronic medical journals and linked to lists of prescribed drugs. E-pharmacological services include tools, knowledge databases on drug recommendations, drug–drug interactions, drugs to be used in pregnant or lactating women, ADRs and tools for the solution of drug-based problems. E-pharmacological services provide a link between published evidence and clinical practice. These services are predicted to become of particular importance with the accelerating spread of mobile phones and Internet access in poor countries.

6.4 Pharmaceutical industry.

Overview and the industry environment. Pharmaceutical companies have until recently driven the discovery, development and marketing of new and established drugs. They include a range of organizations varying from 'big pharma' global companies such as Pfizer and GlaxoSmithKline, to smaller, usually disease-focused, specialized companies, large (e.g. Genentech) and small biotechnology companies, and companies focused on generic, over-the-counter (OTC) or complementary medicines. The clinical pharmacologist has a broad perspective of all aspects of drug discovery and use, and all of the 'sub-specialities' of clinical pharmacology from pharmacokinetics/pharmacodynamics to pharmacoepidemiology, pharmacovigilance (benefit/harm management) and pharmacoeconomics are critical. More importantly, the clinical pharmacologist can integrate knowledge of the drug target, disease pathophysiology, context and management and preclinical and clinical data to guide drug development in an ethical, informed and efficient manner.

Globally, pharmaceutical companies operate in a complex environment where evolving economic, regulatory, social and political influences constantly force change. Investment in R&D has increased rapidly, but has not been matched by the rate of emergence of new products onto the market. The high expectations of innovation models that involve combinatorial chemistry, high-throughput screening, rational drug design, pharmacogenomics, bioinformatics and disease and pathway modelling have not, at least not yet, been met despite the high level of investment. The risks in a business model that concentrates on a few 'blockbuster' drugs are also becoming apparent as patents expire or are challenged vigorously by generic companies, and new drug pipelines to replace them are meagre. There have also been highly visible failures of potential blockbusters at a late stage in development and a number of high-profile safety-related post-marketing drug withdrawals that have resulted in an increased regulatory focus on risk management during the drug development process. At another level, consumers, health insurers and governments are increasingly focusing on paying for health outcomes rather than drugs, and sales and marketing approaches used in the industry are being questioned with a resulting reduction in trust. What changes are being driven by these factors?

At the discovery level, there is recognition that diseases are complex and that a focus on single targets may not be the optimal approach, resulting in a move back to disease models rather than target-based R&D. The previously separate silos of discovery, preclinical development and clinical development are being vertically integrated into development teams that include functions from early discovery through to pharmacoeconomics and marketing. Companies are emphasizing translational research to facilitate the efficient transition from *in vitro* and preclinical animal research to human applications, and medicines are being developed for more tightly targeted patient groups who are identified as likely to respond using biomarkers and/or pharmacogenomic approaches, thus improving the cost-effectiveness of the

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

treatment (so-called 'personalized medicine'). Companies will increasingly market medicines coupled with related services and diagnostics to identify responsive patients and there is growing recognition of developing markets and neglected diseases as targets for drug development and marketing. The increasing focus of payers on cost-effectiveness is driving companies towards development of medicines that produce real health benefits, and the biotechnology paradigm is progressively replacing the chemical, with biologicals providing high benefits coupled with high value and cost. 'Big Pharma' is accessing biotechnology medicines through in-house R&D, licensing, sponsored R&D, partnerships and the acquisition of small, vigorous, fast moving and innovative biotechnology companies that have often been started by academics.

Despite the problems facing the industry, the demand, and therefore the market, for medicines is likely to rise during the second decade of the 21st century owing to ageing populations and the emergence and growth of new markets particularly in developing countries. Companies are consolidating through mergers and acquisitions and this trend is set to continue. Paradoxically, they may become less homogeneous, with niche market, biotechnology and generics companies all emerging as significant players.

Overall, this is a dynamic and interesting environment for a clinical pharmacologist to work in. Clinical pharmacologists can work in a wide range of roles across companies, but will need to develop skills and expertise beyond those normally associated with the discipline in the academic or hospital setting. The types of roles available, and the knowledge, skills and attitudes required are discussed below.

Roles and career paths for clinical pharmacologists in industry. Traditional roles: The clinical pharmacologist in industry customarily has been involved at the early stages of clinical drug development – planning, design, conduct, analysis, interpretation and reporting of Phase I and Phase II studies in humans. These activities include:

- First in human trials, involving the first exploration in humans of dose, tolerability and pharmacokinetic and (where appropriate) pharmacodynamic parameters. The clinical pharmacologist works with preclinical, translational medicine/ biomarker, drug metabolism/PK, and toxicology partners to synthesize all the available data, to plan the optimal Phase I strategy for clinical development, and eventual filing for marketing approval.
- Phase II proof of concept clinical trials to establish efficacy in a restricted patient population
- Follow-up on PK/PD studies exploring issues such as drug interactions, effects of disease states, bioavailability and/or bioequivalence of dosage forms used during early and late development, and special patient groups such as the elderly or children.

Specialized roles: Clinical pharmacologists can have diverse areas of special interest within the discipline, and many of these are applicable in the industry setting [43–45]. Given the broad background in medicine and pharmacology/clinical pharmacology, clinical pharmacologists are well placed to integrate their special area of interest across functional and therapeutic area groups. Some examples are

- Preclinical development
- Pharmacogenetics
- Pharmacoepidemiology
- Pharmacovigilance (benefit/harm management)
- Pharmacoeconomics
- Late clinical development – Phase III confirmatory trials.

Other activities: Clinical pharmacologists in industry will become involved to greater or lesser extents in a range of other activities which may include

- Regulatory – preparation of submissions, interactions with regulatory authorities and regulatory strategy planning.
- Outsourcing – managing CRO and academic contracts.
- Advisory – arranging and managing scientific and clinical advisory boards, interactions with key scientific and clinical advisers to ensure appropriate product development.
- Intellectual property management – assisting with the preparation of patents, liaising with patent lawyers and responding to queries from patent offices around the world; involvement in IP protection strategies including decisions to patent, retain as in-house know-how or put in the public domain; scientific and clinical advice for patent defence.
- Due diligence activities – involvement in scientific and clinical analysis of data and the scientific, clinical and market potential of products or companies.
- Management and financial activities – human and physical resources – planning most efficient development paths – quicker development gives higher net present value.

Roles in small pharmaceutical or biotechnology companies: The clinical pharmacologist in this setting will fulfil a much broader role, being involved in overall discovery, development and marketing. The company will often function in a specific therapeutic area with a small number of products in development and/or on the market. The role will usually involve a broader strategic planning, management and financial focus. Clinical pharmacologists will find themselves involved in many aspects of the overall business including raising funding on the financial markets, development strategies in relation to funds available, and making decisions about developing to market stage, or licensing or sale of the product at an earlier development stage.

Career paths. Pharmaceutical companies usually have distinct scientific and management career streams. Clinical pharmacologists will normally start in the scientific stream, but are well placed because of their broad background to advance along either career line. Career paths include managing a project or product development team, leading a therapeutic area such as CNS or cardiovascular system (CVS), or leading a functional area such as clinical pharmacology,

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

benefit/harm management or pharmacoepidemiology. Promotion to higher management roles will lead to involvement in the company's overall discovery, development and marketing strategies.

Knowledge, skills and attitudes. The clinical pharmacologist in industry will normally have basic training as a physician and specialist training in clinical pharmacology. Companies will provide training in-house, or externally, for necessary industry-specific skills such as project management, but much training is gained through hands-on experience. The areas involved may include

- Intellectual property and knowledge management.
- Strategic planning and project management.
- Regulatory requirements – international, regional and country-specific
- Regulatory compliance – GxPs, electronic and hard record data and information management.
- Leadership and decision-making in complex organizations and cross-functional teams.
- Core business skills – including the structure of the industry, a broad understanding of the business issues and models in the industry, the differences between industry sectors, and how product value is created and measured.
- Ethical and societal perspectives and broad industry issues – attitudes and ethical practices in a company or industry sector, medical *versus* marketing department perspectives, values and activities.

A career in the pharmaceutical industry can be interesting, challenging and satisfying for a clinical pharmacologist. After all, the goal of drug development should be to convert intellectual and scientific creativity into medicines that are valuable in terms of both benefits to patients and a sustainable business model for the company. The clinical pharmacologist has the background (and even responsibility) to influence industry practices along appropriate ethical, societal and medical lines. However, it has to be recognized that this will not always be easy, or even feasible, in the context of a large, financially driven organization. A final caveat is perhaps that a career in industry can be fragile, as constant restructuring and reorganization result in a sometimes tenuous hold on the position. Flexibility and mobility are desirable attributes!

6.5 Governments.

The clinical pharmacologist is a physician who has had systematic training in the evaluation of drug therapy and drug products. This makes the speciality suitable and valuable in a number of public activities that relate, for example, to drug approval, post-marketing surveillance, drug therapy selection, reimbursement decisions and ethical review of research projects. Governments should be involved in the ethical, scientific and developmental aspects of medicines. Activities in all these three dimensions are complementary and underpin the most important role of any government: to protect its citizens through support and promotion of public health.

Governments and their respective institutions have to take all necessary measures to make sure that clinical research involving its citizens is not doing them harm or ignoring their basic human rights. This challenging task involves making sure that the research to decide which medicines (or other healthcare interventions) are authorized for use in human beings provides enough grounds to ensure safety. It also involves the task of assessing whether planned clinical research follows scientific principles that can justify both the harms and the expected benefits from this research. This forms the ethical dimension of the role of governments.

History. Following the two world wars, several initiatives were taken around human rights and these were embodied in the World Medical Association's Declaration of Helsinki in 1964. In particular, the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) was founded under the auspices of WHO and the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) in 1949. In the late 1970s, CIOMS set out, in cooperation with WHO, to prepare guidelines 'to indicate how the ethical principles that should guide the conduct of biomedical research involving human subjects, as set forth in the Declaration of Helsinki, could be effectively applied, particularly in developing countries, given their socioeconomic circumstances, laws and regulations, and executive and administrative arrangements'. The most important of the publications of CIOMS is its International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, first published in 1993. The updated version was published in 2002 [46] and is designed to be of use, particularly to low-resource countries, in defining the ethics of biomedical research, applying ethical standards in local circumstances, and establishing or redefining adequate mechanisms for the ethical review of research involving human subjects. Although mainly targeting ethics committees, sponsors and investigators, the CIOMS guidelines, to which several clinical pharmacologists have contributed, have influenced governments thinking about clinical research, especially in resource-poor settings.

Another important facet of research in human subjects is good clinical practice (GCP) which is a 'standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analysis and reporting of clinical trials. GCP provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that rights, integrity and confidentiality of trial subjects are protected'. Many GCP guidelines are based on, or refer to, the Declaration of Helsinki, including WHO GCP Guidelines published in 1995 [47] and the International Conference of Harmonization (ICH) GCP (E6) from 1996 [48].

Ethics committees and regulatory bodies. A fundamental requirement for application of ethical considerations is submission of a research proposal to independent evaluation by an ethics review committee. Nowadays, many governments define procedural aspects of the work of ethics committees in detail. For example, the European Commission has laid down strict timelines for processing research applications

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

which affect the work of ethics committees in all 27 European Union Member States. Clinical pharmacologists can be particularly valuable as members of ethics review committees because of their knowledge of medicines-related clinical research. In addition, governments have to ensure that only effective, safe, good quality medicines are used to treat their citizens. Nowadays, all medicines are subject to marketing authorization approval before they are prescribed. The approvals are based on assessment of the quality, safety and efficacy of the products. The safety monitoring of medicines during their whole life cycle (from marketing authorization to potential withdrawal from the market) is also a task for governments. Usually, these and other medicines-related regulatory functions are carried out by specialized governmental agencies – national medicines regulatory authorities (NMRA) such as the US Food and Drug Administration (US FDA) and in Europe, the EMEA. In a broad sense, the role of the NMRA is to cover multiple dimensions and is derived from their mission. WHO Policy Perspective on Medicines No. 7 'Effective Medicines Regulation: Ensuring Safety, Efficacy and Quality' [49] states the following [49]:

> A clear mission statement, which includes the national regulatory authority goals, is necessary to guide its work. Goals usually include the protection and promotion of public health by ensuring the safety, efficacy and quality of medicines, and their appropriate use; and ensuring the appropriateness of medicines information provided to the public and health professionals.

The EMEA which coordinates the work of the various national experts and has very far reaching responsibilities has a broader mission statement [50]: ''In the context of a continuing globalization, to protect and promote public and animal health by

- developing efficient and transparent procedures to allow rapid access by users to safe and effective innovative medicines and to generic and non-prescription medicines through a single European marketing authorization;
- controlling the safety of medicines for humans and animals, in particular through a pharmacovigilance network and the establishment of safe limits for residues in food-producing animals;
- facilitating innovation and stimulating research, hence contributing to the competitiveness of EU-based pharmaceutical industry; and
- mobilizing and coordinating scientific resources throughout the EU to provide high-quality evaluation of medicinal products, to advise on research and development programmes, to perform inspections for ensuring fundamental GXP [GXP means 'good clinical practice' (GCP), 'good manufacturing practice' (GMP) and 'good laboratory practice' (GLP) collectively] provisions are consistently achieved, and to provide useful and clear information to users and healthcare professionals''.

These are two examples of mission statements. The one from EMEA addresses the three aspects described above: ethical, scientific and developmental. It is very important that regulators involved in the evaluation of safety and efficacy of medicines have the best possible scientific education and background. They should also be able to make a critical scientific evaluation of the clinical data and to understand what, at the time of the assessment, is known and what remains unknown about each drug under review. Some of the NMRA also have units focusing on clinical pharmacology. For example, the U.S. FDA has in its Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), the Office of Clinical Pharmacology. Nowadays, safety surveillance, pharmacovigilance, is also a responsibility of the regulators.

Clinical pharmacologists in government. In most countries, governments, directly or through their specialized agencies, are also involved in taking decisions about the selection of medicines for public procurement, developing national treatment guidelines and proposing inclusion of medicines in reimbursement lists. This work may also involve composing and updating national Essential Medicines Lists as promoted by the WHO. Clinical pharmacologists are usually closely involved at the government level in developing and delivering a National Medicines Policy. It is important that such individuals work in an environment that has political support but also where there is a good prospect of continuity of support when governments change.

The monitoring of the performance of drugs in real life after regulatory approval, including cost-effectiveness assessment in the wider context of HTA, needs highly qualified specialists. However, all these activities are linked to promotion of the rational use of medicines, sometimes also called 'quality use' [51]. An example of governmental institutions involved in such activities is the National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom. The activities of such bodies should be based on the best possible scientific methods and knowledge and are part of the scientific dimension of the government's obligation to its citizens. Clinical pharmacologists have proved themselves to be well prepared to meet the challenges of the complex assessment of medicines.

Working at the government level, clinical pharmacologists are well trained to work in the area of HTA. As mentioned previously, clinical pharmacologists have usually not been closely involved in the past but many of the assessments are very much in the field of new drug assessments, especially the new molecular biology drugs, as well as in the administration of drugs by new technologies.

Recent history gives evidence that not all the research necessary for developing and promoting public health by medicines is possible using only private sector initiative and funding. Thus, governments may also be involved in delivering financial support for clinical research involving medicines. Clinical pharmacologists are well positioned to help in making judgements about the scientific value of proposals for governmental funding of research projects. An important

© 2010 The Authors

emerging issue is electronic patient health records which have been implemented or are on their way in many countries. Although these may be perceived as mostly administrative tools, they include a huge scientific potential for monitoring the safety and quality of drug therapy. There is already evidence that electronic health records can offer greatly added value for research in pharmacovigilance [52]. Clinical pharmacologists should be actively involved in designing and using electronic patient health records because of the enormous potential for future clinical research including monitoring of rational drug use and safety.

Future challenges. A government's efforts to create a research-friendly environment in its country could be composed of functional legal and other systems which should make government offices well informed about the necessary scientific background, and thus help their effective functioning. Owing to the relative lack of new therapies and pressure from patient groups and industry, governments have been pushed into granting 'early market approvals' under certain pre-conditions. However, effective methods for pharmacovigilance and safety studies in the context of early market access need to be created and tested and clinical pharmacologists have an important role to play [53,54]. Clinical pharmacologists also contribute to the topic of pharmacoepidemiology. This discipline is being increasingly used and sometimes is the only available approach to assess the benefits and harms of long-term pharmacotherapy. Similarly, pharmacoeconomics attempts to give a financial cost and value to everyday drug use which may become the basis for rational reimbursement systems.

In order to implement these various dimensions, governments have to create laws and regulations, the necessary infrastructure in terms of governmental institutions and necessary resource allocations to support the infrastructure. One of the key resources is properly trained specialists, capable of taking decisions based on the best possible scientific methods and evidence. All these dimensions are inter-related and interdependent. Good ethics cannot do without good science; good science can be ethical, whereas bad science can never be.

Conclusion. The clinical pharmacologist is a specialist who, working at government level, can serve the public best by helping to ensure that only safe and effective medicines are authorized for use, as well as facilitating cost-effective prescribing and improving the RUD. The training of clinical pharmacologists should be better tailored to meet the needs of various government services in order to ensure that the best scientific knowledge is used to make decisions in public health. In particular the governments of emerging economies and developing countries could benefit from the expertise of clinical pharmacologists, although few have given the necessary priority to the development of the discipline and many would have difficulty in creating positions that are seen to compete for funds with 'mainstream' disciplines.

7. Organization

Introduction.
Historically, clinical pharmacology developed either from departments of pharmacology or from departments of internal medicine. Clinical pharmacology is now an independent medical speciality in many countries. In countries where it is not a separate medical specialty, clinical pharmacology should be recognized as a scientific discipline in its own right. Clinical pharmacology is usually organized in separate units headed by a clinical pharmacologist. Depending on local and national circumstances, the unit could either be a division of clinical pharmacology in a clinical or in a pharmacology department. It could also be a separate department or institute of clinical pharmacology. Irrespective of which model is used, the optimal setting is in a university hospital as it supports all three major functions of clinical pharmacology: research, teaching and health care. County (or district) hospitals and primary health care also need experts in clinical pharmacology. Such expertise can be provided from the university hospital if the local availability of clinical pharmacologists is limited. In some cases, the discipline of clinical pharmacology may justify only a small organization and here the terminology of 'Unit' may be more appropriate than 'Division'. There are several models of organization, described below.

Independent department of clinical pharmacology in a university hospital
In some countries, clinical pharmacology has developed to such an extent that a separate department in a university hospital has been created. Such departments have sufficient staff for the manifold interests of clinical pharmacology in research, teaching and clinical service. Such staff will comprise both clinical pharmacologists and other drug experts such as pharmacists and drug analytical staff and often include basic pharmacologists.

The department may have beds, and clinical pharmacologists are then fully responsible for the treatment of patients. The advantage of this arrangement is that the clinical pharmacologist is fully integrated in the clinical work in the hospital making it easier for them to relate to clinical colleagues. The disadvantage is that the involvement of clinical pharmacologists in direct health care will reduce their time availability for other important clinical pharmacology activities (see Section 6.3). Thus, in many countries, clinical pharmacologists are not directly responsible for patient care. There are advantages and disadvantages in both models (see above) and which model is chosen should reflect the national and local traditions, circumstances and needs.

Collaboration between basic and clinical pharmacologists enables achievements to be made that are rare when the disciplines work on their own. Finally, the department will need staff with other skills such as nurses, computer experts, statisticians, laboratory technicians and secretaries to fulfil its role properly.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Division or unit of clinical pharmacology in a clinical department

In many countries, this model for clinical pharmacology is more appropriate. It is likely to be the pattern where it is impractical to have a fully independent department. This may be the case where the range of clinical services required is significantly smaller than as listed in Section 6.3 or where the number of staff employed only permits the provision of a limited range of such services. In either case, the long-term aim should be to grow so that a full range of services, relevant to the needs of the community, can be provided. This may result in the creation of an independent department in due course.

Division or unit of clinical pharmacology in a pharmacology department

In some cases, a clinical pharmacology unit (or division) has been organized in close association with (or has developed from) a department of basic pharmacology. The advantages of such an arrangement have been discussed above. There will be a considerable disadvantage if the basic pharmacology department is sited some distance from the hospital.

Development of clinical pharmacology organizations

Many clinical pharmacology organizations start small, but as they grow over the years in response to the healthcare needs of their communities, they develop new skills and require different staff groups.

Thus, there are examples of clinical pharmacology organizations that have developed from basic pharmacology but now have individual clinical pharmacologists who provide direct health care to patients, e.g. by looking after patients who have taken a drug overdose, running a unit for clinical trials, or evaluating patients with pharmacotherapeutic problems such as therapeutic failure or ADRs.

Equally, there are clinical pharmacology organizations that have developed from providing direct patient care to become more involved in the basic science of pharmacology – for example the use of molecular biology skills to understand pharmacogenetic variability and thereby to provide a more personalized approach to drug therapy. The training available for clinical pharmacologists will need to reflect this changing world (see Addendum II).

8. The Relationship with Other Drug Experts

The rise in clinical pharmacology in the 1960s was in a large part due to the realization of basic pharmacologists that their discipline was too far removed from the practice of medicine but also due to the desire of prominent clinicians specializing in pharmacotherapy to develop their science and improve the quality of drug therapy. Clinical pharmacologists at the time had to have fruitful collaboration with both pharmacology and internal medicine and usually had considerable training in both disciplines.

Clinical pharmacology at its best now requires a much broader view of all aspects of medicine in which drugs are used be it internal medicine, paediatrics, psychiatry, geriatric medicine or oncology. The role of clinical pharmacology in all these areas should be to educate other physicians, to perform collaborative research and to disseminate information about the principles of drug evaluation and RUD. These roles are facilitated by having access to diversified methods for monitoring and improving drug therapy.

Collaboration with drug experts representing other professions is equally important, not least with basic pharmacologists and pharmacists whose training in many ways complements that of a clinical pharmacologist. Fruitful collaboration across the three professions is particularly well documented in Drug and Therapeutics Committees and drug information services. In pharmacoepidemiology and pharmacovigilance, collaboration with epidemiologists is necessary. In TDM, collaboration with drug analytical experts is vitally important to maintain accreditation of the analytical methods used. Such experts are usually trained in chemistry or pharmacy. Collaboration with persons knowledgeable in molecular biology is of increasing importance, particularly in pharmacogenetics. Many clinical pharmacologists depend on their collaboration with trained nurses who fulfil a valuable role in areas such as drug utilization, measurement and evaluation.

9. Emerging Roles of CPT: Biologics and Biosimilars

Background.

In the last three decades, drugs produced or extracted from biological sources (e.g. recombinant products, monoclonal antibodies and recombinant vaccines) such as insulin, somatotropin, interferon, granulocyte-stimulating factor, erythropoiesis-stimulating factors like epoetin and TNF-α inhibitors like infliximab have been developed and approved for therapeutic use. Biopharmaceuticals are a rapidly growing segment of newly developed drugs, with sales amounting to about $40 billion in 2006 in the United States [55]. Today, 20–30% of drugs are produced by biotechnological methods. The patent on human insulin was filed in the early 1980s and expired in 2002. Other patents have also ended or are about to expire. Currently, about 400 biopharmaceuticals are under clinical development. About half are used in treating cancers. As many of them are expensive, it is important that generic products can be provided to produce cost savings. It is thus clear that the remit of the clinical pharmacologist has expanded very significantly since the original WHO document appeared in 1970.

In contrast to classical drugs, which are typically manufactured through chemical synthesis, by combining specific chemical ingredients in an ordered process, biologics (or biopharmaceuticals) are manufactured in a living system such as a micro-organism or plant or animal cells. Owing to their production process and mechanism of action, biologics have a different pattern of potential adverse effects compared with chemically synthesized drugs, which deserve special attention [56].

Most biologics are very large, complex molecules or mixtures of molecules. The production is based on recombinant

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

DNA technologies and the process is often a secret [55]. Accordingly, changes to the production process such as cell lines, vectors, culture media and conditions can lead to the formation of protein isoforms, alteration of glycosylation patterns and/or changes in the tertiary protein structure. Therefore, unlike classical drugs, a medicine produced by such a process in order to mimic an already licensed biologic (the reference drug) is a product that is similar to but not the same as the innovator drug. Therefore, such a product is not called 'generic' but 'biosimilar' or 'follow-on biologic'. Because of the complex science involved, the EMEA recognized that the generic approach is scientifically not appropriate for these products. In addition, clinical pharmacologists working in this field will need to acquire skills in molecular biology rather different from those needed 40 years ago.

Biosimilars – problems in evaluation.
As biosimilars are different from existing biologics in terms of their raw materials and manufacturing processes, biosimilars have the potential to cause, for example, immunogenicity problems that were not detected in clinical trials and did not occur with the original manufacturer's product. Therefore, EMEA has stipulated that a regulatory framework should be established to minimize the risk to patients by requiring extensive testing before approval in order to ensure that biologics are safe and effective. Moreover, biosimilars have to undergo post-marketing monitoring like that required for new biologics. Accordingly, EMEA has taken a case-by-case approach to similar biological products, typically including clinical trials. This means that a multistage process will be developed. The FDA is given some flexibility in deciding how much data and testing are enough to establish attainment of the key standards of safety and efficacy - similarity and interchangeability - for follow-on biologics [57].

In particular, the manufacturer of a biosimilar has to provide a detailed pharmaceutical dossier, including data on the manufacturing process, manufacturing facilities, implementation of non-clinical bioassays, toxicity studies, local tolerability studies, and Phase I to Phase IV studies compared with the reference product. Thus, for biosimilars of epoetin, EMEA stipulated two double-blind studies in a parallel-group design to investigate the efficacy of the new erythropoiesis-stimulating agent in patients with anaemia following renal damage. Currently, it is permitted to extrapolate results on efficacy in a specific therapeutic area to others, e.g. from renal anaemia to the symptomatic treatment of chemotherapy-associated anaemia. However, this current opinion is subject to further review.

As mentioned above, immunogenicity is a major problem of biologics. As they are proteins, an immune response such as the formation of antibodies is more likely than in conventional pharmaceutical products. Thus, in patients treated with epoetin alpha, an isolated erythroblastopenia (pure red cell aplasia) occurred as a consequence of the generation of neutralizing antibodies against erythropoietin [58]. In general, the immunogenic potential of biopharmaceuticals depends on the production process, and also on the mode of application, dosage, duration of treatment and specific characteristics of the individual patient. Therefore, careful pharmacovigilance is needed, as immunological reactions may be without clinical consequences, may sometimes lead to loss of efficacy, or in rare cases may cause improved efficacy or severe adverse reactions. According to EMEA guidelines, at least 300 patients must be observed over at least 12 months in order to assess possible immunogenicity and the profile of adverse events of a biosimilar compared with the reference substance [59].

As the safety data from pre-authorization studies are never sufficient to get a complete profile of the immunogenic potential of a biosimilar, post-authorization safety studies and the preparation of risk management plans are obligatory for biosimilars.

To illustrate the differences of approval for biosimilars of epoetin, Abseamed® (Medice, Iserlohn, Germany) and Binocrit® (Sandoz, Kundl, Austria) were approved in Europe except for subcutaneous injection in patients with chronic renal failure, as data on immunogenicity were considered to be insufficient for this indication. This exception does not exist for the biosimilar Epoetin alfa Hexal® (Hexal, Holzkirchen, Germany).

Conclusions.
The extensive requirements of regulatory authorities concerning preclinical and clinical studies of biosimilars impose substantially higher developmental costs than those for usual generic drugs. It is therefore expected that biosimilars may save only 15–20% of costs compared with the biopharmaceutical original [60].

In summary, the assessment of the harm benefit ratio of biologics and biosimilars is a challenge for physicians, manufacturers and regulatory authorities and requires translational efforts to consider the needs of drug innovation on the one hand and patient's safety on the other hand [61]. It requires the expertise of molecular biologists, immunologists and clinical pharmacologists in order to take advantage of these challenging new medications. The opportunities for clinical pharmacologists in this field are considerable provided the necessary training in molecular biology is taken on board in addition to the standard training that clinical pharmacologists undergo.

10. The Contribution of Clinical Pharmacology to Global Public Health

Background.
Since the first edition of the WHO Technical Report in 1970 [1], the medical world has changed dramatically. New diseases have arisen (HIV/AIDS), developments in molecular biology have generated new biotherapeutic agents, communications have been revolutionized by the Internet and many of the historically important diseases of the developing world are receding and being replaced by non-communicable disease – with the notable exceptions of malaria and multidrug-resistant tuberculosis.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

However, more than 50% of countries that replied to a WHO survey in 2003 had no policies in place to improve the use of medicines despite data showing around 50% of all medicines worldwide are being used inappropriately [62]. A prominent example is the excessive use of antibiotics which is a major factor in the current high prevalence of resistance to previously first-line antibiotics for dysentery, pneumococcal pneumonia and hospital-acquired infections [62].

The World Health Assembly, recognizing these problems, urged 'member states to establish or strengthen multidisciplinary national bodies for monitoring medicine use, and implementing national programmes for the rational use of medicines' (WHA resolution 60.16, May 2007).

With this as background, it can be argued that the most important single development that has expanded the role of clinical pharmacologists in global public health has been the recognition by many developed and developing countries of the value of a National Medicines Policy. The initiative came to a focus in the WHO 'Guidelines for the Development of National Drug Policies' published in 1988 [2]. More than 150 countries now have their own policies in varying stages of implementation.

These policies aim to ensure:

- The quality, safety and efficacy of medicines
- Equitable access to medicines for all the population
- The rational/quality use of medicines
- 'A viable and responsible local pharmaceutical industry' (quotation from the Australian National Medicines Policy, 2000).

Clinical pharmacologists have clear and demanding roles in the implementation of at least the first three of these key ingredients.

Quality, safety and efficacy of medicines.

Quality of medicines is threatened by counterfeiting, poor manufacturing practice or the unscrupulous marketing of time-expired products – each of these is a contemporary problem, especially in the developing world [63]. In many countries, clinical pharmacologists contribute substantially to drug regulation.

The pre-marketing assessment of the quality, safety and efficacy of a new medicine demands critical skills possessed by the trained clinical pharmacologist, including a capacity to evaluate clinical trials performed in many different clinical areas. The ability to assess the relevance and possible problems of a new medicine for a particular population also requires an understanding of local epidemiology (if only to establish whether or not the country 'needs' this particular medicine – based on an assessment of the prevalence and severity of any particular medical condition) and possible racial variations in, for example, the metabolism of medicines.

Increasingly, pharmaceutical companies are conducting clinical trials in developing countries in the expectation that this will be a cost- and time-efficient way of recruiting large numbers of patients. The trial results feed into the regulatory system at the point of pre-marketing assessment. Clearly, this provides an opportunity to obtain country-specific data, but it also raises the question of who takes clinical responsibility for critically assessing trial protocols, who manages the necessary initial research ethics application and clearance, and who takes responsibility for the clinical supervision of patients. These are standard roles for clinical pharmacologists in developed countries and there is a strong case for providing positions in less developed countries for the same purposes.

Safety cannot be fully appraised at the point of marketing and only some form of post-marketing surveillance will permit the timely detection of less common adverse effects not picked up in the limited pre-marketing data.

For many developing countries, limited resources mean that most new medicines approved for marketing have already been used for years elsewhere, and there is a greater probability that their safety has been more fully characterized, allowing for differences in pharmacogenetic variations from country to country. In whichever context, the clinical pharmacologist should have a major role in the setting up of spontaneous reporting systems, in reviewing (and suggesting action on) reported adverse events, and in providing data not only to guide decisions in the home country but also to contribute to the global database [64].

Equitable access.

The individual's right to the 'best possible standard of health' is set out in the Universal Declaration of Human Rights [65]. When challenged in the courts of several countries, the right of access to essential medicines has been upheld as an extension of the right to health [66]. Despite this assertion of principle and intent, WHO estimates that as many as two billion people worldwide do not currently have access to essential medicines.

For the poorest populations, lack of finances may be the major cause. An estimate of annual per capita income adjusted for within-country cost of living, expressed in 'international dollars' (so-called ''Purchasing Power Parities'') for the United States in 2005 was $41,674, $3487 for Sri Lanka and $1892 for Nigeria [67]. With no regular acceptance of the need for medicine prices to be proportional in some measure to national per capita income, the costs of many medicines are beyond the limited resources of the poorer countries as the figures above predict.

Many countries are developing systems for pre-marketing economic evaluation of medicines. While the economic model chosen will influence the outcome, the starting point is always evaluation of the clinical trials data from which the estimate of potential benefit is derived, to set alongside cost in the cost-effectiveness calculation. This requires clinical pharmacological skills. Several governments worldwide now engage clinical pharmacologists as part of the pharmacoeconomic team to address these issues specifically.

In countries where the cost of medicines to the individual is subsidized by government, a list of selected medicines is maintained. This may be the same as the country's 'Essential Medicines List', and this is the case in many low and middle income

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

countries. However, subsidy of this type – whether funded entirely by government, partly by the patient as a co-payment or through some form of insurance scheme – requires a rigorous examination of not only the quality, safety and efficacy of medicines but also measures of cost-effectiveness and affordability. Clinical pharmacologists are commonly involved in this selection process in developed countries but much less so at present in the developing world – partly because there are so few of them. Buying only medicines that are cost-effective and affordable locally is a potent way of ensuring that limited resources are used to best advantage.

Rational use of medicines.

Having medicines of high quality that are accessible to all does not guarantee that they will be used in the best possible way. More money can be saved and health objectives met by ensuring the highest standard of use. Over the past two decades, methods for measuring and evaluating the quality of use of medicines have been developed and implemented.

- *Drug utilization reviews*
  One of the first steps in improving the way medicines are used in any community is definition of the potential or actual problems.
  Measuring medicine use and relating it to clinical indication in a community, hospital, clinic or at a national level is not the easy task it would be if there were databases that could be linked (with proper attention to confidentiality of the records). Supply is not the same as utilization, although in some circumstances, especially in resource-poor settings, it may be the only surrogate available.
  Commonly, utilization has to be measured prospectively by data collection in a defined area for an adequate time, to ensure representative results. In many countries, this task has fallen to pharmacists who have had special training in the methods. However, when the results are being interpreted, clinical input is required. Clinicians with speciality training may be needed in order to judge whether prescribing has been appropriate. This role can be filled by a clinical pharmacologist with broad clinical training and experience. Standard treatment guidelines (below) that have been endorsed for a country, hospital or community serve as the reference standard and help to define inappropriate practice. The clinical pharmacologist's role is as a member of the evaluating team and also in the design and implementation of interventions to mitigate problems.
- *Standard treatment guidelines*
  The introduction of evidence-based treatment guidelines is one of the interventions that has a large potential to improve the quality of use of medicines [68]. To have the necessary authority, the guidelines should contain the best available evidence, be put together with representative input from all end-users and be sensitive to local conditions (e.g. storage and transport problems for particular formulations of medicines in remote countries with difficult climates such as the isolated island communities of the Pacific region). The guidelines should also be endorsed by local opinion leaders (including government and professional associations) and be revised regularly to maintain currency. Clinical pharmacologists commonly have a central role in developing guidelines and their broad training fits them for this task.
- *Essential medicines lists*
  The essential medicines list should reflect, and derive from, the national standard treatment guidelines. Ideally, guidelines should be prepared first and the essential medicines list produced from their recommendations. Whatever the sequence, the two documents should always be harmonized at each updating and review.
- *Objective information about medicines* (see also Section 6.3)
  In many developing countries, there is a dearth of objective information for health professionals about medicines, the gap being filled by information provided by pharmaceutical companies, with, not unexpectedly, a promotional bias. Many developed and some developing countries produce drug information journals several times each year. These deal with topical issues about the use of medicines, review the profiles of newly introduced medicines and discuss adverse effects. Clinical pharmacologists play a major role in the editorial processes and as authors for such publications. In some developed countries, drug information centres staffed by clinical pharmacologists, pharmacists and other health professionals have been set up to provide patient-focused information.
  Increasingly, medicines information is being produced for consumers, written in non-technical language and in some countries issued with all first prescriptions for medicines.
- *Education of health professionals and of consumers* (see also Section 6.2 and Addenda I and II)
  Clinical pharmacologists working within the health system always have a responsibility to be involved in undergraduate, postgraduate and continuing education. Much evidence suggests that doctors prescribe less well than they might [62]. Undergraduate training, with continuation through into post-graduate and continuing education, has the potential to lift the level of prescribing beyond the mediocre and provide a pattern for life-long learning as new medicines, or new uses for old ones, are introduced.
  Whose business is the education of consumers? Peer education is a powerful technique and several studies have demonstrated its effectiveness in improving understanding and use of medicines. If this is the strategy chosen, the clinical pharmacologist is absolved from being the primary educator but often becomes the adviser who helps to translate the information from medical to everyday language.
  Work in a Drug/Medicines Information Centre and Hospital Medicines and Therapeutics Committees may

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

be a natural extension of the tasks listed above – especially in larger teaching hospitals.

The clinical pharmacologist's job description for global public health.

There is a wide 'job description' for the clinical pharmacologist working predominantly in the health system. It is good that we can now demonstrate that many of the strategies listed above have strong evidence that they are effective in increasing knowledge, improving prescribing or the consumer's use of medicines [68].

However, while it appears intuitive, there is virtually no evidence to link improved prescribing and use of medicines *uniquely* to improved health outcomes, with the exception of improved compliance/adherence, reflected in better disease control – especially most recently in the treatment of HIV/AIDS – and some instances where antibiotic choice and adherence play the crucial role in patient recovery.

The list of tasks above (and in Section 6.3) reflects the clinical pharmacologist's usual pre-occupation with prescription medicines. A further, emerging role is in the evaluation and investigation of traditional medicines which provide first-line treatment for up to 80% of the world's population. Largely neglected by Western clinical pharmacology, these traditional preparations have the potential to provide surprises. For example, it is arguable that the most important advance in the pharmacotherapy of malaria in the last decade has been the introduction of the *Artemisia* derivatives – which come directly from the Chinese herbal tradition.

Several developed and developing nations have recently set up a regulatory framework for traditional/complementary medicines. The concerns that prompted these initiatives were the need to ensure quality control in the manufacture of these products and to evaluate the potential for unexpected toxicity (as demonstrated, for example, by aristolochic acids in some traditional medicines as a cause of renal impairment and renal cancer). There is also the difficult problem of assessing the efficacy of products that have had little or no scientific study in the past, and which are produced by an industry that has only limited options for patent protection. In addition, there are only limited funds available for the necessary clinical trials work and thus many problems remain to be solved. However, research money is beginning to flow from both pharmaceutical companies and from government sources in some countries.

In several instances, clinical pharmacologists have been members of the national advisory committees making recommendations to government regulators, and in both Australia and the UK these committees have been chaired by a clinical pharmacologist.

Some preparations that have been in use for many centuries warrant investigation and evaluation – a further role for the clinical pharmacologist in relation to global health.

The recognition that medicines are used for treatment or prophylaxis on such a scale in many populations that they assume the same importance as other factors that influence public health has led to the use of epidemiological methods to explore the impact of medicines on populations as a whole. The exploration of ADRs has led to fresh approaches for the linkage of events with medicines use. Case–control studies [69] and health database linkage have raised hypotheses, and sometimes provided hard causality evidence about events stemming from drug exposure. Record linkage is at present only feasible in countries that have the necessary, accessible databases but will undoubtedly spread more widely as the technology comes within the reach of less well-resourced countries.

Conclusions.

The discipline of clinical pharmacology arose from the two imperatives of the need to be able to measure the efficacy of medicines in patients and the even more urgent need to be able to monitor adverse effects.

However, the list of ingredients in a contemporary clinical pharmacologist's work provides a menu too full for a single individual. In reality, and especially in resource-poor countries, clinical pharmacologists will make the biggest contribution, working as part of a team, whether in the hospital, the community or in an administrative position.

Training of clinical pharmacologists to meet these needs will have to be rather different and much broader than envisaged in 1970. It is covered in Section 6.2 and in Addenda I and II.

11. Overview

Section 3. Definition. Clinical pharmacology is the scientific discipline that involves all aspects of the relationship between drugs and humans and involves research, teaching and delivery of health care, as well as helping to frame policy and giving information and advice about drugs. The term 'clinical pharmacologist' is also used in the professional sense to refer to those physicians who are specialists in clinical pharmacology. They have usually undertaken several years of postgraduate training focusing on important aspects of clinical pharmacology including clinical trials, drug evaluations, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics, pharmacogenetics, pharmacovigilance and clinical drug toxicology. Such clinical pharmacologists have as their primary goal that of improving patient care, directly or indirectly, by promoting the safer and more effective use of drugs.

Section 4. History. Clinical pharmacology is a relatively new medical discipline having been developed extensively in the middle of the 20th century. However, it has its roots in a much older tradition of 'materia medica' going back for centuries. After a period at the end of the 20th century when the discipline was seen to contract in some countries, there are now new signs of optimism (see introduction).

Section 5. The Global Scene. Modern drug therapy has unquestionably improved the health of peoples in developed countries over the last 50 years and yet there is much more that could be done in these countries quite apart from the needs of developing countries.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Section 6.1. Research. Research is a fundamental part of the training and the work of virtually all clinical pharmacologists. The endeavour of a pharmacologist working in a clinical environment is to develop methods and strategies that improve the quality of drug use in individual patients and patient populations. Research in drug evaluation, drug utilization, pharmacovigilance and pharmacoepidemiology has become more important than at the time of the 1970 WHO report [1]. The RUD implies that drugs should be chosen according to their efficacy, ADRs and cost as potentially equally important parameters. Research in clinical pharmacology therefore includes studies that elicit new data about drugs in use such as new indications and treatment in neglected populations. It also includes research into ADRs, pharmacogenetics and drug interactions. Research in clinical pharmacology is often interdisciplinary.

Section 6.2. Teaching. All clinical pharmacologists will have a considerable role to play in teaching, whether this is at the undergraduate, postgraduate or continuing professional development level. Most attention is currently directed at the undergraduate level because of the increasing demands being placed on new prescribers and because of the evidence that new prescribers are more likely to prescribe less effectively and with more errors than their seniors. A number of different approaches to this problem are described and in a comprehensive Addendum (Addendum I), the Core Knowledge and Understandings, the Core Skills and the Core Attitudes are listed.

Postgraduate teaching of clinical pharmacology is also covered (page 540 and Addendum II) but the approach here is a more general one. This is because there is far greater variability in the availability of staff and resources as well as varying needs around the world in the postgraduate scene than in the undergraduate one.

Section 6.3. Patient care. The prime function of a clinical pharmacologist in patient care is to deliver safe and effective drug therapy in what is often termed the RUD. In some cases, this is done directly where a clinical pharmacologist may have direct charge of patient care but more commonly they will have a range of services to offer colleagues and their patients. Clinical pharmacologists are trained particularly in the critical evaluation of both new and old therapies and so may function on drug and therapeutics committees or by delivering drug information services (often in collaboration with other healthcare professionals such as pharmacists). Special skills are available in drug utilization, pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. In addition, many clinical pharmacologists provide a TDM service often linked to pharmacogenetic expertise and this is leading to a personalized medicine approach which in some cases can result in more effective therapy with fewer ADRs.

Section 6.4. Pharmaceutical industries. The clinical pharmacologist has much to offer the pharmaceutical and biotechnology industry at all levels. The clinical pharmacologist's broad knowledge of all aspects of drug use combined with the insights gained from clinical practice provides a unique platform to influence the effective and ethical development and marketing of therapeutic drugs. In turn, a career in pharmaceutical companies can be satisfying and rewarding both professionally and financially. It can involve a career that evolves to a broad high level management position, or a focus on a special area of interest within clinical pharmacology, and also provide the opportunity to develop a range of skills and knowledge not often encountered in academic clinical pharmacology.

Section 6.5. Governments. Governments need to develop systems to serve the public by ensuring that only safe and effective drugs are authorized for use in their populations and the clinical pharmacologist is well suited to this purpose as well as facilitating cost-effective prescribing and improving the RUD. The training of clinical pharmacologists should be better tailored to meet the needs of various government services in order to ensure that the best scientific knowledge is used in making decisions in public health. In particular, the governments of emerging economies and developing countries could benefit from the expertise of clinical pharmacologists, although few have given the necessary priority to the development of the discipline and many would have difficulty in creating positions that are seen to compete for funds with more mainstream medical disciplines.

Section 7. Organization. Clinical pharmacology services can be delivered from a variety of different organizational arrangements. There is little doubt that the most effective system is for the clinical pharmacology services to be delivered from a department or division based within a hospital, whether the hospital is a university hospital or a district general hospital so that all aspects of the discipline can be practised. The needs of primary care have to be considered, although in many countries this is delivered from the hospital setting.

Section 8. The Relationship with Other Drug Experts. Clinical pharmacology is a discipline where the close working relationship with a number of different professional groups is very important.

Section 9. Biologics and Biosimilars. Biologicals play an emerging role in clinical pharmacology. In contrast to common drugs, which are typically manufactured through chemical synthesis, biologicals are made in a living system, hence the generic approach for the common drug is scientifically not appropriate for these products. Biosimilars require a special regulatory framework in order to ensure that biological therapies are safe and effective and require post-marketing monitoring like new innovative biologics. Hence, the assessment of the harm–benefit ratio of biologics and biosimilars is a challenge for physicians, manufacturers and regulatory authorities and requires translational efforts with interdisciplinary expertise.

Section 10. The Contribution of Clinical Pharmacology to Global Public Health. The development of clinical pharmacology has been centred on the 'developed' countries of the world and yet the needs are arguably greater in the developing countries. The skills and resources available in such countries necessitate a different approach to developing the RUD. The discipline of clinical pharmacology arose

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

from the two imperatives of the need to measure the efficacy of medicine in patients and the even more urgent need to be able to monitor and hopefully prevent adverse drug effects. However, the list of ingredients in a contemporary clinical pharmacologist's work provides a menu that is too full for a single individual. In reality, and especially in resource-poor countries, clinical pharmacologists will make the biggest contribution, working as part of a team, whether in the hospital, the community or in an administrative position.

Training of clinical pharmacologists to meet these needs will have to be rather different, and much broader, than envisaged in 1970 when the initial WHO report was published [1].

Addendum I: Model Core Curriculum for Clinical Pharmacology, Therapeutics and Prescribing for Medical Students

This addendum provides a list of knowledge and understanding, skills and attitudes relevant to the use of drugs that should be core content in the undergraduate medical curriculum. These represent key learning outcomes that will enable all graduates to prescribe safely and effectively at the point of graduation. These core objectives are generic and applicable to most areas of therapeutics. They should be considered in association with a relevant list of core drugs and therapeutic problems to which they apply. Medical schools should be encouraged to identify lists that are appropriate for their local circumstances. For each drug, graduates should be expected to have an understanding of the mechanism of action, recognize the appropriate indications for use, know the appropriate route(s) of administration, and know the important contra-indications and adverse effects. In some cases, a drug class is listed with a commonly used member of the class as an example. The list of drugs chosen might be viewed as a 'student formulary'.

Core knowledge and understanding, skills and attitudes required to support rational prescribing.

Core knowledge and understanding.

Basic pharmacology

- the general mechanisms of action of drugs at a molecular, cellular, tissue and organ level
- the ways in which these actions produce therapeutic and adverse effects
- the receptor as a target of drug action and related concepts such as agonism, antagonism, partial agonism and selectivity
- the development of tolerance to drugs

Clinical pharmacokinetics

- the mechanisms of drug absorption, distribution, metabolism and excretion
- the concepts of volume of distribution, clearance and half-life and their clinical relevance
- how these factors determine the optimal route, dose, frequency and duration of drug administration

Factors that determine inter-individual variation in drug response

- adherence to therapy
- pharmacodynamic variation
- pharmacokinetic variation
- pharmacogenetic variation
- pharmaceutical variation

Monitoring drug therapy

- the importance of monitoring the effect of drug therapy
- the ways in which this can be achieved (e.g. measuring plasma drug concentrations or assessing pharmacodynamic responses)
- the variable relationship between drug dose, plasma concentration and clinical effect

Adverse drug reactions

- the different types of ADRs
- the frequency of adverse reactions in primary and secondary care
- recognition of common susceptibility factors and how risks of harms can be minimized
- the importance of reporting adverse reactions and other approaches to pharmacovigilance

Drug–drug interactions

- the potential for drugs to interact to cause beneficial and harmful effects
- the mechanisms by which drugs interact (pharmaceutical, pharmacokinetic, pharmacodynamic)
- the ways in which interactions can be predicted and avoided

Medication errors

- the different types of medication errors
- the common reasons medication errors occur in practice
- the ways in which individual prescribers can reduce the risk of medication errors

Clinical drug toxicology

- the assessment, recognition and treatment of common intoxications (e.g. paracetamol)
- the principles of removing or counteracting the effects of toxic substances after ingestion
- toxicokinetic and toxicodynamics

Prescribing for special patient groups with altered physiology, pharmacokinetic handling and pharmacodynamic responses

- elderly patients
- children
- women who are pregnant, breast-feeding or of childbearing potential
- patients with renal or liver disease

Legal aspects of prescribing drugs

- categorization of drugs as OTC preparations, prescription-only medicines, controlled drugs
- the prescribing of 'unlicensed' preparations
- the responsibilities associated with prescribing controlled drugs

Developing new drugs

- drug development including clinical trials (Phase I to Phase IV)

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

- the approval process and major regulatory authorities in the relevant country
- the requirements of good clinical trial design
- consent, ethics, bias, statistics, dissemination of information

Understanding the principles and pitfalls of clinical drug trials
- Aims of the trial
- Relevance of the trial for health care
- Selection of patients, diagnostic criteria and sampling procedure, criteria for inclusion and exclusion
- Controls: cross-over, separate control group, untreated, other therapy, placebo
- Design: double-blind, single-blind, open
- Randomization of treatment
- Pharmacokinetics: dose–effect studies
- Pharmacodynamics: concentration–effect studies, biomarkers
- Drug interaction
- Recording of effects (subjective and/or objective)
- Recording of adverse effects
- Statistical planning
- The author's conclusion: adequate, questionable, irrelevant or impossible?

Managing the prescribing of medicines in the health service
- the role of local formularies
- the role of drug and therapeutics committees
- the influences that affect individual prescribing choices
- the rational assessment of new drugs based on safety, efficacy and cost-effectiveness

Ethics of prescribing
- informed patient consent and adherence to therapy

Commonly used drugs
- the mechanism of action, the indications for use, the appropriate route, frequency and duration of administration, and the important contra-indications and adverse effects of commonly used drugs

Common therapeutic problems
- the management of common acute and chronic therapeutic problems

Alternative therapies
- the motivations that lead patients to seek alternative therapies
- some common indications and appraisal of the evidence for their efficacy
- how such therapies interact with prescription drugs that patients are receiving

Drug information retrieval
- Retrieval of drug information for prescribers and other healthcare staff
- Acquisition of knowledge and practice in how to assess the value and reliability of drug information sources

Core skills.

Taking a drug history
- taking accurate information about current prescription and non-prescription drugs
- making an assessment of adherence to a medication regimen
- recording current and past ADRs and allergies

Prescription writing
- choosing a safe and effective drug and an appropriate dose
- writing accurate, legible and legal prescriptions including controlled drugs
- keeping accurate records of prescriptions and response
- calculation of drug doses based on patient weight or a nomogram
- calculation of the strength of an infusion based on the required rate of drug administration
- prescribing oxygen (flow rate, delivery) and intravenous fluids

Drug administration
- selecting the appropriate route of administration
- administering subcutaneous, intra-muscular and intravenous injections
- preparing drugs for parenteral administration including mixing and dissolving drugs
- preparing and administering drugs by an infusion pump
- preparing and administering nebulized drugs
- advising patients about special modes of drug delivery, e.g. inhaled, topical, insulin

Prescribing drugs in special groups
- elderly, children, pregnancy and breast-feeding, renal and liver failure

Prescribing drugs to relieve pain and distress
- palliation of pain and other distressing symptoms

Adverse drug reactions and interactions
- assessing drugs as a possible cause of symptoms and signs
- recognizing the potential for adverse interactions
- reporting ADRs and interactions

Drug allergy
- recognizing allergic drug reactions and taking a history of allergic reaction
- treating allergic reactions, emergency treatment of acute anaphylaxis

Clinical pharmacokinetics
- using core knowledge of pharmacokinetics to inform safe prescribing

Monitoring drug therapy
- identifying which therapeutic effect to observe
- using measurements of plasma drug concentrations appropriately (which and when)
- acting appropriately with the results

Analysing new evidence
- practising evidence-based prescribing
- assessing the validity of evidence presented on new drugs or therapies
- reading, assessing and criticizing clinical studies
- spotting methodological flaws including sources of bias

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

- recognizing the difference between clinical and surrogate end-points

Obtaining accurate objective information to support safe and effective prescribing

- using National Formularies
- accessing reliable drug information from medical journals and medical databases
- accessing Poisons Information Services
- assessing the reliability of varying sources of evidence and opinion

Obtaining informed consent to treatment

- providing patients with enough information about drugs to allow them to make informed decisions about their treatment
- discussing benefits and harms of drug therapy with the patients
- exploring patients' own views and wishes in relation to drug treatment

Core attitudes.

A rational approach to prescribing and therapeutics

- identifying the correct clinical diagnosis
- understanding the pathophysiological processes involved
- knowing the drugs that might beneficially influence these processes
- establishing the end-points with which to monitor therapeutic response
- assessing the potential harms and benefits of treatment
- communicating with the patient in making the decision to treat

Assessing the balance of benefit to harm

- recognizing that there are harms and benefits associated with all drug treatments
- recognizing these may differ between patients depending on a variety of factors
- recognizing that doctors should monitor the effects of the drugs they prescribe

Recognizing the responsibilities of a doctor as part of the prescribing community

- avoidance of wasteful prescribing and consumption of limited resources
- recognizing the need to report ADRs for the common good
- controlling the availability of restricted drugs
- adhering to therapeutic guidelines and drug formularies as appropriate
- avoidance of indiscriminate prescribing of antibiotics

Recognizing personal limitations in knowledge

- recognizing the need to seek further information about drugs when faced with unfamiliar prescribing problems

Responding to the future

- recognizing the need to update prescribing practices
- ensuring that patients benefit when possible from advances in medical knowledge
- recognizing the need to assess the benefits and harms of new therapies
- knowing the limitations of applying clinical trial data to individual patients

Recognizing the effect of drugs on the environment.

Addendum II: Model Curriculum for Specialization in Clinical Pharmacology

Introduction.

A clinical pharmacologist is a physician with advanced knowledge of pharmacology and the knowledge and skills needed to achieve safe and effective use of drugs in individual patients and in the population at large. Improving drug use in patients includes consultations on patients referred to the clinical pharmacologist and also having primary responsibility for caring for patients with complex drug therapeutic problems in the clinical pharmacologist's area(s) of special competence. This pattern will vary from country to country. Advancing drug therapeutics more broadly includes, but is not limited to, work on drug discovery and development, drug utilization (both analysis of current practices and research on ways to improve it), teaching about pharmacotherapy, working in drug regulatory activities from local (hospital formulary) through regional, national and multinational organizations, and other problems that arise during the practice of clinical pharmacology (see below).

Aim.

This Model Curriculum is designed to enable the aspiring clinical pharmacologist to obtain the knowledge and skills needed to carry out this professional activity in an efficient and satisfying way. It is deliberately set to be broadly based and thus applicable to as many countries as possible.

Admission requirements.

Physicians are admitted to a clinical pharmacology training programme after they have completed the requirements for registration as a practising physician in their geographical area. In addition, they will usually have completed 2–3 years of work as a practising doctor under supervision in one of the specialities in which drug therapy is the major means of treatment. However, admission requirements will vary depending on national needs and agreements.

We recognize that the above scheme represents the ideal for the training of clinical pharmacologists but in many parts of the developing world it may be necessary, for practical reasons, to reduce the scope of the training in order to see health care delivered by healthcare professionals with a relevant knowledge of clinical pharmacology. Other entry requirements in the form of preparatory/orientation training for general medical officers or general physicians should be determined according to local conditions.

Other interests.

A physician starting the programme after initial medical registration or licensure may wish to acquire additional speciality training. This can be interspersed with clinical pharmacology training by special arrangement with the

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

directors of both programmes or following the clinical pharmacology training.

Syllabus overview.
The formal clinical pharmacology training programme is normally a 3-year activity but can vary from 2 to 5 years depending on the country concerned. The activities include:

1 Formal instruction for the trainee to acquire the specialist fund of knowledge of a clinical pharmacologist which often involves close working with basic pharmacology.
2 Clinical experience caring for patients with drug problems.
3 Research experience that advances therapeutics more broadly. In many countries, CPT is a research-intensive discipline entailing the production of a thesis.

1. Formal instruction should include:
   a. A review of the broad field of pharmacology including the topics covered in a medical school pharmacology course but at an appropriately high level. It is often of great benefit for the trainee to spend time in a basic pharmacology department and to experience work in such a laboratory including work with animals.
   b. Pharmacological topics of special relevance to the discipline.
      i. Critical evaluation of drug effects, both adverse and desired;
      ii. Principles of research methods in humans, both experimental and observational, e.g. clinical trials methods;
      iii. Informed voluntary consent and ethics of research in humans;
      iv. Data management and biostatistics;
      v. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of drugs in humans;
      vi. Drug intoxications and poisoning, both intentional and accidental;
      vii. Pharmacogenetics;
      viii. Additional sources of variation among people in their dose–response, such as age, sex, pregnancy, liver disease, drug interactions;
      ix. The process of drug discovery, development and regulation;
      x. Drug tolerance, dependence and addiction;
      xi. Drug level measurement and techniques for monitoring drug therapy;
      xii. Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology (including drug utilization);
      xiii. Pharmacoeconomics;
      xiv. Adherence to medication regimens;
      xv. Drug information;
      xvi. Other topics of local relevance.

The specific subject matter should be covered at the appropriate time in the complete curriculum.

2. *Clinical experience caring for patients with drug problems.* The trainee should get substantial clinical experience consulting about or caring for patients with serious or complex drug problems with increasing responsibility as the trainee's knowledge and skill levels increase. Ideally, experience with infants and children as well as elderly patients should be included. This experience may be concentrated in one part of the programme or spread throughout it.
3. *Research experience that enhances knowledge of drug therapy more broadly.* The trainee should be able to identify, by the end of their first year of training, an area of drug therapy in which information could be improved, with benefit to future drug therapy. This will usually be done in association with a mentor who can supervise the research to be done.

The trainee will then plan the research to be done, write the protocol and obtain any necessary ethics committee approval for the work to proceed. This work and the study will be done under supervision and the results reported in such a way that they can then be communicated to others, preferably by publication in a learned journal or monograph.

This research experience has been discussed in the broadest terms and should be applicable anywhere. What is important is for the trainee to develop the attitude that gaining new knowledge to improve drug therapy for an identifiable group of patients, no matter how few in number or how small the geographical area in which these patients live, is part of the practice of clinical pharmacology.

Required training resources.
A clinical pharmacology training programme must have resources for the curriculum to be carried out. This requires an adequate number of trained and committed staff, a sufficient number of patients with a variety of illnesses for adequate clinical pharmacology experience for the trainee, supporting clinical services including the ability to measure concentrations of drugs in human plasma and urine, and research facilities for the resident to carry out a research project.

A training programme can be at a single institution with all the resources needed or through a consortium of institutions committed to the training programme, their combined resources being adequate.

Further details of training programmes can be found in the literature (see references [70–75]).

Acknowledgements

The production of this document has involved work by very many individuals in addition to the named contributors on pages 558–559. Particular thanks are due to Dr Jeffrey Aronson for his time in proof reading the document and correcting the English style and grammar. The editors thank the large number of international colleagues who have combined their efforts to produce a document that we hope reflects the state of clinical pharmacology throughout the world. In addition, the editors thank IUPHAR (Division of Clinical Pharmacology), WHO, the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), the

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Swedish Foundation for Clinical Pharmacology and Therapeutics and the British Pharmacological Society (and its clinical section) for their help and support during the generation of this document.

References

1 Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. World Health Organ Tech Rep Ser 1970;**446**:5–21.
2 World Health Organization. Guidelines for the Development of National Drug Policies. World Health Organization, Geneva, 1988.
3 McKenney JM, Harrison WL. Drug-related hospital admissions. Am J Hosp Pharm 1976;**33**:792–5.
4 Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br J Clin Pharmacol 2008;**65**:573–9.
5 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ *et al.* Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. Br Med J 2004; **329**:15–9.
6 Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen and how to avoid them. QJM 2009;**102**:513–21.
7 Aronson JK. Clinical pharmacology and therapeutics in the UK – a great instauration. Br J Clin Pharmacol 2010;**69**:111–7.
8 Horton R. The UK's NHS and pharma: from schism to symbiosis. Lancet 2009;**373**:435–6.
9 Dollery CT. Clinical pharmacology the first 75 years and a view of the future. Br J Clin Pharmacol 2006;**61**:650–5.
10 Reidenberg MM. The discipline of clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 1985;**38**:2–5.
11 Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? Lancet 1999;**353**:1870–3.
12 Lasagna L. Clinical pharmacology: present status and future development. Science 1966;**15**:388–91.
13 Lasagna L. Clinical pharmacology in the United States: a personal reminiscence. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1985;**25**:27–31.
14 Kalow W. Pharmacogenetics. COWS, editor, Philadelphia, 1962.
15 Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. J Am Med Assoc 1957;**165**:835–7.
16 Dangoumau J. The origins of clinical pharmacology in France. Therapie 2002;**57**:6–26.
17 Clinical Pharmacology. The European Challenge. WHO Regional Publications, European Series 1991, No. 39.
18 Food and Drug Administration. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicinal Products. US Department of Health and Human Services, Bethesda, 2004.
19 European Medicines Agency. The European Medicines Agency Road Map to 2010: preparing the Ground for the Future. EMEA/H/34163/03/Final
20 Anon. Triple therapy. The Economist. 14 August 2008. http://www.economist.com/people/displaystory.cfm?story_id=11919385 (last accessed on 6 September 2008).
21 Rawlins MD. De Testimonio. http://www/rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf (last accessed on 10 January 2010).
22 Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. Lancet 2002;**359**:1373–8.
23 Flockhart DA, Usdin YS, Pezzullo JC, Knollman BC. Teaching rational prescribing: a new clinical pharmacology curriculum in medical schools. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmakol 2002;**366**:33–43.
24 Gwee MC. Teaching of medical pharmacology: the need to nurture the early development of desicured attitude for safe and rational drug prescribing. Med Teach 2009;**31**:847–54.
25 Heaton A, Webb DJ, Maxwell SRJ. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. Br J Clin Pharmacol 2008;**66**:128–34.
26 Smith A, Tasioulas T, Cockayne N, Misan G, Walker G, Quick G. Construction and evaluation of a web-based interactive prescribing curriculum for senior medical students. Br J Clin Pharmacol 2006;**62**:653–9.
27 Maxwell SRJ, McQueen DS, Ellaway R. eDrug: a dynamic interactive electronic drug formulary for medical students. Br J Clin Pharmacol 2006;**62**:673–81.
28 Clinical Pharmacological Services. Report on a working group, Bonn, April 26–29, 1977. WHO Regional Office for Europe.
29 Blaschke TF. Global challenges for clinical pharmacology in the developing world. Clin Pharmacol Ther 2009;**85**:579–81.
30 Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits-market exclusivity for biologics. N Engl J Med 2009;**361**:1917–9.
31 Sjöqvist F, Bergman U, Dahl ML, Gustafsson L, Hensjö LO. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. Drug Inf J 2002;**16**:207–13.
32 Sjöborg B, Bäckström T, Arvidsson LB *et al.* Design and implementation of "point of care" computerised system for drug therapy in Stockholm metropolitan health region – bridging the gap between knowledge and practice. Int J Med Inform 2007;**76**:497–506.
33 Breckenridge A, Woods K, Walley T. Medicines regulation and health technology assessment. Clin Pharmacol Ther 2010;**87**:152–4.
34 Godman B, Wettermark B, Hoffmann M, Andersson K, Haycox A, Gustafsson LL. Multifaceted national and regional drug reforms and initiatives in ambulatory care in Sweden: global relevance. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2009;**9**:65–83.
35 Reidenberg MM. Can the selection of essential medicines decrease inappropriate drug use? Clin Pharmacol Ther 2009;**85**:581–3.
36 Crooks J. Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. Br J Clin Pharmacol 1983;**16**:351–7.
37 Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organisation, Geneva, 2003.
38 Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ("academic detailing") to improve clinical decision making. JAMA 1990;**263**:549–56.
39 Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. Drug Saf 2001;**24**:1–7.
40 Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. Mol Diagn Ther 2009;**13**:1–9.
41 Eklöf A, Thurelius A, Garle M, Rane A, Sjöqvist F. The anti doping hot-line, a means to detect and prevent the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol 2003;**59**:571–7.
42 Böttiger Y, Laine K, Andersson ML *et al.* Sfinx – a drug–drug interaction database designed for clinical decision support systems. Eur J Clin Pharmacol 2009;**65**:627–33.
43 Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. Br J Clin Pharmacol 1996;**42**:133–6.
44 Vane J, O'Grady J. Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 1991;**31**:155–7.
45 Baber NS. The scope of clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 1991;**31**:495–6.
46 International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm 2002. (last accessed on 6 October 2009).
47 Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 850, Annex

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

3, World Health Organization. http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GGCP.shtml 1995. (last accessed on 6 October 2009).
48 International conference of harmonization (ICH). E6: good clinical practice: consolidated guideline. http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html (last accessed on 4 June 2005).
49 WHO Policy Perspective on Medicines No 7 "Effective Medicines Regulation: Ensuring Safety, Efficacy and Quality", November 2003, World Health Organization. http://www.who.int/medicines/organization/mgt/PolicyPerspectives.shtml (last accessed on 25 September 2009).
50 EMEA Mission Statement. http://www.ema.europa.eu/mission.htm (last accessed on 26 May 2010).
51 Smith AJ, McGettigan P. Quality use of medicines in the community: the Australian experience. Br J Clin Pharmacol 2000;**50**:515–9.
52 Wang X, Hripcsak G, Markatou M, Friedman C. Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics and electronic health records: a feasibility study. J Am Med Inform Assoc 2009;**16**:328–37.
53 Lesko LJ. Paving the Critical Path: how can Clinical Pharmacology Help Achieve the Vision? Clin Pharmacol Ther 2007;**81**:170–7.
54 Massol J, Puech A, Boissel JP. How to anticipate the assessment of the public health benefit of new medicines? Therapie 2007;**62**:427–35.
55 Grabowski H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. Nat Rev Drug Discov 2008;**7**:479–88.
56 Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. J Am Med Assoc 2008;**300**:1887–96.
57 Frank RG. Regulation of follow-on biologics. N Engl J Med 2007;**357**:841–3.
58 Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR *et al.* Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004;**351**:1403–8.
59 Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical and regulatory considerations. Am J Health Syst Pharm 2008;**65**:S2–8.
60 Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. J Clin Pharm Ther 2008;**33**:459–64.
61 Declerck PJ. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. Drug Saf 2007;**30**:1087–92.
62 Holloway K Irrational use of medicines: Global challenges and actions. World Health Organisation, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health. Medicines Use in Primary Care in Developing Countries and Transitional Countries: Fact Book Summarizing Results from Studies Reported between 1990 and 2006. WHO, Geneva , 2009.
63 Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. PLoS Med 2004;**2**(4):e100.
64 WHO database of Adverse Drug Reactions. http://www.who.int/medicines/area/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/ (last accessed on 26 May 2010).
65 United Nations High Commissioner for Human Rights. Universal Declaration of Human Rights, 1948. http://donegallpass.org/UNIVERSAL_DECLARATION_OF_HUMAN_RIGHTS.pdf (last accessed on 26 May 2010).
66 Hogerzeil HV, Samson M, Casanovas JV, Rahmani-Ocora L. Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts? Lancet 2006;**368**:305–11.
67 The World Bank, Data and Statistics, 2005. International Comparison Program -Results. http://www.worldbank.org/data/icp (last accessed on 26 May 2010).
68 Laing R., Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. Health Policy Plan 2001;**16**:13–20.
69 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young women. N Engl J Med 1971;**284**:878–81.
70 Fraser HS. Clinical pharmacology in developing countries. Br J Clin Pharmacol 1981;**11**:457–9.
71 Richens A, Routledge P. Essential of clinical pharmacology for education and research in developing countries. Br J Clin Pharmacol 1984;**18**:123–6.
72 Folb PI. The future of clinical pharmacology in South Africa. CME 1991;**9**:1485–90.
73 Mucklow J. Postgraduate education in clinical pharmacology and therapeutics. Br J Clin Pharmacol 1998;**45**:339–46.
74 Royal College of Physicians. Specialty Training Curriculum for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Joint Royal Colleges of Physicians Training Board, London, 2009.
75 Gray J, Lewis L, Nierenberg D. Clinical pharmacology education in primary care residency programs. Clin Pharmacol Ther 1997;**62**:237–40.

Editors	**Address**
Prof. Michael Orme	Emeritus Professor, University of Liverpool, Lark House, Clapton-on-the-Hill, Cheltenham GL54 2LG, UK
Prof. Folke Sjöqvist	Professor Emeritus, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186 Huddinge, Sweden
Contributors	
Section 6.4	
Prof. Donald Birkett	Emeritus Professor, Flinders University of South Australia, 9 Raglan Street, Mosman, NSW 2088, Australia
Section 6.1 and Section 7	
Prof. Kim Brøsen	Clinical Pharmacology, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, J. B. Winslows Vej 19, DK-5000 Odense C, Denmark
Section 9	
Prof. Ingolf Cascorbi	Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University Hospital Schleswig-Holstein, Bld 30, Arnold-Heller Str 3, D-24105, Kiel, Germany
Section 6.3	
Prof. Lars L Gustafsson	Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186, Sweden

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Section 6.2 and Addendum I	
Prof. Simon Maxwell	Clinical Pharmacology Unit, Clinical Research Centre, University of Edinburgh, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom
Section 6.5	
Dr. Lembit Rago	World Health Organisation, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
Section 5	
Prof. Sir Michael Rawlins	Chairman, National Institute for Health and Clinical Excellence, MidCity Place, 71 High Holborn, London WC1V 6NA, United Kingdom
Addendum II	
Prof. Marcus Reidenberg	Clinical Pharmacology, Weill Cornell Medical College, 1300 York Avenue, New York, NY 10065, USA
Section 4 and Section 8	
Prof. Folke Sjöqvist	Professor Emeritus, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186 Sweden
Section 10	
Prof. Tony Smith	Emeritus Professor, Clinical Pharmacology, Level 5, Clinical Sciences Building, Calvary Mater Hospital, Waratah, NSW 2298, Australia
Section 9	
Prof. Petra Thuerman	Philipp Klee-Institute of Clinical Pharmacology, Helios Klinikum Wuppertal, University of Witten/Herdecke, Germany
Addendum II	
Prof. Andrew Walubo	Department of Pharmacology, University of the Free State, P.O.Box 339 (G6), Bloemfontein, 9300, South Africa

Abbreviations and Glossary

Abbreviations

ADR	Adverse drug reaction
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
CME	Continuing medical education
CNS	Central nervous system
CP	Clinical pharmacology
CRO	Clinical research organization
CPT	Clinical pharmacology and therapeutics
CVS	Cardiovascular system
CYP	Cytochrome P450
EMEA	European Medicines Agency
EU	European Union
FDA	Federal Drug Administration (in the USA)
GCP	Good clinical practice
GLP	Good laboratory practice
GMP	Good manufacturing practice
GXP	A combination of GCP, GLP and GMP
HIV	Human immunodeficiency virus
HTA	Health technology assessment
IP	Intellectual property
IUPHAR	International Union of Basic and Clinical Pharmacology
NIH	National Institutes of Health (in USA)
NMRA	National Medicines Regulatory Authority
OTC	Over the counter
PK	Pharmacokinetics
PD	Pharmacodynamics
R&D	Research and development
RCT	Randomized control trial
RUD	Rational use of drugs
TDM	Therapeutic drug monitoring
WHO	World Health Organization

Glossary

In silico	The use of computers to simulate biological studies.

Note that the words 'drug' and 'drugs' are used interchangeably with 'medicine' and 'medicines' respectively.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 Nordic Pharmacological Society.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 68 (2010) 251–258
DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE
www.elsevier.com/locate/diagmicrobio

Pharmacology

Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation☆

Lois S. Lee[a], Martina Kinzig-Schippers[b], Anne N. Nafziger[c], Lei Ma[d], Fritz Sörgel[b,e], Ronald N. Jones[f], George L. Drusano[d], Joseph S. Bertino Jr.[c,*]

[a]*Bassett Healthcare, Cooperstown, NY 13326, USA*
[b]*Institute for Biomedical and Pharmaceutical Research (IBMP), Nürnberg-Heroldsberg, Germany*
[c]*Bertino Consulting, Schenectady, NY 12303, USA*
[d]*Ordway Research Institute, Albany, NY 12203, USA*
[e]*Department of Pharmacology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany*
[f]*The Jones Group, JMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA*

Received 23 July 2008; accepted 12 June 2010

Abstract

Imipenem/cilastatin and meropenem are carbapenem antibiotics that are infused intravenously (IV) over 30 to 45 min. We evaluated probability of target attainment and cumulative probability of target attainment of 30-min and 3-h infusions for imipenem/cilastatin and meropenem. Eighteen healthy adults in a randomized, 4-phase, crossover study received 1000 mg of imipenem/cilastatin or meropenem as a single-dose IV over 30 min or 3 h. A population pharmacokinetics analysis using a 2-compartment IV infusion model was performed. Monte Carlo simulations using various dosage regimens at steady-state and 30-min and 3-h infusion rates were performed to evaluate the probabilities of attaining 20% (bacteriostatic), 30%, and 40% (maximum kill) time above the MIC. Three-hour infusions of imipenem/cilastatin and meropenem improved the cumulative probability of target attainment for a variety of populations of microorganisms compared to 30-min infusions. Prolonged infusions have the potential to optimize efficacy of imipenem/cilastatin and meropenem.
© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Antimicrobial pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Antibiotics; Carbapenems

1. Introduction

As with other β-lactams, imipenem/cilastatin (Primaxin (R) IV, 2007) and meropenem (Merrem(R) IV, 2007) demonstrate time-dependent killing. Efficacy of these agents is determined by the duration in percentage (%) of the dosing interval for which unbound drug concentrations are above the MIC of the pathogen. This pharmacodynamic index, also referred as time above MIC (T > MIC), has been used to predict activity against bacteria and clinical outcome. For carbapenems such as imipenem/cilastatin and meropenem, the T > MIC required for bacteriostatic effect (=inhibition of bacterial growth or stationary phase of bacterial growth) is approximately 20% of the dosing interval and for near-maximal bactericidal effect (=near the maximal bacterial kill) is approximately 40% of the dosing interval for organisms such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* (Drusano, 2003; Ong et al., 2007). In addition to attaining pharmacodynamic targets associated with efficacy, attaining the pharmacodynamic target associated with suppression of drug-resistant populations is important to minimize resistance (Tam et al., 2005).

β-Lactams with long half-lives such as ceftriaxone or ertapenem (Invanz(R) Package Insert, 2009; Rocephin(R) Package Insert, 2009) have the advantage of achieving longer T > MIC with less frequent dosing. For drugs with short half-lives, frequent administration (e.g., every 6–8 h) is recommended to produce an optimal T > MIC. For drugs with short half-lives that are administered intravenously

☆ Presented in part at the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16, 2005, Washington, DC.

* Corresponding author. Tel.: +1-518-280-1378.
E-mail address: sbertino@ix.netcom.com (J.S. Bertino).

0732-8893/$ – see front matter © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.012

(IV), such as imipenem/cilastatin and meropenem (Merrem (R) IV, 2007; Primaxin(R) IV, 2007), $T >$ MIC may be optimized by prolonging the infusion rate. Continuous infusion over a 24-h period has been evaluated for β-lactam antibiotics as a way to maximize $T >$ MIC (Turnidge, 1998; Vondracek, 1995). However, imipenem/cilastatin and meropenem prepared for IV administration in 0.9% sodium chloride or 5% dextrose exhibit a significant loss of drug potency at room temperature after approximately 4 h (Merrem(R) IV, 2007; Primaxin(R) IV, 2007). In an attempt to optimize efficacy in the face of limited stability at room temperature, 3-h infusions for meropenem have been evaluated to increase $T >$ MIC (Dandekar et al., 2003; Kuti et al., 2003; Lomaestro and Drusano, 2005). To date, no study has assessed if 3-h infusions of imipenem/cilastatin can optimize $T >$ MIC. Additionally, there are no randomized crossover comparative studies of imipenem/cilastatin and meropenem to compare the pharmacokinetics.

Monte Carlo simulation can be used to predict efficacy of experimental dosage regimens (Drusano et al., 2001). We used this methodology to estimate the probability of target attainment (Mouton et al., 2005) for imipenem/cilastatin and meropenem. The objectives of this study were to 1) compare the pharmacokinetics of imipenem/cilastatin and meropenem in a randomized crossover fashion in healthy volunteers, 2) compare the probabilities of target attainment by MIC of imipenem/cilastatin and meropenem via 30-min infusions and 3-h infusions at clinically used dosage regimens, and 3) obtain the cumulative probability of target attainment to investigate the theoretical clinical implications of these data by applying the probabilities of target attainment to the pathogen susceptibility patterns gathered from the SENTRY antimicrobial surveillance program and the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program.

2. Materials and methods

The study was approved by the Institutional Review Board of The Mary Imogene Bassett Hospital, Cooperstown, NY. All subjects provided written informed consent before any study procedure was performed.

2.1. Subjects

Healthy subjects between the ages of 18 and 55 years were recruited by advertisement and from a list of healthy volunteers maintained at the Clinical Pharmacology Research Center, Bassett Healthcare, Cooperstown, NY. At the screening visit, a medical history, social history, physical examination, standard 12-lead electrocardiogram, and laboratory tests were performed to ensure that the inclusion and exclusion criteria were met. The laboratory tests included complete blood count, macroscopic and microscopic urinalysis, electrolytes, blood urea nitrogen, serum creatinine, fasting serum glucose, aspartate transaminase, alanine transaminase, total bilirubin, and serum albumin. Subjects were excluded for any of the following reasons: clinically significant abnormal laboratory test results; measured 24-h urine creatinine clearance less than 70 mL/min; body weight above 30% of ideal body weight; history of known hypersensitivity or serious adverse reaction to carbapenems, β-lactam antibiotics, or heparin; and treatment with any medication or an investigational drug within 30 days or 5 half-lives of the medication or investigational drug (whichever was longer) prior to the study. Women of childbearing potential were required to use an acceptable nonhormonal method of contraception and underwent serum pregnancy testing at screening and a urine pregnancy test (Stanbio QuPID®; Stanbio Laboratory, Boerne, TX) prior to each study phase. Subjects were required to limit alcohol consumption to less than 1 drink per day (equivalent to 5 ounces of wine, 12 ounces of beer, or 1 ounce of hard liquor per day).

2.2. Study design and procedure

This was a randomized, open-label, 4-phase, crossover study in 18 subjects. Each subject was assigned to undergo the following phases in a random order with a washout period of at least 1 week between phases: imipenem/cilastatin 1000 mg IV infused over 30 min, imipenem/cilastatin 1000 mg IV infused over 3 h, meropenem 1000 mg IV infused over 30 min, and meropenem 1000 mg IV infused over 3 h.

After an overnight fast of at least 8 h, subjects reported to the research center. Between 0600 and 0800 h, the assigned drug regimen was infused IV using an infusion pump. Subjects continued to fast until 2 h after the end of the infusion. During the 30-min infusions, 7 mL of blood samples were collected at predose, 15 and 30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, and 8 h in glass tubes (BD Vacutainer™, Franklin Lakes, NJ). During the 3-h infusions, blood samples were collected at predose, 15, 30, and 45 min, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, and 8 h. Immediately after collection, the blood samples were place on ice and allowed to clot for approximately 30 min. Serum was collected after the blood samples were centrifuged at 2800 rpm at 4 °C for approximately 15 min. For imipenem/cilastatin samples, a stabilizer containing MES-monohydrate was added to serum 1:1 (v:v) (Gravallese et al., 1984). All samples were frozen and stored at −80 °C until analysis.

2.3. Sample analysis

Imipenem and meropenem concentrations were determined by high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS/MS, PE SCIEX API 3000; MDS Sciex Concord, Ontario, Canada) at the Institute for Biomedical and Pharmaceutical Research, Nürnberg-

Heroldsberg, Germany. All frozen serum samples were thawed and handled at 4 °C.

2.3.1. Determination of imipenem concentrations

Serum samples were stabilized by addition of a stabilizer containing MES-monohydrate. Stabilized serum samples were deproteinized by addition of acetonitrile containing the internal standard (meropenem). After thorough mixing, the samples were centrifuged at 3600 rpm at approximately 4 °C for 5 min. Each sample were chromatographed on a reversed-phase column, eluted with an isocratic solvent system, and monitored by LC-MS/MS with an multiple reaction mode (MRM) method. Precursor → product ion for imipenem m/z 300 → m/z 98 and for the internal standard m/z 384 → m/z 68; both analyses were in positive mode. The Mac Quan software (version 1.4-noFPU; Perkin Elmer, Toronto, Canada) was used for evaluation of chromatograms.

The response from calibration standards was linear from 0.100 (lower limit of quantification) to 100.0 mg/L, and the coefficient of correlation for all measured sequences was at least 0.996. The interday precision ranged from 6.0% to 9.1%, and the analytical error values of the spiked quality control standards of imipenem in serum were −5.7% (100.0 μg/mL), −0.1% (40.0 μg/mL), 5.1% (5.00 μg/mL), and −3.8% (0.200 μg/mL). The intraday precision ranged from 5.7% to 12.6%, and the analytical error values of the spiked quality control standards of imipenem in serum were −0.4% (100.0 μg/mL), 6.5% (40.0 μg/mL), 7.8% (5.00 μg/mL), and −5.0% (0.200 μg/mL).

2.3.2. Determination of meropenem concentrations

Serum meropenem concentrations were determined using a method previously described (Krueger et al., 2005). The response from calibration standards was linear from 0.0200 (lower limit of quantification) to 40.0 mg/L, and the coefficient of correlation for all measured sequences was at least 0.999. The interday precision ranged from 3.7% to 7.3%, and the analytical error values of the spiked quality control standards of meropenem in serum were 0.6% (40.0 μg/mL), 1.0% (5.00 μg/mL), 0.7% (0.500 μg/mL), and 1.0% (0.0500 μg/mL). The intraday precision ranged from 2.3% to 7.3%, and the analytical error values of the spiked quality control standards of meropenem in serum were −3.7% (40.0 μg/mL), −0.7% (5.00 μg/mL), −1.4% (0.500 μg/mL), and 2.2% (0.0500 μg/mL).

2.4. Pharmacokinetic analysis

Pharmacokinetic parameters of imipenem and meropenem were identified by population methods using the Nonparametric Adaptive Grid program of Leary et al. (2001). Since previous data have shown that the pharmacokinetics of these drugs fit a 2-compartment IV infusion model (Lomaestro and Drusano, 2005), this model was used with total body clearance, area under the serum concentration versus time curve, volume of the central compartment, and blood to tissue and tissue to blood transfer rate constants identified. Weights were the inverse of the estimated observation variance.

Table 1
Demographics of the healthy volunteers

Sex	Male (n = 7)	Female (n = 11)
Race	White (n = 17)	Asian (n = 1)
Age in years (mean ± SD)	38 ± 10	
Weight (mean ± SD) (kg)	74.4 ± 9.1	
Height (mean ± SD) (cm)	168.4 ± 8.5	

2.5. Monte Carlo simulation for probability of target attainment

Monte Carlo simulations for 9999 subjects were performed using the ADAPT II program (Biomedical Simulations Resource, Los Angeles, CA) (D'Argenio and Schumitzky, 1997) to characterize the cumulative probability of target attainment of 30-min and 3-h infusions of imipenem/cilastatin and meropenem using a method previously described (Drusano, 2003; Krueger et al., 2005). The population mean pharmacokinetic parameters and variances in a diagonal matrix derived from the pharmacokinetic model were applied. Clinically used dosage regimens of 500 mg tid, 500 mg qid, and 1000 mg tid after a single dose were simulated for each drug, using the 30-min infusion pharmacokinetics (for 30-min infusion predictions) and the 3-h infusion pharmacokinetics (for the 3-h infusion predictions) after a single 1000-mg dose of each drug.. Probabilities of target attainment (20% T > MIC, 30% T > MIC, and 40% T > MIC) (Drusano, 2003; Ong et al., 2007) at MICs of 0.008, 0.016, 0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, and 32 μg/mL were determined. Total T > MIC was used since the protein bindings of imipenem/cilastatin and meropenem are minimal (8.7% and 8.0%, respectively) (Dreetz et al., 1996).

Table 2
Population pharmacokinetic parameters (2-compartment infusion model) of imipenem and meropenem used in Monte Carlo simulations

	30-min infusion	3-h infusion
Imipenem		
Vc (L)	9.66 (5.54)	7.37 (2.58)
Kcp (1/h)	5.98 (7.00)	8.00 (5.94)
Kpc (1/h)	5.05 (6.46)	5.06 (5.49)
CL (L/h)	12.08 (3.51)	11.82 (2.47)
AUC (mg·h/L)	82.73 (24.0)	84.6 (17.7)
Meropenem		
Vc (L)	10.29 (3.03)	6.77 (3.02)
Kcp (1/h)	3.41 (6.51)	10.30 (7.96)
Kpc (1/h)	2.11 (1.94)	3.75 (2.17)
CL (L/h)	13.73 (3.23)	14.71 (3.41)
AUC (mg·h/L)	72.8 (17.1)	68.0 (15.8)

Values expressed as mean (SD).
Vc = volume of the central compartment; Kcp = transfer rate constant from blood to tissue; Kpc = transfer rate constant from tissue to blood; CL = total body clearance.

Table 3
MIC distribution data from the SENTRY and MYSTIC databases from 2000 to 2004

Organisms	Database/no. of isolates	Imipenem/cilastatin (μg/mL)		Meropenem (μg/mL)	
		$MIC_{50/90}$	Min–Max	$MIC_{50/90}$	Min–Max
Acinetobacter spp.	SENTRY/3401, 3371	0.5/>8	≤0.5 to >8	1/>8	≤0.06 to >8
	MYSTIC/457	0.25/8	≤0.016 to >32	0.5/16	≤0.016 to >32
Citrobacter spp.	SENTRY/1189, 1184	≤0.5/1	≤0.5 to >8	≤0.06/≤0.06	≤0.06 to 4
	MYSTIC/515	0.25/1	0.03 to 4	0.03/0.06	≤0.016 to 4
Enterobacter spp.	SENTRY/5957, 5950	≤0.5/1	≤0.5 to >8	≤0.06/0.12	≤0.06 to >8
	MYSTIC/773	0.5/1	0.06 to >32	0.03/0.12	≤0.016 to >32
E. coli	SENTRY/23292, 23261	≤0.12/≤0.5	≤0.5 to >8	≤0.06/≤0.06	≤0.06 to 8
	MYSTIC/2134	<0.12/0.25	0.03 to 2	≤0.016/0.03	≤0.016 to 2
Klebsiella spp.	SENTRY/10583, 10579	<0.12/≤0.5	≤0.5 to >8	≤0.06/≤0.06	≤0.06 to >8
	MYSTIC/1442	<0.12/0.25	0.06 to >32	0.03/0.03	≤0.016 to >32
Proteus spp.	SENTRY/2805, 2803	1/2	≤0.5 to >8	≤0.06/0.12	≤0.06 to 8
	MYSTIC/755	1/2	0.03 to 16	0.06/0.06	≤0.016 to 2
P. aeruginosa	SENTRY/11850, 11847	1/>8	≤0.5 to >8	0.5/>8	≤0.06 to >8
	MYSTIC/2160	1/8	0.03 to >32	0.5/8	≤0.016 to >32
S. aureus (methicillin sensitive)	SENTRY/18916, 6458	≤0.06/≤0.5	≤0.5 to >8	0.12/0.12	≤0.06 to 2
	MYSTIC/755	0.03/0.03	≤0.016–0.12	0.12/0.12	0.03–1

MIC_{50} = concentration at which 50% of isolates were inhibited; MIC_{90} = concentration at which 90% of isolates were inhibited.

2.6. Antimicrobial susceptibility/MIC distribution data for target expectation

Imipenem and meropenem MIC distribution data from the 2000 to 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (RN Jones, personal communication, April 2005) and the MYSTIC Program (RN Jones, personal communication, April 2005) for *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) were applied to determine the cumulative probability of target attainment for each microorganism. The cumulative probability of target attainment was defined as follows:

Cumulative probability of target attainment = ∑(probability of target attainment × frequency of pathogen at each MIC).

3. Statistical analysis

Data transformation and statistical analysis of the pharmacokinetics for each drug (paired Student's *t* test) and coefficient of determination (r^2) were performed using SYSTAT® 11 (SYSTAT Software, Point Richmond, CA).

4. Results

Eighteen subjects (7 males) completed all 4 phases of the study. Age and weight were 38 ± 10 (mean ± SD) years and 74.4 ± 9.1 kg, respectively (Table 1). Measured 24-h creatinine clearance was 91.1 ± 8.2 mL/min. In general, subjects tolerated the study drugs well. One subject had an episode of nausea/vomiting that lasted approximately 2 min during the 30-min infusion of imipenem/cilastatin 1000 mg.

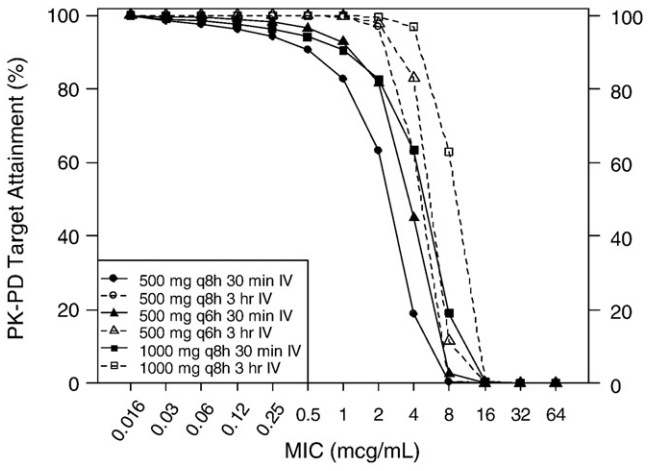


Fig. 1. Percentage probabilities of pharmacokinetic and dynamic (PK-PD) target (40% *T* > MIC) attainment by MIC for various imipenem/cilastatin dosing regimens.

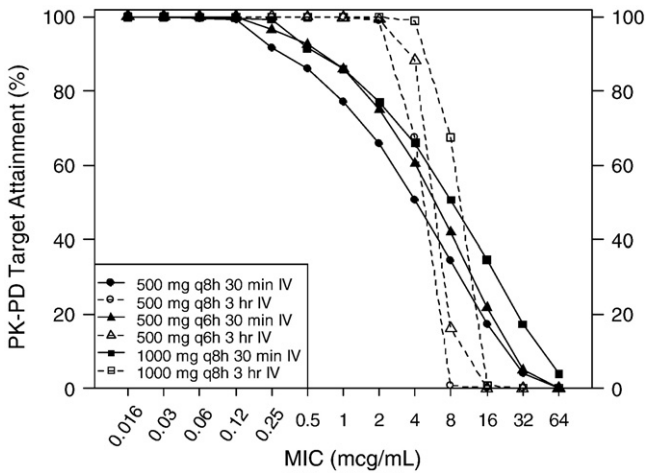


Fig. 2. Percentage probabilities of PK-PD target (40% *T* > MIC) attainment by MIC for various meropenem dosing regimens.

Table 2 summarizes the population mean pharmacokinetics parameters that were applied for the Monte Carlo simulations of each phase. The r^2 value for observed versus predicted fit was 0.71 for the imipenem data and 0.74 for the meropenem data. No significant differences were found in volume of distribution of the central compartment, area under the serum concentration time curve from time 0 to infinity (AUC), or total body clearance for the 30-min versus the 3-h infusion for either drug. Table 3 illustrates the microbiology and susceptibility data used for the Monte Carlo simulations. Figs. 1 and 2 represent the probability of attaining the target of 40% $T > MIC$ by MIC for imipenem/cilastatin and meropenem as a 30-min and 3-h infusion at the simulated dosage regimens. Tables 4 and 5 present the cumulative probability of target attainment for imipenem/cilastatin and meropenem at 20%, 30%, and 40% $T > MIC$. For each dosage level and infusion duration, imipenem/cilastatin and meropenem showed similar cumulative

Table 4
Cumulative percentage probabilities of PK-PD target attainment for imipenem/cilastatin and meropenem using SENTRY (2000–2004) data

Dose regimens	Organism	20% $T > MIC$		30% $T > MIC$		40% $T > MIC$	
		I/C	M	I/C	M	I/C	M
500 mg tid, 30 min	*E. coli*	99.4	100	96.6	100	90.4	99.7
	Klebsiella spp.	99.2	99.7	96.2	99.6	90.0	99.2
	Acinetobacter spp.	81.1	80.1	76.1	73.9	68.9	67.5
	Enterobacter spp.	98.5	99.4	94.8	99.0	87.7	98.3
	Citrobacter spp.	99.4	99.8	95.8	99.7	89.1	99.4
	P. mirabilis	96.5	99.9	90.4	99.8	79.8	99.5
	P. aeruginosa	78.7	83.6	71.3	78.0	61.7	71.9
	MSSA	99.4	99.9	96.5	99.7	90.4	98.9
500 mg tid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	99.9	100
	Klebsiella spp.	99.8	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6
	Acinetobacter spp.	82.7	80.9	81.9	78.8	80.8	76.8
	Enterobacter spp.	99.5	99.6	99.3	99.5	99.2	99.4
	Citrobacter spp.	99.8	100	99.8	99.9	99.7	99.9
	P. mirabilis	99.1	100	98.7	100	97.9	100
	P. aeruginosa	81.8	84.7	79.8	82.4	77.8	80.0
	MSSA	99.9	100	99.9	100	99.9	100
500 mg qid, 30 min	*E. coli*	99.7	100	99.1	100	96.6	100
	Klebsiella spp.	99.5	99.7	98.8	99.7	96.2	99.6
	Acinetobacter spp.	82.7	82.8	80.1	78.7	76.1	73.9
	Enterobacter spp.	99.1	99.5	98.0	99.3	94.8	99.0
	Citrobacter spp.	99.5	99.9	98.7	99.8	95.8	99.7
	P. mirabilis	98.1	100	95.8	99.9	90.4	99.8
	P. aeruginosa	82.0	85.9	77.1	82.3	71.3	78.1
	MSSA	99.7	100	99.1	99.9	96.5	99.7
500 mg qid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	100	100
	Klebsiella spp.	99.8	99.7	99.8	99.7	99.7	99.7
	Acinetobacter spp.	83.1	80.9	82.5	80.0	81.9	78.8
	Enterobacter spp.	99.5	99.6	99.4	99.6	99.3	99.5
	Citrobacter spp.	99.9	100	99.8	100	99.8	99.9
	P. mirabilis	99.3	100	99.0	100	98.7	100
	P. aeruginosa	82.6	84.7	81.3	83.7	79.8	82.4
	MSSA	99.9	100	99.9	100	99.9	100
1 g tid, 30 min	*E. coli*	99.8	100	98.3	100	94.1	99.9
	Klebsiella spp.	99.7	99.8	98.0	99.7	93.9	99.6
	Acinetobacter spp.	87.1	88.1	81.3	83.0	75.6	77.4
	Enterobacter spp.	99.5	99.7	97.4	99.5	92.7	99.1
	Citrobacter spp.	99.7	99.9	97.9	99.9	93.5	99.7
	P. mirabilis	99.1	100	95.9	99.9	89.4	99.8
	P. aeruginosa	87.7	90.4	80.1	86.0	72.2	80.9
	MSSA	99.8	100	98.2	99.9	94.1	99.7
1 g tid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	100	100
	Klebsiella spp.	99.9	99.9	99.9	99.8	99.8	99.8
	Acinetobacter spp.	89.7	91.4	86.3	85.9	84.0	82.3
	Enterobacter spp.	99.8	99.9	99.8	99.8	99.6	99.7
	Citrobacter spp.	99.9	100	99.9	100	99.9	100
	P. mirabilis	99.9	100	99.8	100	99.7	100
	P. aeruginosa	90.8	93.5	87.7	89.4	84.7	86.3
	MSSA	100	100	100	100	99.9	100

I/C = imipenem/cilastatin; M = meropenem.

Table 5
Cumulative percentage probabilities of PK-PD target attainment for imipenem/cilastatin and meropenem using MYSTIC (2000–2004) data

Dose regimens	Organism	20% $T > MIC$		30% $T > MIC$		40% $T > MIC$	
		I/C	M	I/C	M	I/C	M
500 mg tid, 30 min	*E. coli*	99.9	100	98.9	100	95.9	99.9
	Klebsiella spp.	99.2	99.5	97.9	99.4	94.4	99.2
	Acinetobacter spp.	85.6	80.5	81.0	75.2	75.0	69.2
	Enterobacter spp.	98.8	99.4	96.0	99.3	90.0	98.9
	Citrobacter spp.	99.4	99.7	97.2	99.5	92.2	99.3
	P. mirabilis	96.8	99.9	91.2	99.8	81.8	99.5
	P. aeruginosa	84.1	87.0	76.9	82.0	67.1	76.1
	MSSA	100	99.9	99.8	99.7	98.9	99.0
500 mg tid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	100	100
	Klebsiella spp.	99.5	99.5	99.4	99.4	99.3	99.4
	Acinetobacter spp.	87.4	82.9	85.9	81.2	84.4	79.4
	Enterobacter spp.	99.5	99.5	99.4	99.5	99.3	99.5
	Citrobacter spp.	99.9	100	99.9	99.9	99.7	99.7
	P. mirabilis	98.9	100	98.5	100	97.7	100
	P. aeruginosa	87.0	90.0	85.3	88.1	83.6	86.1
	MSSA	100	100	100	100	100	100
500 mg qid, 30 min	*E. coli*	100	100	99.8	100	98.9	100
	Klebsiella spp.	99.4	99.7	99.0	99.5	97.9	99.4
	Acinetobacter spp.	87.8	88.9	84.6	79.3	81.0	75.2
	Enterobacter spp.	99.2	99.6	98.4	99.4	96.0	99.3
	Citrobacter spp.	99.7	99.8	99.1	99.7	97.2	99.5
	P. mirabilis	98.0	100	95.9	99.9	91.2	99.8
	P. aeruginosa	86.8	91.2	82.6	85.9	76.9	82.0
	MSSA	100	100	100	99.9	99.8	99.7
500 mg qid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	100	100
	Klebsiella spp.	99.5	99.5	99.4	99.5	99.4	99.4
	Acinetobacter spp.	88.0	83.0	87.1	82.2	85.9	81.2
	Enterobacter spp.	99.5	99.5	99.5	99.5	99.4	99.5
	Citrobacter spp.	99.9	100	99.9	99.9	99.9	99.9
	P. mirabilis	99.0	100	98.8	100	98.5	100
	P. aeruginosa	87.6	90.0	86.6	89.2	85.3	88.1
	MSSA	100	100	100	100	100	100
1 g tid, 30 min	*E. coli*	99.9	100	99.4	100	97.4	100
	Klebsiella spp.	99.5	99.6	98.7	99.5	96.4	99.5
	Acinetobacter spp.	91.4	87.2	86.7	83.0	81.3	78.0
	Enterobacter spp.	99.4	99.6	97.8	99.5	94.0	99.3
	Citrobacter spp.	99.8	99.9	98.6	99.7	95.3	99.6
	P. mirabilis	99.0	100	96.1	99.9	90.3	99.7
	P. aeruginosa	90.8	92.2	84.9	88.5	77.3	84.0
	MSSA	100	100	99.8	100	99.2	99.7
1 g tid, 3 h	*E. coli*	100	100	100	100	100	100
	Klebsiella spp.	99.6	99.6	99.5	99.5	99.5	99.5
	Acinetobacter spp.	93.3	88.1	91.5	86.0	89.6	84.1
	Enterobacter spp.	99.6	99.6	99.6	99.6	99.5	99.6
	Citrobacter spp.	100	100	100	100	100	100
	P. mirabilis	99.7	100	99.6	100	99.4	100
	P. aeruginosa	93.0	94.5	91.3	92.9	89.3	91.3
	MSSA	100	100	100	100	100	100

I/C = imipenem/cilastatin; M = meropenem.

probability of target attainment for the various microorganisms. Additionally, the 3-h infusions generally outperformed the 30-min infusions in obtaining higher cumulative probability of target attainment.

5. Discussion

Imipenem/cilastatin and meropenem are carbapenem antibiotics used in the treatment of hospital-related infections caused by various Gram-positive, Gram-negative, and anaerobic pathogens. They are traditionally infused IV over 30 to 45 min. Imipenem/cilastatin and meropenem have short serum half-lives and rapid clearances. These are not ideal characteristics for time-dependent killing drugs. Since the efficacy of β-lactams is correlated with $T > MIC$ (Craig and Andes, 2001; Drusano, 2003; Turnidge, 1998), prolonging the infusion rate for the same dosage regimen should theoretically improve the pharmacodynamic index of

$T >$ MIC and, therefore, efficacy. Monte Carlo simulation methodology was used to compare the probability of target attainment of 30-min versus 3-h infusions at clinically used dosage regimens. One of the advantages of using Monte Carlo (stochastic) methodology is that it incorporates the potential intersubject variability in pharmacokinetics, and therefore, the results better predict those of a large number of patients in a clinical setting. This allows for better prediction of outcomes compared to other methodologies that use mean or median pharmacokinetic parameters (Drusano et al., 2000, 2001; Lodise et al., 2004).

Monte Carlo simulation has been used in numerous studies to determine the most effective technique for administration of carbapenems. Lomaestro and Drusano (2005) showed that meropenem dosed at 1000 mg and 500 mg tid as 3-h infusions would provide a higher probability of target attainment of bactericidal activity against *P. aeruginosa* than 500 mg qid of imipenem/cilastatin given by 1-h infusion. Dandekar et al. investigated the pharmacokinetics of 500 mg and 2 g of meropenem administered over 3 h in 6 healthy subjects (Kuti et al., 2003). The authors concluded that the 3-h infusion method would optimize the pharmacodynamic profile of meropenem. Another Monte Carlo simulation study using a 1-compartment, IV infusion model showed that a 3-h prolonged infusion is a better administration option to achieve optimal clinical outcomes (Kuti et al., 2003).

We evaluated whether a longer infusion of imipenem/cilastatin would result in optimization of probability of target attainment and compared imipenem/cilastatin to meropenem using shorter and longer infusion times in the same individuals. In our study, pharmacokinetic parameters for 2-compartment, IV infusion, population models for imipenem and meropenem were derived from 18 healthy subjects and used in the simulations. Prolonging the infusion rate from 30 min to 3 h greatly improved the probability of target attainment with imipenem/cilastatin and meropenem in an equivalent fashion.

Different pathogens have different susceptibility patterns (MIC distributions) for specific antibiotic drugs. We used the SENTRY and the MYSTIC data from years 2000 to 2004 to determine the cumulative probability of target attainment by applying the probabilities of target attainment of imipenem/cilastatin and meropenem to the MIC distribution data of the pathogens for which these drugs are commonly used. SENTRY and MYSTIC are global surveillance programs that monitor antimicrobial resistance patterns. MYSTIC data are primarily gathered from hospital units including intensive care units and general wards, whereas SENTRY data represent pathogen susceptibility patterns of both nosocomial and community-acquired infections (Jones and Masterton, 2001). In our study, similar results were found for both drugs across the bacterial susceptibility spectrum. Similar cumulative probabilities of target attainment were found between imipenem/cilastatin and meropenem, particularly when the prolonged infusions were used. For both carbapenems, prolonged infusions improved the cumulative probability of target attainment against various pathogens compared to the shorter infusion time. The extent of improvement was the greatest for microorganisms such as *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* that have higher MIC values and are likely to develop resistance.

Additionally, prolongation of infusion rates may allow the use of smaller doses, and this could potentially reduce both the dose-dependent side effects of these drugs and the cost of treatment. For most pathogens, the cumulative probabilities of target attainment for 500 mg tid via 3-h infusions were comparable to the ones for 1000 mg tid via the traditional 30-min infusion rates. This could reduce the total daily drug dose by half while maintaining efficacy.

Two-compartment pharmacokinetic modeling is more appropriate for imipenem and meropenem than 1-compartment models (Lomaestro and Drusano, 2005). Our analyses used total drug concentrations because the percentage protein binding of imipenem and meropenem is small (8.7% and 8%, respectively) (Dreetz et al., 1996). In this study, single-dose imipenem/cilastatin and meropenem were used because of the short half-lives of these drugs. This study was performed in healthy volunteers and not in patients because of the ethical considerations for doing a 4-way crossover in patients using this study design. The pharmacokinetics of imipenem/cilastatin and meropenem in healthy volunteers may be different than those in patients. In addition, the pharmacokinetics of these drugs may differ in different patient populations with various infections, and there are numerous factors that contribute to the clinical outcome of infections. This study showed that by prolonging the infusion rates of imipenem/cilastatin and meropenem, the probabilities of target attainment and the cumulative probabilities of target attainment were improved. As a word of caution, the extent of the improvement found in our studies may not be directly applicable to patients since various factors such as renal impairment may lead to greater or lesser exposure to carbapenems. If the observed percentage coefficient of variation for the pharmacokinetic parameters substantially exceeded those based on the pharmacokinetic data described herein, it is likely that the cumulative probability of target attainment would be overestimated or potentially underestimated dependent on the patient population. A clinical trial using different patient populations to confirm our findings would assist with the application of our results to the clinical setting. This study demonstrated through modeling and simulations that prolonged infusions for imipenem/cilastatin and meropenem have the potential to optimize clinical outcomes and reduce the chance of developing resistance while decreasing dose-dependent side effects and costs of treatment.

Acknowledgment

This study was funded by a grant from Merck & Co (Whitehouse Station, NJ).

References

Physicians' Desk Reference. 61st ed. In *Merrem(R) IV* Montvale: Thompson PDR, pp. 686–690.

Physicians' Desk Reference. 61st ed. In *Primaxin(R) IV*. Montvale: Thompson PDR, pp. 2048–2052.

Physicians' Desk Reference. 63rd ed. In *Invanz(R) Package Insert*. Montvale: Thompson PDR, pp. 2029–2036.

Physicians' Desk Reference. 63rd ed. In *Rocephin(R) Package Insert*. Montvale: Thompson PDR, pp. 2642–2646.

Craig WA, Andes DR (2001) In vivo pharmacodynamic activity of faropenem against *Streptococcus pneumoniae*. Programs and Abstracts, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago.

D'Argenio DZ, Schumitzky A (1997) *ADAPT II user's guide* (pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analysis software). Los Angeles, CA: Biomedical Simulations Resource.

Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, Nicolau DP (2003) Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 23:988–991.

Dreetz M, Hamacher J, Eller J, Borner K, Koeppe P, Schaberg T, Lode H (1996) Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem–cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 40:105–109.

Drusano GL (2003) Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 36:S42–S50.

Drusano GL, D'Argenio DZ, Preston SL, Barone C, Symonds W, LaFon S, Rogers M, Prince W, Bye A, Bilello JA (2000) Use of drug effect interaction modeling with Monte Carlo simulation to examine the impact of dosing interval on the projected antiviral activity of the combination of abacavir and amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1655–1659.

Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, Hare R, Banfield C, Andes D, Vesga O, Craig WA (2001) Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 45:13–22.

Gravallese DA, Musson DG, Pauliukonis LT, Bayne WF (1984) Determination of imipenem (*N*-formimidoyl thienamycin) in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography, comparison with microbiological methodology and stability. *J Chromatogr* 310:71–84.

Jones RN, Masterton R (2001) Determining the value of antimicrobial surveillance programs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 41:171–175.

Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, Drusano GL, Sorgel F (2005) Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1881–1889.

Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP (2003) Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 43:1116–1123.

Leary R, Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M (2001) An adaptive grid, non-parametric approach to pharmacokinetic and dynamic (PK/PD) models. Bethesda (MD): IEEE Computer Society, pp. 389–394.

Lodise Jr TP, Lomaestro B, Rodvold KA, Danziger LH, Drusano GL (2004) Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4718–4724.

Lomaestro BM, Drusano GL (2005) Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 49:461–463.

Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL (2005) Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 55: 601–607.

Ong CT, Tessier PR, Li C, Nightingale CH, Nicolau DP (2007) Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* expressing MexA–MexB–OprM efflux pumps. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57:153–161.

Tam VH, Louie A, Deziel MR, Liu W, Leary R, Drusano GL (2005) Bacterial-population responses to drug-selective pressure: examination of garenoxacin's effect on *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 192: 420–428.

Turnidge JD (1998) The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 27:10–22.

Vondracek TG (1995) Beta-lactam antibiotics: is continuous infusion the preferred method of administration? *Ann Pharmacother* 29:415–424.

MAJOR ARTICLE

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Joel M. Dulhunty,[1] Jason A. Roberts,[1] Joshua S. Davis,[2] Steven A. R. Webb,[3] Rinaldo Bellomo,[4] Charles Gomersall,[5] Charudatt Shirwadkar,[6] Glenn M. Eastwood,[4] John Myburgh,[7] David L. Paterson,[8] and Jeffrey Lipman[1]

[1]Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, and Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, [2]Menzies School of Health Research, Charles Darwin University and Royal Darwin Hospital, [3]Royal Perth Hospital, and School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, [4]Department of Intensive Care, Austin Hospital, Melbourne, Australia; [5]Prince of Wales Hospital and Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; [6]Blacktown Hospital, [7]Critical Care and Trauma Division, George Institute for Global Health, Sydney, and [8]Infectious Diseases Unit, Royal Brisbane and Women's Hospital, and University of Queensland Centre for Clinical Research, Brisbane, Australia

(See the Editorial Commentary by Drusano and Lodise, on pages 245–7, and the Invited Article by Falagas et al, on pages 272–82.)

Background. Beta-lactam antibiotics are a commonly used treatment for severe sepsis, with intermittent bolus dosing standard therapy, despite a strong theoretical rationale for continuous administration. The aim of this trial was to determine the clinical and pharmacokinetic differences between continuous and intermittent dosing in patients with severe sepsis.

Methods. This was a prospective, double-blind, randomized controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus dosing of piperacillin-tazobactam, meropenem, and ticarcillin-clavulanate conducted in 5 intensive care units across Australia and Hong Kong. The primary pharmacokinetic outcome on treatment analysis was plasma antibiotic concentration above the minimum inhibitory concentration (MIC) on days 3 and 4. The assessed clinical outcomes were clinical response 7–14 days after study drug cessation, ICU-free days at day 28 and hospital survival.

Results. Sixty patients were enrolled with 30 patients each allocated to the intervention and control groups. Plasma antibiotic concentrations exceeded the MIC in 82% of patients (18 of 22) in the continuous arm versus 29% (6 of 21) in the intermittent arm ($P = .001$). Clinical cure was higher in the continuous group (70% vs 43%; $P = .037$), but ICU-free days (19.5 vs 17 days; $P = .14$) did not significantly differ between groups. Survival to hospital discharge was 90% in the continuous group versus 80% in the intermittent group ($P = .47$).

Conclusions. Continuous administration of beta-lactam antibiotics achieved higher plasma antibiotic concentrations than intermittent administration with improvement in clinical cure. This study provides a strong rationale for further multicenter trials with sufficient power to identify differences in patient-centered endpoints.

Keywords. pharmacokinetics; clinical outcome; meropenem; piperacillin-tazobactam; ticarcillin-clavulanate.

Severe sepsis is a major cause of mortality worldwide. In Australia and New Zealand, 11.8% of intensive care unit (ICU) admissions are associated with severe sepsis (over 17 000 episodes per annum) with in-hospital mortality of 37.5% and a mortality burden 4 times the Australian annual road toll [1, 2]. This burden is evident globally [3–5]. Early administration of antibiotics active against the infecting organism is a cornerstone of effective management [6]. In a recent point prevalence study of ICU antibiotic usage in Australia and New Zealand, 3 of the 4 most commonly used antibiotics in treatment were beta-lactams, with ticarcillin-clavulanate, meropenem, and piperacillin-tazobactam accounting for 56% of all

Received 4 March 2012; accepted 6 August 2012; electronically published 16 October 2012.

Correspondence: Joel Dulhunty, MBBS, MTH, PhD, Dept of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Herston, QLD 4029, Australia (joel_dulhunty@health.qld.gov.au).

Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236–44

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cis856

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

antibiotics used [7]. Given that subtherapeutic dosing is associated with poorer clinical outcomes and increased incidence of drug resistance [8–10], optimal dosing of beta-lactam antibiotics has the potential to improve the outcome for critically ill patients with severe sepsis.

Beta-lactam antibiotics are administered almost exclusively by intermittent bolus dosing [7]. However, there are strong pharmacodynamic data suggesting that this mode of administration may be less effective than administration by continuous infusion. Bacterial killing for beta-lactam antibiotics is related to the duration of time that bacteria are exposed to a concentration of antibiotic that exceeds the minimum inhibitory concentration (MIC), that is, $T_{>MIC}$ [11]. Administration of beta-lactam antibiotics by infusion produces higher blood and interstitial fluid concentrations with greater time above the MIC compared with intermittent dosing, particularly for bacteria with high MIC values, which are common in the ICU [12–14].

Although continuous infusion has been shown to be superior to intermittent administration in animal and ex vivo models, 2 meta-analyses of the human trials to date have not demonstrated differences in clinical cure or survival [11, 15]. These human trials, however, have been primarily conducted in noncritically ill patients and were underpowered, even when pooled, limiting their applicability to patients with severe sepsis. In addition, 13 of the 14 studies included in a recent meta-analysis used nonequivalent dosing in the treatment arms limiting direct comparisons between the 2 delivery methods [11]. The aim of this trial was to determine the clinical and pharmacokinetic differences between continuous and intermittent dosing in critically ill patients with severe sepsis to establish feasibility to proceed with a larger multicenter trial.

METHODS

Study Design and Setting

This prospective, multicenter, double-blind, concealed, randomized controlled trial was conducted at Royal Brisbane and Women's Hospital, Austin Hospital, Blacktown Hospital, and Royal Darwin Hospital, Australia, and Prince of Wales Hospital, Hong Kong. Recruitment occurred between April 2010 and November 2011. Institutional ethics approval for the study was obtained at each site. Consent was obtained from the patient or from a substitute decision maker prior to study enrollment. The study was registered with the Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12610000238077).

Selection Criteria

Patients were eligible if they met all of the following inclusion criteria: (1) severe sepsis in the previous 48 hours, defined as confirmed or suspected infection with new organ dysfunction based on diagnostic criteria published elsewhere [1, 16]; (2) planned commencement or commencement within the previous 24 hours of ticarcillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam or meropenem; and (3) an expected or actual ICU stay greater than 48 hours. Patients were excluded if they were <18 years of age, had an allergy to one or more of the study medications, were receiving palliative or supportive treatment only, were receiving continuous renal replacement therapy, did not have central venous catheter access with at least 3 lumens (a dedicated lumen was required for study drug administration), or had received the study drug for >24 hours.

Intervention

Patients were randomized to receive either (1) active infusion and placebo boluses (intervention arm) or (2) placebo infusion and active boluses (control arm). The 24-hour dose was clinician-chosen and unaffected by randomization. Ticarcillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam (or placebo) infusions were changed every 24 hours, while meropenem (or placebo) infusions were changed 8 hourly, as determined by antibiotic stability at room temperature [17–21]. Labeling was used to conceal the syringe contents for bolus administration. Infusion contents were concealed by dilution of medication in 100–250 mL infusion bags. Both methods of administration were used with the active treatment contained in only one administration route. Clinical staff, data collectors, and patients were blinded to allocation status.

Antibiotic Plasma Levels

A maximum of 3 blood samples per patient were taken immediately prior to the active (or placebo) bolus dose during a 48-hour window period on days 3 and 4 to determine plasma trough levels. Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and the plasma stored at −80°C until batched analysis at a central laboratory; samples were stored at −20°C for <30 hours at one site until storage at −80°C. Antibiotic concentration was determined by validated high performance liquid chromatography [22], which included within-batch calibrators and quality controls [23]. Samples were prepared by protein precipitation with a dichloromethane wash, and the extracts separated on a C18 stationary phase and monitored by ultraviolet. Accuracy and precision of the assays were validated at high, medium, and low concentrations of the calibration range. All results met the bioanalysis acceptance criteria of the US Food and Drug Administration [23]. Free (unbound) drug concentrations were determined using published protein binding values (2% for meropenem, 21% for piperacillin, and 45% for ticarcillin) [24–26].

Outcomes and Measurements

The primary pharmacokinetic endpoint was plasma antibiotic concentration above MIC, scored as a dichotomous variable.

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

MIC breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa* (16 mg/L for piperacillin and ticarcillin, and 2 mg/L for meropenem) were used and scored as positive if all measured free plasma antibiotic concentrations exceeded the breakpoint [27].

Secondary endpoints included clinical response rated by blinded clinicians at a test of cure date 7–14 days after study drug cessation (Table 1) [28]. Time to clinical resolution was defined as the number of days from randomization to the first identified date of clinical resolution; this was set at 28 days for patients who did not achieve clinical cure within a 28-day period. Vital status at ICU and hospital discharge and ICU-free days at day 28 were also evaluated. "ICU-free days" was defined as the number of days alive and free of ICU admission in the first 28 days postrandomization. Daily sequential organ failure assessment (SOFA) scores were recorded [29]. The focus of infection, concomitant antibiotic use, and duration of therapy were recorded. Adverse events during treatment were evaluated as, almost certainly, probably, possibly, or unlikely caused by study medications.

Sample Size

A sample of 60 patients was calculated to achieve a power of 80% to detect a 15% absolute difference in the primary outcome at a significance level of 5%, with a target of 8–16 participants per site.

Randomization and Masking

Randomization was stratified by institution with 1:1 allocation to treatment arm. Following study enrollment, an unblinded research nurse or pharmacist responsible for preparation of the blinded medications determined allocation status by opening a sequentially numbered sealed envelope.

Table 1. Clinician-Rated Outcome Definitions

Clinical response
1. Resolution—disappearance of all signs and symptoms related to the infection 2. Improvement—a marked or moderate reduction in the severity and/or number of signs and symptoms of infection 3. Failure—insufficient lessening of the signs and symptoms of infection to qualify as improvement, including death or indeterminate (no evaluation possible, for any reason)
Clinical cure
1. Resolution—as above 2. All other findings (ie, sum of 2 and 3 above)
Clinical cure (treatment exclusions)
Participants where the study drug, excluding beta-lactam antibiotic de-escalation, was changed due to nonresolution of infection are defined as nonresolution (regardless of clinical response at test of cure date)—otherwise as above

Adequacy of blinding was assessed by clinician survey. A nurse on day 1 or 2 and a medical officer at a later date during study enrollment were asked whether they thought the patient was receiving continuous or intermittent treatment and the degree of certainty in this decision using a 5-point scale [30].

Statistical Analysis

An on-treatment analysis of all patients with plasma antibiotic samples taken on days 3 and 4 was performed for the primary pharmacokinetic endpoint ($n = 22$ and 21 for the intervention and control group, respectively). Free plasma antibiotic concentration differences were analyzed by Mann-Whitney U test and expressed as box (median and interquartile range [IQR]) and whiskers (10–90 percentile). An intention-to-treat analysis of all randomized patients was performed for clinical endpoints ($n = 30$ in each group). The primary outcome was evaluated by Fisher exact test. Secondary outcomes were analyzed by Student *t* test or Mann-Whitney U test depending on whether inspection of a normal Q-Q plot confirmed or rejected the normality assumption, respectively. A Kaplan-Meier curve, with follow-up until hospital discharge, was plotted to show survival trend; a log-rank test was used to compare treatment groups. Mean ± standard deviation are reported for normally distributed variables and median [IQR] for nonnormal variables. A 2-sided *P* value <.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corporation, Armonk, New York). James and Bang blinding indices [31] were computed using Stata software (StataCorp LP, College Station, Texas). Box and whisker plots were generated in GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, California).

RESULTS

Recruitment and Baseline Characteristics

Sixty patients were enrolled; 16 at Royal Brisbane and Women's Hospital, 14 at Austin Hospital, 12 at Blacktown Hospital, 10 at Royal Darwin Hospital, and 8 at Prince of Wales Hospital. Forty-four patients (73%) completed 4 or more days of randomized treatment, with equal distribution between treatment arms (Figure 1). Four patients were discharged from the ICU within 48 hours of randomization, and 2 patients died during this period. The 24-hour antibiotic dose for the intervention and control groups was comparable: 13.5 [13.5–13.5] g versus 13.5 [11.3–13.5] g for piperacillin-tazobactam, 3.0 [3.0–3.8] g versus 3.0 [3.0–3.0] g for meropenem, and 12.4–13.5 g (2 participants) versus 12.4 g (1 participant) for ticarcillin-clavulanate.

Fourteen patients in each group had a beta-lactam susceptible organism identified as the primary causative organism (Table 2). Four patients in the intervention group had a nonsusceptible organism identified (*Enterococcus* species in 3

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

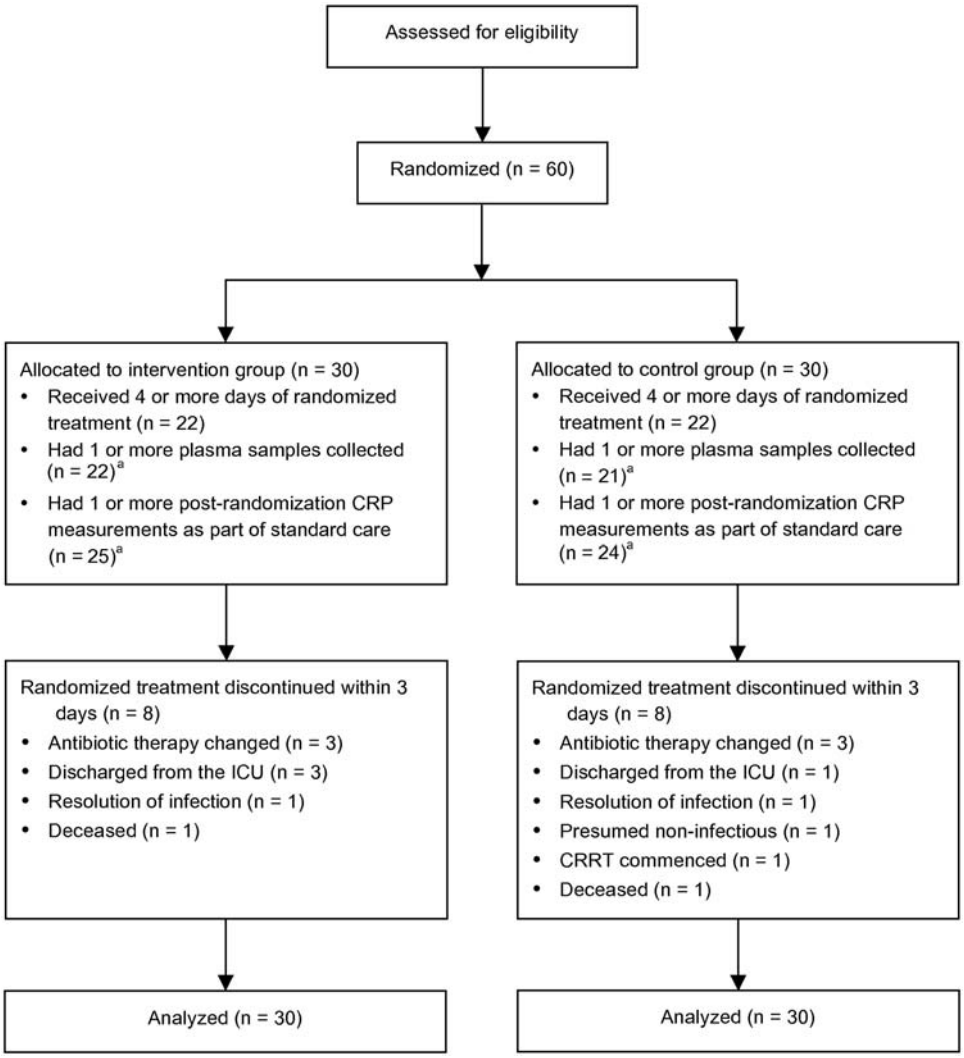


Figure 1. CONSORT flow diagram. Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit. [a]Sub-group analysis.

patients and human metapneumovirus in a fourth). Four patients in the control group had a nonsusceptible organism identified: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 2 patients, *Coxiella burnetii* (Q fever) in one, and *Stenotrophomonas maltophilia* in a fourth. Baseline characteristics of the 2 groups are reported in Table 3.

Study Endpoints

Plasma antibiotic concentration measured in the first sample was significantly higher in the intervention group compared with the control group for meropenem (9.2 [7.9–12.9] μg/mL vs 3.3 [0.8–4.2] μg/mL), but not for piperacillin (35.6 [21.4–52.0] μg/mL vs 36.4 [6.2–142.2] μg/mL) or ticarcillin (9.1 μg/mL and 130.9 μg/mL vs 14.1 μg/mL, respectively; Figure 2). The ratio of plasma antibiotic concentration to MIC for the intervention and control group is displayed in Figure 3 for all 3 samples: 3.3 [1.9–4.8] μg/mL vs 1.7 [0.4–3.8] μg/mL for sample 1, 3.0 [1.6–4.1] μg/mL vs 1.1 [0.5–6.8] μg/mL for sample 2, and 2.8 [1.5–4.8] μg/mL vs 1.0 [0.3–2.2] μg/mL for sample 3, respectively.

Study endpoints are displayed in Table 4, and survival analysis is shown in Figure 4. For patients receiving meropenem, plasma antibiotic concentration was greater than MIC for all samples in 8 of 8 patients (100%) in the intervention group, compared with 2 of 9 (22%) in the control group; for patients receiving piperacillin-tazobactam, group differences in plasma antibiotic concentration above MIC were 9 of 12 (75%) vs 4 of 11 (36%), and for ticarcillin-clavulanate 1 of 2 (50%) vs 0 of 1, respectively.

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

Table 2. Organisms Identified on Blood Culture

Organism	Intervention Group	Control Group
MSSA	3[b]	2
MRSA	0	2[c]
Enterococcus spp[a]	3[d,e]	0
Escherichia coli	1	2
ESBL *E. coli*	1	0
Pseudomonas aeruginosa	2[b]	1
Serratia marascens	0	2[c]
Proteus mirabilis	2[e]	0
ABC	1	0
Aeromonas hydrophilia	1[d]	0
Burkholderia cepacia	0	1
Enterobacter cloacae	0	1
Haemophilus influenzae	0	1
Klebsiella oxytoca	1[b]	0
Morganella morganii	0	1
Salmonella typhimurium	1	0
Stenotrophomonas maltophilia	0	1
Streptococcus milleri	1[e]	0
Streptococcus pneumonia	0	1
Streptococcus pyogenes	0	1
Vibrio vulnificus	0	1

Abbreviations: ABC, *Acinetobacter baumanii-calcoaceticus* complex; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

[a] *Enterococcus faecalis* in 2 cases and *Enterococcus* spp (unidentified) in 1 case.

[b–e] Indicate multiple organisms identified in 4 cases.

Table 3. Baseline and Study Characteristics

Characteristic	Intervention Group	Control Group
Sex (male)	23 (76.7%)	19 (63.3%)
Age	54 ± 19	60 ± 19
APACHE II score	21 ± 8.6	23 ± 7.6
Chronic health evaluation		
Respiratory	7 (23.3%)	2 (6.7%)
Cardiovascular	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Liver	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Renal	0	0
Immunodeficiency	3 (10.0%)	1 (3.3%)
Nil	20 (66.7%)	24 (80.0)
Pre-ICU-acquired infection	25 (83.3%)	21 (70.0%)
Study drug		
Piperacillin-tazobactam	18 (60.0%)	17 (56.7%)
Meropenem	10 (33.3%)	12 (40.0%)
Ticarcillin-clavulanate	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Duration of study treatment (days)	5 (2–6.25)	4.5 (2–7)
Organism identified	13 (43.3%)	17 (56.7%)
Site of infection		
Lung	14 (36.8%)	16 (43.2%)
Blood	7 (18.4%)[a]	7 (18.9%)[a]
Intra-abdominal	6 (15.8%)	7 (18.9%)
Skin or skin structure	3 (7.9%)	3 (8.1%)
Urinary tract	3 (7.9%)	2 (5.4%)
Central nervous system	2 (5.3%)[b]	0
Unknown	1 (2.6%)	0
Postrandomization CRP	25 (83.3%)	24 (80.0%)
Plasma samples		
Piperacillin-tazobactam	12 (40.0%)	11 (36.7%)
Meropenem	8 (26.7%)	9 (30.0%)
Ticarcillin-clavulanate	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Nil	8 (26.7%)	9 (30.0%)
ICU length of stay (prerandomization)	1 (0–3)	1 (0–4.25)

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reactive protein; ICU, intensive care unit.

[a] Five participants in each group had an additional site of identified infection (lung, urinary tract, and intra-abdominal).

[b] One participant had an additional site of infection (lung).

Adequacy of Blinding

Nursing and medical staff completed a blinding questionnaire for 56 (93.3%) and 51 study participants (85.0%), respectively. Perceptions of randomization status are displayed in Table 5. Of the 33 respondents (30.8%) who believed they knew which treatment arm the participant was in, 13 made a judgment based on physical characteristics of the infusion bag or syringe, and 9 made the judgment with reference to improvement or nonimprovement in the patients' condition, with various reasons provided for the remaining judgments. Blinding indices are reported in Table 6.

Adverse Events

No adverse events occurred as a result of study participation. Two patients died during study enrolment: one patient deteriorated following consent but prior to commencement of the blinded medication with the cause of death septic shock due to aspiration pneumonitis, and one patient with deteriorating respiratory failure and septic shock died 3 days after ICU admission due to pneumonia. Both events were assessed as unlikely to be related to the study drug or intervention.

DISCUSSION

This is the first multicenter ICU trial to our knowledge comparing the effects of continuous and intermittent administration of beta-lactam antibiotics. Our results showed that continuous infusion of beta-lactam antibiotics achieved significant pharmacokinetic separation in $T_{> MIC}$ and higher rates of clinical cure compared with intermittent administration in critically ill patients with severe sepsis. Our study is the only

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

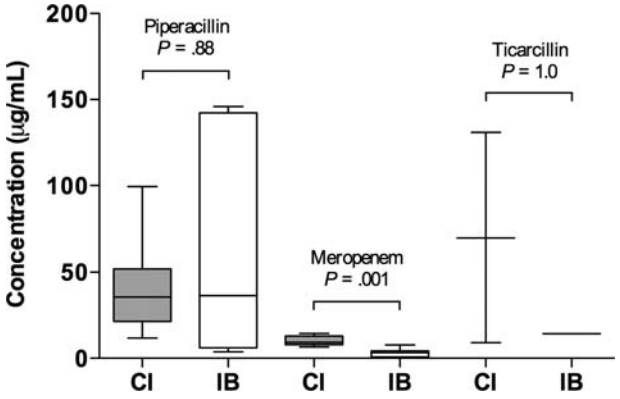


Figure 2. Free plasma antibiotic concentration between treatment groups on the first sample. Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

continuous vs intermittent beta-lactam dosing trial that has been conducted in a blinded fashion with allocation concealment [11], and the largest of a limited number of studies conducted exclusively in an ICU setting [28, 32–35]. This multicenter study demonstrated the feasibility of randomizing patients following commencement of 3 commonly prescribed beta-lactam antibiotics for severe sepsis and the ability to administer concealed medications in the ICU in a safe manner.

Continuous infusion has shown to produce higher blood and interstitial fluid concentrations and more rapid bacterial killing, particularly for bacteria with high MIC values in immunodeficient ex vivo and animal models [12–14, 36]. A retrospective study by Lodise and colleagues in critically ill patients with *P. aeruginosa* found that using extended infusions of piperacillin-tazobactam to increase $T_{>MIC}$ resulted in

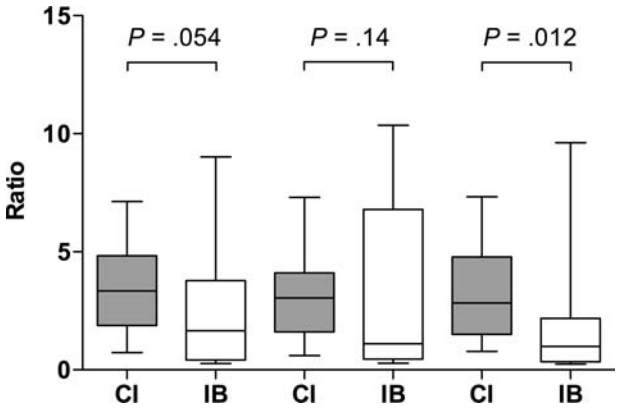


Figure 3. Free plasma antibiotic concentration to minimum inhibitory concentration ratio for 3 samples. Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	*P*
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%)[a]	6 (28.6%)[a]	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25)[b]	16.5 (7–28)[b]	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5)[c]	5 (3–27)[c]	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24)[d]	18 (12.75–22)[d]	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; ICU, intensive care unit; MIC, minimum inhibitory concentration.

[a] Plasma samples were available for 22 and 21 patients in the intervention and control groups, respectively (subgroup analysis).

[b] Time to clinical resolution was set at 28 d for 7 and 13 patients in the intervention and control groups, respectively, as clinical resolution did not occur during this period.

[c] Postrandomization CRP levels were available for 25 and 24 patients in the intervention and control groups, respectively (subgroup analysis); time to resolution of CRP was set at 28 d for 6 patients in each group as CRP was not measured below 100 mg/L during this period.

[d] Subgroup analysis (28 and 26 patients in intervention and control groups, respectively).

improved 14-day survival (12.2% vs 31.6%, $P = .04$) in a subpopulation of patients with high levels of sickness severity (APACHE II score >17) compared with a historical cohort [8]. Another retrospective review of 359 patients treated for gram-negative infections across 14 hospitals in the United States found that extended infusion of piperacillin-tazobactam prolonged survival by 2.8 days ($P < .01$) compared with nonextended infusion of beta-lactam antibiotics [37]. However, apart from a single center ICU study by Roberts and colleagues, which observed a 27% higher cure rate with continuous infusion of ceftriaxone ($P = .06$) [28], our study is the only trial to our knowledge to report a significant difference in clinical cure rates for continuous versus intermittent administration of beta-lactam antibiotics. This may in part by be explained by a focus on patients with a higher acuity of illness and dosing that was independent of treatment arm. Given previous data showing that, in critically ill patients in the ICU,

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

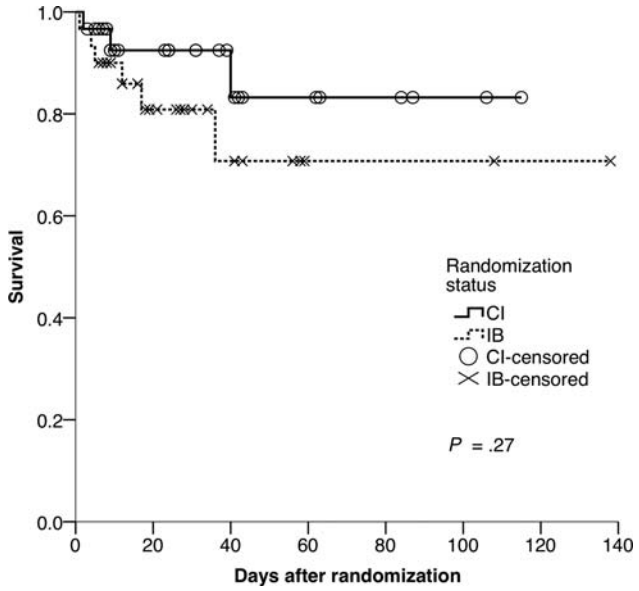


Figure 4. Survival curve for patients in both treatment groups (data have been censored for patients discharged from hospital). Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

maintaining 100% $T_{>MIC}$ for beta-lactam antibiotics is associated with greater clinical cure than dosing that results in anything <100% (82% vs 33%, $P = .002$) [9], the nonequivalent dosing between treatment arms (lower in the continuous arm) in 13 of the 14 previous trials may be a significant confounding factor [11]. Our study demonstrated that clinician-determined dosing by continuous infusion might alone be sufficient to improve clinical cure. Although differences in plasma antibiotic concentration between groups were most prominent in patients receiving meropenem, higher rates of 100% $T_{>MIC}$ in measured samples were also present for patients on piperacillin-tazobactam. This was evidenced by the greater concentration range in the piperacillin-tazobactam bolus group, including a greater number of patients with low concentrations.

Table 5. Perception of Blinding Status

Response Category	Nursing Staff		Medical Staff	
	Intervention	Control	Intervention	Control
Strongly believe — continuous	5 (16.7%)	3 (11.5%)	0	0
Somewhat believe — continuous	3 (10.0%)	6 (23.1%)	1 (3.6%)	0
Somewhat believe — intermittent	3 (10.0%)	3 (11.5%)	1 (3.6%	2 (8.7%)
Strongly believe — intermittent	1 (3.3%)	2 (7.7%)	1 (3.6%)	2 (8.7%)
Don't know	18 (60%)	12 (46.2%)	25 (89.3%)	19 (82.6%)

Table 6. Blinding Indices

Measure of Blinding	Nursing Staff Index (95% CI)	Medical Staff Index (95% CI)
James' BI	.76 (.67, .85)[a]	.91 (.84, .97)[a]
Bang's BI — intervention arm	.13 (−.011, .27)[b]	−.036 (−.11, .035)[b]
Bang's BI — control arm	−.096 (−.026, .071)[b]	.13 (.027, .23)

Abbreviations: BI, blinding index; CI, confidence interval.

James' BI reference range (0 to 1): 0 = complete unblinding, .5 = random guessing, 1 = complete blinding. Bang's BI reference range (−1 to 1): −1 = complete blinding, 0 = random guessing, 1 = complete unblinding.

[a] 95% CIs that are >.5 indicate adequate blinding.

[b] 95% CIs that include 0 indicate adequate blinding.

The study was not powered to evaluate any effect on survival and suggests a clinical signal for the surrogate endpoint of clinical cure at 7–14 days after study drug cessation (27% higher in the intervention group), even after adjusting for treatment changes. Additionally, a number of other surrogate clinical endpoints, including ICU-free days at day 28 moved in a favorable direction but did not achieve statistical significance. The progression to achieving a definitive clinical answer via a stepwise research program is well described in the literature [38]. Our study provides an important step in establishing suitable endpoints for a large well-designed prospective phase II multicenter study of continuous administration of beta-lactam antibiotics in critically ill patients with severe sepsis.

The potential benefits to patients and the health system by improved methods of antibiotic delivery of beta-lactam antibiotics are considerable. If a 4% absolute reduction in hospital mortality is achievable (with point estimates of 6.6%–10.0% observed in this study), then this intervention has the potential to save over 800 lives each year in Australia and New Zealand [1], and over 37 000 lives in the United Sates [3]. In addition, in an era of increasingly expensive therapies, administration of beta-lactam antibiotics via continuous infusion compared with intermittent dosing represents greater cost-efficiency in terms of workload and labor costs, while remaining cost neutral in terms of drug costs [14, 36].

This study has a number of limitations. Despite treatment groups being largely well balanced, differences existed for some baseline characteristics, such as 6 years younger mean age, 13% more males, 13% higher comorbidity, and a 13% higher proportion of pre-ICU infections in the intervention group. A modest sample size in each group may have similarly

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

resulted in potential confounding by unmeasured variables. In terms of plasma antibiotic concentrations, only trough concentrations were measured. Therefore, concentrations at 40%–70% $T_{>MIC}$ could only be inferred to be greater than the MIC. A limited number of extreme concentration values in the intermittent group suggested the presence of some sample timing error.

Clinician blinding is important for surrogate outcomes, such as ICU-free days, which can be influenced by discharge decisions and clinician ratings of clinical cure. Although a minority of staff was able to determine treatment arm by subtle physical indicators, we demonstrated that concealed administration achieved satisfactory levels of blinding in a multicenter context. In particular, compounding of antibiotic medications in infusion bags and labeling of syringes to obscure content for intermittent dosing was sufficient to achieve blinding without the need for more costly and labor-intensive measures, such as colored tubing and covered infusion bags. The finding that medical staff identified the intermittent arm at a significantly higher rate than chance may relate to a smaller sample size, given that a similar identification rate for nursing staff in the intermittent group was nonsignificant.

CONCLUSION

This is the first multicenter ICU trial that we are aware of that compares continuous and intermittent administration of beta-lactam antibiotics. The results provide evidence of the pharmacokinetic separation of continuous infusions against bolus dosing, higher rates of clinical cure associated with continuous infusion, and the feasibility of blinding study medications in a multicenter study. We believe evaluating continuous infusion in a severe sepsis cohort via a phase II randomized controlled trial is both justified and feasible.

Notes

Acknowledgments. Associate Professor Graham Reece (Blacktown Hospital) and Associate Professor Dianne Stephens (Royal Darwin Hospital) provided site coordination as Associate Investigators on this study. We thank ICU research coordinators Leah Peck and Helen Young (Austin Hospital), Kiran Nand and Treena Sara (Blacktown Hospital), Patricia Leung (Prince of Wales Hospital), Renae Deans, Paul Jarrett, Melissa Lassig-Smith, Therese Starr and Janine Stuart (Royal Brisbane and Women's Hospital), Jane Thomas (Royal Darwin Hospital); Steven Fowler, ICU pharmacist at Royal Darwin Hospital; Steven Wallis, Suzanne Parker-Scott and Xin Liu at The Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, for laboratory analysis; and Lee Jones and Louise Marquart at the Queensland Institute of Medical Research for statistical analysis of blinding.

Financial support. This work was supported by the Intensive Care Foundation (2010); a Royal Brisbane and Women's Hospital Foundation grant to J. M. D. (2011); and National Health and Medical Research Council Training Research Fellowships to J. A. R. and J. S. D. (569917 and 1013411).

Potential conflicts of interest. J. A. R. has served as a consultant for AstraZeneca, Pfizer, Gilead and Janssen-Cilag. S. A. R. W. has attended Advisory Boards and acted as a consultant to Janssen-Cilag and AstraZeneca. C. G. has served as a consultant for Janssen-Cilag and Pfizer. J. M. has received travel and speaker fees in relation to investigator-initiated research projects from Fresenius Kabi. D. L. P. has received research grants from AstraZeneca and has attended Advisory Boards, acted as a consultant to, or given lectures with honoraria from Three Rivers Pharmaceuticals, Merck, AstraZeneca, SanofiAventis, Pfizer, Johnson & Johnson, and Leo Pharmaceuticals. J. L. has received research grants from AstraZeneca and has attended Advisory Boards, acted as a consultant to, or given lectures with honoraria from AstraZeneca, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, and Wyeth Australia. All other authors report no potential conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med **2004**; 30:589–96.
2. Department of Infrastructure, Transport, Regional Development and Local Government. Road deaths Australia: 2008 statistical summary, **2009**. Available at: http://www.infrastructure.gov.au/roads/safety/publications/2009/rsr_04.aspx. Accessed 11 October 2012.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med **2001**; 29:1303–10.
4. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA **2009**; 302:2323–9.
5. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian sepsis treatment and response registry. Crit Care Med **2009**; 37:81–8.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med **2008**; 34:17–60.
7. Dulhunty JM, Paterson DL, Webb SAR, Lipman J. Antimicrobial utilisation in 37 Australian and New Zealand intensive care units. Anaesth Intensive Care **2011**; 39:231–7.
8. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis **2007**; 44:357–63.
9. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. Int J Antimicrob Agents **2008**; 31:345–51.
10. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance–what's dosing got to do with it? Crit Care Med **2008**; 36: 2433–40.
11. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. Crit Care Med **2009**; 37:2071–8.
12. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. J Antimicrob Chemother **2009**; 64:142–50.
13. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. Int J Antimicrob Agents **2007**; 30:11–8.

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

14. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Drugs **2005**; 65:2499–511.
15. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis **2005**; 5:581–9.
16. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med **2001**; 344:699–709.
17. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). Antimicrob Agents Chemother **2002**; 46:2327–32.
18. Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers. Pediatrics **2007**; 120:1255–9.
19. Zhang Y, Trissel LA. Stability of piperacillin and ticarcillin in AutoDose infusion system bags. Ann Pharmacother **2001**; 35:1360–3.
20. Smith DL, Bauer SM, Nicolau DP. Stability of meropenem in polyvinyl chloride bags and an elastomeric infusion device. Am J Health Syst Pharm **2004**; 61:1682–5.
21. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. Am J Health Syst Pharm **1997**; 54:412–21.
22. McWhinney BC, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer JP. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **2010**; 878:2039–43.
23. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research, and Center for Veterinary Medicine. Guidance for industry: bioanalytical method validation, **2001**. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf. Accessed 11 October 2012.
24. MIMS Online (Australia). Full product information: Merrem IV, **2012**. Available at: https://www.mimsonline.com.au. Accessed 11 October 2012.
25. MIMS Online (Australia). Full product information: Tazocin EF, **2012**. Available at: https://www.mimsonline.com.au. Accessed 11 October 2012.
26. MIMS Online (Australia). Full product information: Timentin, **2012**. Available at: https://www.mimsonline.com.au. Accessed 11 October 2012.
27. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, **2012**. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v_2.0_120101.pdf. Accessed 11 October 2012.
28. Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. J Antimicrob Chemother **2007**; 59:285–91.
29. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med **1996**; 22:707–10.
30. Kolahi J, Bang H, Park J. Towards a proposal for assessment of blinding success in clinical trials: up-to-date review. Community Dent Oral Epidemiol **2009**; 37:477–84.
31. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. Control Clin Trials **2004**; 25:143–56.
32. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. Int J Antimicrob Agents **2001**; 17:497–504.
33. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. Int J Antimicrob Agents **2006**; 28:122–7.
34. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. Antimicrob Agents Chemother **2007**; 51:3304–10.
35. Georges B, Conil JM, Cougot P, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs an intermittent dosing regimen. Int J Clin Pharmacol Ther **2005**; 43:360–9.
36. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. Curr Opin Crit Care **2007**; 13:598–606.
37. Yost RJ, Cappelletty DM, group RS. The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. Pharmacotherapy **2011**; 31:767–75.
38. McAuley DF, O'Kane C, Griffiths MJD. A stepwise approach to justify phase III randomized clinical trials and enhance the likelihood of a positive result. Crit Care Med **2010**; 38:S523–27.

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at Pontificia Universidad CatÃ³lica de Chile on January 29, 2013

Evaluación de la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. Revisión sistemática de la literatura científica

Patricia Moya Cordero, Jesús Ruiz-Aragón, Juan Máximo Molina Linde, Sergio Márquez-Peláez y Virginia Motilva Sánchez

Evaluation of the efficacy and safety of tigecycline for treatment of respiratory tract infections. Systematic review of literature

Background: Tigecycline is indicated for the treatment of complicated skin infections, soft tissue and intraabdominal infections. Its use could be extended to community-acquired pneumonia (CAP) and hospital pneumonia (HN). The objective was to evaluate the efficacy and safety of tigecycline in the treatment of respiratory infections. *Methods:* systematic review (2012). Databases used were MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CRD and WOK. We identified clinical trials of adults with respiratory infection, treated with tigecycline. The quality of the studies was assessed using CASPe checklist. *Results:* We selected four clinical trials of high-moderate quality. Three studies with patients with CAP and a trial with HN patients. In patients with CAP, efficacy of tigecycline (88.6 to 90.6%) was higher than levofloxacin (85.3 to 87.2%). The non inferiority testing was statistically significant ($p < 0.001$). In the study of patients with HN tigecycline showed an efficiency of 67.9% versus 78.2% for imipenem/cilastatin. Main adverse effects were gastrointestinal. *Conclusions:* The efficacy of tigecycline is non inferior than levofloxacin in patients with CAP, but less than imipenem in patients with HN. Tigecycline demonstrates noninferiority versus others tested antibiotics, and it shows a good safety profile.

Key words: Tigecycline, nosocomial pneumonia, community-acquired pneumonia, systematic review.

Palabras clave: Tigeciclina, neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, revisión sistemática.

Comentario Editorial en pág 598

Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacología (PMC, VMS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.
Unidad de Investigación de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (JRA)
Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España (JMML, SMP).

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.
Los autores no han recibido ayuda económica de empresa alguna o entidad para la elaboración de este trabajo.

Recibido: 21 de enero de 2013
Aceptado: 9 de octubre de 2013

Correspondencia a:
Juan Máximo Molina Linde
juanm.molina.ext@juntadeandalucia.es

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior son muy frecuentes, tanto las adquiridas en el ambiente comunitario como en el medio hospitalario[1]. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) constituye una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. En Chile la neumonía constituye la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas[2] y la tercera causa específica de muerte en población adulta[3]. La incidencia y letalidad de NAC se elevan en lactantes bajo un año de edad y en mayores de 65 años. Así, la tasa de mortalidad por neumonía en la población anciana alcanza a 6,6 muertes por cada 1.000 habitantes[3]. En España, la incidencia de la NAC en adultos se sitúa entre 2-10 casos por 1.000 habitantes[4], cifra que se eleva a 25-35 casos en mayores de 70 años[5]. El tratamiento antimicrobiano de la NAC se ha visto amenazado en los últimos años por la aparición y diseminación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina y a otros antimicrobianos[6]. En la actualidad, la utilidad de la orientación etiológica inicial basada en la valoración de los datos clínicos es motivo de controversia[7-9].

Por otra parte, la neumonía es una de las primeras causas de infección nosocomial tanto en Chile[10] como en España[11]. No obstante, la detección de la misma es difícil y requiere un sistema de vigilancia adecuado en todo el hospital. A nivel mundial, la incidencia de la neumonía nosocomial oscila entre 5-10 episodios por cada 1.000 ingresos, dependiendo de las características del hospital[12], y las tasas más elevadas se producen en las unidades de cuidados intensivos[13], tasas similares a las descritas en Chile[10] y en España[14]. El tratamiento antimicrobiano correcto es un factor pronóstico protector, aunque las posibilidades terapéuticas son limitadas. En los últimos años la emergencia de patógenos respiratorios resistentes a muchos antimicrobianos, asociado al uso indiscriminado de estos fármacos, ha potenciado el desarrollo de nuevos antimicrobianos por la industria farmacéutica, efectivos para el tratamiento de estas neumonías[15].

Tigeciclina es el primer miembro de una nueva clase de antimicrobianos: las glicilciclinas[16]. Presenta un amplio espectro sobre patógenos productores de infecciones complicadas existentes en la comunidad e infecciones nosocomiales, incluyendo bacterias resistentes a β-lactámicos y a quinolonas[17]. Aunque las indicaciones

aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) no son exactamente iguales a las de la *European Medicines Agency* (EMA)[18], su uso en España se autorizó en 2006 y está limitado a las indicaciones avaladas por los estudios clínicos realizados: infecciones complicadas de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales. Sin embargo, en la práctica clínica, su utilización se extiende también para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos multi-resistentes[19,20].

En los últimos años se han realizado estudios sobre la utilización de este nuevo antimicrobiano sobre infecciones respiratorias, con resultados diversos y resultados de seguridad controvertidos en algunas ocasiones[21,22]. Aunque hasta la fecha no se hayan descrito efectos graves, tanto la FDA como la EMA recomiendan especial atención ante la reciente aparición de casos de pancreatitis durante su empleo. Actualmente hay algunos ensayos clínicos en marcha que siguen investigando sobre la seguridad y la eficacia de tigeciclina en el tratamiento de este tipo de infecciones.

El objetivo principal de este trabajo ha sido revisar la evidencia que analiza la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones asociadas al tracto respiratorio en adultos.

Material y Métodos

Se ha elaborado una revisión sistemática de la literatura científica para evaluar la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones asociadas al tracto respiratorio.

Se desarrolló una búsqueda sistemática en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD (*Center for Review and Dissemination*) y WOK (*Web of Knowledge*). También se realizó una búsqueda manual en revistas especializadas de Microbiología, Enfermedades Infecciosas y Neumología. La estrategia de búsqueda se ha elaborado mediante la utilización y combinación de los descriptores MeSH: "*tygecicline", "respiratory infection", "community-acquired pneumonia", "hospital-acquired pneumonia*", *"safety", "eficacy", "Acinetobacter", "Pseudomonas"*, y los términos de búsqueda libre "*tygacil", "tygecicline", "clinical trial" y "hospital acquired pneumoniae"*. La búsqueda se dirigió a la localización de ensayos clínicos con asignación aleatoria. No se realizó restricción de idioma alguna. El período de búsqueda abarcó de enero de 2003 a marzo de 2012.

Criterios de inclusión: Ensayos clínicos con asignación aleatoria, que reclutaran pacientes adultos con infecciones respiratorias, bien con neumonía adquiridas en la comunidad o infecciones respiratorias nosocomiales. La intervención consistía en el tratamiento de la infección respiratoria con tigeciclina frente a otro antimicrobiano como alternativa. Los resultados a determinar fueron de eficacia (eficacia clínica, eficacia microbiológica, test de no inferioridad, resultados por análisis por intención de tratar) y seguridad (efectos adversos locales y sistémicos).

Criterios de exclusión: Estudios en los que la muestra procediera de laboratorio no clínico, ya fuesen colonias, o bien muestras que no fueran de origen humano, y estudios en los que no apareciera un grupo comparador o tratamiento placebo.

Para la selección de los estudios, las referencias localizadas fueron inicialmente analizadas por dos investigadores de forma individual, mediante la lectura del título y el resumen, y si cumplían los criterios de inclusión, se localizaba el artículo completo y se valoraba de nuevo su inclusión de manera independiente. El grado de concordancia entre ambos investigadores fue alto.

La evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos se realizó mediante el cuestionario elaborado por el *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos, adaptadas por CASP España (CASPe)[23].

La comprobación de los resultados descritos en los estudios de valores absolutos y porcentajes, así como la elaboración de tablas y los rangos de resultados se realizó mediante la utilización del programa estadístico SPSS (v18.0). Debido a la heterogeneidad de los estudios, tanto en el tipo de pacientes, intervenciones que se comparaban como en los diseños usados y en los resultados obtenidos, no pudo hacerse un meta-análisis. Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, utilizando la valoración crítica de la calidad de los estudios para matizar las conclusiones.

Resultados

La búsqueda bibliográfica sistemática, encaminada a localizar artículos originales, proporcionó 130 referencias. La primera selección se centró en la eliminación de duplicados (69 exclusiones) y tras la lectura de los títulos y resúmenes se realizaron 52 exclusiones, seleccionándose nueve trabajos que podían cumplir los criterios de inclusión. De los nueve artículos para lectura a texto completo, se excluyeron dos por no ser la intervención adecuada, dos por el tipo de artículo y uno por no ser el objetivo del estudio. Finalmente seleccionamos cuatro estudios correspondientes a ensayos clínicos con asignación aleatoria para realizar la revisión sistemática (Figura 1).

Características descriptivas de los estudios seleccionados

La Tabla 1 describe las principales características de los cuatro ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática[24-27].

Los ensayos clínicos englobaron a un total de 2.155 pacientes con una edad media comprendida entre 50,4 y 57,6 años, sin diferencias significativas entre grupos. Tres estudios[24-26] incluyeron a pacientes con NAC y un estudio[27] incluyó a pacientes con neumonía hospitalaria (NH). La intervención fue el tratamiento con tigeciclina IV a dosis inicial de 100 mg, seguido de dosis de 50 mg c/12 h.

En los estudios con pacientes NAC[24-26] el comparador fue el tratamiento con levofloxacina IV a dosis de 500 mg/12-24 h. En el estudio de pacientes con NH[27] el tratamiento comparador fue imipenem/cilastatina a dosis de 500-1.000 mg c/8 h. La duración del tratamiento en todos los estudios fue de 7-14 días.

Calidad metodológica de los estudios seleccionados

La calidad de los ensayos fue alta-moderada. Los resultados de calidad de los estudios se exponen en la Tabla 2. En todos los estudios se describía de manera correcta la pregunta de investigación. Todos los estudios comprendían una asignación aleatoria y doble ciego. Sólo un estudio[25] describió el método de realización de la aleatorización. Excepto en el estudio de Dartois y cols.[24], en el resto de trabajos se llevó a cabo un seguimiento completo de los pacientes[25-27], que se exponen en diagramas de flujo de cada artículo. Los grupos de pacientes en cada grupo eran similares en todos los estudios, aunque uno citó que existían algunas diferencias iniciales entre ambos[27]. Los grupos recibieron en cada estudio un tratamiento igual, aparte de las intervenciones, y en dos trabajos se especificaba que se realizaba ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal[26-27].

Principales resultados de los ensayos clínicos incluidos

Los principales resultados de eficacia y seguridad de los estudios seleccionados para la revisión se detallan en la Tabla 3. En pacientes con NAC la eficacia clínica (EC) de tigeciclina (88,6-90,6%) fue no inferior a la de levofloxacina (85,3-87,2%). El análisis mediante intención de tratar modificada (ITT-m) también registró una eficacia superior de tigeciclina (78,0-84,4%) frente a levofloxacina (77,8-82,1%). El "test de no inferioridad" para tigeciclina fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

En el estudio de pacientes con NH[27], tigeciclina presentó una eficacia de 67,9% frente a 78,2% de imipenem/cilastatina. El análisis mediante ITT-m mostró que tigeciclina fue inferior a imipenem/cilastatina (62,7 vs 67,6%). El "test de no inferioridad" de este estudio para tigeciclina fue estadísticamente significativo únicamente para el análisis ITT-m ($p < 0,001$).

Los principales efectos adversos de tigeciclina descritos fueron gastrointestinales, como náuseas vómitos y diarrea. Otros efectos adversos que se detectaron con menor frecuencia fueron flebitis en el lugar de la inyección, anemia, leucocitosis, aumento de las transaminasas (GOT y GPT) o úlceras en la piel.

Se registraron pocos efectos adversos graves, que no presentaron diferencias entre los grupos. Ninguno de los fallecimientos que se notificaron fue a causa de la utilización de tigeciclina.

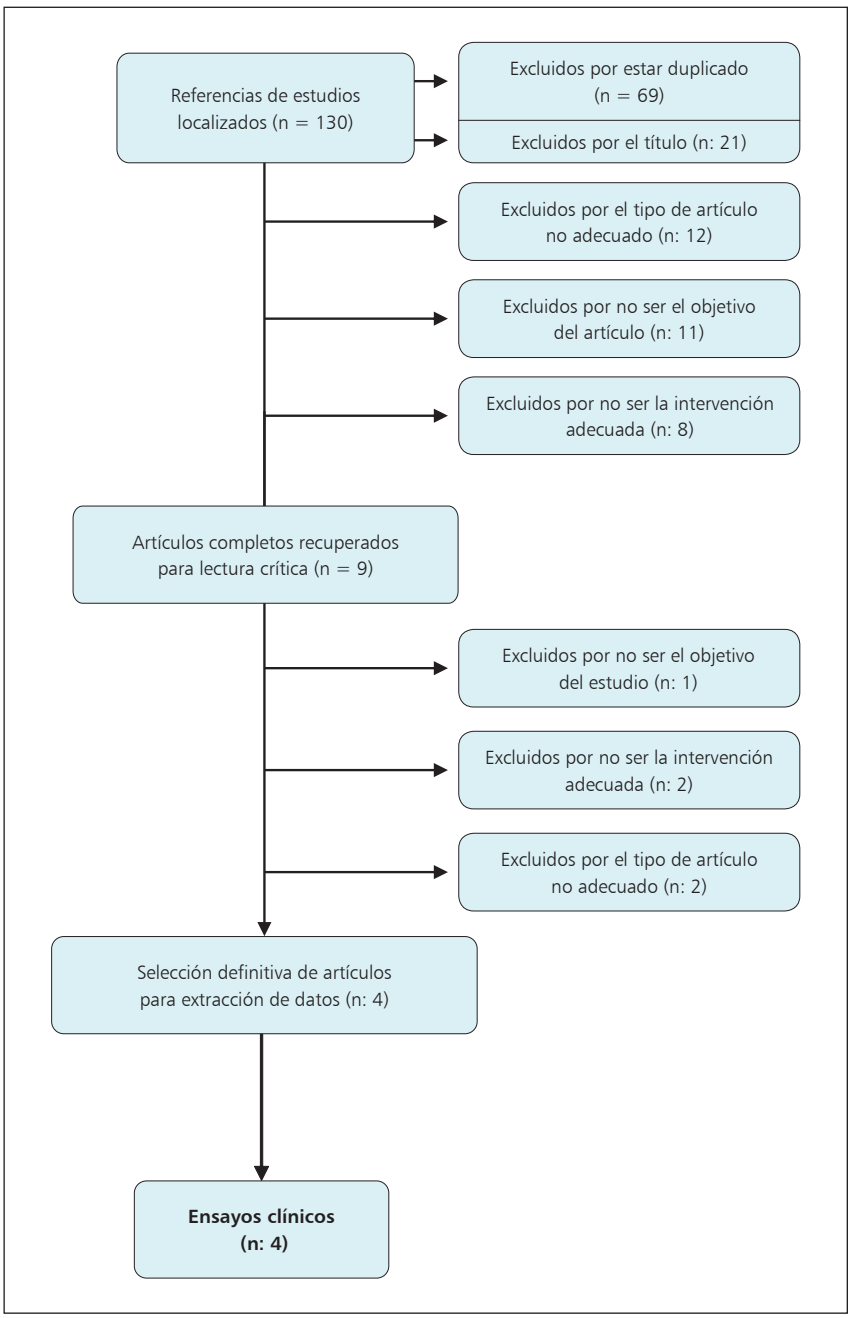


Figura 1. Esquema general de la selección de estudios. Diagrama de flujo: estudios recuperados, valorados, excluidos y motivos de exclusión.

Tabla 1. Principales características de los ensayos clínicos seleccionados

Autor Año	País Año del estudio Diseño Pacientes	Otras patologías	Edad media	Sexo (% hombres)	Duración del tratamiento	Intervención n de pacientes	Comparación n pacientes	Resultados
Bergallo 2009	8 p de América 2003-05 ECA-dc 418 NAC	15% Diabetes mellitus 15% EPOC 7,4% Patología cardíaca 10,5% Alcoholismo	I: 55,49 C: 54,10	I: 53,8% C: 62,9%	7-14 días	TG 100 mg + 50 mg c/12 h EC: 138 ec-mITT: 191 Seguridad: 208	Levofloxacina 500 mg c/24 h EC: 156 ec-mITT: 203 Seguridad: 210	EC ec-mITT Efectos adversos
Tanaseanu 2009	20 p de Europa África y Asia-pacífico 2004-05 ECA-dc 434 NAC	8,5% Diabetes mellitus 8,5% EPOC 5,7% Patología cardíaca 5,7% ACV 4,2% Alcoholismo	I: 52,8 C: 50,4	I: 63% C: 64%	7-14 días	TG 100 mg + 50 mg/12 h EC: 144 ec-mITT: 203 Seguridad: 216	Levofloxacina 500 mg c/12 ó 24 h EC: 136 ec-mITT: 200 Seguridad: 212	EC ecmITT Efectos adversos
Dartois 2008	18 p de Europa ECA-dc 358 NAC	No descrito			7-14 días	TG 100 mg + 50 mg/12 h EC: 125 ec-mITT: 177 Seguridad: 177	Levofloxacina 500 mg c/12 ó 24h EC: 120 ec-mITT: 181 Seguridad:181	EC, ecmITT TOC
Freire 2010	31 países 2004-06 ECA-dc 945 NH	19,6% Diabetes mellitus 28,5% ACV 28,3% Estado mental alterado	I: 57,2 C: 57,6	I: 73,1% C: 68,3%	7-14 días	TG 100 mg + 50 mg/12 h EC: 268 ec-mITT: 467 seguridad: 467	Imipenen/cilastatin 500-1.000 mg c/8 h CE: 243 ec-mITT: 467 seguridad: 467	EC ecmITT Efectos adversos

ECA-dc: ensayo clínico con asignación aleatoria, doble ciego; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebro-vascular; I: intervención; C: comparador; TG; tigeciclina; EC: eficacia clínica; ec-mITT: eficacia microbiológica por intención de tratar modificada; NH: neumonía hospitalaria.

Tabla 2. Calidad de los ensayos clínicos seleccionados según la escala CASPe

	Validez de la intervención					
Artículo	Definición clara de la pregunta	Asignación aleatoria de pacientes	Seguimiento completo de los pacientes	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos
Bergallo 2009	Sí	Sí, no método	Sí	Sí, doble	Sí	Sí, ajuste en IR
Tanaseanu 2009	Sí	Sí	Sí	Sí, doble	Sí	Sí
Dartois 2008	Sí	Sí, no método	ND	Sí, doble	Sí	Sí
Freire 2010	Sí	Sí, no método	Sí	Sí, doble	Sí	Sí, ajuste en IR

IR: insuficiencia renal; ND: no descrito.

Tabla 3. Principales resultados de eficacia y seguridad

Autor Año	Efectividad clínica	Efectividad clínica con intención de trata modificada (m-ITT)	Efectos adversos (I% vs C%)	
Bergallo	I: 90,6% p: 0,4570	I: 78,0 p: 1,0	Alguno: 51,4 vs 45,7	p: NS
2009	C: 87,2%	C: 77,8	Náuseas : 16,3 vs 5,7	p < 0,05
	Eficacia de tigeciclina:	Eficacia de tigeciclina:	Vómitos: 12,0 vs 1,9	p < 0,05
	Test de no inferioridad p: < 0,001	Test de no inferioridad p: < 0,001	Diarrea: 8,2 vs 4,3	p: NS
			Aumento de GOT, GPT: 3,6 vs 10,0	p < 0,05
			Flebitis: 7,2 vs 7,6	p: NS
			EAG: no descritos	
			fallecimientos: 2,4 vs 2,8 (ninguno por los tratamientos)	
Tanaseanu	I: 88,9%	I: 83,7%	Alguno: 62,5 vs 47,2	p: 0,002
2009	C: 85,3%	C: 81,5%	Náuseas: 26,9 vs 8,5	p: < 0,001
	Eficacia de tigeciclina:	Eficacia de tigeciclina:	Vómito: 16,7 vs 6,6	p: 0,001
	Test de no inferioridad p: <0,001	Test de no inferioridad p: < 0,001	Diarrea: 7,4 vs 8,0	p: 0,85
			Aumento de GOT, GPT: 1,9 vs 4,2	p: 0,169
			Leucocitosis: 6,9 vs 0,9	p: 0,002
			Hipocalemia: 0,5 vs 3,8	p: 0,019
			EAG: 8,3 vs 9,9	
			fallecimientos: 3,2 vs 2,3 (ninguno por los tratamientos)	
Dartois	I: 88,6%	I: 84,4%	Efectos adversos: no descritos	
2008	C: 85,8%	C: 82,1%	EAG: 1,6 vs 1,1	
	Eficacia de tigeciclina:	Eficacia de tigeciclina:	fallecimientos: no descritos	
	Test de no inferioridad p: < 0,001	Test de no inferioridad p: < 0,001		
Freire	I: 67,9%	I: 62,7%	Alguno: 78,8 vs 78,6	p: 1,0
2010	C: 78,2%	C: 67,6%	Náuseas: 15,4 vs 7,9	p: < 0,001
	Eficacia de tigeciclina:	Eficacia de tigeciclina:	Vómitos: 12,6 vs 7,3	p: 0,008
	Test de no inferioridad p: 0,120	Test de no inferioridad p: < 0,001	Diarrea: 10,5 vs 15,5	p: 0,049
			Anemia: 6,9 vs 9,6	p: 0,153
			Úlcera de piel: 5,4 vs 2,1	p: 0,015
			EAG: 26,1 vs 25,7	p: 0,940
			EAG respiratorio: 7,1 vs 11,6	p < 0,05
			fallecimientos 14,1 vs 12,2 (sólo 3 por los tratados)	

I: intervención; C: comparador; EAG: efectos adversos graves.

Discusión

Las infecciones respiratorias por microorganismos multi-resistentes han emergido en las últimas décadas, sobre todo en el medio hospitalario y especialmente con bacterias gramnegativas con mecanismos de resistencia. Asimismo, el desarrollo de nuevos antimicrobianos, como tigeciclina, con amplio espectro de actividad sobre diversos microorganismos todavía no se considera óptimo, debido a las posibles resistencias.

Esta revisión sintetiza la información actual existente sobre el tratamiento de infecciones respiratorias hospitalarias y NAC mediante la utilización de tigeciclina como antimicrobiano.

Los resultados de este trabajo reflejan que la eficacia de tigeciclina resulta adecuada para el tratamiento de infecciones respiratorias, según los estudios analizados, ya que el "test de no inferioridad" frente a otro antimicrobiano comparado, obtuvo significación estadística. Con los datos que hemos analizados, los mejores resultados se reflejan en estudios con pacientes con NAC[24-26], ya que en todos los casos la eficacia de tigeciclina fue no inferior al fármaco con el que se comparaba, mediante el "test de no inferioridad". Al analizar el estudio de pacientes con NH

la tigeciclina mostró una eficacia ligeramente inferior al antimicrobiano comparador[27].

Tigeciclina ha presentado un buen perfil de seguridad, si bien se han encontrado algunos eventos adversos gastrointestinales; sin embargo, es bien tolerada y son escasos los abandonos o fracasos terapéuticos en pacientes con patologías respiratorias[28].

Esta revisión sistemática ha presentado una serie de limitaciones. En primer lugar se ha visto influenciada por el escaso número de estudios y la heterogeneidad de éstos, que abordan la pregunta de investigación planteada al principio del trabajo de diferente manera. Así, se ha localizado un solo estudio que aborda la NH, por lo que los resultados no han podido ser comparados con otros. No se ha considerado la inclusión de otro tipo de estudios no controlados para tratar de sintetizar, con la máxima homogeneidad y calidad metodológica posible, los resultados acontecidos. Otra limitación de este trabajo es el potencial sesgo de publicación, ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, estudios en fase clínica en desarrollo, literatura gris e informes de casas comerciales. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y realizarla sin restricción de idiomas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, éstos se definieron *a priori*. Otra posible limitación a la hora de valorar los resultados es que los ensayos han sido financiados por la industria farmacéutica, por lo que se deben interpretar las conclusiones con cautela.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos, tanto de validez interna como externa, que pueden ser la causa de las diferencias acusadas entre las dosis y que hacen que presenten una calidad alta-moderada. Los factores más importantes han sido la falta explicación de asignación en forma aleatoria, características iniciales de los grupos de pacientes y el tratamiento desigual de los mismos según otras patologías asociadas y el tratamiento desigual. La determinación de resultados también ha presentado heterogeneidad según las determinaciones ensayadas, ya que no en todos se midieron las mismas variables de resultado. También la intervención se realizaba de manera diferente (posología, dosis, tipos de pacientes), así como la posterior selección e interpretación de datos.

Nuestros resultados coinciden parcialmente con los resultados de otros trabajos de revisión que evaluaban tigeciclina en infecciones[21,22,29-31]. Pero en ninguno de estos trabajos se evaluaba de manera específica la eficacia y seguridad de tigeciclina exclusivamente en infecciones respiratorias.

La introducción de tigeciclina, la primera glicilciclina, podría proporcionarnos una opción adicional para el manejo de estas complejas infecciones. Todavía la EMA no ha autorizado su utilización en este tipo de infecciones, por lo que, aunque los resultados así lo avalen, su administración terapéutica está actualmente restringida a patologías concretas. Sin embargo, probablemente su nicho real de utilización estaría orientado hacia el manejo de infecciones del ámbito intrahospitalario, sobre todo en el contexto de cuidados críticos[28]. Según la información revisada, tigeciclina se presenta con una utilidad potencial en el manejo de NHs, ya que ha demostrado ser "no inferior" a otros antimicrobianos en los estudios evaluados. Sin embargo, se debe observar cierta precaución y evitar en la práctica clínica diaria su uso inapropiado o sobreuso, pues indudablemente resultará en una mayor resistencia bacteriana, ya comunicada en las experiencias clínicas de algunos estudios, donde se verifica la aparición de cepas con susceptibilidad reducida o no susceptibles a tigeciclina, a veces durante el curso del tratamiento con el mismo antimicrobiano. Sería recomendable la realización de nuevos ensayos clínicos, con asignación aleatoria y controlados, realizados por investigadores independientes y en contextos clínicos más amplios, que incluyeran adultos mayores, con co-morbilidad múltiple y diferentes etiologías microbianas y estimaciones de la gravedad basados en el índice de gravedad de la neumonía.

También sería importante para los especialistas en enfermedades infecciosas y profesionales farmacéuticos cautelar el uso prudente de este nuevo antibacteriano, una vez se apruebe su indicación para este tipo de infecciones, reservándolo fundamentalmente como una terapia de rescate para patógenos que presenten patrones de multiresistencia.

Resumen

Introducción: Tigeciclina está indicada en el tratamiento de infecciones complicadas de piel, tejidos blandos e intra-abdominales. Su utilización podría extenderse para neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y neumonías hospitalarias (NH). El objetivo ha sido evaluar la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones respiratorias. *Material y Métodos*: Revisión sistemática (2012). Se realizaron búsquedas en MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD y WOK. Se localizaron ensayos clínicos de adultos con infección respiratoria, tratados mediante tigeciclina. La calidad de los estudios se valoró mediante los criterios CASPe. *Resultados:* Se seleccionaron cuatro ensayos clínicos de calidad alta-moderada. Tres estudios incluyeron pacientes con NAC y un estudio a pacientes con NH. En pacientes con NAC la eficacia de tigeciclina (88,6-90,6%) fue no inferior a la de levofloxacina (85,3-87,2%). El "test de no inferioridad" fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). En el estudio de pacientes con NH, tigeciclina presentó una



eficacia de 67,9% frente a 78,2% de imipenem/cilastatina. Los principales efectos adversos fueron gastrointestinales. *Conclusiones:* la eficacia de tigeciclina es no inferior a la de levofloxacina en pacientes con NAC, pero inferior a imipenem en pacientes con NH. Tigeciclina ha demostrado no inferioridad frente a los otros antimicrobianos testados. Tigeciclina demuestra tener un buen perfil de seguridad.

Referencias bibliográficas

1.- Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Protocolos clínicos SEIMC. [Internet] 2000 [citado 14 diciembre 2012]. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/

2.- Ministerio de Salud de Chile. Programa de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA). Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de Chile. [Internet] [citado 26 agosto de 2013]. Disponible en: http://www.deis.cl.

3.- Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias y Sociedad Chilena de Infectología. Manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. Resumen del consenso nacional. Rev Med Chile 2005; 133: 953-67.

4.- Monge V, San Martín V M, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. Eur J Public Health 2001; 4: 362-4.

5.- Vila M, Bello S. Vacuna antineumocócica: indicaciones, momento y resultados. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Supl 3): 43-50.

6.- Cohen R. The need for prudent use of antibiotics and routine use of vaccines. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl 3): 21-3.

7.- Martín A A, Moreno-Pérez D, Miguélez S A, Gianzo J A, García M L, Murua J K, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. An Pediatr (Barc) 2012; 76: 162.e1-18.

8.- Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? Acta Paediatrica 2010; 99: 1602-8.

9.- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl 6): E1-59.

10.- Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Hospital Del Salvador. Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente. Norma Prevención Neumonía Nosocomial Asociada a VMI. [Internet] [citado el 26 agosto de 2013]. Disponible en: http://mx.hsalvador.cl/home/archivos@hsalvador.cl/www/oficina%20calidad%20y%20seguridad%20de%20pacientes/PREVNEUMONIA-NOSOCOMIAL.pdf

11.- Sopena N. Predicción clínica de la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Med Clin (Barc) 2012; 138: 112-3.

12.- Craven DE, Chroneou A. Nosocomial pneumonia. En: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, editors. Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed., Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 3717-24.

13.- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.

14.- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE Informe 2011. [Internet] abril de 2011 [citado 20 diciembre de 2012]. Disponible en: http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPAÑA%20Resumen.pdf

15.- Karageorgopoulos D E, Falagas M E. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2009; 34 (Suppl 4): S55-62.

16.- Wyeth-Pfizer. Tigecycline (Tygacil®) product information. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, June 2005.

17.- Bertrand X, Dowzicky M J. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Clin Ther 2012; 34: 124-37.

18.- Reinert R R, Low D E, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky M J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim. Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1018-29.

19.- Betriu C, Rodríguez-Avial I, López F, Picazo J J. Comparative study of the in vitro activity of tigecycline against multiresistant *Enterococcus faecium* isolates. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 302-3.

20.- Sorlozano A, Gutiérrez J, Román E, de Dios L J, Roman J, Liebana J, et-al. A comparison of the activity of tigecycline against multiresistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 487-9.

21.- Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1162-72.

22.- Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011; 11: 834-44.

23.- Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura. Alicante: CASPe España, Coordinación General. [Internet] 2005 [citado 10 diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.redcaspe.org/homecasp.asp.

24.- Dartois N, Castaing N, Gandjini H, Cooper A. Tigecycline 313 Study Group. Tigecycline versus levofloxacin for the treatment of community acquired pneumonia: European experience. J Chemother 2008; 20 (Suppl 1): 28-35.

25.- Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru P I, Strausz J, Zolubas M, Chernyak V, et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. BMC Pulmonary Medicine 2009; 9: 44-56.

26.- Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, Oliva M E, Lentnek A, Wouters L, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63: 52-61.

27.- Freire A T, Melnyk V, Kim M J, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 68: 140-51.

28.- Alexis Diomedi P. Tigeciclina. Una revisión sistemática de la experiencia clínica en sus primeros años de uso. Rev Chilena Infectol 2009; 26: 114-25.

29.- Zhanel G G, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. Drugs 2004; 64: 63-88.

30.- Rello J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline. J Chemother 2005; 17 (Suppl 1): 12-22.

31.- Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185-92.

Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S39-S44

EL MÉDICO CLÍNICO Y LA COMPRENSIÓN REAL Y PRÁCTICA DE ALGUNOS TEMAS

Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica

CARLOS BELTRÁN B.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics: clinical usage

Palabras claves: Antimicrobianos: farmacocinética; farmacodinamia; uso clínico.
Key words: Antibiotics; Pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinical usage.

Desde la introducción de las penicilinas y sulfas, hace casi 70 años, los médicos clínicos han debido enfrentar el desafío de lograr los mejores resultados con la terapia antimicrobiana en pacientes con infecciones bacterianas graves. La incidencia de sepsis sigue en aumento[1] y, si bien la tasa de mortalidad se ha logrado controlar, ésta continúa siendo superior al 15% pudiendo llegar a más del 50% en pacientes con sepsis grave o con enfermedad severa de base[2]. Por otra parte el impacto de la sepsis en la calidad de vida sólo recientemente ha sido evaluado, demostrándose una significativa menor calidad de vida entre los pacientes que sobreviven a un episodio séptico[3]. El desafío continúa por tanto, vigente, el uso apropiado de los antimicrobianos adquiere la máxima importancia y requiere incorporar conceptos tales como sus características farmacológicas, volumen de distribución, penetración tisular, metabolismo y eliminación entre otros.

Interacción paciente-bacteria-antimicrobiano

Un patógeno es capaz de causar un episodio infeccioso dependiendo de características propias como el volumen del inóculo y su patogenicidad, en particular su capacidad de adherencia, penetración y daño, y de las características de los mecanismos inmunes inespecíficos y específicos del paciente. El uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no sólo la susceptibilidad *in vitro* demostrada o empírica del agente infeccioso al antibacteriano sino también la compleja interacción que ocurre entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria: farmacocinética y farmacodinamia (Figura 1).

El éxito de la terapia antimicrobiana va a depender de factores bacterianos como susceptibilidad *in vitro*, tolerancia al antimicrobiano (bacterias susceptibles pero con alta resistencia a la lisis) y efecto inóculo (número de bacterias que causan la infección); también de factores del paciente tales como comorbilidad y respuesta inmune específica e inespecífica y finalmente, de factores del antibacteriano y la interacción que éste establece con el paciente y la bacteria, tales como absorción y volumen de distribución, metabolismo y eliminación, unión a proteínas y penetración a tejidos.

Farmacocinética

La farmacocinética es la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente e incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que, en su conjunto, determinan una curva concentración-tiempo (Figura 2). Los parámetros farmacocinéticos más relevantes son la concentración máxima ($C_{máx}$) o pico (*peak*), la vida media del antimicrobiano en el plasma ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva (*Area under curve - AUC*), que da cuenta de la exposición acumulativa del agente al antimicrobiano. Diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas pueden originar cambios en la concentración de antibacteriano, determinante de la penetración a tejidos y la actividad antibiótica.

La absorción gastrointestinal, subcutánea o

Unidad de Infectología, Servicio de Medicina, Complejo Asistencial Barros Luco. Santiago, Chile

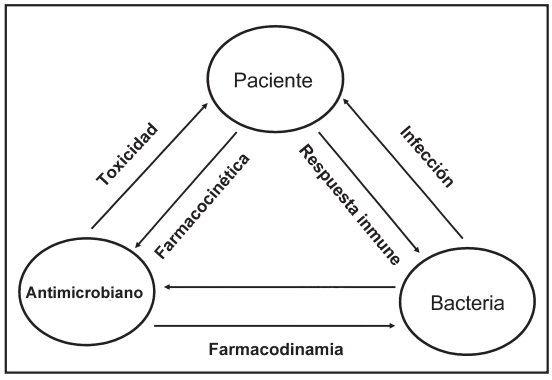


Figura 1. Interacción paciente - bacteria - antibacteriano.

muscular de un antimicrobiano es relevante. La disminución en la perfusión gastrointestinal, subcutánea y muscular que se observa en pacientes sépticos, puede reducir significativamente la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes[4]. En estos pacientes debe priorizarse la administración por vía intravenosa en cuyo caso se alcanza 100% de absorción.

La eliminación de antimicrobianos como β-lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, generando concentraciones plasmáticas más elevadas que, en caso de antibacterianos con margen terapéutico estrecho como aminoglucósidos o vancomicina, puede dar origen a toxicidad. La dosificación de estos fármacos debe ajustarse en forma proporcional a la función renal. Los antimicrobianos de eliminación hepática como lincosaminas y antituberculosos deben ajustarse con disfunción hepática; sin embargo, el *clearance* de fármacos en casos de insuficiencia hepática es mucho más difícil de estimar. Los antibacterianos que tienen eliminación mixta, como cloxacilina o ceftriaxona, en general no requieren ajuste de dosis frente a la falla de un órgano excretor, por un aumento compensatorio de la depuración por el otro órgano.

El volumen de distribución de un antimicrobiano es variable entre personas por factores como disfunción de órganos excretores u obesidad, en cuyo caso puede superar largamente el volumen extracelular para fármacos con alta unión a grasas, pero también puede tener severas variaciones en un mismo individuo, como consecuencia del aumento de la permeabilidad que acompaña a enfermedades graves, sepsis, quemaduras, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, etc, agravados por el aporte masivo de fluidos. La importancia de la variación en las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos como consecuencia de la obesidad ha llevado recientemente a recomendar dosis más altas de antimicrobianos profilácticos en cirugía de *by pass* gástrico en pacientes obesos[5].

Las características de absorción, distribución y eliminación del antimicrobiano en cada paciente determinan la curva concentración-tiempo en plasma, la que a su vez es responsable de la concentración que alcanza el fármaco en el tejido infectado donde, en definitiva, requerimos del mismo en concentraciones adecuadas para el control de la infección. Las concentraciones plasmáticas y tisulares no siempre se correlacionan linealmente. Los antibacterianos con menos unión a proteínas como aminoglucósidos y quinolonas, tienen generalmente una correlación plasma/tejidos mayor que los β-lactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas. Ciertas patologías como meningitis bacteriana aguda pueden mejorar transitoriamente la penetración de antimicrobianos al sitio infectado, al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En general la penetración a tejidos es relevante en infecciones que afectan órganos con baja penetración de antibacteriano como son el SNC, ojo, huesos, páncreas y pulmón.

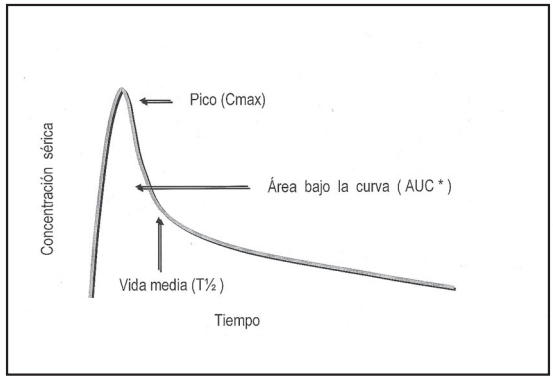


Figura 2. Farmacocinética: Curva concentración-tiempo. **Area under curve.*

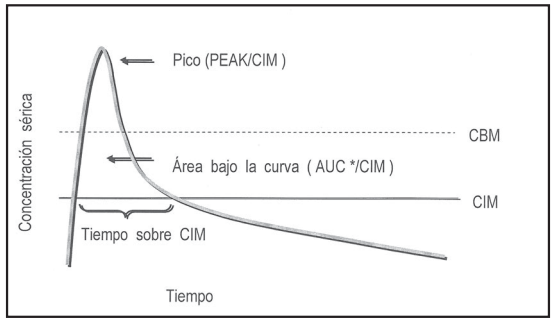


Figura 3. Farmacodinamia: farmacocinética *versus* CIM.

Farmacodinamia

La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria. La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función de la CIM de la bacteria que es la concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano (Figura 3), y de la concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración a la cual se obtiene la lisis de la bacteria. Los parámetros farmacocinéticos son expresados en función de la CIM: $C_{máx}$/CIM, AUC/ CIM o T > CIM (tiempo sobre la CIM).

En términos generales, para que un antibacteriano sea efectivo, debe lograr concentraciones superiores a la CIM o, dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos. El éxito clínico depende de una adecuada interacción farmacodinámica entre el antimicrobiano y la bacteria, lo que permite establecer ciertos objetivos farmacodinámicos en el tratamiento antiinfeccioso tales como $C_{máx}$/CIM, AUC/CIM o T > CIM que constituyen demostradamente parámetros predictores de éxito[6].

El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica. Ciertos antimicrobianos como aminoglucósidos y quinolonas tienen una acción bactericida concentración-dependiente, es decir su acción bactericida es más rápida con $C_{máx}$ más alta, especialmente con inóculos bacterianos altos. El pico obtenido y secundariamente el AUC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico (Figura 4). El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es lograr $C_{máx}$/CIM o bien AUC/CIM muy altas, por lo que se recomienda en general el uso de dosis altas espaciadas, e incluso en el caso de aminoglucósidos, dosis diarias unitarias. La velocidad de erradicación bacteriológica también se ha asociado a la AUC/CIM en el caso de quinolonas en que razones de AUC/CIM iguales a 125 ó 250 logran erradicación en aproximadamente 7 días mientras que razones de AUC/CIM mayores de 250 logran una lisis bacteriana extremadamente rápida con erradicación en 1,9 días[7]. Los parámetros farmacodinámicos asociados a éxito para antibacterianos con mecanismo de acción concentración-dependiente se muestran en Tabla 1.

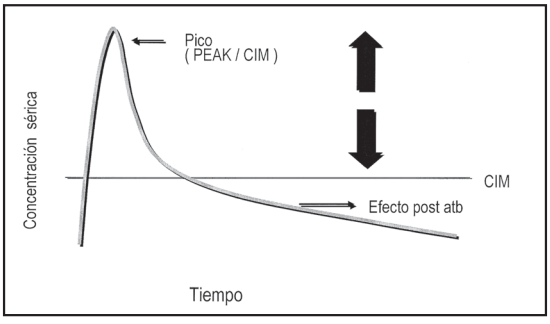


Figura 4. Farmacodinamia de antibacterianos con acción concentración-dependiente.

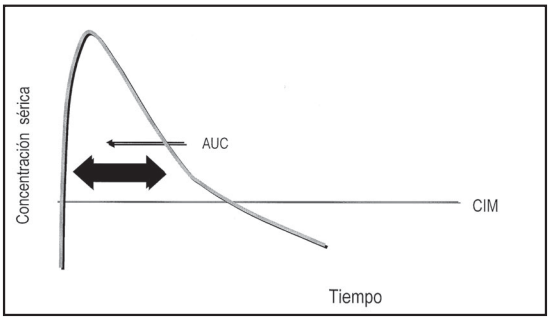


Figura 5. Farmacodinamia de antibacterianos con acción tiempo - dependiente.

Los antimicrobianos que actúan sobre la pared celular como β-lactámicos y vancomicina tienen un mecanismo de acción predominantemente tiempo-dependiente, es decir la actividad bactericida es máxima con $C_{máx}$ 4 veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano 4 veces sobre la CIM (Figura 5). El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es por lo tanto lograr tiempos sobre la CIM (T > CIM) prolongados, lo que también se asocia a mayores AUC/CIM. En general se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano. Este principio general para antibacterianos activos sobre la pared celular aplica cuando se trata de bacterias muy sensibles y/o de inóculos bacterianos bajos; sin embargo, frente a inóculos altos la $C_{máx}$ adquiere importancia y la actividad bactericida máxima puede no alcanzarse aún con $C_{máx}$/CIM de 128 veces[8]. Los parámetros farmacodinámicos predictores de éxito en el caso de glicopéptidos han sido menos estudiados que con

Tabla 1. Parámetros predictores de éxito en antimicrobianos con acción concentración - dependiente

Antimicrobiano	Modelo	Autor	Año	Objetivo
Enoxacina	*In vitro*	Blaser	1987	Peak/CIM 8: 1
Ciprofloxacina	*In vitro*	Hyatt	1994	AUC/CIM > 350
Ciprofloxacina	Clínico	Forrest	1993	AUC/CIM / 250
Levofloxacina	Clínico	Preston	1998	Peak/CIM 12: 1
Gentamicina	Bacteriemia	Moore	1987	Peak/CIM > 8: 1
Gentamicina	Neumonía	Kashuba	1999	Peak/CIM / 10: 1
Amikacina	Bacteriemia	Moore	1987	Peak/CIM > 8: 1
Amikacina	Neumonía	Kashuba	1999	Peak/CIM / 10:1

β-lactámicos; sin embargo, se ha observado actividad bactericida máxima con $C_{máx}$/CIM de 2 a 40 veces[9] y la eficacia clínica en neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente se ha asociado a la obtención de AUC/CIM superiores a 400[10]. Los parámetros farmacodinámicos asociados a éxito para antibacterianos con mecanismo de acción tiempo-dependiente se muestran en la Tabla 2.

Los objetivos farmacodinámicos más evaluados para las distintas familias de antimicrobianos se muestran en la Figura 6.

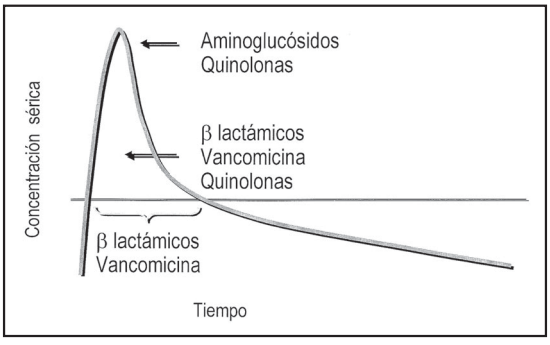


Figura 6. Objetivos farmacodinámicos más evaluados para antibacterianos según familia.

Utilidad práctica

En general la administración de uno o más antibacterianos siempre debe considerar los niveles plasmáticos alcanzados y la CIM de las bacterias susceptibles, de manera de asegurar la máxima eficacia del tratamiento. En la Tabla 3 se detallan las $C_{máx}$ alcanzadas con las dosis habituales para algunos antimicrobianos de uso frecuente y las CIM habituales de las bacterias informadas como susceptibles.

La importancia de las concentraciones alcanzadas por los antimicrobianos en el éxito del tratamiento avala la medición de concentraciones plasmáticas de antimicrobianos, herramienta poco utilizada en nuestro medio y que se reserva únicamente para antimicrobianos con estrecho margen terapéutico, es decir que tienen niveles tóxicos cercanos a los niveles terapéuticos como por ejemplo aminoglucósidos. En farmacología clínica existen metodologías que permiten estimar con bastante precisión las concentraciones que alcanzan en plasma los medicamentos administrados.

En infecciones sobre órganos con baja penetración de antibacterianos, las consideraciones farmacodinámicas adquieren la máxima importancia, por cuanto la concentración sérica del antimicrobiano no siempre se correlaciona con la concentración en el sitio de infección. La penetración a tejidos depende de variables como difusión, transporte activo, liposolubilidad, unión a proteínas, entre otras. En infecciones del SNC los antimicrobianos lipofílicos no ionizados como rifampicina y metronidazol penetran ampliamente, mientras que la mayoría de los β-lactámicos, quinolonas y glicopéptidos tiene una penetración limitada que se puede ver favorecida por el aumento de permeabilidad que acompaña a la infección y requieren ser administrados en dosis máximas. Los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación tienen mínima penetración. En osteomielitis la penetración del antimicrobiano también es clave para el éxito de la terapia. Las lincosaminas tienen alta penetración, vancomicina y quinolonas logran concentraciones superiores a la CIM de los principales patógenos.

La utilidad práctica de la utilización de posologías fraccionadas o unitarias dependiendo del mecanismo de acción de cada antimicrobiano, es aún objeto de controversia. Frente a bacterias

Tabla 2. Parámetros predictores de éxito en antibacterianos con acción tiempo-dependiente

Antimicrobiano	Modelo	Autor	Año	Objetivo
Cefotaxima	*In vitro*	Gustaffson	2001	T > CIM 50-60%
Cefalosporinas 3ªgen	Animales	Craig	1995	T > CIM 60-70%
Cefepime	Neumonía	Tam	2002	T > 4 x CIM 100%
Vancomicina	Clínico	Hyatt	1994	AUC/CIM > 125
Vancomicina	Neumonía	Moise	2000	AUC/CIM >340

Tabla 3. $C_{máx}$ alcanzadas con dosis habituales *versus* CIM de bacterias susceptibles

Antibacteriano	Dosis	Cmáx (µg/ml)	CIM (µg/ml)
Ceftriaxona	2 gr	250	< 1 - 8
Ceftazidima	2 gr	160	< 1 - 8
Cefotaxima	2 gr	130	< 1 - 8
Cefepime	2 gr	130	< 1 - 8
Imipenem	500 mg	35	< 1 - 4
Vancomicina	1 gr	20-50	< 1 - 5
Ciprofloxacina 500 (VO) - 400 (EV)		3-10	< 1

muy susceptibles en inóculos bajos, la eficacia del tratamiento no depende de manera crucial del modo de administración; sin embargo, en infecciones por agentes resistentes en inóculos altos y, especialmente en pacientes con cambios significativos en el volumen de distribución de medicamentos, la predeterminación de objetivos farmacodinámicos específicos para cada uno de los antibacterianos utilizados puede ser fundamental en el éxito de la terapia. En el paciente crítico se dan estas condiciones y por lo mismo, se deben tener en cuenta a la hora de prescribir antimicrobianos aspectos como la resistencia intrínseca y adquirida de los agentes causantes de la infección, la presencia de inóculos altos (infecciones intrabdominales, neumonía, etc) o el aumento del volumen de distribución del antimicrobiano con la obtención consiguiente de concentraciones plasmáticas más bajas[11]. En estos pacientes los antimicrobianos deben ser utilizados en dosis plenas y con los intervalos apropiados a su vida media y mecanismo de acción. También debe considerarse el uso asociado de antimicrobianos activos en sitios bacterianos diferentes en infecciones graves por agentes menos susceptibles o tolerantes, especialmente si ocurren en sitios con baja penetración de antimicrobianos, frente a inóculos altos, o si hay cambios significativos en el volumen de distribución del antibacteriano[12].

Bibliografía

1.- Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.

2.- Perl T, Dvorak L, Hwuang T, Wenzel R. Long-term survival and function after suspected Gram-negative sepsis. JAMA 1995; 274: 338-45.

3.- Heyland D, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl M. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. Crit Care Med 2000; 28: 3599-605.

4.- Rebuck J, Fish D, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. Pharmacotherapy 2002; 22: 1216-25.

5.- Bratzler D, Houck P for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004; 38: 1706-15.

6.- McKinnon P, Davis S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. Eur J Clin Infect Dis 2004; 23: 271-88.

7.- Forrest A, Nix D E, Ballow C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81.

8.- Onyeji C, Nicolau D, Nightingale C, Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1112-17.

9.- Cantoni L, Glauser M, Bille J. Comparative efficacy

of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2348-53.

10.- Moise P, Forrest A, Bhavnani S, Birmingham M, Schentag J. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm 2000; 57 (Suppl 2): 4-9.

11.- Barletta J, Johnson S, Nix L, Erstad B. Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. J Trauma 2000; 49: 869-72.

12.- Beltrán C. Monoterapia *versus* Terapia combinada en el paciente crítico. Rev Chil Infect 1996; 13: 118-22.

Correspondencia a:
Carlos J. Beltrán Buendía
cabel@vtr.net

Incidence of Nephrotoxicity and Association With Vancomycin Use in Intensive Care Unit Patients With Pneumonia: Retrospective Analysis of the IMPACT-HAP Database

Ennie L. Cano, PharmD[1]; Nadia Z. Haque, PharmD[2]; Verna L. Welch, PhD, MPH[3]; Cynthia M. Cely, MD[1]; Paula Peyrani, MD[4]; Ernesto G. Scerpella, MD[3]; Kimbal D. Ford, PharmD[3]; Marcus J. Zervos, MD[5]; Julio A. Ramirez, MD[4]; and Daniel H. Kett, MD[1]; on behalf of The Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group*

[1]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Miami Miller School of Medicine and Jackson Memorial Hospital, Miami, Florida; [2]Division of Infectious Diseases, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan; [3]Infectious Diseases, Specialty Care Medicines Development Group, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania; [4]Division of Infectious Diseases, University of Louisville, Louisville, Kentucky; and [5]Division of Infectious Diseases, Henry Ford Health System, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan

ABSTRACT

Background: The 2005 guidelines from the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America recommend vancomycin trough levels of 15 to 20 mg/L for the therapy of hospital-acquired (HAP), ventilator-associated (VAP), and health care–associated (HCAP) pneumonia.

Objective: The goal of this article was to report the incidence of nephrotoxicity and associated risk factors in intensive care unit patients who received vancomycin for the treatment of HAP, VAP, and HCAP.

Methods: This was a retrospective analysis of data from a multicenter, observational study of pneumonia patients. Antibiotic-associated nephrotoxicity was defined as either an increase in serum creatinine ≥0.5 mg/dL or 50% above baseline, from initiation of vancomycin to 72 hours after completion of therapy. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify risk factors for development of renal dysfunction.

Results: Of the 449 patients in the database, 240 received at least one dose of vancomycin and 188 had sufficient data for analysis. In these 188 patients, 63% were male. Mean (SD) age was 58.5 (17.2) years, and the mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score was 19.4 (6.4). Nephrotoxicity occurred in 29 of 188 (15.4%) vancomycin-treated patients. In multivariate analysis, initial vancomycin trough levels ≥15 mg/L (odds ratio [OR], 5.2 [95% CI, 1.9–13.9]; $P = 0.001$), concomitant aminoglycoside use (OR, 2.67 [95% CI, 1.09–6.54]; $P = 0.03$), and duration of vancomycin therapy (OR for each additional treatment day, 1.12 [95% CI, 1.02–1.23]; $P = 0.02$) were independently associated with nephrotoxicity. The incidence of nephrotoxicity increased as a function of the initial vancomycin trough level, rising from 7% at a trough <10 mg/L to 34% at >20 mg/L ($P = 0.001$). The mean time to nephrotoxicity decreased from 8.8 days at vancomycin trough levels <15 mg/L to 7.4 days at >20 mg/L (Kaplan-Meier analysis, $P = 0.0003$).

Conclusions: Nephrotoxicity may be common among intensive care unit patients with pneumonia treated with broad-spectrum antibiotic therapy that includes vancomycin. The finding that an initial vancomycin trough level ≥15 mg/L may be an independent

This study was presented as a poster at the 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Infectious Diseases Society of America 46th Annual Meeting, October 25–28, 2008, Washington, DC. It was also presented as a poster at the Infectious Diseases Society of America 47th Annual Meeting, October 29 to November 1, 2009, Philadelphia, Pennsylvania.

*The IMPACT-HAP Investigators are listed in the Acknowledgments.

Accepted for publication December 15, 2011.
doi:10.1016/j.clinthera.2011.12.013
0149-2918/$ - see front matter

© 2012 Published by Elsevier HS Journals, Inc.

risk factor for nephrotoxicity highlights the need for additional studies to assess current recommendations for vancomycin dosing for ICU patients with pneumonia. (*Clin Ther.* 2012;34:149–157) © 2012 Published by Elsevier HS Journals, Inc.

Key words: intensive care, nephrotoxicity, nosocomial pneumonia, vancomycin.

INTRODUCTION

Hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), and health care–associated pneumonia (HCAP) are important causes of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs), despite advances in antimicrobial therapy and the use of better supportive care modalities. The American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) published an updated guideline for the management of HAP, VAP, and HCAP in 2005,[1] which emphasized early, appropriate antibiotics in adequate doses. These guidelines recommend that patients with risk factors for infection with multidrug-resistant pathogens should receive broad-spectrum empiric therapy with activity against gram-negative pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa*, and an antibiotic with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The guidelines indicate that vancomycin should be dosed to achieve target trough levels of 15 to 20 mg/L.[1] The same vancomycin trough levels are also recommended for serious infections due to *S aureus* and MRSA (including pneumonia) in a consensus review of therapeutic monitoring of vancomycin by the American Society of Health-System Pharmacists, the Society of Infectious Diseases Pharmacists, and the IDSA[2] and in the recently published IDSA Clinical Practice Guidelines for the treatment of MRSA infections.[3]

Nephrotoxicity is uncommon when vancomycin is used at conventional dosages (eg, 1 g every 12 hours).[2,4–6] The risk, however, may increase when vancomycin is administered concomitantly with other nephrotoxic drugs or at the higher dosages needed to achieve target trough levels for patients with HAP, VAP, and HCAP.[7] In early studies, vancomycin nephrotoxicity was confined to patients receiving concomitant aminoglycoside therapy.[2,6] More recent studies indicate that vancomycin trough levels ≥15 mg/L[8–13] and high daily dosages (ie, ≥4 g)[14] are independently associated with an increased risk of nephrotoxicity. ICU patients had a 3-fold higher risk than non-ICU patients in the latter study.[14] Because of a greater emphasis on achieving higher vancomycin levels (target trough levels of 15–20 mg/L) in recent guidelines,[1–3] we believe additional studies are warranted to assess the potential nephrotoxic risks of increased vancomycin exposure.

To evaluate the risk of nephrotoxicity in ICU patients with pneumonia treated with broad-spectrum empiric therapy including vancomycin, we performed a retrospective analysis of patients enrolled in IMPACT-HAP (Improving Medicine Through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia). IMPACT-HAP is a multicenter performance improvement project initiated soon after publication of the ATS/IDSA guidelines and aimed at improving the management of ICU patients with nosocomial pneumonia, details of which have been recently published.[15] In the current study, our primary objective was to report the incidence of nephrotoxicity and its associated risk factors in ICU patients who received vancomycin for the treatment of HAP, VAP, and HCAP.

METHODS

Study Design

This was a retrospective analysis of data collected from a multicenter, observational study of ICU patients with a diagnosis of HAP, VAP, or HCAP treated at 4 academic medical centers in the United States: the University of Louisville (Louisville, Kentucky), The Ohio State University Medical Center (Columbus, Ohio), the Henry Ford Health System (Detroit, Michigan), and the University of Miami/Jackson Memorial Hospital (Miami, Florida). The performance improvement project, IMPACT-HAP, has been described in detail previously.[15] Patients included in this study were treated from February 2006 through July 2007. Local institutional review board approval was obtained in each participating hospital with waiver of consent for data collection and analysis. Data were collected on case-report forms, entered into a Web-based database, and transferred electronically to the IMPACT-HAP Data and Statistical Coordinating Center at the University of Louisville. The center validated the quality of data by checking for discrepancies and inconsistencies. Upon validation, the cases were available for analysis.

Patient Population and Inclusion Criteria

Adults in participating ICUs were eligible for inclusion in the analysis if they met ATS/IDSA definitions for HAP, VAP, or HCAP[1]; received treatment with

broad-spectrum empiric therapy that included vancomycin; had ≥1 vancomycin trough level collected within 96 hours of vancomycin therapy; and had a baseline serum creatinine level <2 mg/dL. Patients were excluded if they had a baseline serum creatinine level ≥2 mg/dL, no serum creatinine recorded at study entry, or known history of end-stage renal disease or dialysis at baseline. We collected data on patient demographic and baseline characteristics; severity of illness, including the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, which provides a general measure of severity of disease by assigning points based on initial values of 12 routine physiologic measurements, age, and previous health status[16]; diagnostic procedures; and treatment, including all antibiotics received from the time of diagnosis of pneumonia. Patients were followed up until hospital discharge, death, or 28 days after pneumonia diagnosis, whichever occurred first. Laboratory values were collected during the index hospitalization, including serum creatinine and vancomycin trough levels. It was recommended that blood for trough concentrations be drawn ~1 hour before planned dosing. As part of the standard of care at each institution, clinical pharmacists were actively involved in the care of ICU patients and assisted with appropriate dosing of antibiotics.

Study Definitions

Baseline serum creatinine was defined as the mean of the values recorded on days –1 and 0, with day 0 being day of pneumonia diagnosis and, in general, initiation of antibiotic therapy. Nephrotoxicity was defined as an increase in serum creatinine ≥0.5 mg/dL or 50% above baseline, whichever was greater, in at least 2 consecutive measurements during the period from initiation of vancomycin therapy to 72 hours after completion of therapy.[2,14] Because vancomycin is mainly eliminated by glomerular filtration, any change in renal function can affect vancomycin serum concentrations. To account for this potential confounder, we limited our analysis of vancomycin trough levels to those recorded within the first 96 hours of initiation of therapy.[17] All vancomycin trough levels documented in the medical record were collected, and the highest concentration in the first 96 hours was used in the analysis.

Statistical Analysis

Statistics were calculated using SAS 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina).[18] For bivariate analyses, categorical variables were compared using χ^2 test or the Fisher exact test, and continuous variables were compared using the Student *t* test and the nonparametric Wilcoxon rank sum test when appropriate.[19]

To identify factors independently associated with nephrotoxicity, multivariate logistic regression analyses were conducted.[19] Variables associated with nephrotoxicity in the bivariate analysis were considered for inclusion in the models, requiring $P \leq 0.20$ for each term to be included. Kaplan-Meier analyses were used to examine time to nephrotoxicity according to vancomycin trough levels, with patients stratified into 4 groups according to initial vancomycin trough level as follows: <10, 10 to <15, 15 to 20, and >20 mg/L.

RESULTS

IMPACT-HAP enrolled 449 ICU patients with HAP, HCAP, or VAP. We excluded 209 patients from analysis because they had no baseline serum creatinine recorded (n = 38), had a baseline serum creatinine ≥2 mg/dL (n = 79), had a known history of end-stage renal disease or dialysis at baseline (n = 6), or did not receive treatment with vancomycin (n = 86). These criteria were applied hierarchically; although it is possible some patients had multiple exclusion criteria, they were only counted once (**Figure 1**).

Of 240 evaluable patients, 188 were treated with vancomycin and had sufficient clinical and laboratory follow-up information for analysis. In these 188 patients, 63% were male; the mean (SD) age was 58.5 (17.2) years; and the mean APACHE II score was 19.4 (6.4). Nephrotoxicity during the period from initiation of vancomycin therapy to 72 hours after completion of therapy occurred in 29 of 188 vancomycin-treated patients (15.4%). The demographic and clinical variables significantly associated with the occurrence of nephrotoxicity in bivariate analysis were higher median vancomycin trough level, initial vancomycin trough level ≥15 mg/L, concomitant aminoglycoside administration, and shorter ICU stay before diagnosis of pneumonia (**Table I**).

In the multivariate logistic regression analysis, variables independently associated with nephrotoxicity in vancomycin-treated patients were initial vancomycin trough level ≥15 mg/L (odds ratio [OR], 5.2 [95% CI, 1.9–13.9]; $P = 0.001$), concomitant administration of aminoglycosides (OR, 2.67 [95% CI, 1.09–6.54]; $P = 0.03$), and duration of vancomycin therapy as a continuous variable (OR for each additional treatment day, 1.12 [95% CI, 1.02–1.23]; $P = 0.02$; **Table II**).

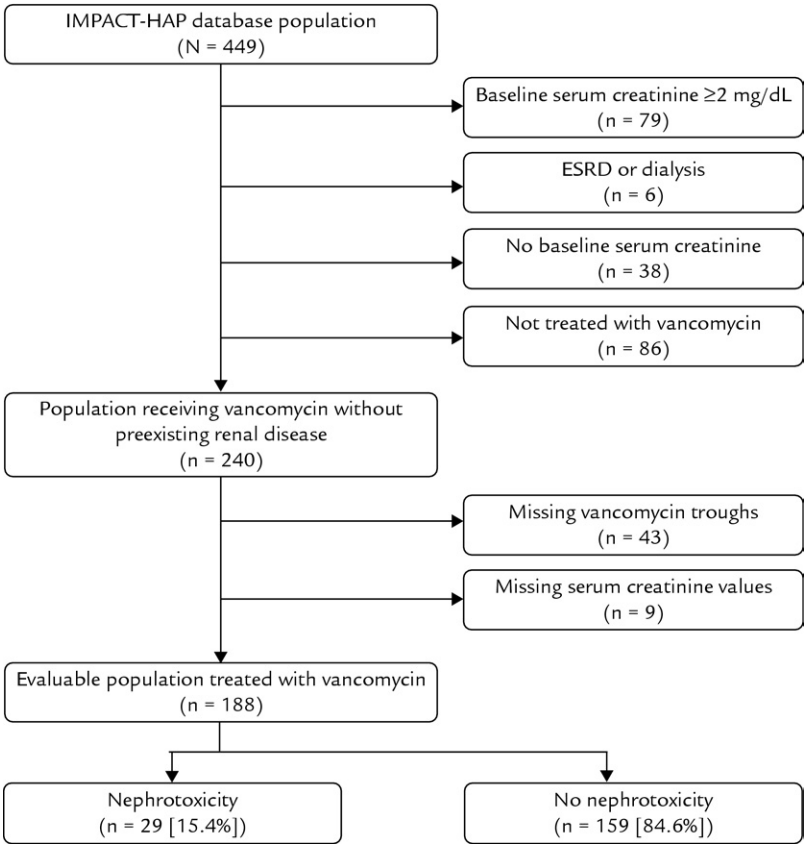


Figure 1. Flow of patients through analysis. ESRD = end-stage renal disease; IMPACT-HAP = Improving Medicine Through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia.

A relationship was observed between vancomycin trough levels and the occurrence of nephrotoxicity. Nephrotoxicity significantly increased as a function of the initial vancomycin serum trough concentration, rising from 7.0% at a trough <10 mg/L to 34.0% at >20 mg/L ($P = 0.001$; **Figure 2**). Kaplan-Meier analysis revealed a significant difference in mean time to nephrotoxicity when patients were stratified according to initial vancomycin trough level ($P = 0.0003$; **Figure 3**). Mean time to nephrotoxicity decreased from 8.8 days at vancomycin trough levels <15 mg/L to 7.4 days at >20 mg/L.

Patients who developed nephrotoxicity had a longer ICU stay (median [interquartile range (IQR)], 17 [9–26] vs 12 [6–20] days; $P = 0.03$) and seemed to have a longer hospital stay (median [IQR], 20 [14–30] vs 15 [9–26] days; $P = 0.06$) after initiation of antibiotics for pneumonia than those patients without nephrotoxicity, although the difference in hospital stay did not reach statistical significance. Between-group differences in mortality at 28 days were not significant (33.3% vs 25.3%; $P = 0.48$).

In an effort to address reverse causality (ie, the potential confounding effect of acute renal injury already present at pneumonia diagnosis), the bivariate and multivariate analyses were repeated after eliminating those patients with evidence of acute renal dysfunction on study day 0. This excluded 3 patients presenting with an increase in serum creatinine ≥0.5 mg/dL above their previously known baseline, 10 patients with a >50% creatinine increase above baseline, and 21 patients for both reasons. In this subgroup, nephrotoxicity was observed in 18 of 154 patients (11.7%). Demographic and clinical characteristics were similar to those of the 188 vancomycin-treated patients. In these 154 patients, 63% were male and the mean age was 58.4 (17.2) years. Because APACHE II includes points for renal dysfunction, the mean score—not unexpectedly—

Table I. Comparison of demographics, comorbid conditions, and clinical characteristics of vancomycin-treated patients (n = 188) who experienced nephrotoxicity and those who did not.*

Characteristic†	Nephrotoxicity (n = 29)	No Nephrotoxicity (n = 159)	*P*
Age, mean (SD), y	59.9 (17.5)	58.3 (17.2)	0.66
Male sex, no. (%)	23 (79.3)	96 (60.4)	0.06
Weight, mean (SD), lb	177.4 (42.0)	187.6 (71.8)	0.29
Vancomycin trough level, median (IQR)	22.5 (17–30)	14 (10.5–19)	0.05
Initial vancomycin trough level, no. (%)			0.001
<15 mg/L	7 (24.1)	92 (57.9)	
≥15 mg/L	22 (75.9)	67 (42.1)	
Length of vancomycin therapy, median (IQR), d	8 (5–12)	7 (4–11)	0.16
Concomitant aminoglycoside use, no. (%)	16 (55.2)	46 (28.9)	0.009
Vascular disease, no. (%)	5 (17.2)	39 (24.5)	0.48
Diabetes mellitus, no. (%)	9 (31.0)	43 (27.0)	0.66
Severity of illness			
CPIS, mean (SD)	6.4 (1.9)	6.5 (1.6)	0.89
Severe sepsis, no. (%)	23 (79.3)	127 (79.9)	1.0
APACHE II, mean (SD)	19.9 (7.2)	19.3 (6.2)	0.64
Length of stay before NP diagnosis, median (IQR)			
Hospital	5 (1–7)	8 (2–13)	0.09
ICU	2 (0–5)	5 (0–11)	0.05

IQR = interquartile range; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; NP = nosocomial pneumonia; ICU = intensive care unit.
*All percentages were based on number of evaluable patients (ie, excludes patients with missing data).
†The following characteristics were included in the bivariate model but are not shown above because $P > 0.2$: race, type of pneumonia, renal disease, cardiac disease, cardiosystem dysfunction, and mechanical ventilation.

was slightly lower in the patients without acute nephrotoxicity at baseline (18.3 [6.0] vs 19.4 [6.4]; $P < 0.01$). In multivariate logistic regression analysis, the only variable independently associated with nephrotoxicity was duration of vancomycin therapy (OR, 1.15 [95% CI, 1.03–1.28]; $P = 0.01$). The OR for vancomycin trough ≥15 mg/L was 2.93 (95% CI, 0.96–8.92; $P = 0.06$).

Table II. Multivariate logistic regression model for the occurrence of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients.

Parameter	Odds Ratio (95% CI)	*P*
Initial vancomycin trough level ≥15 mg/L	5.2 (1.9–13.9)	0.001
Concomitant aminoglycoside use	2.67 (1.09–6.54)	0.03
Length of vancomycin therapy*	1.12 (1.02–1.23)	0.02

*Odds ratio for each additional day.

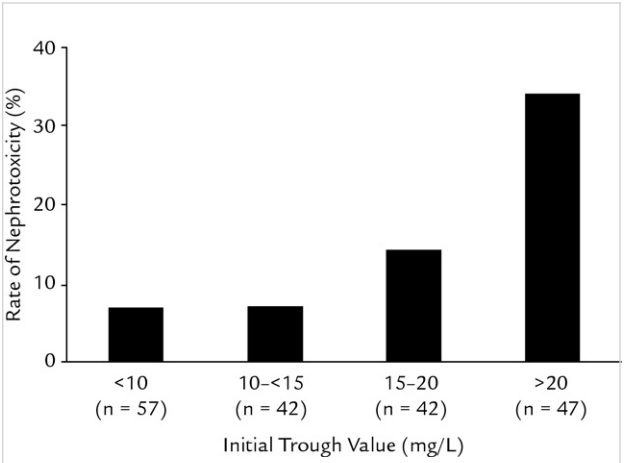


Figure 2. Relationship between the initial vancomycin trough value and the frequency of nephrotoxicity for 188 vancomycin-treated patients ($P = 0.001$).

Because aminoglycoside therapy was found to be associated with nephrotoxicity by univariate analysis and remained an independent risk factor for nephrotoxicity in patients receiving vancomycin, these patients were further analyzed. Of 188 evaluable patients in the vancomycin-treated group, 126 (67.0%) did not receive any aminoglycoside therapy. The mean duration of aminoglycoside therapy was 1.61 (3.25) days (range, 0–17 days). Of the 29 patients who received vancomycin and developed nephrotoxicity, 16 had received at least 1 dose of an aminoglycoside.

DISCUSSION

Nephrotoxicity is a frequent complication in ICU patients. Even modest decreases in renal function are associated with negative outcomes in critically ill patients, including increased mortality, hospital length of stay, duration of mechanical ventilation, and hospital costs.[20–22] The recent recommendations in guideline documents[1,3] and an expert review[2] to maintain higher vancomycin trough levels when this antibiotic is used as part of broad-spectrum empiric therapy for pneumonia stimulated our interest in examining the potential outcomes and consequences of implementing this practice in ICU patients with pneumonia.

We found that nephrotoxicity occurred in 15.4% of 188 ICU patients who received vancomycin for the treatment of HAP, VAP, or HCAP. The frequency of nephrotoxicity increased as a function of initial vancomycin trough value, and the mean time to nephrotoxicity decreased accordingly. After adjusting for other potential confounders, a vancomycin trough concentration ≥15 mg/L was associated with a 5-fold increase in the risk of nephrotoxicity. Other factors independently associated with the occurrence of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients included duration of vancomycin therapy and concomitant administration of aminoglycoside antibiotics. To rule out the possibility of reverse causality, we reanalyzed our data after excluding patients with evidence of acute renal dysfunction at the time of pneumonia diagnosis. In this analysis, the duration of vancomycin therapy was associated with nephrotoxicity. The risk associated with higher vancomycin trough levels decreased, and the association with nephrotoxicity failed to meet statistical significance. Therefore, acute renal disease did not seem to bias our findings in the larger group analysis.

Our findings are consistent with previous studies and add new insights about the specific risk for nephrotoxicity in ICU patients receiving vancomycin for HAP, VAP, and HCAP. Previous reports were predominantly single-center studies that examined the incidence of nephrotoxicity in patients with various types of infections,[8–13] with only one study focusing on patients with pneumonia, specifically HCAP.[9] The reported incidence of renal dysfunction associated with vancomycin use was relatively constant in most reports, ranging from 12% to 19%,[8,10,17,23,24] and con-

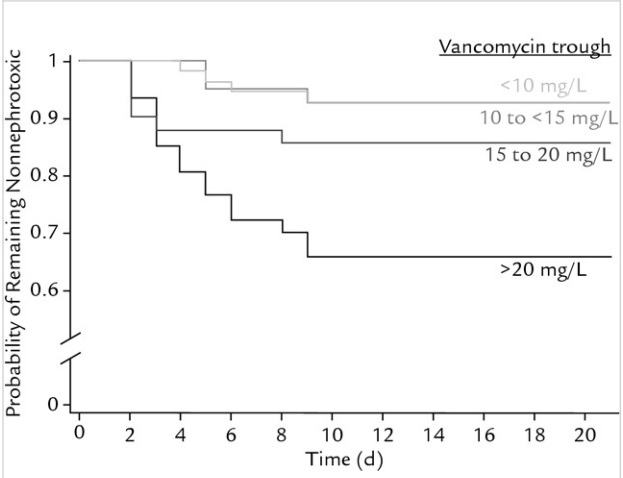


Figure 3. Kaplan-Meier analysis of time to nephrotoxicity stratified according to initial vancomycin trough values ($P = 0.0003$).

sistent with that in our study. There are 2 outlying articles that merit further consideration. Matsko et al[25] reported the lowest incidence (7% in 299 patients in a 240-bed government teaching hospital). Although their meeting abstract provided no additional details about the patient population, they also found a significant relationship between initial vancomycin troughs and nephrotoxicity. Jeffres et al[9] reported the highest incidence (43% in 102 patients with HCAP due to MRSA in a 1200-bed urban teaching hospital), which was attributed to aggressive vancomycin dosing and prolonged vancomycin administration.

Importantly, others have reported that vancomycin was an independent risk factor for nephrotoxicity, especially when analyzed according to increased serum concentrations as trough ≥15 mg/L[8–13] or ≥22.5 mg/L,[25] steady-state concentration >28 mg/L,[24] highest trough,[23] mean trough,[17,23] and duration of therapy.[12,13,23,25] Additional independent risk factors, all potentially present in our IMPACT-HAP population, included ICU residence[11,17] and concomitant use of aminoglycosides[24] or other nephrotoxic agents.[11,13,23]

Collectively, these studies may have important implications for practical implementation of the current ATS/IDSA guideline.[1] Our results and those of others question whether vancomycin should be dosed to achieve target trough levels of 15 to 20 mg/L when used in ICU patients with HAP, VAP, or HCAP. Since the ATS/IDSA guideline was published, Jeffres et al[26] reported that higher mean vancomycin trough values and higher mean AUC values did not have favorable effects on survival in patients with HCAP due to MRSA. In a subsequent study,[9] the same investigators concluded that aggressive dosing strategies for vancomycin may not offer any advantages in clinical efficacy and that alternative agents should be considered. Based on our data and those of others, the benefit of increased vancomycin dosing to achieve higher troughs should be weighed against the risk of nephrotoxicity.

Our study has several strengths, including a well-characterized study population with clinical and laboratory information available for analysis.[15,27] For consistency with other studies, we used a nephrotoxicity definition that is a reasonable composite from the literature and matches the definition for vancomycin-induced nephrotoxicity used in the 2009 consensus statement by the American Society of Health-System Pharmacists, the IDSA, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.[2] This definition is based on changes in serum creatinine and is similar to risk level in the RIFLE (Risk, Injury, and Failure; and Loss, and End Stage Kidney Disease) criteria[28] and the Stage I in the Acute Kidney Injury Network criteria.[29] By limiting our analysis to patients' initial vancomycin trough values, we improved our capacity to determine whether a causal exposure–response relationship exists. To the best of our knowledge, this is the largest study to date describing incidence of nephrotoxicity and the role of vancomycin in development of nephrotoxicity in ICU patients with HAP, VAP, and HCAP.

Our study also has important limitations. IMPACT-HAP was an observational performance improvement project, not a randomized controlled trial. As such, IMPACT-HAP did not dictate prescribing practice; however, vancomycin trough levels were recommended by the study team in accordance with the guidelines and managed locally as part of routine care by clinical pharmacists in participating ICUs. Although this was a retrospective analysis, investigators completed data-collection forms and validated the information locally before transferring it via the Internet to the IMPACT-HAP coordinating center, where it underwent a second validation. Even with the relatively large study group, some subsets were too small for detailed analysis, such as a more thorough evaluation of patients receiving concurrent vancomycin and aminoglycoside therapy. The use of inclusion and exclusion criteria may limit the generalizability of our results. Our patients were adults in multiple ICUs who had HAP, VAP, or HCAP, an inherently complex group for analysis; however, they were a more homogenous group than those in previous studies that included patients with mixed infections in widely varied settings.[8,17,23,24] Although we collected detailed information on antibiotic use, we did not have information on exposure to all nephrotoxic agents, such as intravenous contrast dye. Similarly, although we excluded patients with evidence of acute renal dysfunction at diagnosis, we did not include detailed data on shock and other ICU-related risk factors for nephrotoxicity.

CONCLUSIONS

Our study provides evidence that nephrotoxicity may be common among ICU patients with HAP, VAP, or HCAP who receive broad-spectrum antibiotic therapy that includes vancomycin. An exposure–response relationship exists between initial vancomycin trough level

and occurrence and mean time to nephrotoxicity. A vancomycin trough level ≥15 mg/L may be an independent risk factor for nephrotoxicity in ICU pneumonia patients. Our findings suggest the need for additional studies to assess the current guidelines' recommendation for vancomycin dosing.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding for this study was provided by Pfizer Inc, US Medical. The University of Louisville Foundation was responsible for project oversight and distribution of funds to participating institutions.

The IMPACT-HAP Investigators include the following: Andrea S. Castelblanco and G. Fernando Cubillos (University of Miami, Jackson Memorial Hospital, and Veterans Affairs Medical Center, Miami, Florida); Carol Moore, Paola Osaki-Kiyan, and Mary Perri (Henry Ford Health System, Detroit, Michigan); and Julie E. Mangino, Carol Myers, David Taylor, Lindsay Pell, and Kari Mount (The Ohio State University, Columbus, Ohio).

Editorial and medical writing support was provided by Cindy Hamilton from Hamilton House and was funded by Pfizer Inc.

Drs. Welch, Scerpella, and Ford, investigators who were employed by the sponsor, participated in the processes of study design, data analysis and interpretation, and contributed to writing and editing of the manuscript. Drs. Cano, Haque, Cely, Peyrani, Zervos, Ramirez, and Kett participated in the process of study design, data analysis and interpretation, and contributed to writing and editing of the manuscript. Those with lower levels of responsibilities are listed as IMPACT-HAP investigators.

CONFLICTS OF INTEREST

Dr. Zervos is a consultant for Astellas and Novartis and has received honoraria or speaking fees from Astellas, Cubist, and Pfizer, and grants from Pfizer, Astellas, and Cubist. Dr. Ramirez is a consultant for Pfizer, Merck, and Cubist and has received honoraria or speaking fees from Pfizer, Merck, Cubist, and Ortho, and grants from Pfizer and Cubist. Dr. Kett is a consultant for Pfizer and Astellas and has received honoraria or speaking fees from Pfizer, Astellas, and Glaxo Smith-Kline, and grants from Pfizer and Akers Bioscience. Drs. Welch, Scerpella, and Ford are employees of Pfizer and own stock and stock options in Pfizer. The other authors have indicated that they have no other conflicts of interest with regard to the content of the article.

REFERENCES

1. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:82–98.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18–e55.
4. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis*. 1994;18:533–543.
5. Cunha BA, Mohan SS, Hamid N, et al. Cost-ineffectiveness of serum vancomycin levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:509–511.
6. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16:235–241.
7. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;37:95–101.
8. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. The relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5475–5479.
9. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29:1107–1115.
10. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, et al. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:9–14.
11. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158:422–426.
12. Nguyen M, Wong J, Lee C, et al. Nephrotoxicity associated with high dose vs standard dose vancomycin therapy. Presented at: 47th Interscience Conference on Antimicro-

bial Agents and Chemotherapy; September 17–20, 2007; Chicago, Ill. Abstract K-1096.
13. Prabaker K, Tran T, Pratummas T, et al. Association of vancomycin trough levels with nephrotoxicity. Abstract presented at: 47th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA); October 29 to November 1, 2009; Philadelphia, Penn. Abstract 192.
14. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52: 1330–1336.
15. Mangino JE, Peyrani P, Ford KD, et al. Development and implementation of a performance improvement project in adult intensive care units: overview of the Improving Medicine Through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) study. *Crit Care*. 2011;15:R38.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–829.
17. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:507–514.
18. Field A, Miles J. *Discovering Statistics Using SAS*. Thousand Oaks, Calif: Sage Publications Ltd; 2010.
19. Munro BH. *Statistical Methods for Health Care Research*. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
20. Vieira JM, Jr, Castro I, Curvello-Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35:184–191.
21. Macedo E, Castro I, Yu L, et al. Impact of mild acute kidney injury (AKI) on outcome after open repair of aortic aneurysms. *Ren Fail*. 2008; 30:287–296.
22. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:3365–3370.
23. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138–2144.
24. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, et al. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:168–171.
25. Matsko SM, Johns ST, Moise PA. Impact of vancomycin (V) exposure and other clinical characteristics on nephrotoxicity. Abstract presented at: 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 21–24, 2010; Vancouver, British Columbia, Canada. Abstract 972.
26. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant Staphylococcus aureus health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*. 2006;130:947–955.
27. Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:181–189.
28. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med*. 2007;22: 187–193.
29. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.

Address correspondence to: Daniel H. Kett, MD, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Miller School of Medicine at the University of Miami, Jackson Memorial Hospital, 1611 NW 12th Avenue, C455A, Miami, FL 33156. E-mail: dkett@med.miami.edu

ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 122–129

INTERNATIONAL JOURNAL OF Antimicrobial Agents

www.ischemo.org

Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion☆

Chiara Adembri[a,*], Stefania Fallani[b], Maria Iris Cassetta[b], Silvia Arrigucci[b], Alessandra Ottaviano[a], Patrizia Pecile[c], Teresita Mazzei[b], Raffaele De Gaudio[a], Andrea Novelli[b]

[a] *Critical Care Department, Section of Anesthesiology and IC, University of Florence, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italy*
[b] *Department of Clinical and Preclinical Pharmacology, University of Florence, Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italy*
[c] *Microbiology Unit, Azienda Ospedaliero–Universitaria Careggi, Viale Pieraccini 17, 50139 Firenze, Italy*

Received 28 June 2007; accepted 19 September 2007

Abstract

Pharmacokinetics and pharmacodynamics are significantly altered in critically ill septic patients and the risk of prolonged periods with concentrations below the minimum inhibitory concentration (MIC) and of low area under the serum concentration–time curve/MIC (AUC/MIC) ratios is of concern. We compared the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) profile of linezolid administered by intermittent or continuous infusion in critically ill septic patients. Patients were divided into two groups: intermittent infusion (Group I) (600 mg/12 h); or continuous infusion (Group C) (300 mg intravenous loading dose +900 mg continuous infusion on Day 1, followed by 1200 mg/daily from Day 2). Linezolid serum levels were monitored for 72 h and microbiological data were collected. The clinical outcome was monitored. Sixteen patients completed the study. MICs of susceptible pathogens were 2 mg/L for 80% of the isolates. In Group I, linezolid trough serum levels (C_{min}) varied widely and were below the susceptibility breakpoint (4 mg/L) during the study period; in 50% of patients C_{min} was <1 mg/L. In Group C, mean linezolid serum levels were more stable and, starting from 6 h, were significantly higher than C_{min} levels observed in Group I and were always above the susceptibility breakpoint. Time that the free drug concentration was above the MIC ($T_{free} > MIC$) of > 85% was more frequent in Group C than in Group I ($P < 0.05$). Finally, with continuous infusion it was possible to achieve AUC/MIC values of 80–120 more frequently than with intermittent infusion ($P < 0.05$). According to PK/PD parameters, continuous infusion has theoretical advantages over intermittent infusion in this population of patients.
© 2007 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Keywords: Linezolid; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Sepsis; Critically ill patients; Continuous infusion

1. Introduction

Linezolid, an oxazolidinone derivative, has been shown to be a valid therapeutic alternative to glycopeptides against multiresistant Gram-positive strains, which are particularly frequent in Intensive Care Units (ICUs) [1–3]. Consistent with in vitro findings, linezolid is a time-dependent antimicrobial agent with persistent post-antibiotic effect [4]. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters best suitable to define its activity are time with serum concentrations higher than the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) and area under the serum concentration–time curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) ratio [5]. In vitro time–kill experiments have demonstrated linezolid to be a bacteriostatic antimicrobial agent with $T > MIC$ of at least 40% being predictive of efficacy. However, in an in vivo model of endocarditis, when serum levels higher than the MIC were maintained for >75% of the dosing interval, linezolid also demonstrated bactericidal activity [6]. Linezolid serum levels with $T > MIC$ of >50% for pathogens with MICs of 2–4 mg/L can be obtained by administration of 600 mg every 12 h (q12h)

☆ Presented in part at the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16–19 December 2005, Washington, DC.

* Corresponding author.
E-mail address: chiara.adembri@unifi.it (C. Adembri).

0924-8579/$ – see front matter © 2007 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009

in healthy volunteers [7], suggesting that continuous infusion (the best antimicrobial administration modality for most time-dependent antibiotics as it prolongs effective serum levels [8]) may not be essential. However, in critically ill septic patients alterations in PK parameters, mostly due to an increase in the volume of drug distribution (V) and/or drug clearance (CL), are frequently observed, and suboptimal serum and tissue concentrations are achieved when drugs are administered at the same dosage studied in healthy volunteers or in less seriously ill patients (for review see [9,10]). Moreover, since critically ill septic patients are often immunosuppressed [11–13], antimicrobials with bactericidal activity may be more effective than those exhibiting only bacteriostatic activity. On the basis of these considerations, it is important to optimise PK/PD parameters. Accordingly, in one study conducted in seriously ill adult patients, higher success rates were achieved when $T > \text{MIC}$ exceeded 85% and AUC/MIC values were between 80 and 120 [5].

To date, few data are available regarding the PK/PD of linezolid in critically ill septic patients and the drug is thus administered according to data obtained in healthy subjects or other types of patients. However, there is high interindividual variability in linezolid interstitial concentrations in patients with sepsis or septic shock, suggesting that a scheme of more frequent daily dosing would be more appropriate in these patients [14]. Therefore, in this study we compared two different modalities of linezolid administration (intermittent versus continuous infusion) in critically ill septic patients to establish which is better according to the PK/PD profile.

2. Patients and methods

This was a prospective, open-label, randomised study performed in a university hospital ICU. Written informed consent was obtained from all study participants.

2.1. Patients

Septic ICU patients with a microbiologically documented infection caused by either glycopeptide-resistant or glycopeptide-sensitive Gram-positive strains but with no clinical improvement after 5 days of glycopeptide therapy were considered eligible for enrolment in the study. Sepsis was defined as systemic inflammatory response to infection as stated by the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference Committee [15,16].

Exclusion criteria were the following: age <18 years; pregnancy; previous known allergic reaction to linezolid; creatinine clearance (Cl_{CR}) <40 mL/min, calculated according to the Cockcroft–Gault formula [17]; platelet count <80 000; and the simultaneous administration of other drugs (such as erythromycin) capable of interfering with the linezolid assay. Simultaneous use of antimicrobials against Gram-negative strains and/or fungi was not considered an exclusion criterion.

2.2. Study design

Enrolled patients ($n = 18$) were randomly (by the closed envelope method) divided into two groups according to linezolid administration modality (total daily dose 1200 mg): Group I ($n = 9$) received linezolid as a 30-min intermittent intravenous (i.v.) administration (600 mg q12h); and Group C ($n = 9$) received linezolid as 300 mg i.v. loading dose (given in 30 min) + 900 mg continuous infusion on Day 1, followed by continuous infusion of 1200 mg/daily. In both groups of patients, linezolid administration started as soon as entry criteria were satisfied.

Clinical patient data as well as diagnosis at ICU admission were recorded. Predicted mortality rates were calculated according to the Simplified Acute Physiology II Score (SAPS II) [18]. To assess and compare organ dysfunction in the two groups of patients, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [19] was calculated for each patient at study entry. Platelets and white cells were assessed daily.

The global response to therapy was graded as 'clinical success' if there was improvement or resolution of signs and symptoms of diseases noted at enrolment and 'clinical failure' if there was persistence of presenting signs and symptoms and/or new unfavourable findings related to efficacy measures subsequent to study entry. In addition to linezolid, patients in both groups received standard therapy for the treatment of sepsis according to published guidelines [20]. Fluid replacement was performed with crystalloids and colloids according to clinical need. Microbiological cultures were obtained from blood or any other suspected site of infection prior to the first dose of linezolid. The presence of vancomycin-resistant Gram-positive strains or the presence of vancomycin-sensitive strains with no response to therapy was an entry criterion to the study. The MICs of the most common antimicrobials and linezolid for the isolates were obtained using the automated VITEK® system (bioMérieux Inc., Roma, Italy) and vancoscreen agar was used to confirm enterococcal resistance to vancomycin. Microbiological efficacy was determined at the end of treatment by repeating microbiological culture of the previously sampled site. Results were described as 'eradication' if the original isolate was no longer present, 'failure' if there was persistence or re-appearance of the previous phenotypic isolate and 'not evaluable' when there were no available follow-up data.

2.3. Sampling times

To assess linezolid serum levels, 4 mL of blood was drawn from an arterial line placed contralaterally to the i.v. infusion site, centrifuged at 4000 rpm at 4 °C for 10 min and then stored at −80 °C until assayed. Samples were collected at the following times:

- Group I: T_0 (baseline) and 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 12.5, 18 and 24 h after the first dose and then at each peak/trough for the remaining times for 72 h; and

- Group C: T_0 (baseline) and 0.5, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 and 72 h after the first dose.

Since the first infusion of the drug lasted 30 min, the $T_{0.5}$ sample represented the peak serum level (C_{max}) in both groups.

2.4. Linezolid assay

Linezolid serum concentrations were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) assay [21]. Samples were prepared by mixing aliquots (50:50) of the specimen with acetonitrile. The samples were mixed, allowed to rest at room temperature for 10 min and centrifuged at 5000 × *g* for 5 min. The eluent was evaporated to dryness, the residue was reconstituted in mobile phase and 100 μL was injected into the high-performance liquid chromatograph. The stationary phase was a Pinnacle 2 C18 5ODS, 100 × 4.6 mm (Restek Corp., Bellefonte, PA). The mobile phase was 1% *ortho*phosphoric acid, 30% methanol, 2 g/L heptane sulphonic acid, adjusted to pH 5 by the addition of 10 M sodium hydroxide. The pump flow rate was 1.0 mL/min. Ultraviolet (UV) absorbance detection was used at 254 nm. The limit of quantification was 0.06 mg/L. A Series 200 autosampler, UV detector and pump were used (PerkinElmer Instruments, Shelton, CT). Serum specimens containing 0.125, 0.5 and 8 mg/L of linezolid were assayed ($n = 3$). Mean area values ± standard deviation (S.D.) and percentage of variation coefficients were calculated [(S.D./mean) × 100] over a single day to assess intraday reproducibility as well as on Days 1, 2, 6 and 7 of the evaluation to assess interday reproducibility. Assay reproducibility was: intraday <6%; interday <10%. The correlation between drug concentration and area value was good for both aqueous and serum samples across the concentration range ($r = 0.995$ for both). Recovery of linezolid in the HPLC assay was investigated with serum and aqueous samples spiked with 0.0, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 8 mg/L of linezolid (positive controls). The samples were assayed ($n = 8$) and area values were measured. The mean area values were plotted against linezolid concentration and the percentage recovery was calculated [(mean serum area value/mean aqueous area value) × 100]. Linezolid recovery from serum approached 92% at all concentrations tested [21].

2.5. Data analysis

Analysis of linezolid concentrations in serum after the first single 600 mg dose was performed with a computerised program (Syphar, version 4.0; SIMED) using a two-compartment model on the basis of the extended least-squares regression method with the Powell minimisation algorithm, and elimination from the central compartment. The AUC was determined by trapezoidal rule and was extrapolated to 24 h. AUC values were determined for the period 0–12 h (for Group I only) and for 0–24 h, 24–48 h and 48–72 h for both groups. C_{max} was the observed peak value. The elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) was determined as $0.693/\beta$ (where β is the elimination rate constant, obtained by the equation $dC/dt = -\beta C$, where C is the concentration and t is time), V was obtained by dividing the total clearance (CL) by β, and CL was calculated by dividing the dose by the $AUC_{0–24\ h}$ [22]. For the PK/PD analysis, the $T > MIC$, time with free serum concentrations higher than the MIC ($T_{free} > MIC$) (considering protein binding of 31% [7]) and the AUC/MIC values were calculated for each patient [23].

Statistical analysis was carried out using GraphPad Version 4. Demographic and clinical data were analysed with the Mann–Whitney test for continuous variables and with the χ^2 test and Fisher's exact test for discontinuous variables. PK parameters were analysed with the two-way analysis of variance (ANOVA) test and Duncan's post-hoc test. Data are reported as mean ± S.D. unless otherwise stated. A P-value <0.05 was considered significant.

3. Results

Between February 2005 and March 2006, 18 septic ICU patients were considered eligible for the study. One patient died before completing serum sample collection and one was excluded because he developed renal failure with $Cl_{CR} < 40$ mL/min during the sampling period. Therefore, data relating to 16 patients (8 per group) were available for analysis.

Clinical and demographic parameters are reported in Table 1. The two groups of patients were similar in terms

Table 1
Clinical and demographic characteristics of the 16 patients who completed the study

	Group I ($n = 8$)[a]	Group C ($n = 8$)[b]	P-value
Sex[c]	6M/2F	5M/3F	
Entry diagnosis[c]			
Peritonitis	4	4	
Pneumonia	2	3	
Trauma	1	–	
ARDS	1	1	
Age (years)[d]	64 ± 4	57 ± 6	0.46
BMI (kg/m^2)[d]	24.3 ± 1.9	26.0 ± 2.24	0.79
Creatinine (μmol/L)[d]	83.6 ± 13.2	73 ± 26.4	0.46
Cl_{CR} (mL/min)[d]	100.7 ± 17.7	89.1 ± 27.6	0.46
Proteins (g/L)[d]	54 ± 7	54 ± 40	0.83
SAPS II[d]	46.5 ± 17.2	42.9 ± 15.7	0.535
SOFA score (Day 1)[d]	5.8 ± 2.0	7.0 ± 3.3	0.07
Fluid intake (mL/24 h)[d]	3940 ± 1170	4250 ± 1340	0.81

ARDS, acute respiratory distress syndrome; BMI, body mass index; Cl_{CR}, creatinine clearance; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

[a] Patients in Group I received linezolid as intermittent infusion (600 mg every 12 h).

[b] Patients in Group C received linezolid as 300 mg bolus followed by 900 mg infusion on Day 1, then 1200 mg daily as continuous infusion.

[c] Data are reported as absolute number.

[d] Data are reported as mean ± standard deviation.

Table 2
Source, type of pathogen, minimum inhibitory concentrations (MICs) for vancomycin and linezolid and microbiological outcome in critically ill septic patients receiving linezolid intermittently (Group I) or continuously (Group C)

Patient	Source	Pathogens	MIC (μg/mL)		Microbiological result
			Vancomycin	Linezolid	
Group I					
1	Peritoneal fluid	*Enterococcus faecium*	≥32	2	E
2	BA, peritoneal fluid	CoNS	≤1	2	NA
		MRSA	1	2	NA
3	BA, blood	MRSA	2	2	E
		CoNS	4	2	E
4	Peritoneal fluid, BA	*E. faecium*	≤1	2	R
		Acinetobacter baumannii	–	–	
		CoNS	2	2	E
5	Blood	CoNS	2	1	E
6	Peritoneal fluid	*E. faecium*	1	2	E
		Candida parapsilosis	–	–	
7	BA	CoNS	2	2	E
		Candida albicans	–	–	
8	Peritoneal fluid	MRSA	2	2	R
Group C					
1	Peritoneal fluid	*E. faecium*	≥32	2	E
		Pseudomonas aeruginosa	–	–	
2	Blood	MRSA	≤1	2	E
3	Blood, BA	MRSA	2	2	E
		Escherichia coli			
4	BA	*Enterococcus faecalis*	1	1	E
5	BA, peritoneal fluid	MRSA	≤1	2	R
		C. albicans	–	–	
6	BA, peritoneal fluid	MRSA	1	2	E
		E. faecalis	1	1	E
7	Peritoneal fluid	*Staphylococcus haemolyticus*	2	2	E
8	Peritoneal fluid	*Enterococcus gallinarum*	≥16	2	E
		Enterobacter cloacae	–	–	

BA, bronchial aspirate; CoNS, coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; E, eradication; NA, not available; R, recurrence.

of demographic characteristics, organ dysfunction severity and predictable death risk. Two patients in Group I and two patients in Group C died following completion of sample serum collection. The two patients in Group I died due to dehiscence of bronchial suture and pancreatitis-related complications. The two patients in Group C died due to acute respiratory distress syndrome and heart failure, respectively. Clinical success was achieved in the remaining patients. A case of severe thrombocytopenia associated with leukopenia occurred in one patient in Group C after 12 days of treatment. This patient had a diminished platelet count and leukopenia before treatment with linezolid, which worsened. A bone marrow specimen was negative for myeloid leukaemia. The search for antiplatelet antibodies was also negative. Platelets and white blood cells were monitored daily and returned to normal value after linezolid suspension upon resolution of sepsis.

The most frequent clinical diagnoses at admission were peritonitis ($n = 4$ in Group I and $n = 4$ in Group C), often due to pancreatitis, and pneumonia ($n = 2$ in Group I and $n = 3$ in Group C, respectively). Five patients from Group I and 5 patients from Group C were found to have polymicrobial infections (for details, see Table 2) and received an antimicrobial agent against Gram-negative strains and/or fungi during their stay in the ICU. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) were found in one patient in Group I and in two patients in Group C. The mean duration of linezolid therapy was 10 days for both groups (range 7–15 days).

The site of isolation of microorganisms and MICs for vancomycin and linezolid are reported in Table 2. The most common pathogens isolated were staphylococci and enterococci. Linezolid MICs were 2 mg/L in 80% of isolates, which is in accordance with reported MIC distributions [24,25]. Microbiological eradication after linezolid therapy was

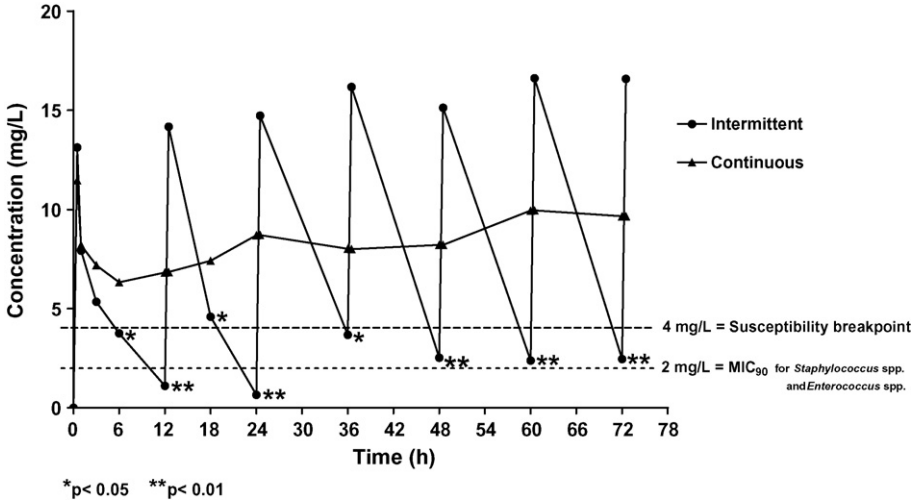


Fig. 1. Mean serum concentrations of linezolid in critically ill septic patients after intravenous administration of 1200 mg daily: intermittent versus continuous infusion ($n = 8$ patients each group).

documented in six patients from Group I and in seven patients from Group C.

3.1. PK/PD parameters

Mean serum concentration–time profiles of linezolid in the two groups of patients are shown in Fig. 1.

In Group I, linezolid serum C_{max} after the first 600 mg i.v. dose was 13.1 ± 4.3 mg/L. The mean serum concentration at 1 h was 7.9 ± 4.4 mg/L. Linezolid mean levels gradually decreased from 5.3 ± 2.8 (at 3 h) to 3.8 ± 2.9 mg/L (at 6 h) and 1.1 ± 1.5 mg/L (at 12 h) (Fig. 1; Table 3). The main PK parameters are reported in Table 3.

In Group C, the total linezolid mean serum C_{max} after 300 mg i.v. infusion was 11.5 ± 0.6 mg/L (not significant vs. C_{max} Group I). Linezolid concentrations during the first day of continuous infusion were 8.2 ± 1.3, 7.1 ± 2.8, 6.9 ± 2.2 and 7.3 ± 4.3 mg/L at 1, 3, 6 and 12 h, respectively (Fig. 1). The two latter values were significantly higher than the corresponding trough concentrations observed in Group I ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively). This significant difference in total serum concentrations of linezolid persisted for the remainder of the study period, with mean total trough concentrations during intermittent infusion being significantly lower than the corresponding mean total levels observed during continuous infusion (Table 4; Fig. 1).

Our PK/PD analysis indicated that mean AUC values of linezolid during the 3-day study period were not statistically different between the two groups (Table 5). None the less, the calculated $AUC_{0–24\ h}$ values were <160 mg h/L (the concentration that assures an AUC/MIC ratio of >80 for pathogens with a MIC of 2 mg/L) in 54% of all the samples in Group I and in only 25% of all the samples in Group C ($P < 0.05$), indicating a higher intraindividual fluctuation in Group I. Indeed, the AUC/MIC (for 2 mg/L MIC) was ≥80 in 5/8 patients in Group I and in 7/8 patients in Group C (Table 5).

Mean trough levels in Group I were always below the susceptibility breakpoint (4 mg/L) in all patients and 4/8 (50%) of them had both total and free trough concentrations even below 1 mg/L. In contrast, mean serum levels, both total and free, always remained above the susceptibility breakpoint in Group C. The mean $T > MIC$ was higher than 85% for both 1 mg/L and 2 mg/L MICs for both groups (Table 5). However, in Group I only 4 or 3 out of 8 patients had $T_{free} > MIC$ (for 1 mg/L and 2 mg/L MIC, respectively) constantly ≥85%,

Table 3
Main pharmacokinetic parameters of linezolid after a single 600 mg intravenous dose in eight critically ill septic patients

Parameter	Mean ± S.D.
C_{max} (mg/L)	13.1 ± 4.3
C_{min} (mg/L)	1.1 ± 1.5
$t_{1/2}$ (h)	3.5 ± 2.2
$AUC_{0–12\ h}$ (mg h/L)	57.9 ± 24.59
V (L)	55.7 ± 33.7
CL (L/h)	13 ± 6.5

S.D., standard deviation; C_{max}, peak serum concentration; C_{min}, trough serum concentration; $t_{1/2}$, half-life; $AUC_{0–12\ h}$, area under the serum concentration–time curve from 0–12 h; V, volume of drug distribution, CL, drug clearance.

Table 4
Trough serum concentrations of linezolid in Group I patients (intermittent infusion of 600 mg every 12 h) compared with serum levels in Group C patients (1200 mg daily as continuous infusion) measured at the same time points (mean ± standard deviation)

Time (h)	Serum concentration (mg/L)	
	Group I	Group C
12	1.1 ± 1.5	7.3 ± 4.3**
24	0.65 ± 0.6	9.1 ± 5.5**
36	3.7 ± 4.8	8.1 ± 2.9*
48	2.5 ± 3.7	8.2 ± 2.7**
60	2.4 ± 3.9	9.9 ± 4.8**
72	2.5 ± 3.1	10.6 ± 4.5**

*$P < 0.05$ and **$P < 0.01$, continuous versus intermittent infusion (two-way ANOVA).

Table 5
Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of linezolid after intermittent infusion (Group I) or continuous infusion (Group C) of 1200 mg daily in critically ill septic patients

Parameter	Group I	Group C
$AUC_{0-24\ h}$ (mg h/L)	154.21 ± 59.59[a]	179.72 ± 59.01[a]
$AUC_{24-48\ h}$ (mg h/L)	210.91 ± 66.01[a]	200.64 ± 80.15[a]
$AUC_{48-72\ h}$ (mg h/L)	188.16 ± 136.58[a]	245.75 ± 104.81[a]
Mean AUC/2 mg/L MIC	92.2 ± 45.2[a]	103.03 ± 39.8[a]
AUC/2 mg/L MIC ≥80	5/8 (62.5%)[b]	7/8 (87.5%)[b]
$T_{total} > 1$ mg/L MIC (%)[c]	99	100
$T_{free} > 1$ mg/L MIC (%) ≥85%	4/8 (50%)[b,*]	8/8 (100%)[b]
$T_{total} > 2$ mg/L MIC (%)[d]	94.3	100
$T_{free} > 2$ mg/L MIC (%) ≥85%	3/8 (40%)[b,*]	8/8 (100%)[b]

AUC, area under the serum concentration–time curve, MIC, minimum inhibitory concentration; MIC_{90}, MIC for 90% of the organisms; $T_{total} > MIC$, time with total serum concentrations higher than the MIC; $T_{free} > MIC$, time with free serum concentrations higher than the MIC.
[a] Mean ± standard deviation.
[b] No. of patients/total patients (%).
[c] MIC_{90} for *Streptococcus* sp.
[d] MIC_{90} for *Staphylococcus* sp. and *Enterococcus* sp.
[*] $P < 0.05$ Group I versus Group C.

whereas $T_{free} > MIC$ values (for both 1 mg/L and 2 mg/L MIC) were always ≥85% in Group C.

4. Discussion

This study shows that administration of 600 mg of linezolid q12h to our critically ill patients is characterised by wide fluctuations in serum levels, with trough serum concentrations always below the susceptibility breakpoint (4 mg/L) and in one-half of the patients even below 1 mg/L. In contrast, serum concentrations during continuous infusion were always above the susceptibility breakpoint. According to time–kill experiments, linezolid is a time-dependent antimicrobial and the $T > MIC$ and AUC/MIC are the PK/PD parameters that best predict its efficacy [4,5,26]. It has been demonstrated that outcome is related to AUC values between 80 and 120 [5,26], and since 80% of our isolates had MICs of 2 mg/L, a conventional dosing of 600 mg q12h was more likely not to achieve the AUC/MIC ratio targeted for positive outcome, whereas the continuous infusion did. Finally, continuous infusion allowed more patients to achieve a $T_{free} > MIC$ ≥85% (for both 1 mg/L and 2 mg/L MICs) than intermittent administration.

Sepsis is known to influence drug pharmacokinetics and pharmacodynamics owing to changes in haemodynamics, capillary permeability, third spacing, acid–base status, serum proteins and organ function [9,10]. Therefore, the serum and tissue concentrations achieved when drugs are administered at the same dosages suggested for healthy volunteers are often suboptimal [27]. CL and V are the parameters most affected [10] and even in our patients the largely fluctuating serum levels and the low C_{min} values were associated with a tendency of an increase in CL and V compared with those reported in the literature for healthy volunteers [5]. In the same patients, efficacy was maximal for linezolid serum levels $T > MIC$ of > 85% [4]. Recent work by Buerger et al. [14] in patients with sepsis or septic shock has shown that linezolid plasma levels fluctuate widely in septic subjects, leading to high interindividual variability in linezolid interstitial concentrations, and the authors suggested that a scheme of more frequent daily dosing would be more appropriate. Since changes in V and CL can occur rapidly and attempts to quantify them at the bedside have been repeatedly disappointing, but they deeply affect drug concentrations, one way to obviate suboptimal dosing is to administer antimicrobials, especially those with a time-dependent profile, continuously [27,28].

Clinical cure and eradication were achieved in most of our patients. We did not observe any significant differences in the percentage of success of the drug in the two groups, probably because of the small number of subjects.

No specific side effects due to continuous infusion were noted in our study. Myeloid suppression has already been described during treatment with antimicrobials, and patients with underlying haematological abnormalities or lower baseline values may be at increased risk; they should be strictly monitored, especially when treatment exceeds several days. The thrombocytopenia that has been reported following intermittent administration of linezolid [29,30] is likely to be unrelated to the modality of drug administration but rather is associated with the biological effects of the molecule itself. At the time of the study, we had no other therapeutic option for VRE pathogens than linezolid, even in patients with thrombocytopenia.

Resistance to linezolid has been reported [31]. Among factors that contribute to this phenomenon, constant exposure of bacteria to linezolid levels just above the MIC has been shown to play a role in an in vitro model [32]. This also suggests that higher levels should be achieved.

The limitations of our research include the following: (a) the small number of patients; (b) exclusion of patients with severely impaired renal function, which does not allow us to extend our results to septic ICU patients with severe renal failure; (c) the fact that some patients received other antibiotics concomitantly, which may have influenced the clinical outcome; and (d) restriction of PK analysis to the first 600 mg dose. However, our study groups were well matched and the differences in certain kinetic parameters observed in the intermittent administration group in comparison with healthy subjects are likely to reflect the alterations peculiar to critically ill septic patients. None the less, Whitehouse et al. [33] reported trough concentrations higher than those observed here, but the linezolid group was not homogeneous, especially for body mass index and degree of renal dysfunction, and their critically ill septic patients included those with renal replacement therapy. Finally, this was principally a PK/PD study, with the aim of correlating serum concentrations with MICs of isolated pathogens.

Despite these limitations and although we noted no differences in clinical efficacy or microbiological eradication between the two regimens because our study was not powered enough to show such a difference, our study shows that the continuous infusion modality has a theoretical advantage over intermittent infusion in the treatment of infection in critically ill septic patients. Some other potential advantages of continuous infusion are that, by maintaining adequate serum levels, it may not encourage the phenomenon of resistance, and since this modality is quite common in ICU patients it meets with nurses' compliance.

Further studies with a larger number of patients are necessary to demonstrate the possible clinical benefit and the safety of this administration modality.

Funding: Supported in part by a COFIN grant (20011058114_004) from the 'Ministero della Ricerca Scientifica e Tecnologica' to A.N.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The study protocol was approved by the Local (University of Florence) Ethical Committee (AUT number 307/2004).

References

[1] Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006;12(suppl. 1):16–23.

[2] Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. Drugs 2001;61:1–7.

[3] Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother 2004;53:345–55.

[4] Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. Clin Pharmacokinet 2003;42:1411–23.

[5] Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinet 2003;42:1129–40.

[6] Sadaba B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. Clin Microbiol Infect 2004;10:990–8.

[7] Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, Oramas-Shirey MP, Batts DH, Ford CW, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2304–8.

[8] Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2005;5:581–9.

[9] Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. Intensive Care Med 2004;30:2145–56.

[10] Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet 2005;44:1009–34.

[11] Pangault C, Le Tulzo Y, Tattevin P, Guilloux V, Bescher N, Drénou B. Down-modulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor receptor on monocytes during human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1193–201.

[12] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmieg Jr RE, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4 + T lymphocytes in humans. J Immunol 2001;166:6952–63.

[13] Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. Nat Med 1997;3:678–81.

[14] Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2455–63.

[15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644–55.

[16] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003;29:530–8.

[17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31–41.

[18] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993;270:2957–63.

[19] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707–10.

[20] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858–73.

[21] Tobin CM, Sunderland J, White LO, MacGowan AP. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. J Antimicrob Chemother 2001;48:605–8.

[22] Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. New York: Marcel Dekker Inc.; 1982.

[23] Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. Clin Pharmacokinet 2005;44:539–49.

[24] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth Informational Supplement M100-S17. Wayne, PA: NCCLS; 2007.

[25] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Linezolid breakpoints. Clin Microbiol Infect 2001;7:283–4.

[26] MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2003;51(suppl. 2):ii17–25.

[27] Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med 2001;29:385–91.

[28] Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of β-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. Int J Antimicrob Agents 2007;30:11–8.

[29] Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2723–6.

[30] Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents 2006;28:345–51.
[31] Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med 2004;10(suppl. 12):S122–9.
[32] Boak LM, Rayner CR, Nation RL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic factors influencing emergence of resistance to linezolid in an in vitro model. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1287–92.
[33] Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. J Antimicrob Chemother 2005;55:333–40.

The Scientific World Journal
Volume 2012, Article ID 762649, 8 pages
doi:10.1100/2012/762649

The ScientificWorldJOURNAL

Research Article

Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Thai Patients

Tunggul Adi Purwonugroho,[1,2] Suvatna Chulavatnatol,[1] Yupaporn Preechagoon,[3] Busba Chindavijak,[1] Kumthorn Malathum,[3] and Pakwan Bunuparadah[4]

[1] *Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Rajathevi, Bangkok 10400, Thailand*
[2] *Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Jenderal Soedirman University, Purwokerto 53123, Indonesia*
[3] *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand*
[4] *Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand*

Correspondence should be addressed to Suvatna Chulavatnatol, pyscl@mahidol.ac.th

Received 31 October 2011; Accepted 25 November 2011

Academic Editors: B. R. Di Iorio and M. F. Landoni

Copyright © 2012 Tunggul Adi Purwonugroho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Population pharmacokinetics of vancomycin in Thai adult patients was determined by non-linear mixed-effects approach using 319 vancomycin serum concentrations from 212 patients. The data were best fitted by a two-compartment model and it was used to examine the effect of patient characteristics on the vancomycin pharmacokinetics. In the final model, there was a linear relationship between vancomycin clearance, CL (L/h), and creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation, CL_{Cr} (mL/min): $CL = 0.044 \times CL_{Cr}$. Meanwhile, volume of central compartment, V_1 (L), was linearly related with the age (years old): $V_1 = 0.542 \times \text{Age}$. Intercompartment clearance (Q) and volume of peripheral compartment (V_2) was 6.95 L/h and 44.2 L, respectively. The interindividual variability for CL, V_1, Q, and V_2 was 35.78, 20.93, 39.50, and 57.27%, respectively. Whereas, the intraindividual variability was 4.51 mg/L. Final model then was applied to predict serum vancomycin concentrations on validation group. Predictive performance revealed a bias of −1.43 mg/L (95% CI: −5.82–2.99) and a precision of 12.2 mg/L (95% CI: −1.60–26.16). In conclusion, population pharmacokinetic of vancomycin in Thai adult patients was developed. The model could be used to create vancomycin dosage regimen in the type of patient similar with the present study.

1. Introduction

Vancomycin, an antibiotic with glycopeptide structure, is one of a few antibiotics available to treat patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal species. Its' pharmacokinetics could be changed by the patient conditions such as renal function [1], age [2], body weight [3], critical illness [4], type of dialysis [5], and type of infection [6]. Complexity on using this drug was also raised by the emergence of vancomycin-intermediate susceptible and vancomycin-resistant pathogens [7].

In clinical practice, approaches to dosing of vancomycin include empirical dosing [8] and dosing by nomograms [9, 10]. However, these methods were developed based on pharmacokinetic parameters derived from a group of Western population who may have different parameter values from Thai patients. Application of vancomycin nomograms or dosing methods developed from non-Thai patients in Thai patients might pose to undesired outcome due to the facts of narrow therapeutic index and large variability exhibited by this drug. Present study was performed to elucidate the pharmacokinetic parameters and factors that may affect vancomycin pharmacokinetics in Thai population.

2. Methods

Patients with the age of more than 18 years old in any ward at Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand who received vancomycin with complete data regarding dosage regimens, serum drug concentration, and precise timing of dose administration and blood sampling over the entire course of vancomycin therapy during January, 2007 till June, 2010 were included. The study protocol was approved by Human Research Ethics Committee of Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

Patients were divided randomly into two groups. The first group, as a modeling group, was used to build the population pharmacokinetic model. After the population model had been defined, it was used to predict a serum vancomycin concentration in the second group, a validation group. Categorical data were analyzed by χ^2 test. Continuous data were evaluated for normality of distribution by Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed continuous data were analyzed by Student's t-test or Mann-Whitney U test if the data were not normally distributed. Differences between these groups were considered to reach statistical significance when $P < 0.05$.

Measurement of serum vancomycin concentrations were conducted as part of therapeutic drug monitoring activity in the hospital using the fluorescence polarization immunoassay (FPIA) method with Axsym system. The assay sensitivity limit was reported to be 2.00 mg/L. Furthermore, the coefficient of variation was 4.26%, 2.94%, and 4.06% at concentrations of 7.0, 35.0, and 75.0 mg/L, respectively (package insert, Axsym system, Abbot Laboratories, Abbot Park, Ill, USA).

2.1. Model Building. Pharmacokinetics (PK) modeling were developed using NONMEM (nonlinear mixed-effects modeling) software package version VII (Project Group, University of California, San Francisco, Calif, USA). On the basis of individual data set, a population value of pharmacokinetic parameters were determined, as fixed-effect parameters. Additionally, interindividual variability and the intraindividual variability were estimated as random effects.

To determine the most suitable compartmental model, data from vancomycin concentrations versus time were fitted to both one- and two-compartment models, with first-order elimination, specified to NONMEM by ADVAN1-TRANS2 or ADVAN3-TRANS4 subroutines, respectively. The fixed-effect PK parameters estimated directly with these model specifications were total body clearance (CL) and volume of distribution (V) for the one-compartment model. For the two-compartment model, CL, volume of distribution of the central compartment (V_1), intercompartment clearance (Q), and volume of distribution of the peripheral compartment (V_2) were estimated. Additive, proportional, and exponential-error models were tested to describe interindividual and intraindividual variability.

After basic model was determined, each of covariate was included one by one to basic model to get covariate that significantly improved the ability of the model to predict the observed concentration-time profile (preliminary screening phase). The covariates of patients were tested for their influences on vancomycin pharmacokinetic parameters as follows: age, gender, weight, serum creatinine concentration, blood urea nitrogen (BUN), creatinine clearance (using Cockcroft-Gault/C-G equation [11] and Modification of Diet in Renal Disease/MDRD4 equation [12]), serum albumin concentration, total and direct bilirubin level, aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) level, presence or absence of ascites, and concomitant drugs (aminoglycosides, amphotericin B, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), dopamine, dobutamine, adrenaline/noradrenaline, and furosemide). Then, the significant covariates were added cumulatively (forward stepwise fashion) to the model in the order of their contribution to the reduction in the objective function value (OFV) in the preliminary analysis until there was no further reduction in OFV. Finally, back elimination was conducted to eliminate any unnecessary covariates from the full regression model in descending order of their contribution to the change in OFV.

The best compartment model (one versus two compartment), error model (additive versus proportional versus exponential error models), and the retention of covariate(s) in the model were determined by statistical significance of the model and evaluated by the likelihood ratio test using the minimum value of the OFV (-2 log likelihood difference), produced by the NONMEM program. Changes in the OFV >6.63 and >9.21 were determined to be significant on the basis of a χ^2 distribution with 1 degree of freedom (χ^2, $df = 1$, $P < 0.01$) and 2 degree of freedom (χ^2, $df = 2$, $P < 0.01$), respectively.

Other diagnostic criteria were a reduction in unexplained interindividual variability for the associated PK parameter and an improvement in the graphic diagnostic model. Graphics were obtained by plotted observed versus predictive concentrations and observed versus weighted residuals (predicted minus observed concentration and weighted by standard deviation).

2.2. Predictive Performance. Population-based parameters developed from model group were used to predict a value of vancomycin concentration in the validation group. This was performed by holding constant the values of the fixed and random effects parameters of the final population model and running the POSTHOC option in the $ESTIMATION procedure without allowing NONMEM to iterate. The mean error (ME) was used to measure bias, while precision was determined by calculating the mean squared error (MSE) and the root mean squared error (RMSE). These values with 95% confidence interval for the true mean were estimated by equation described by Sheiner and Beal [13]. Graphics were additionally used to determine the deviations between measured and predicted concentration.

3. Results

Using inclusion criteria described above, 268 patients in total were included. After randomization, 228 patients belonged to modeling group and 40 patients to the validation group. However, in further steps, the numbers of data were reduced into 212 patients and 34 patients in modeling and validation group, respectively. In modeling group, the number of patients was reduced in final model, since the covariate model building processes relied on the availability of particular covariate within the patients. Meanwhile, the reduced number of patients in the validation group occurred, because some patients were rejected, since they could not produce the

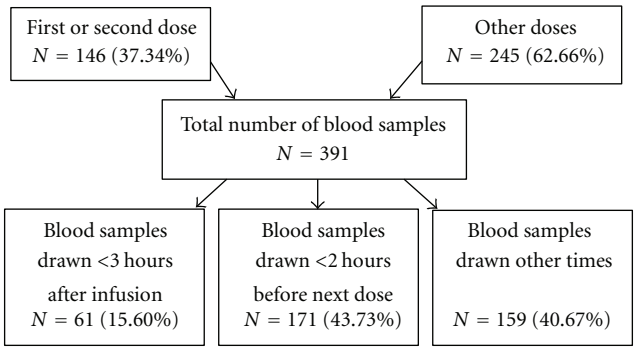


Figure 1: Number of vancomycin serum concentrations regarding to blood sampling time in modeling group.

parameters when POSTHOC option was applied. Then, this final figure (Table 1) was used in further analysis.

The total number of serum concentrations in modeling group was 391 samples accounted as 1.84 concentrations per patient on average (ranging from 1 to 8 samples/patient). The dosage regimen was varied between patients and within patient. The serum concentrations in regard to blood sampling times (peak, trough, and other) also varied as described in Figure 1.

In the basic model building step (using 432 concentrations from 228 patients), compartment model was compared between one and two compartment. The results preferred two-compartment model as better model to describe the present population (the decrease in OFV from one-compartment to two-compartment model was 154.346; χ^2, $df = 2$, $P < 0.01$). The error models to describe inter- and intraindividual variability were influenced by the nature of data [14]. In the present study, proportional error model was best described for interindividual variability, since there was a large degree of variability in the true parameters. On the other hand, an additive error model was chosen for intraindividual variability, since the concentrations were within the narrow range of distribution (89.51% of concentrations were on range of 2–30 mg/L).

In the covariate preliminary screening step, covariates were divided into three groups on the basis of the similarity of number of patients who had these covariates. This approach was implemented, since major diagnostic criteria, OFV produced by NONMEM, were influenced by the amount of data. The less the number of data, the value was expected to be reduced. In other words, decreasing in OFV did not always mean the model was a better model when the number of data was different.

The first group with 228 patients and 432 levels was tested for covariates of age, gender, weight, serum creatinine concentration, and creatinine clearance (using C-G equation and MDRD4 equation). For vancomycin clearance, three covariates which reduced OFV more than 6.63 were CL_{Cr} by C-G equation, CL_{Cr} by MDRD4 equation, and serum creatinine concentration. Creatinine clearance from both equations also became significant covariates for volume of peripheral compartment. Volume of central compartment was significantly affected by creatinine clearance by C-G equation. Another significant covariate was age, which affected volume of central compartment. Other covariates (BUN, serum albumin concentration, total and direct bilirubin level, AST and ALT level, and presence or absence of ascites) were tested in 207 patients, using 384 levels. It revealed that ascites became a significant covariate for volume of central compartment and volume of peripheral compartment and BUN for vancomycin clearance. Meanwhile, concomitant drugs (aminoglycosides, amphotericin B, NSAIDs, dopamine, dobutamine, adrenaline/noradrenaline, and furosemide) were analysed separately in 216 individuals with 400 vancomycin levels. Drugs were also combined and then tested as two groups, which were drugs with nephrotoxic properties (aminoglycosides, amphotericin B, NSAIDs, and furosemide) and drugs with haemodynamic effect (dopamine, dobutamine, adrenaline/noradrenaline, and furosemide). As a result, there were no single or combination drugs that significantly affected the parameters in the model.

Before forward stepwise analysis was implemented, those significant covariates were regrouped and combined with as many as patients who had data for those covariates. Eventually, 212 patients were chosen and checked for their contribution to the model, similar manner with process in preliminary screening phase. Although serum creatinine generated a significant decrease in OFV, it was omitted in this step since the contribution was much lesser than CL_{cr} by C-G equation and CL_{Cr} by MDRD4 equation.

In forward step fashion, a covariate with the highest influence was inserted to the model, followed by other less significant covariates. When such covariate in particular parameter significantly reduced OFV, this covariate would be retained in the model for further covariate analysis, and vice versa. However, creatinine clearance by MDRD4 equation and BUN were excluded in this step, since they had similar physiologic basis with creatinine clearance by C-G equation. Additionally, the C-G equation was more widely used in clinical practice than MDRD4 equation to predict the renal function of the patients. In case of BUN, although the OFV was decreased significantly from basic model, the value was much higher than those from C-G and MDRD4 equation, indicating the less significant contribution to the model.

As the result, in forward stepwise, the cumulative inclusion of covariates creatinine clearance by C-G equation on CL and age on V_1 reduced OFV by more than 6.63 at each addition. These were confirmed by back elimination step. Accordingly, the model was considered as final model of vancomycin population pharmacokinetics in Thai patients (Table 2). Further inspection in scatter plot verified that the final model was better than basic model (two-compartment model without covariate), as the plots were distributed closer to the trend-line (Figure 2) and zero line (Figure 3), respectively.

Sixty-eight vancomycin concentrations from 34 patients from validation group were used to validate the final model. These observed concentrations were compared with predicted concentrations calculated from parameters obtained from the modeling group to determine the predictive performance. The mean prediction error (ME) as bias

Table 1: Summary of demographic and clinical characteristics of the patients in the modeling group and the validation group.

Characteristics	Modeling group	Validation group	*P* value[a]
Number of patients	212	34	ND[b]
Total number of vancomycin levels	391	68	ND[b]
Average number of vancomycin level per patient	1.84	2.00	ND[b]
Sex distribution	Male: 112 (52.83%); Female: 100 (47.17%)	Male: 12 (35.29%); Female: 22 (64.71%)	0.058
Age, in years (mean ± SD)	66.62 ± 18.38	70.24 ± 18.61	0.288
Total body weight, in kg (mean ± SD)	57.64 ± 11.62	55.81 ± 12.20	0.201
Serum creatinine, in mg/dL (mean ± SD)	3.12 ± 2.92	2.70 ± 2.81	0.421
Blood urea nitrogen, in mg/dL (mean ± SD)	40.25 ± 25.15	46.41 ± 40.06	0.410
Creatinine clearance by Cockcroft-Gault equation, in mL/min (mean ± SD)	35.07 ± 29.83	35.50 ± 30.61	0.939
Creatinine clearance by MDRD4 equation, in mL/min/1.73 m^2 (mean ± SD)	44.08 ± 36.71	45.36 ± 36.43	0.85
Albumin, in g/L (mean ± SD)	25.93 ± 7.31	28.79 ± 7.53	0.047*
AST, in U/L (mean ± SD)	87.08 ± 177.71	346.52 ± 1620.11	0.396
ALT, in U/L (mean ± SD)	83.27 ± 157.93	156.17 ± 579.60	0.506
Total bilirubin, in mg/dL (mean ± SD)	3.22 ± 7.39	1.85 ± 4.04	0.329
Direct bilirubin, in mg/dL (mean ± SD)	2.38 ± 5.94	1.15 ± 2.90	0.074
Ascites (yes/no/unknown)	43/169/0	5/26/3	0.587
Concomittant medication (yes/no/unknown)			
Aminoglycosides	27/185/0	1/30/3	0.121
Amphotericin B	12/200/0	0/31/3	0.174
NSAIDs	20/192/0	3/27/4	0.921
Dopamine	33/179/0	2/28/4	0.195
Dobutamine	9/203/0	0/30/4	0.250
Adrenaline/noradrenaline	24/188/0	2/28/4	0.441
Furosemide	77/135/0	15/15/4	0.149

[a]Differences between the modeling and validation group were considered to reach statistical significance when $P < 0.05$; [b]Not determined; *statistically significant.

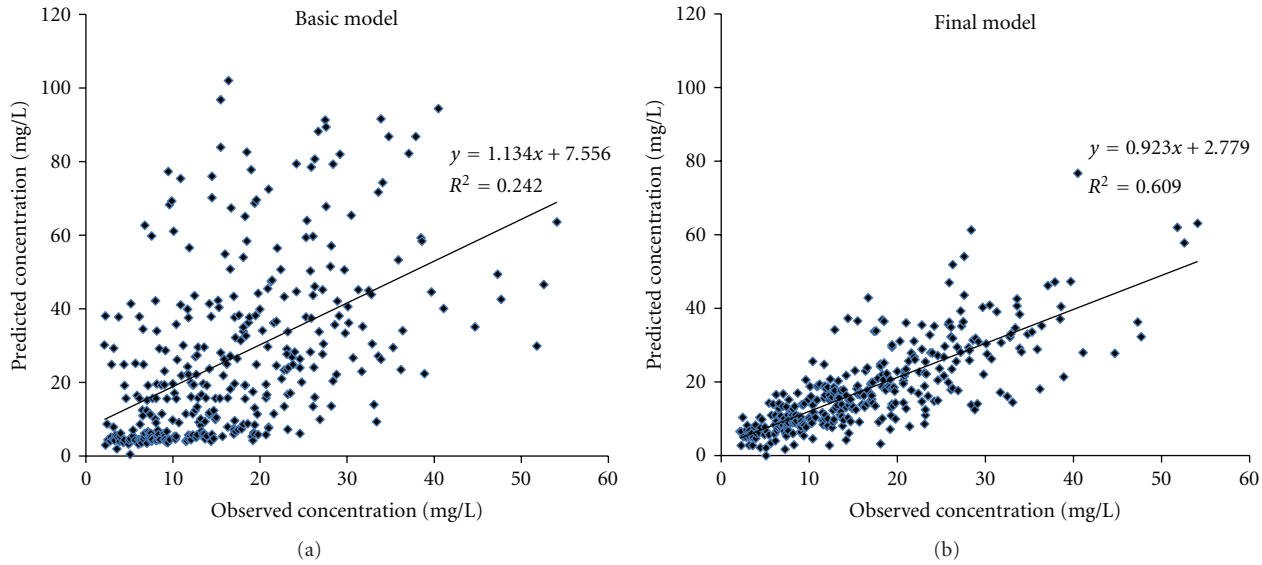


Figure 2: Scatter plot of observed against predicted concentrations in modeling group obtained from basic model (two-compartment model, without covariate) and final model (two-compartment model, with covariates).

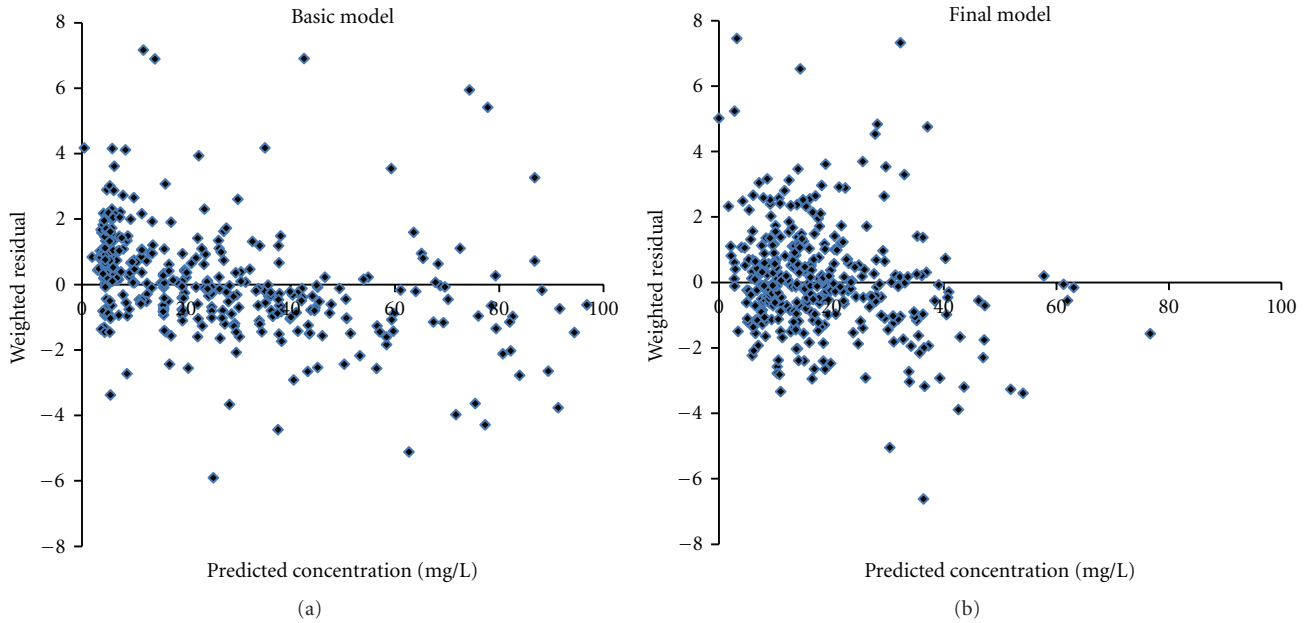


Figure 3: Scatter plot of predicted concentrations against weighted residuals in modeling group obtained from basic model (two-compartment model, without covariate) and final model (two-compartment model, with covariates).

Table 2: Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in Thai patients estimated from final model.

Parameter	Mean estimate	Estimation error[a] (%)
Fixed parameters		
CL (L/h) = $\theta_1 \times CL_{Cr}$ (mL/min)		
θ_1	0.044	22.34
V_1 (L) = $\theta_2 \times$ Age (years old)		
θ_2	0.542	16.00
Q (L/h) = θ_3		
θ_3	6.950	45.17
V_2 (L) = θ_4		
θ_4	44.200	19.58
Interindividual variability		
ω_{CL} (%)	35.78	20.00
ω_{V_1} (%)	20.93	120.00
ω_Q (%)	39.50	346.67
ω_{V_2} (%)	57.27	75.47
Intraindividual variability		
σ (mg/L)	4.51	38.07

[a]Expressed as a coefficient of variation.
CL, vancomycin clearance; V_1, volume of the central compartment of vancomycin; Q, vancomycin intercompartmental clearance; V_2, volume of the peripheral compartment of vancomycin; CL_{Cr}, creatinine clearance by Cockcroft-Gault equation; ω, interindividual variability related to PK parameter; σ, intraindividual variability.

measurement was −1.43 mg/L with 95% confidence interval (95% CI) of −5.82–2.99 mg/L. Meanwhile, precise measurement as expressed by root mean squared prediction error (RMSE) with 95% CI was 12.28 mg/L (−1.60–26.16 mg/L).

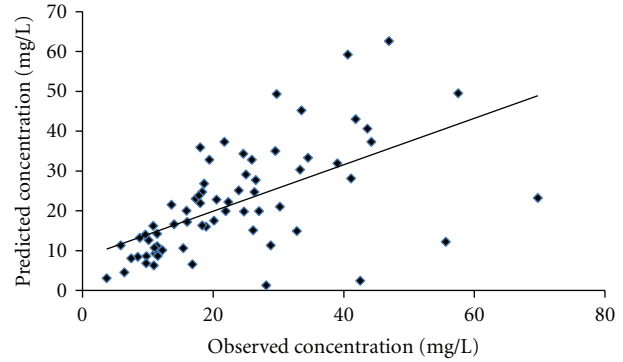


Figure 4: Scatter plot of observed against predicted concentrations of validation group.

Two scatter plots (Figures 4 and 5) were taken to demonstrate the deviations of predictive and observed concentrations pairs.

4. Discussion

The present study used a population approach to determine the pharmacokinetic parameters of vancomycin in Thai patients along with their inter- and intraindividual variabilities. Vancomycin was a chosen drug in this study due to its large pharmacokinetic variabilities. Moreover, the studies about pharmacokinetic parameters of vancomycin in Thai population were not available.

Since the renal pathway is the major one for vancomycin excretion, this is not surprising to elicit creatinine clearance as significant factor for vancomycin clearance. Additionally, the slope of vancomycin clearance-creatinine clearance

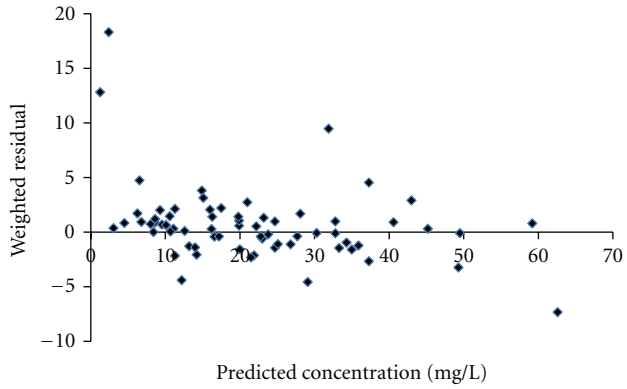


Figure 5: Scatter plot of predicted concentrations against weighted residuals of validation group.

relationship in the present study (0.044) was very close with the study in Japanese population (0.048) [15]. The value of vancomycin clearance using mean value of creatinine clearance in our study was 1.56 L/h. This value was lower approximately two times than other previous population studies using similar two-compartment model [4, 15, 16]. The difference may be due to the lower creatinine clearance in present population, which accounted about 50% lower than those populations.

The finding of increasing V_1 in accordance to increasing age in the present study disagreed with result from other study in healthy populations [17]. In that study, V_1 of six men with a mean age of 23 years old was not different from that of older six men with a mean age of 68 years old. Differences of study population might contribute to this dissimilarity. Age influence on V_1 does not seem to have direct physiological basis. Instead, this might be due to age being a surrogate of illness severity or other nonobserved covariates. In this study, the mean of intercompartmental clearance (Q) was slightly lower than previous studies [4, 15, 16]. It might be caused by decrease in cardiac output due to their underlying disease of elderly patients. Decreasing the Q resulted in a more rapid decrease in plasma concentrations following long infusion (like in the case of vancomycin administration). Therefore, the volume of central compartment might be increased as a net result.

In the present study, V_1 and V_2 did not associate with patient's body weight. The narrow range of body weight on majority patients (86% of patients' body weights were ranged from 40–70 kg) might not vary enough to become a significant covariate in this population. Additionally, the volume of central compartment (V_1) was significantly related to age. These values (V_1: 0.63 L/kg and V_2: 0.77 L/kg) seemed to be larger than previously reported values, particularly in noncritically ill patients. Hurst et al. found the V_1 value of 0.14 L/kg in cardiac outpatients who required a single dose of vancomycin for prophylaxis prior to dental procedure [18]. Meanwhile, in the study that included patients with various degree of renal dysfunction, V_1 was estimated as 0.21–0.24 L/kg [19]. However, when compared with study in critically ill patients, the values of volume of distribution in the current study seemed to be smaller, especially in the value of V_2 and volume of distribution at steady state or VD_{ss} ($VD_{ss} = V_1 + V_2$). In ICU patients, the VD_{ss} value of 1.73 L/kg was found in the study conducted by Llopis-Salvia and Jiménez-Torres [4]. Using similar pattern of patients, but with one compartment model, Del Mar Fernandez De Gatta Gracia et al. got VD of 1.68 L/kg [20]. Both are larger than VD_{ss} estimated from our study (1.39 L/kg). In the case of critically ill patients, the increased volume of distribution was attributed to the sepsis-induced interstitial space fluid [21]. Type of patients included in the current study as heterogenous patients (about one third of patients belonged to ICU patients) might explain why the value of volume of distribution fell in between those of noncritically ill and critically ill patients' values.

Insertion of significant covariates to the basic model decreased the magnitude of interindividual variability, particularly on parameter of clearance. The %CV of 111.80% in basic model was decreased to 35.78% after creatinine clearance was inserted as the covariate in vancomycin clearance. This final value is similar to two previous studies using general Japanese populations (i.e., 38.5% [15] and 37.5% [6]) but larger than other two specific-type-based studies [4, 16]. Study in critically ill patients [4] and ECMO-supported patients [16] demonstrated interindividual variability of 29.2% and 25%, respectively. Interindividual variability for V_1 in the present study (20.93%) was lower than other two studies (i.e., 25% [16] and 36.4% [4]). However, study from Yamamoto et al. [6] displayed the decreasing of interindividual variability of V_1 from 18.2% to 10.1% when type of infectious disease was taking into account. Other two parameters without covariate (Q and V_2) in the present study had higher values of interindividual variabilities (39.50% and 57.27% for interindividual variability for Q and V_2, resp.). These results suggested that interindividual variabilities could be affected by other variables that were not assessed in the present study.

The magnitude of variability in drug concentrations observed over time within an individual (intraindividual variability) in the present study was 4.51 mg/L. On the basis of average concentration in this study, which was 17.13 mg/L, this equivalent to an average error of 26.32%. This value was higher than all four previous studies using similar approach with the present study, which were 23.7% [15], 13.2% [6], 23.9% [4], and 12.1%± 2.1 mg/L [16]. Since the assay error was contributed only less than 5%, other factors might attribute to this result. For fixed effect parameters (θ_n), the degree of imprecision ranged from 4.98% to 28.34%. Furthermore, imprecision of estimating interindividual variability of parameter of V_1 (117.00%) and Q (158.00%) which represented distribution phase was higher than values for other two parameters (i.e., CL of 22.9% and V_2 of 67.68%). Since most samples were drawn after distribution phase was completed, the poor precision was expected. Additionally, in the case of dialysis patients (accounted as 34.43% of total population in modeling group), rebound phenomenon might be occurred as sharp decreasing of vancomycin concentration during haemodialysis session followed by increasing concentration at the end of hemodialysis session of 3–6 hours [22]. Drawing

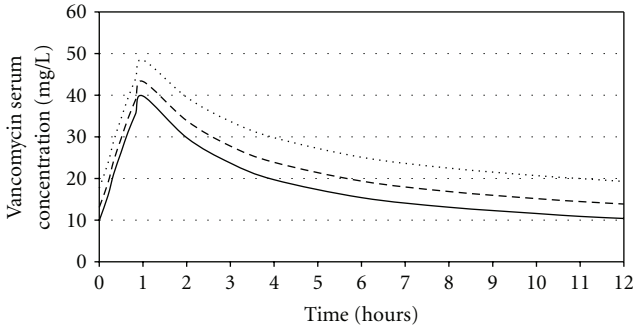


Figure 6: Simulation of steady-state vancomycin serum concentration profile in the 50-year-old patient using dosage regimen of 1 gram/12 hours.

the level during these periods could mislead the result of the measurement.

Predictive performance in validation step was carried out by applying the final model to the validation group. The result was not biased and precise, since zero values were included in the value of ME (representative of bias) and RMSE (representative of precision) in the 95% CI. Additionally, the negative value of ME, indicated that the model under predicted vancomycin concentration.

A scatter plot of predicted concentrations versus weighted residuals shown the potential outliers, which are the points outside the ±3 unit range (Figure 5). In this study, when the data of the covariate in particular day was missing, the other day data was used. This practice could lead to a mistake when the true value was significantly different from replacing value. The discrepancy between the times (of drug administration and drawing the samples) happened and was actually recorded, and also it could not be ignored as the source of error.

The result from the present study could be used as basic information in dosage regimen calculation for patients with similar characteristics as the present study. However, caution could be drawn in any conditions which were not accommodated by the present study. For instance, since there was no body weight included in the model, obese patients might not be represented by the present model. Simulation using the result from the present study was conducted to determine vancomycin serum concentration when a dosage regimen was applied to particular patient. Time versus steady-state vancomycin serum concentration curves in three different values of creatinine clearance in the 50-year-old patient were created (Figure 6). The widely used dosage regimen of vancomycin in normal renal function (i.e., 1 g every 12 hours) was applied. On the basis of recent guideline [23], vancomycin trough concentration above 10 mg/L was recommended to avoid development of resistance. Additionally, vancomycin trough concentration of 15–20 mg/L was desired to treat complicated infections (endocarditis, osteomyelitis, meningitis, and hospital-acquired pneumonia). In this simulation, if the patient had complicated infection, the dose of 1 g/12 hours seems to be suitable for the patients with CL_{Cr} of 60 mL/min and 80 mL/min. However, in similar circumstances, more aggressive dose might be needed for the patients with CL_{Cr} of 100 mL/min.

In conclusion, the pharmacokinetic parameters of vancomycin in Thai patients and factors influencing the variability of these pharmacokinetic parameters were established. Furthermore, the inter- and intraindividual variabilities of the pharmacokinetic parameters were determined. The model could be used to obtain the specific patient's pharmacokinetic parameters to create vancomycin dosage regimen in the type of patient similar with the present study.

Author Contribution

T. A. Purwonugroho, S. Chulavatnatol, Y. Preechagon, B. Chindavijak, and K. Malathum contributed to conception and design. P. Bunuparadah and T. A. Purwonugroho acquisited the data. T. A. Purwonugroho and Y. Preechagoon performed the NONMEM modeling and analysed output data. T. A. Purwonugroho and S. Chulavatnatol wrote the paper. All authors discussed the results and edited the paper.

Acknowledgment

The authors hereby would like to declare that none of the contributing authors have any conflict of interests, including specific financial interests and relationships and affiliations to the subject matter or materials discussed in this paper. T. A. Purwonugroho received support from DIKTI Overseas Scholarship Ministry of National Education Republic of Indonesia.

References

[1] A. Ohnishi, Y. Yano, K. Shimamura, and T. Oguma, "Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degrees of renal function," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 24, no. 12, pp. 1446–1450, 2001.

[2] G. R. Matzke, G. G. Zhanel, and D. R. P. Guay, "Clinical pharmacokinetics of vancomycin," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 11, no. 4, pp. 257–282, 1986.

[3] L. A. Bauer, D. J. Black, and J. S. Lill, "Vancomycin dosing in morbidly obese patients," *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 54, no. 8, pp. 621–625, 1998.

[4] P. Llopis-Salvia and N. V. Jiménez-Torres, "Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients," *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 31, no. 5, pp. 447–454, 2006.

[5] V. Launay-Vacher, H. Izzedine, L. Mercadal, and G. Deray, "Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients," *Critical Care*, vol. 6, no. 4, pp. 313–316, 2002.

[6] M. Yamamoto, T. Kuzuya, H. Baba, K. Yamada, and T. Nabeshima, "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type," *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 34, no. 4, pp. 473–483, 2009.

[7] P. C. Appelbaum, "Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)," *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 30, no. 5, pp. 398–408, 2007.

[8] D. P. Healy, R. E. Polk, and M. L. Garson, "Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 31, no. 3, pp. 393–397, 1987.

[9] G. R. Matzke, J. M. Kovarik, M. J. Rybak, and S. C. Boike, "Evaluation of the vancomycin-clearance:creatinine-clearance relationship forpredicting vancomycin dosage," *Clinical Pharmacy*, vol. 4, no. 3, pp. 311–315, 1985.

[10] R. C. Moellering Jr., D. J. Krogstad, and D. J. Greenblatt, "Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage," *Annals of Internal Medicine*, vol. 94, no. 3, pp. 343–346, 1981.

[11] D. W. Cockcroft and M. H. Gault, "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," *Nephron*, vol. 16, no. 1, pp. 31–41, 1976.

[12] W. J. Spruill, W. E. Wade, and H. H. Cobb, "Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 64, no. 6, pp. 652–660, 2007.

[13] L. B. Sheiner and S. L. Beal, "Some suggestions for measuring predictive performance," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 9, no. 4, pp. 503–512, 1981.

[14] T. H. Grasela and L. B. Sheiner, "Pharmacostatistical modeling for observational data," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 19, no. 3, 1991.

[15] M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda et al., "Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients," *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 20, no. 2, pp. 139–148, 1998.

[16] H. Mulla and S. Pooboni, "Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 60, no. 3, pp. 265–275, 2005.

[17] N. R. Cutler, P. K. Narang, and L. J. Lesko, "Vancomycin disposition: the importance of age," *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 36, no. 6, pp. 803–810, 1984.

[18] A. K. Hurst, M. A. Yoshinaga, G. H. Mitani, K. A. Foo, R. W. Jelliffe, and E. C. Harrison, "Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 34, no. 6, pp. 1165–1171, 1990.

[19] K. A. Rodvold, R. A. Blum, J. H. Fischer et al., "Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 32, no. 6, pp. 848–852, 1988.

[20] M. Del Mar Fernandez De Gatta Garcia, N. Revilla, M. V. Calvo, A. Domínguez-Gil, and A. Sánchez Navarro, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients," *Intensive Care Medicine*, vol. 33, no. 2, pp. 279–285, 2007.

[21] J. A. Roberts and J. Lipman, "Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 45, no. 8, pp. 756–773, 2006.

[22] I. Castellano, P. M. González Castillo, A. Covarsí et al., "Vancomycin dosing in hemodialysis patients," *Nefrologia*, vol. 28, no. 6, pp. 607–612, 2008.

[23] M. Rybak, B. Lomaestro, J. C. Rotschafer et al., "Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 66, no. 1, pp. 82–98, 2009.

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,[1,2] Ben Lomaestro,[3] and George L. Drusano[2]

[1]Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, [2]Ordway Research Institute, and [3]Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

Background. Piperacillin-tazobactam is frequently used to treat *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients. In an effort to improve clinical outcomes, an extended-infusion dosing scheme for piperacillin-tazobactam therapy was devised using a Monte Carlo simulation and was adopted into clinical practice at Albany Medical Center (Albany, New York). This study evaluates the clinical implications of extended infusion of piperacillin-tazobactam therapy for critically ill patients with *P. aeruginosa* infection.

Methods. We performed a cohort study of patients who received piperacillin-tazobactam therapy for a *P. aeruginosa* infection that was susceptible to piperacillin-tazobactam during the period January 2000–June 2004. Prior to February 2002, all patients received intermittent infusions of piperacillin-tazobactam (3.375 g intravenously for 30 min every 4 or 6 h); after this time, all patients received extended infusions of piperacillin-tazobactam (3.375 g intravenously for 4 h every 8 h). Data on demographic characteristics, disease severity, and microbiology were collected, and outcomes were compared between groups.

Results. A total of 194 patients comprised the 2 study groups: 102 patients received extended infusions of piperacillin-tazobactam, and 92 patients received intermittent infusions of piperacillin-tazobactam. No differences in baseline clinical characteristics were noted between the 2 groups. Among patients with Acute Physiological and Chronic Health Evaluation–II scores $\geqslant$17, 14-day mortality rate was significantly lower among patients who received extended-infusion therapy than among patients who received intermittent-infusion therapy (12.2% vs. 31.6%, respectively; $P = .04$), and median duration of hospital stay after collection of samples for culture was significantly shorter for patients who received extended-infusion therapy than for patients who received intermittent-infusion therapy (21 days vs. 38 days; $P = .02$).

Conclusions. These results indicate that extended-infusion piperacillin-tazobactam therapy is a suitable alternative to intermittent-infusion piperacillin-tazobactam therapy, and they strongly suggest that improved outcomes may be realized by administering extended-infusion piperacillin-tazobactam therapy to critically ill patients with *P. aeruginosa* infection.

Pseudomonas aeruginosa is a frequent cause of serious infections among hospitalized patients [1–5]. Despite advances in antibiotic therapy, infections secondary to *P. aeruginosa* are still associated with considerable morbidity and mortality [6–13]. Antibiotic treatment of this pathogen is extremely challenging, because it is endowed with multiple resistance mechanisms, including β-lactamases, efflux pumps, and a rather impermeable outer membrane [2]. These mechanisms often result in higher MICs for *P. aeruginosa* than for other common gram-negative pathogens in the hospital environment [1, 3–5]. Consequently, antimicrobial chemotherapy for *P. aeruginosa* often produces suboptimal results [6–9, 11–15].

We sought to improve the outcomes (i.e., patient survival and duration of hospitalization after the onset of infection) associated with *P. aeruginosa* infection at our institution by exploring the ways to optimize the pharmacodynamics of first-line antipseudomonal β-lactam antibiotics. "Pharmacodynamics" is the term used to describe the relationship between measures of

Received 14 July 2006; accepted 2 October 2006; electronically published 2 January 2007.

Presented in part: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., October 2004 (abstract O-1617).

Reprints or correspondence: Dr. Thomas Lodise, Dept. of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, 106 New Scotland Ave., Albany, New York 12208-3492 (lodiset@acp.edu).

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:357–63

© 2007 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2007/4403-0008$15.00

drug exposure and antimicrobial activity. Tremendous progress has been made in identifying the pharmacodynamic target (i.e., the measure of drug exposure) associated with maximal microbiological effect [16, 17]. For β-lactams, in vitro and animal studies have demonstrated that the best predictor of bacterial killing is the time during which the non–protein-bound, or free drug, concentration exceeds the MIC of the organism (*f*T>MIC) [16–21]. Free β-lactam concentrations do not have to remain above the MIC for the entire dosing interval. Although the precise *f*T>MIC varies for different drug-bacteria combinations, near-maximal bactericidal effect is typically observed when the free drug concentration exceeds the MIC for 60%–70%, 50%, and 40% of the dosing interval for the cephalosporins, penicillins, and carbapenems, respectively [16–21].

With advances in computer technology and mathematical modeling, it is now possible to apply pharmacodynamic principles to clinical practice; one frequently used technique is a Monte Carlo simulation [16, 22–25, 28]. This technique incorporates the variability in pharmacokinetic parameters among patients (between-patient variability) when predicting antibiotic exposures or drug concentration–time profiles for a large number of patients. More importantly, Monte Carlo simulation can be used to determine the probability that an antibiotic dosing regimen achieves the drug exposure target associated with maximal microbiological effect across the range of MICs observed in the clinic [16, 22–25].

We used a Monte Carlo simulation to identify an alternative way of administrating piperacillin-tazobactam therapy to optimize the therapeutic outcomes (i.e., survival and duration of hospitalization) for our patients with *P. aeruginosa* infection. At our institution, piperacillin-tazobactam was the most frequently administered β-lactam among hospitalized patients with serious infections, particularly among those in the intensive care unit with documented or suspected *P. aeruginosa* infection. Although our hospital antibiogram indicated that the majority of *P. aeruginosa* isolates that were recovered in our institution were susceptible to piperacillin-tazobactam, the results of an internal Monte Carlo simulation study (figure 1) demonstrated that the most commonly used piperacillin-tazobactam dosing strategy (a 30-min infusion of 3.375 g intravenously every 4 or 6 h) did not provide high probabilities of target attainment (50% *f*T>MIC) for the full range of MIC values deemed to be susceptible by the Clinical Laboratory Standards Institute [25–28]. The simulation also indicated that attaining 50% *f*T>MIC for the piperacillin aspect of the combination (figure 1) was best achieved with a 4-h infusion of 3.375 g of piperacillin-tazobactam administered intravenously every 8 h as an alternative to standard intermittent-infusion dosing schemes of 3.375 g administered intravenously for 30 min every 4 or 6 h [26]. Specifically, the Monte Carlo simulation revealed that the probability of achieving a near bactericidal

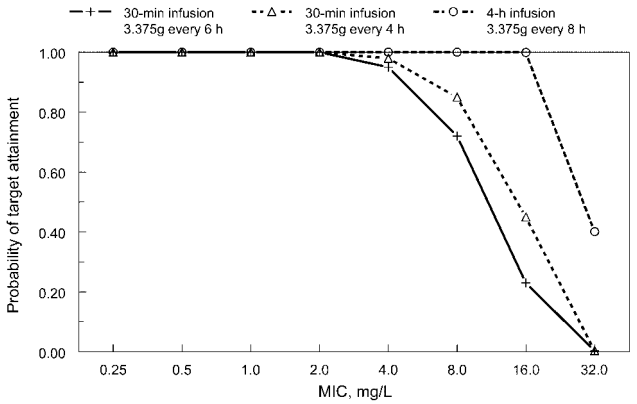


Figure 1. Results of the probability of target attainment analysis for piperacillin-tazobactam therapy. The figure depicts the probability of achieving free piperacillin concentration in excess of the MIC for 50% (near-maximal effect) of the dosing interval (50% *f*T>MIC) for increasing MIC values for a 30-min infusion of piperacillin-tazobactam 3.375 g administered intravenously every 6 h *(A)* and every 4 h *(B)* and a 4-h infusion of piperacillin-tazobactam 3.375 g administered intravenously every 8 h *(C)*. The x-axis reflects increasing MIC values (in mg/L), and the y-axis reflects the probability of target attainment.

effect (50% *f*T>MIC) was significantly higher for the prolonged infusion administration at MIC values >1 mg/L (intermittent dosing every 6 h) and at MIC values >4 mg/L (intermittent dosing every 4 h) [26].

This mathematical simulation was so compelling that the novel extended-infusion protocol was quickly adopted into practice at Albany Medical Center Hospital (Albany, New York) in February 2002 following approval by the hospital's Pharmacy and Therapeutics Committee and Medical Executive Committee. The new protocol instituted a hospital-wide substitution program to allow for automatic conversion of written orders for intermittent infusion of piperacillin-tazobactam to be dosed as extended infusion of piperacillin-tazobactam. This follow-up study evaluates the protocol's clinical outcomes among patients with *P. aeruginosa* infection, to determine if extended infusion of piperacillin-tazobactam delivered results superior to those associated with traditional intermittent dosing.

METHODS

Study design and population. A retrospective cohort study was conducted among all patients who received piperacillin-tazobactam for *P. aeruginosa* infection between January 2000 and June 2004 at Albany Medical Center Hospital. Prior to February 2002, all patients received traditional infusions of piperacillin-tazobactam; in February 2002 and after, all patients (100%) received extended infusions of piperacillin-tazobactam by automatic conversion. Two study groups were compared: patients who received a standard infusion of piperacillin-tazobactam (a 30-min infusion of 3.375 g intravenously every 4

or 6 h) and patients who received the new extended-infusion protocol (a 4-h infusion of 3.375 g intravenously every 8 h). This study received expedited approval from the Albany Medical Center Hospital institutional review board.

Inclusion criteria. Patients with culture results positive for *P. aeruginosa* were included if all the following criteria were met: (1) age ⩾18 years, (2) absolute neutrophil count ⩾1000 cells/mm^3, (3) positive *P. aeruginosa* culture result meeting the Centers for Disease Control and Prevention's criteria for infection [29], (4) piperacillin-tazobactam therapy administered within the first 72 h of the onset of *P. aeruginosa* infection, and (5) receipt of piperacillin-tazobactam for ⩾48 h.

Exclusion criteria. Patients were excluded if they met any of the following criteria: (1) receipt of >1 day of intermittent infusion of piperacillin-tazobactam before conversion to the extended-infusion protocol, (2) receipt of a concurrent β-lactam antibiotic with activity against *P. aeruginosa* within 5 days of initiation of piperacillin-tazobactam therapy (excluding fluoroquinolones and aminoglycosides), (3) isolation of a *P. aeruginosa* isolate that was intermediate or resistant to piperacillin-tazobactam, (4) receipt of dialysis, (5) receipt of a solid-organ or bone marrow transplant, or (6) receipt of a diagnosis of cystic fibrosis.

Data. Data was extracted from patients' medical records by a trained reviewer using a structured data instrument. Data elements included age, sex, race, medical history and comorbidities, health care institution exposure for >72 h within 180 days before hospital admission, duration of hospitalization prior to collection of a *P. aeruginosa*–positive sample (including the total duration of hospitalization and the duration of time in the intensive care unit), location of hospitalization at collection of sample for *P. aeruginosa* culture (intensive care unit vs. non–intensive care unit), mechanical ventilation status at sample collection for culture, number of consecutive days receiving mechanical ventilation prior to collection of sample for culture, source of *P. aeruginosa* infection, severity of illness at collection of sample for culture (as calculated by means of the APACHE II score [30]), microbiologic and treatment data, and comorbid conditions (e.g., diabetes mellitus or HIV infection).

The APACHE II score was defined as the worst physiological score calculated during the initial 24 h after *P. aeruginosa* culture sample collection. The source of *P. aeruginosa* infection was determined by sample culture assessment and the physician's clinical description in the medical record.

Microbiological data included all cultures positive for *P. aeruginosa* and the date and time at which the culture sample was collected. Other organisms present at the same *P. aeruginosa* culture site or causing an infection at a distal site, as well as susceptibilities reported by the microbiology laboratory, were also recorded. Susceptibility testing was performed using the Kirby-Bauer method and was interpreted according to Clinical Laboratory Standards Institute guidelines [27].

Treatment data included information about all antimicrobials administered in response to *P. aeruginosa* infection (i.e., date, time, dose, route, and duration). Antibiotics provided for concurrent infections were also recorded. Concomitant therapy with an aminoglycoside or fluoroquinolone was deemed "combination therapy" if it was provided within 96 h of the *P. aeruginosa*–positive culture result and was administered for ⩾24 h. Culture-to-antibiotic time was measured in hours and represented the difference in time between when the first *P. aeruginosa*–positive sample was sent to the lab for culturing and the documented time of initial antibiotic administration.

Outcomes. The following clinical outcomes were assessed: (1) patient vital status 14 days after *P. aeruginosa*–positive culture sample collection (14-day mortality) and (2) duration of hospital length of stay (LOS) after collection of *P. aeruginosa*–positive culture sample collection until discharge or death. Patients who died within 14 days of collection after *P. aeruginosa*–positive culture samples were excluded from the LOS analysis.

Data analysis plan. Categorical variables were compared using Fisher's exact test, and continuous variables were compared using Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test. Multivariable analyses were performed to determine the independent association of treatment with the outcome of interest while adjusting for confounding variables (variables found to be significantly different among treatment groups).

Classification and Regression Tree (CART) analysis was used to identify the patients who were at the lowest and greatest risk for 14-day mortality [31]. The variables included at CART model setup were age, sex, diabetes mellitus and HIV infection status, history of health care exposure, LOS prior to culture sample collection, residence in the intensive care unit at culture sample collection, consecutive days in the intensive care unit prior to culture sample collection, receipt of mechanical ventilation at culture sample collection, consecutive days receiving mechanical ventilation prior to culture sample collection, APACHE II score at culture sample collection, concomitant use of an aminoglycoside and/or fluoroquinolone, and infection source. Optimal tree selection was performed on the basis of pruning and 10-fold cross-validation. The relationship between piperacillin-tazobactam dosing and outcome was examined in CART-derived populations who were at lowest and greatest risk for 14-day mortality. For all analyses, $P < .05$ was considered to be statistically significant for 2-tailed tests. All calculations were performed using Systat for Windows, version 11.0 (Systat), and CART software (Salford Systems).

RESULTS

Baseline clinical characteristics of the study population are presented in table 1. Of the 194 patients who satisfied the inclusion

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population.

Characteristic	Value (n = 194)
Age, mean years ± SD	63.2 ± 17.2
Male sex	119 (61.3)
White	173 (89.2)
Diabetes mellitus	56 (28.9)
HIV infection	3 (1.5)
History of health care exposure	72 (37.1)
Duration of hospital stay prior to culture sample collection, median days (range)	6 (0–89)
In ICU at onset of infection	126 (64.9)
Consecutive days in ICU prior to onset of infection, median days (range)	3 (0–59)
Receiving mechanical ventilation at culture sample collection	108 (55.7)
Consecutive days receiving mechanical ventilation prior to culture sample collection, median days (range)	1 (0–59)
APACHE II score at onset of infection, mean days ± SD	15.7 ± 7.2
Concomitant treatment with an aminoglycoside	47 (24.2)
Concomitant treatment with a fluoroquinolone	16 (8.2)

NOTE. Values are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ICU, intensive care unit.

criteria, 92 patients received the traditional intermittent infusion and 102 patients received the extended infusion. Only 4 (4.3%) of the patients who received the intermittent infusion received 3.375 g intravenously every 4 h; the overwhelming majority received infusions every 6 h. The mean duration of piperacillin-tazobactam therapy was 8.4 days (SD, ± 4.4 days). The 14-day mortality rate was 11.9% (23 patients died); among the patients who survived at least 14 days after culture sample collection, the median LOS after culture sample collection was 20 days (range, 3–159 days).

No significant differences in baseline characteristics were noted between the groups after bivariate analysis was performed (table 2). The mean duration of piperacillin-tazobactam therapy was identical for the 2 groups (8.4 days), and an equivalent number of patients received an aminoglycoside or a fluoroquinolone. The primary culture sample sources were similar between groups, and the respiratory tract was the predominant source of infection in both groups. The only notable difference in culture sample source was a higher rate of skin and soft-tissue infections among the patients who received intermittent infusion. The 14-day mortality rate among patients with skin and soft-tissue infections was 5.9%, compared with 13.1% of patients with non-skin soft-tissue infections ($P = .2$). Among patients who survived at least 14 days after culture sample collection, the median LOS after culture collection was shorter for patients who had skin and soft-tissue infections (16 days vs. 20 days), but the difference was not significant ($P = .1$).

The results of the CART analysis are presented in figure 2. The CART analysis, which was used to identify patients at lowest and greatest risk for 14-day mortality, resulted in a tree that contained 2 terminal nodes. An APACHE II score ⩾17 was the most important predictor of 14-day mortality: 14-day mortality was 21.5% among patients who had an APACHE II score ⩾17 versus 5.2% among patients who had an APACHE II score <17 ($P < .01$). Among patients who survived at least 14 days after culture sample collection, the median LOS was significantly longer in the APACHE II score ⩾17 group than in the APACHE-II score <17 group (27.5 days vs. 18 days; $P = .02$).

Comparison of outcomes associated with extended infusion and intermittent infusion of piperacillin-tazobactam in the CART-derived populations are presented in figure 2. When stratified by APACHE II score, the clinical benefit of extended infusion was statistically significant among patients with an APACHE II score ⩾17; both 14-day mortality ($P = .04$) and median LOS ($P = .02$) were lower for the patients who received extended infusion than for patients who received intermittent infusion. No differences in 14-day mortality and hospital LOS were noted for patients with an APACHE II score <17. Overall, 14-day mortality was lower in the group that received extended infusion than in the group that received intermittent infusion (8.8% vs. 15.2%), but the difference did not achieve statistical significance ($P = .17$). Overall median LOS after culture sample collection was also lower in the extended infusion group, compared with the intermittent infusion group (18 days vs. 22.5 days) but the difference was of borderline significance ($P = .09$).

DISCUSSION

With the hope of improving clinical outcomes for patients with *P. aeruginosa* infection, the extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing scheme was quickly adopted into clinical practice at Albany Medical Center Hospital to optimize the drug's pharmacodynamic profile against the range of *P. aeruginosa* MICs considered to be susceptible by the Clinical Laboratory Standards Institute (i.e., ⩽64 mg/L). Administering a β-lactam agent as an infusion for longer than the conventional 30–60 min duration has 2 main effects. First, it produces a lower peak concentration of the drug; because the bacterial kill rate for these agents is not concentration dependent, this does not present a major disadvantage [15–19]. Second, the drug concentrations remain in excess of the MIC for a longer period of time; because this is what drives antibacterial effect for β-lactams, this practice should yield a higher probability of attaining a good clinical outcome.

Prolonged infusion offers several advantages over continuous infusion (an alternative β-lactam dose optimization method-

Table 2. Comparison of demographic and clinical characteristics and source of infection for patients who received an extended infusion of piperacillin-tazobactam and patients who received an intermittent infusion of piperacillin-tazobactam.

Demographic or clinical characteristic	Extended infusion (n = 102)	Intermittent infusion (n = 92)	P
Age, mean years ± SD	62.8 ± 18.3	63.9 ± 16.1	.6
Male sex	65 (63.7)	54 (58.7)	.5
Diabetes mellitus	28 (27.5)	28 (30.4)	.6
HIV infection	1 (1.0)	2 (2.2)	.5
History of health care exposure	35 (34.3)	37 (40.2)	.4
Duration of stay prior to culture sample collection, median days (range)	7 (0–89)	6 (0–52)	.5
In ICU at onset of infection	63 (61.8)	63 (68.5)	.3
Consecutive days in ICU prior to onset of infection, median days (range)	3.5 (0–30)	2 (0–52)	.9
Receiving mechanical ventilation at culture sample collection	56 (54.9)	52 (56.5)	.8
Consecutive days receiving mechanical ventilation prior to culture sample collection, median days (range)	1 (0–59)	1 (0–48)	.8
APACHE II score at onset of infection, mean ± SD	15.3 (6.7)	16.2 (7.6)	.3
Duration of therapy, mean days ± SD	8.4 (4.4)	8.4 (4.5)	.9
Concomitant treatment with an aminoglycoside	21 (22.8)	26 (25.5)	.6
Concomitant treatment with a fluoroquinolone	5 (5.9)	10 (10.9)	.2
Primary source of culture sample			
Respiratory tract	55 (53.9)	48 (52.2)	.8
Urinary tract	21 (20.6)	12 (13.0)	.2
Skin or soft tissue	11 (10.8)	23 (25.0)	.009
Intravenous catheter	3 (2.9)	0 (0)	.1
Abdomen	4 (3.9)	1 (1.1)	.2
Other	8 (7.8)	8 (8.7)	.8

NOTE. Values are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ICU, intensive care unit.

ology), as well. Although continuous infusion is a rational method to optimize fT>MIC, it is not always realistic, for multiple reasons. For example, an intravenous line or a lumen of an intravenous catheter must be dedicated to infusion of the antibiotic; this is not always practical, especially for patients who have limited intravenous access or patients who require multiple daily infusions (who often have other concerns, such as compatibility and access site issues). Extended infusion of piperacillin-tazobactam circumvented many of the aforementioned issues observed in the continuous infusion approach, because it allows 4 h between each 8 h dosing interval when other agents could be administered through the same intravenous line. Thus, the patient does not need a dedicated intravenous line for the administration of a continuous β-lactam infusion. Furthermore, extended infusion achieves the targeted fT>MIC at a total daily dose that is less than the total daily dose in standard β-lactam dosing methods.

This follow-up, retrospective analysis assessed the clinical viability of the extended infusion protocol that was adopted into practice solely on the basis of the strength of Monte Carlo simulation data. Because piperacillin-tazobactam is often used empirically in critically ill patients, we felt that it was important to examine the impact of extended infusion among the most vulnerable patients. Patients at greatest risk for deleterious outcomes were identified by CART (figure 2) [31]. With CART, the entire population was divided into 2 groups: those who had a high likelihood of achieving the outcome of interest and those who did not. When these populations were identified, the influence of piperacillin-tazobactam therapy was examined within the resultant risk-stratified populations. We also limited the study to patients who had documented *P. aeruginosa* infection, for several reasons. First, patients with *P. aeruginosa* infection who met the inclusion and exclusion criteria represented a relatively homogeneous patient population; this minimized potential biases and increased the ability to detect differences between treatment groups. Second, patients with *P. aeruginosa* infection are more dependent on antimicrobial therapy than other populations, because they tend to be critically ill and to have an impaired innate immune system [11, 14]. Third, *P. aeruginosa* isolates typically have a higher range of MICs to piperacillin-tazobactam than do other organisms; as such, the benefits of optimizing fT>MIC would be better elucidated in this patient population [4, 5, 14, 15].

Our results indicated that extended infusion of piperacillin-tazobactam is a suitable alternative to intermittent dosing and strongly suggested that improved outcomes can be achieved by

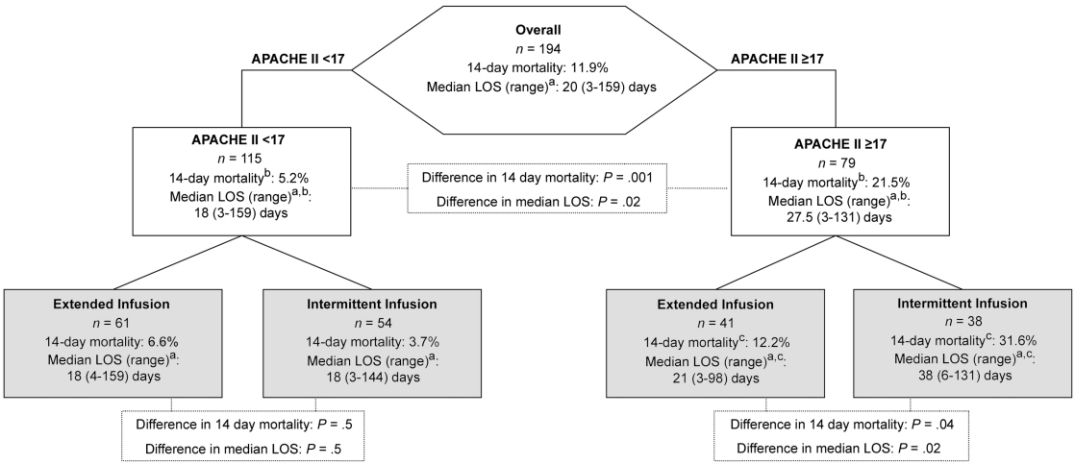


Figure 2. Comparison of outcomes of patients with APACHE II scores ⩾17 and patients with APACHE II scores <17 (the Classification and Regression Tree [CART]–derived breakpoint) who received either an extended infusion of piperacillin-tazobactam or an intermittent infusion of piperacillin-tazobactam. LOS, length of stay. [a]Excludes patients that died within 14 days of collection of *P. aeruginosa*–positive culture sample. [b]Comparison between patients with an APACHE II score <17 and patients with an APACHE II score ⩽17 was $P < .05$. [c]Comparison between the extended group and the intermittent infusion group was $P < .05$.

prolonging the infusion duration in critically ill patients (figure 2). In patients who were identified as having the greatest risk for 14-day mortality (APACHE II score ⩾17), there was a significantly lower 14-day mortality rate and a shorter median hospital LOS after culture sample collection for patients who received extended infusion, compared with patients who received intermittent infusion. No differences between extended infusion and intermittent infusion of piperacillin-tazobactam were observed with respect to outcome in patients at lowest risk for death (APACHE II score <17). Not surprisingly, the vastly different outcomes of patients at the APACHE II score breakpoint canceled each other out when the 2 groups were pooled. These findings support the notion that critically ill patients who have *P. aeruginosa* infection are most dependent upon drug exposure for good clinical outcomes. The results also demonstrate that improved outcomes can be achieved by optimizing antibiotic pharmacodynamics in this population. Furthermore, the results highlight the importance of examining the influence of treatment within a population at greatest risk for the outcome of interest. The extended-infusion piperacillin-tazobactam program continues at Albany Medical Center Hospital on the basis of observed results and the substantial cost savings that are associated with this method. During the year 2001, the year before conversion, piperacillin-tazobactam purchases at our facility totaled ~$275,000; reducing the total daily dose by 25%–50% (by 1–3 doses per day) represented a savings of $68,750–$135,750 in annual direct drug acquisition costs.

There are several limitations to our study that should be noted. First, this was a single center analysis that examined the impact of piperacillin-tazobactam dosing on patients who had culture-positive *P. aeruginosa* infection. Second, it is well documented that the optimal way to compare antibiotic dosing regimens is through a randomized clinical trial. However, such a randomized trial would be costly and difficult to execute for a variety of reasons (e.g., enrolling patients with the target pathogen or studying a critically ill patient population). Although this was a single-center, retrospective cohort study, it examined outcomes before and after the implementation of an automatic dosing substitution program. When the extended infusion method was adopted into clinical practice, all patients received an extended infusion of piperacillin-tazobactam. Thus, prescribing bias was not introduced into the study. It is also important to note that the study comparison groups were of close proximity, thus mitigating any temporal biases introduced by improvements in clinical care standards. Furthermore, the strict inclusion and exclusion criteria resulted in 2 groups that were extremely well balanced at baseline. Finally, the study outcomes were limited to objective end points because of the difficulty in assessing clinical response in the retrospective study design.

In conclusion, to our knowledge, this is the first study to evaluate the clinical outcomes of an extended-infusion β-lactam dosing scheme. The results indicate that extended infusion of piperacillin-tazobactam is a good alternative to intermittent infusion of this agent and strongly suggest that the clinical benefit is particularly striking among critically ill patients with an APACHE II score ⩾17. Further pre- and postprotocol studies at other institutions and future prospective studies would validate our findings and may potentially encourage broader implementation of extended infusion, if it is warranted.

Acknowledgments

T.P.L. is independent of any commercial funder, had full access to all the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

This study greatly benefited from the gracious critical review of Raymond P. Smith. We would also like to thank Eli N. Perencevich, Jon P. Furuno, and Jessina C. McGregor for their assistance with data analysis, and the Albany Medical Center Research Nurses, for collecting the data. The manuscript was edited by Allison Krug.

Financial support. Society of Infectious Diseases Pharmacists.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control **1999**; 27:279–84.
2. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis **2002**; 34:634–40.
3. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, et al. National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. Antimicrob Agents Chemother **2004**; 48:4606–10.
4. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). Diagn Microbiol Infect Dis **2006**; 56:57–62.
5. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). Int J Antimicrob Agents **2004**; 24: 111–8.
6. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother **2003**; 47:2756–64.
7. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med **2000**; 160:501–9.
8. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med **1989**; 87:540–6.
9. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis **2003**; 37: 745–51.
10. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **1998**; 17:701–8.
11. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother **2005**; 49:1306–11.
12. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis **1998**; 2:211–5.
13. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. Arch Intern Med **1996**; 156:2121–6.
14. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. Diagn Microbiol Infect Dis **2004**; 48:125–30.
15. Drusano GL. How does a patient maximally benefit from anti-infective chemotherapy? Clin Infect Dis **2004**; 39:1245–6.
16. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug." Nat Rev Microbiol **2004**; 2:289–300.
17. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis **1998**; 26: 1–10; quiz 11–2.
18. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J **1996**; 15:255–9.
19. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis **1995**; 22:89–96.
20. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. J Infect Dis **1989**; 159:281–92.
21. Leggett JE, Ebert S, Fantin B, Craig WA. Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. Scand J Infect Dis Suppl **1990**; 74: 179–84.
22. Drusano GL, Moore KH, Kleim JP, Prince W, Bye A. Rational dose selection for a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor through use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother **2002**; 46:913–6.
23. Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. Antimicrob Agents Chemother **2001**; 45: 13–22.
24. Drusano GL, D'Argenio DZ, Preston SL, et al. Use of drug effect interaction modeling with Monte Carlo simulation to examine the impact of dosing interval on the projected antiviral activity of the combination of abacavir and amprenavir. Antimicrob Agents Chemother **2000**; 44:1655–9.
25. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Rodvold KA, Danziger LH, Drusano GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother **2004**; 48:4718–24.
26. Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the infusion time of piperacillin/tazobactam doses using Monte Carlo analysis [abstract A-2190]. In: Program and abstracts of the 42nd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego, CA). Washington, DC: American Society for Microbiology, **2002**.
27. Clinical Laboratory Standards Institute. M2-M9-Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. In: Approved Standards. 9th ed, **2006**.
28. D'Argenio DZ, Schumitzky A. ADAPT II: a program for simulation, identification, and optimal experimental design. In: User manual, Biomedical Simulations Resource. Los Angeles, CA: University of Southern California, **1997**.
29. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control **1988**; 16: 128–40.
30. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med **1985**; 13:818–29.
31. Zhang H, Burthon S. Recursive partitioning in the health sciences. New York: Springer, **1999**:226.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3430–3436 Vol. 53, No. 8
0066-4804/09/$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01361-08
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria▽†

D. Plachouras,[1]* M. Karvanen,[2] L. E. Friberg,[3] E. Papadomichelakis,[4] A. Antoniadou,[1] I. Tsangaris,[4] I. Karaiskos,[1] G. Poulakou,[1] F. Kontopidou,[1] A. Armaganidis,[4] O. Cars,[2] and H. Giamarellou[1]

4th Department of Internal Medicine[1] and 2nd Department of Critical Care Medicine,[4] Medical School, Athens University, Athens, Greece, and Department of Medical Sciences[2] and Department of Pharmaceutical Biosciences,[3] Uppsala University, Uppsala, Sweden

Received 10 October 2008/Returned for modification 8 January 2009/Accepted 4 May 2009

Colistin is used to treat infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria (MDR-GNB). It is administered intravenously in the form of colistin methanesulfonate (CMS), which is hydrolyzed in vivo to the active drug. However, pharmacokinetic data are limited. The aim of the present study was to characterize the pharmacokinetics of CMS and colistin in a population of critically ill patients. Patients receiving colistin for the treatment of infections caused by MDR-GNB were enrolled in the study; however, patients receiving a renal replacement therapy were excluded. CMS was administered at a dose of 3 million units (240 mg) every 8 h. Venous blood was collected immediately before and at multiple occasions after the first and the fourth infusions. Plasma CMS and colistin concentrations were determined by a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry method after a rapid precipitation step that avoids the significant degradation of CMS and colistin. Population pharmacokinetic analysis was performed with the NONMEM program. Eighteen patients (6 females; mean age, 63.6 years; mean creatinine clearance, 82.3 ml/min) were included in the study. For CMS, a two-compartment model best described the pharmacokinetics, and the half-lives of the two phases were estimated to be 0.046 h and 2.3 h, respectively. The clearance of CMS was 13.7 liters/h. For colistin, a one-compartment model was sufficient to describe the data, and the estimated half-life was 14.4 h. The predicted maximum concentrations of drug in plasma were 0.60 mg/liter and 2.3 mg/liter for the first dose and at steady state, respectively. Colistin displayed a half-life that was significantly long in relation to the dosing interval. The implications of these findings are that the plasma colistin concentrations are insufficient before steady state and raise the question of whether the administration of a loading dose would benefit critically ill patients.

The worldwide increase in the incidence of antimicrobial resistance among gram-negative bacteria poses a serious threat to the management of infections, particularly in hospital settings. Infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria (MDR-GNB), including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and members of the family *Enterobacteriaceae*, are becoming increasingly difficult to treat due to accumulating resistance through extended-spectrum beta-lactamases, carbapenemases, and alterations in permeability and efflux.

In this setting, colistin, a polypeptide antibiotic available since the 1960s but rarely used due to efficacy and safety concerns, has reemerged as an alternative for the management of MDR-GNB infections (14). Colistin is a peptide antibiotic consisting of two main components, colistin A (polymyxin E1) and colistin B (polymyxin E2). It is systemically administered in the form of colistin methanesulfonate (CMS), which is less toxic and which is hydrolyzed to colistin and a number of intermediate species both in vitro and in vivo. CMS is a prodrug of colistin and has no intrinsic antibacterial activity (2). Pharmacodynamically, colistin is a potent antimicrobial agent that causes rapid bacterial killing in a concentration-dependent manner (6, 15, 24). The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) has published MIC interpretation guidelines only for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, the main pathogens targeted by colistin. In Europe, the respective breakpoints for both these organisms and the *Enterobacteriaceae* are published by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). According to both the CLSI (3) and EUCAST (5), susceptibility for *P. aeruginosa* and *A. baumannii* is defined as a MIC of $\leq$2 mg/liter.

The optimal dosage of colistin is unclear due to a lack of accurate pharmacokinetic and pharmacodynamic information. Most of the available pharmacokinetic data are based on the results of microbiological assays (22) that are erroneous for colistin due to degradation and diffusion problems. Only a few studies have studied the pharmacokinetics of colistin by high-pressure liquid chromatography (HPLC)-based methods (16, 23, 25), and two of these were carried out with patients with cystic fibrosis, in whom the pharmacokinetics of colistin may differ from those in critically ill patients.

The aim of the present study was to examine the pharmacokinetics of colistin after the administration of intravenous doses of CMS in a population of critically ill patients. We

* Corresponding author. Mailing address: 4th Department of Internal Medicine, Attikon University General Hospital, Haidari 12462, Greece. Phone: (30) 210 5831990. Fax: (30) 210 5326446. E-mail: dplach@med.uoa.gr.

† Supplemental material for this article may be found at http://aac.asm.org/.

▽ Published ahead of print on 11 May 2009.

describe a population pharmacokinetic analysis in which all available pharmacokinetic data are modeled simultaneously and, thereby, data are shared during the analysis among the individual study subjects. Typical trends in the population are characterized, and variability between patients and between occasions is described. An advantage of model-based analysis is that the model that is developed can easily be used to predict and simulate various dosing regimens.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. Patients admitted to the Critical Care Unit and the 4th Department of Internal Medicine of Attikon University General Hospital in Athens, Greece, were eligible for the study if they fulfilled the following inclusion criteria: (i) the patients were age 18 years and older and (ii) the patients were receiving colistin treatment as part of their standard care due to the presence of a probable or a documented infection caused by MDR-GNB. Patients were excluded if they received continuous venovenous hemodiafiltration as renal replacement therapy. For each patient, the following were recorded on the first day of colistin administration: age; body weight; serum creatinine, serum albumin, hemoglobin, and hematocrit levels; and APACHE II score. Creatinine clearance was calculated by use of the formula of Cockcroft-Gault (4).

The study was approved by the Ethics Committee of the hospital (regulation no. 3/30-3-07).

Colistin administration. CMS (colistin; Norma, Greece) was administered at a dose of 3 million units (MU; equivalent to 240 mg) dissolved in 100 ml of normal saline every 8 h by intravenous infusion over 15 min. Due to the lack of clear and evidence-based recommendations on the CMS dosage adjustment required for patients with renal failure (14), the dose was empirically reduced to 160 mg every 8 h for patients with a calculated creatinine clearance of less than 50 ml/min.

Sampling. Venous blood was collected immediately before the first and fourth infusions and at 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, and 465 min after the end of the first and fourth infusions. For selected patients, sampling was performed after the sixth or seventh infusion because it was uncertain if steady state had been reached after administration of the fourth dose. In addition, samples were obtained from additional patients immediately before and at 60, 240, 480, 720, and 1440 min after the end of the last infusion, when colistin therapy was discontinued. All blood samples were immediately chilled and centrifuged, and the plasma was collected and stored at −70°C until it was assayed.

Colistin concentration determination. Plasma colistin A and colistin B concentrations were determined by a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry method (8). In brief, the samples were thawed in an ice bath, and after protein precipitation with acetonitrile (ACN) containing 0.1% trifluoroacetic acid (TFA), the supernatants were diluted with 0.03% TFA. After this quick sample preparation step, separation was carried out with an Ultrasphere C_{18} column and a mobile phase consisting of 25% ACN in 0.03% TFA, and detection was performed by tandem mass spectrometry. The lower limits of quantification for 100 μl plasma were 19.4 and 10.5 ng/ml for colistin A and B, respectively; the coefficient of variation (CV) was <6.2%, and the accuracy was <±12.6%.

Plasma CMS concentrations and hydrolysis intermediates were determined by the hydrolysis of CMS to colistin by the method described by Li et al. (17), with some modifications (8). Sulfuric acid (1 M) was mixed with the plasma sample, and after 15 to 20 min, sodium hydroxide (1 M) was added. Thereafter, proteins were precipitated with ACN containing TFA, as described above. CMS concentrations were determined by subtracting the concentration of colistin determined in the samples before hydrolysis from the colistin concentration determined after hydrolysis.

Population pharmacokinetic modeling. A nonlinear mixed-effects model analysis was performed in which all concentration-time data were modeled simultaneously. The mean tendencies in the population (typical values) were described, as were the random effects, including the variability between subjects (i.e., interindividual variability [IIV]), the variability between occasions (i.e., interoccasion variability [IOV]), and the residual variability.

The time course of the concentrations of CMS A and colistin A and of CMS B and colistin B showed similar shapes, and the data for the A and the B forms were therefore added to the data set used for pharmacokinetic analysis. The B forms made up approximately 21% of the total concentration. One-, two-, and three-compartment models with linear and nonlinear elimination were evaluated for CMS and colistin. First, the model for CMS was built, and thereafter, the colistin data were added and the colistin model was constructed. Colistin was assumed to be formed by CMS, and as the fraction of CMS that forms colistin cannot be determined from these data alone, all colistin pharmacokinetic parameters were scaled by the (unknown) fraction of CMS metabolized to colistin (referred to as the colistin formed [fm]).

The residual error was modeled by using an additive, a proportional, or a combined additive and proportional error model with the log-transformed concentration data in molar units (molar masses are, on average, 1.743 g/mol for CMS and 1,163 g/mol for colistin). The IIV and the IOV in the model parameters were assumed to be log-normally distributed. For parameters for which IOV was of importance, we tested if there were systematic differences, e.g., because of improvements in patient disease status, in the values of the parameters during the first dose or during the last dose compared to the values on other occasions when the drug concentrations were determined. The covariance between parameters was also investigated.

Covariate model building was performed in a stepwise fashion with forward inclusion and backward deletion. Because of the limited number of subjects, only body weight, ideal body weight, age, creatinine clearance, and hemoglobin and hematocrit levels were evaluated as covariates.

To keep a more complex structural model, to include IIV and IOV in the parameters, and for a covariate to remain in the model, a statistical significance level with a P value of <0.001 (corresponding to a reduction in the objective function value of at least 10.83 for 1 degree of freedom) was required. A visual predictive check was performed to evaluate the model in which 500 replicates were simulated from the model developed by using the original data set as a template. The average steady-state concentrations achieved by different dosing regimens were predicted for a typical patient on the basis of the model that was developed with the aim of achieving the same average steady-state concentrations achieved with the current dosing regimen.

Software. The data were analyzed by using the first-order conditional estimation method with the interaction option in the population analysis software NONMEM (version VI; Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). The Xpose program (version 4) was used to check the data set and graphical evaluations (9). The Perl speaks NONMEM (PsN) toolkit (19) was used for stepwise covariate model building and to compute the extent of shrinkage (10) in empirical Bayes estimates (eta shrinkage) and individual predictions (epsilon shrinkage).

RESULTS

Eighteen patients (12 males, 6 females) were enrolled in this study. The mean age was 63.6 years (age range, 40 to 83 years), and the mean ± standard deviation calculated creatinine clearance was 82.3 ± 24.35 ml/min on the first day of treatment. Demographic and clinical data for each patient are shown in Table 1. For three patients (Table 1, patients 24, 28, and 29), samples were collected only after the last dose, following the termination of treatment; and for two patients (Table 1, patients 4 and 16), no samples were available after the fourth dose or the sixth dose. For four patients (Table 1, patients 11, 12, 13, and 15), samples were collected after the sixth dose. The observed individual plasma CMS and colistin concentrations versus time after the first dose are presented in Fig. 1. The respective concentrations after the fourth dose are shown in Fig. 2.

Data analysis. Both CMS and colistin displayed linear pharmacokinetics. For CMS, a two-compartment model fit the data the best, and for colistin, a one-compartment model was sufficient. Parameter estimates are presented in Table 2. Combined additive and proportional residual error models were used for both CMS and colistin. IIV was included for the clearance (CL) of CMS and the CL of formed colistin (CL/fm), and IIV was included in the residual error magnitude of colistin. The inclusion of covariance between parameters did not improve the model fit; however, IOV was significant in the CL of CMS, the peripheral volume of distribution of CMS, and the

TABLE 1. Demographic and clinical data of the enrolled patients[a]

Patient no.	Gender	Age (yr)	Body wt (ideal body wt) (kg)	Dose (MU)	Serum creatinine concn (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min)	Serum albumin concn (g/dl)	Apache II score	Diagnosis	Reason for colistin administration
1	F	52	70 (65)	9	0.8	84	2.0	17	Breast cancer	VAP
2	M	69	100 (75)	9	1.3	57	2.9	15	PH	VAP
3	M	71	110 (75)	9	0.8	90	3.2	17	COPD	VAP
4	F	66	65 (65)	9	0.6	94	2.9	12	Breast cancer	VAP
5	M	79	90 (75)	9	0.8	79	2.7	18	Colon cancer	Sepsis
6	F	62	110 (70)	9	0.7	92	2.1	10	Wound infection	Sepsis
7	M	46	85 (75)	9	1.0	98	2.0	13	Trauma	VAP
8	F	67	65 (65)	9	1.0	66	2.4	5	Heat stroke	VAP
9	M	70	90 (75)	6	1.8	41	2.1	20	Wound infection	Sepsis
10	F	70	85 (65)	9	0.7	77	4.1	12	Epilepsy	VAP
11	F	49	70 (60)	9	0.6	126	4.1	12	ICH	VAP
12	M	40	80 (75)	9	1.2	87	2.4	9	Pneumonia	Bacteremia
13	M	70	80 (70)	9	1.3	52	2.5	15	MVR	Bacteremia
14	M	49	75 (70)	9	0.7	126	3.2	12	Pancreatic cancer	Sepsis
15	M	74	75 (75)	9	0.9	77	2.5	9	CVA	Bacteremia
16	M	83	85 (85)	9	0.8	84	2.5	12	Parkinson's disease	Bacteremia
17	M	48	70 (70)	9	0.8	112	2.8	6	Multiple sclerosis	VAP
18	M	80	75 (70)	6	1.4	42	2.8	17	Encephalopathy	VAP

[a] F, female; M, male; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; ICH, intracranial hemorrhage; MVR, mitral valve regurgitation; PH, pulmonary hypertension; VAP, ventilator-associated pneumonia.

(unknown) fraction that formed colistin; i.e., the same IOV parameter was included for both CL/fm and the volume of distribution of formed colistin. No systematic change in any of the pharmacokinetic parameters was detected over time. Hemoglobin and hematocrit levels were the only statistically significant covariates and were estimated to affect the intercompartmental CL of CMS (changes in the objective function value, −18.8 and −18.4, respectively, in the univariate analysis). However, there was no drop in the estimates of IIV or IOV, indicating that the inclusion of these covariates did not explain the between-subject variability. Therefore, these covariates were not included in the final model.

Goodness-of-fit plots for each of the individuals at each of

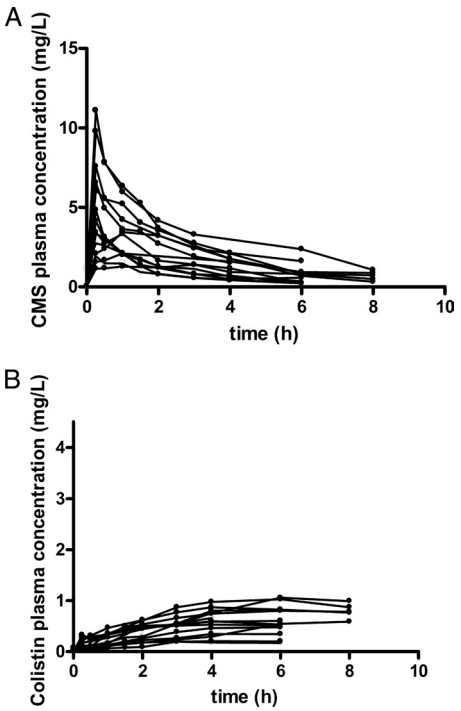


FIG. 1. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the first dose of CMS. Data for patients 14, 15, 17, and 18 (Table 1) were not available after the first dose.

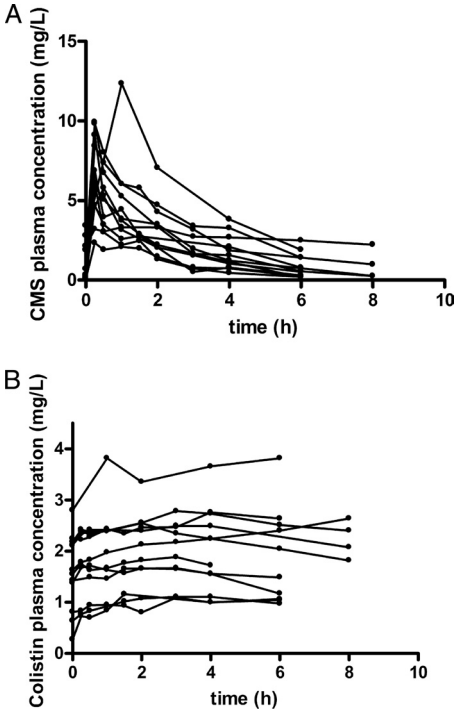


FIG. 2. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the fourth dose of CMS. Data for patients 4, 14, 15, 16, 17, and 18 (Table 1) were not available after the fourth dose.

TABLE 2. Estimated population pharmacokinetic parameters[a]

Parameter	CMS						Colistin			
	CL (liters/h)	V_1 (liters)	Q (liters/h)	V_2 (liters)	Residual error		CL/fm (liters/h)	V/fm (liters)	Residual error	
					Proportional (%)	Additive (nmol/liter)			Proportional (%)	Additive (nmol/liters)
Typical value (% RSE)	13.7 (10)	13.5 (45)	133 (35)	28.9 (22)	22.0 (5.4)	9.11 (11)	9.09 (19)	189 (12)	7.19 (9.1)	4.98 (12)
IIV (% CV)	37 (15)						59 (36)		35[b] (34)	35[b] (34)
IOV (% CV	28 (12)			58 (25)			43 (16)[c]	43 (16)[c]		

[a] V_1, volume of distribution of the central compartment for CMS; V_2, volume of distribution of the peripheral compartment for CMS; Q, intercompartmental CL for CMS; CL, clearance of CMS; CL/fm, clearance of formed colistin; V/fm, volume of distribution of formed colistin; RSE, relative standard error.
[b] A common IIV for the residual error terms was used.
[c] For colistin, a common IOV for CL/fm and the volume of distribution of formed colistin was used.

the observed occasions are presented for the CMS and colistin data in Fig. S1 in the supplemental material. The visual predictive check (Fig. 3) showed that the model explained the observed data well. The observed medians of the data were well included within the model-predicted 95% confidence intervals of the medians for both the first and the fourth doses and for colistin and CMS. The relatively small number of patients limited our evaluation of how well the model can characterize the general trend (median) of the data; i.e., evaluation of the outer percentiles would not be meaningful.

Omission of the data for three patients when samples were taken following the last colistin dose resulted in a maximum change in any fixed-effect parameter of −8.1% (CL/fm) and a maximum change in a variance parameter of 16% (IIV in the residual error for colistin). When these patients were allowed to have values of one or several pharmacokinetic parameters different from those for the other patients, there was no significant improvement in the model ($P > 0.05$).

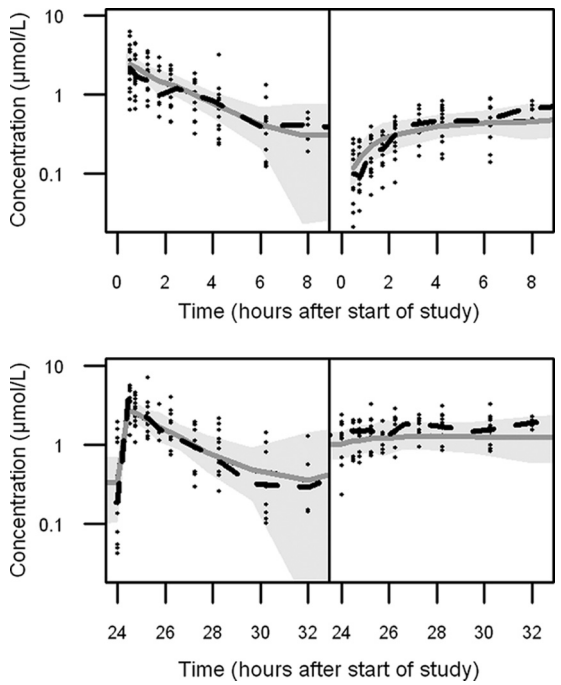


FIG. 3. Visual predictive check of the model following the first dose (top row) and fourth dose (bottom row) for CMS (left) and colistin (right). The dark gray solid lines are the medians of the simulated data, with their 95% confidence interval (uncertainty) being indicated with areas shaded gray. The black dashed lines are the medians of the observed data (◇) and should be within the 95% confidence intervals for a perfect model.

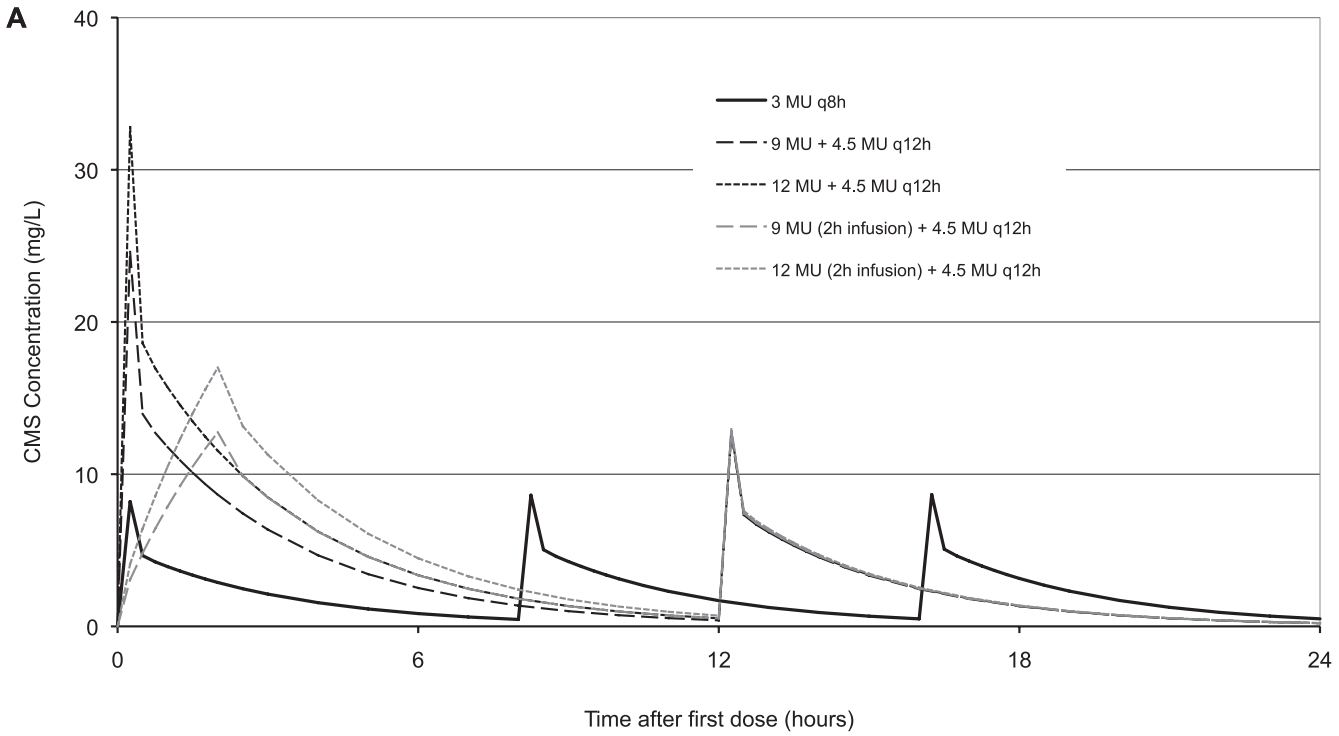
The half-lives of the two phases of CMS disposition were 0.046 and 2.3 h, respectively, for a typical individual, and the half-life of colistin was determined to 14.4 h. The predicted maximum concentrations in plasma (C_{max}s) were 0.60 mg/liter for the first dose of 3 MU CMS and 2.3 mg/liter following repeated administration of 3 MU CMS every 8 h (Fig. 4).

The predicted plasma CMS and colistin concentrations on the basis of the model developed for the currently used dosage regimen (3 MU as 15-min infusions every 8 h) and for dosage regimens with a loading dose and a maintenance dose of 4.5 MU every 12 h (with infusion lengths of 15 min or 2 h) are shown in Fig. 4. A 2-h infusion resulted in lower peak concentrations of CMS but a similar concentration-time profile for colistin as a 15-min infusion of the same total dose.

DISCUSSION

Colistin is a reemerging antimicrobial due to the increased incidence of infections caused by gram-negative pathogens resistant to most available classes of antimicrobial agents. However, pharmacokinetic data on colistin are scarce. The results of the present study indicate that when it is administered to critically ill patients, colistin has kinetics different from those described earlier.

In contrast to previously published data, the rate of formation of colistin from CMS in plasma appeared to be much lower in the present study, although the estimated half-life of CMS was similar to what has been reported earlier in patients with cystic fibrosis (16, 25). This might partly be because of the nonenzymatic hydrolysis of CMS to colistin ex vivo in earlier studies. Even a low percentage of CMS degradation after sampling and during the workup procedure can have a pronounced influence on the colistin concentrations at time points when the CMS concentration is high and the colistin concentration is low (12; Jansson et al., submitted). The quick chilling of blood samples and the use of a fast workup procedure in a cool environment, such as the one used in the current study, may be crucial for minimizing the degradation of CMS to colistin and avoiding falsely high colistin concentrations. The preparation



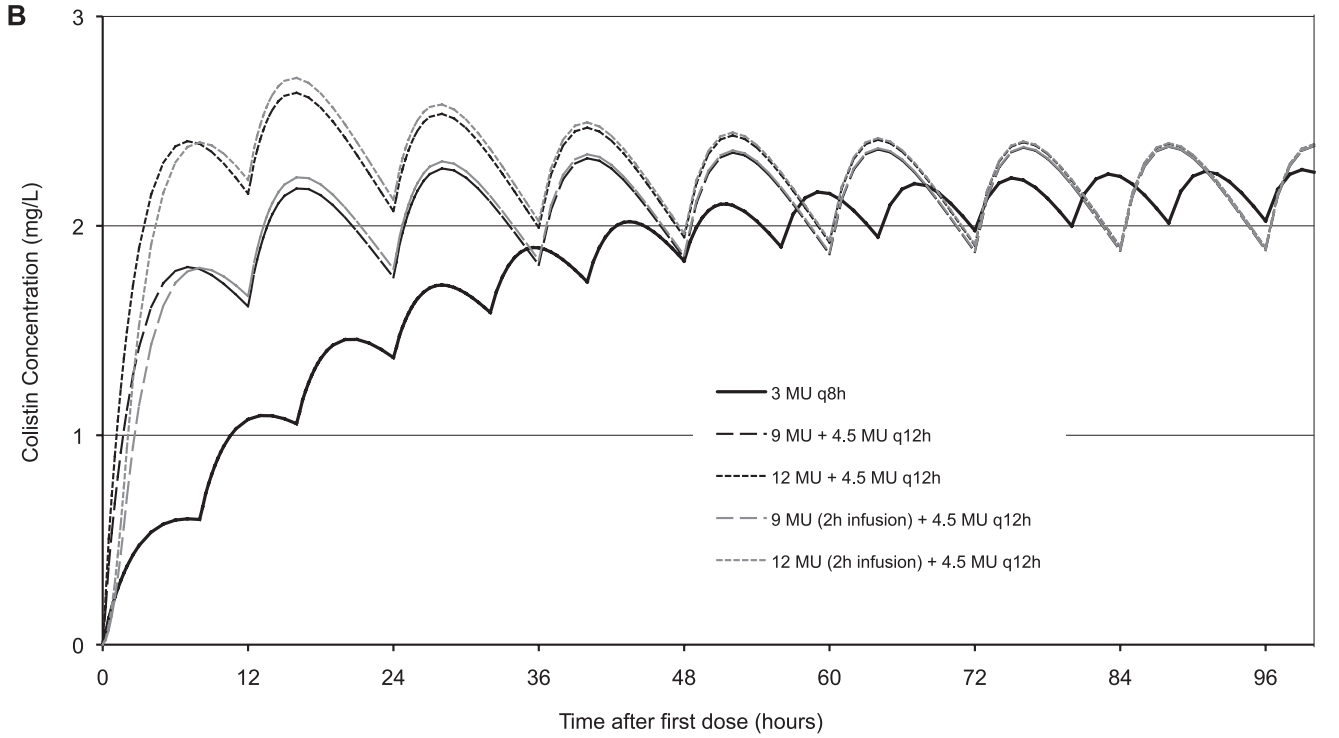


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).

steps that earlier pharmacokinetic studies of colistin have applied (21) might be the cause for the relatively high colistin concentrations determined at time points when the CMS concentrations are high. A falsely high colistin concentration at early time points would have two consequences: first, the half-life would appear to be shorter than the true value; and second, C_{max} would be attained earlier. In the present study, the estimated typical half-life was 14.4 h when a model in which

colistin is formed by a first-order process from CMS was used. The typical C_{max} was estimated to 2.3 mg/liter at steady state and to occur at approximately 7 h after the start of the infusion.

Previous data that are based on the results of microbiological assays (22) are inaccurate for colistin due to the erroneous diffusion of CMS in agar and the instability of CMS in aqueous media (14). Two more recent studies have employed HPLC methods to measure the concentrations of colistin and its prodrug, CMS, in patients with cystic fibrosis. In those studies, colistin was studied after at least two days of treatment, and the colistin half-lives were determined to 4.2 h and 3.4 h, respectively (16, 25). The significant difference in the values of the pharmacokinetic parameters compared to those in patients with cystic fibrosis may have additional explanations. It is well known that the half-lives of drugs are typically shorter in patients with cystic fibrosis (26).

Only one previous report has described the pharmacokinetics of colistin in critically ill patients (23). Fourteen patients were studied after at least 2 days of CMS administration (3 MU, three times daily). The mean C_{max} was 2.93 mg/liter, which occurred 15 min after the end of the 30-min infusion. The half-life was determined to 7.1 h. However, the CMS concentration was not measured and pharmacokinetic analysis of the concentrations after the first dose was not performed (23).

In the present study there was no indication of a correlation between colistin kinetics and creatinine clearance. This finding is in agreement with the results of previous studies demonstrating that colistin CL is mainly effected by nonrenal routes (13, 18). However, the nature of these mechanisms remains unknown. There was neither a significant correlation between the CL of CMS and creatinine clearance in the current study, although CMS has been reported to be partly renally excreted in rats (13). The limited number of patients and the relatively small range of creatinine clearance values may have precluded such a finding. The lack of a correlation between colistin kinetics and creatinine clearance raises the issue of the colistin dose that should be administered to critically ill patients with renal failure. CMS has been administered at a reduced dose in this setting, but this approach might be associated with subtherapeutic concentrations of colistin, further compromising the outcomes for the patients.

The typical trends of the CMS and colistin concentrations were well described by the model (Fig. 3), and the concentration-time profiles for each individual were adequately characterized (see Fig. S1 in the supplemental material). However, the estimated variability between patients and between occasions was relatively high, and since there were only 18 patients in this population analysis, these variability estimates should be treated with caution.

Data on the concentration of colistin after the first dose have not previously been available for the population of critically ill patients. The results from this study indicate that for a typical patient, colistin concentrations are below the MIC breakpoints (2 mg/liter) after the first few doses of the currently used dosing regimen, in effect signifying a delay in appropriate treatment. The significance of these observations cannot be overemphasized, as the delayed initiation of appropriate antimicrobial therapy is associated with increased mortality in critically ill patients (7, 11, 20).

Even at steady state, the plasma concentrations, as measured in the present study, are, in many cases, below the MIC breakpoints for the *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa*, frequent multiresistant pathogens in critically ill patients (3, 5). These observations are a cause for concern, as they may indicate the suboptimal efficacy of the current colistin regimen for the treatment of infections caused by pathogens with MICs in the upper range of the susceptibility breakpoint for colistin, as well as the selection of resistant strains. Consequently, these data should be taken into account in the definition of susceptibility breakpoints of colistin for gram-negative pathogens.

On the basis of the findings of the present study, a reevaluation of the CMS dosage appears to be warranted. The use of a loading dose and longer dosing intervals might be more appropriate and deserves further study. From predictions from the model developed in this study, it is obvious that without the administration of a loading dose, it will take 2 to 3 days before the steady-state concentration of colistin is obtained for a typical individual (Fig. 4B). A loading dose of 9 MU or even 12 MU CMS and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h would result in the same average steady-state concentration of colistin achieved with the current dosing schedule but would achieve the target concentration faster and lead to the need for less frequent administration (Fig. 4B). These or similar dosing regimens remain to be tested clinically, to ascertain whether the efficacy is better without a concomitant increase in toxicity. Concerns over renal toxicity with the administration of high doses have been expressed on the basis of the findings of experiments with animals (27), but such renal toxicity with the administration of high doses has not yet been confirmed in humans. On the basis of the model described here, the colistin concentrations would not exceed those already attained at steady state. On the other hand, even though colistin is considered more toxic than CMS (1), it is not clear whether high CMS concentrations, attained with the higher loading and maintenance doses, would confer the potential of increased toxicity. However, the CMS C_{max} can be lowered by increasing the infusion time of the loading dose. A 2-h infusion will not compromise the time required for colistin to reach efficacious levels (Fig. 4A); however, the potential degradation of CMS to colistin in the infusion solution must be considered.

In conclusion, this is the first report of a population pharmacokinetic analysis of colistin after intravenous administration in critically ill patients. The results suggest that a change in the dosing strategy for colistin may be needed. The proper use of this antimicrobial is important, as it remains one of the steadily diminishing options for the treatment of infections caused by MDR-GNB.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Britt Jansson for skillful technical assistance.

Norma Hellas S.A. provided financial support for the study. L. E. Friberg was supported by the Knut & Alice Wallenberg Foundation of Sweden.

REFERENCES

1. **Barnett, M., S. R. Bushby, and S. Wilkinson.** 1964. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins. Br. J. Pharmacol. Chemother. **23:**552–574.
2. **Bergen, P. J., J. Li, C. R. Rayner, and R. L. Nation.** 2006. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. **50:**1953–1958.
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2006. Performance stan-

dards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. Document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
4. **Cockcroft, D. W., and M. H. Gault.** 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron **16:**31–41.
5. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** 19 June 2008. Clinical breakpoints. http:/www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICmiscellaneous.html/. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
6. **Gunderson, B. W., K. H. Ibrahim, L. B. Hovde, T. L. Fromm, M. D. Reed, and J. C. Rotschafer.** 2003. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob. Agents Chemother. **47:**905–909.
7. **Iregui, M., S. Ward, G. Sherman, V. J. Fraser, and M. H. Kollef.** 2002. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest **122:**262–268.
8. **Jansson, B., M. Karvanen, O. Cars, D. Plachouras, and L. E. Friberg.** 2009. Quantitative analysis of colistin A and colistin B in plasma and culture medium using a simple precipitation step followed by LC/MS/MS. J. Pharm. Biomed. Anal. **49:**760–767.
9. **Jonsson, E. N., and M. O. Karlsson.** 1999. Xpose—an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. Comput. Methods Programs Biomed. **58:**51–64.
10. **Karlsson, M. O., and R. M. Savic.** 2007. Diagnosing model diagnostics. Clin. Pharmacol. Ther. **82:**17–20.
11. **Kumar, A., D. Roberts, K. E. Wood, B. Light, J. E. Parrillo, S. Sharma, R. Suppes, D. Feinstein, S. Zanotti, L. Taiberg, D. Gurka, A. Kumar, and M. Cheang.** 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. **34:**1589–1596.
12. **Li, J., R. W. Milne, R. L. Nation, J. D. Turnidge, and K. Coulthard.** 2003. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. Antimicrob. Agents Chemother. **47:**1364–1370.
13. **Li, J., R. W. Milne, R. L. Nation, J. D. Turnidge, T. C. Smeaton, and K. Coulthard.** 2004. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. J. Antimicrob. Chemother. **53:**837–840.
14. **Li, J., R. L. Nation, J. D. Turnidge, R. W. Milne, K. Coulthard, C. R. Rayner, and D. L. Paterson.** 2006. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Lancet Infect. Dis. **6:**589–601.
15. **Li, J., J. Turnidge, R. Milne, R. L. Nation, and K. Coulthard.** 2001. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob. Agents Chemother. **45:**781–785.
16. **Li, J., K. Coulthard, R. Milne, R. L. Nation, S. Conway, D. Peckham, C. Etherington, and J. Turnidge.** 2003. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. J. Antimicrob. Chemother. **52:**987–992.
17. **Li, J., R. W. Milne, R. L. Nation, J. D. Turnidge, K. Coulthard, and J. Valentine.** 2002. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. Antimicrob. Agents Chemother. **46:**3304–3307.
18. **Li, J., R. W. Milne, R. L. Nation, J. D. Turnidge, T. C. Smeaton, and K. Coulthard.** 2003. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother. **47:**1766–1770.
19. **Lindbom, L., J. Ribbing, and E. N. Jonsson.** 2004. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module for NONMEM related programming. Comput. Methods Programs Biomed. **75:**85–94.
20. **Luna, C. M., P. Aruj, M. S. Niederman, J. Garzon, D. Violi, A. Prignoni, F. Rios, S. Baquero, and S. Gando.** 2006. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur. Respir. J. **27:**158–164.
21. **Ma, Z., J. Wang, J. P. Gerber, and R. W. Milne.** 2008. Determination of colistin in human plasma, urine and other biological samples using LC-MS/MS. J. Chromatogr. B **862:**205–212.
22. **Mackay, D. N., and D. Kaye.** 1964. Serum concentrations of colistin in patients with normal and impaired renal function. N. Engl. J. Med. **270:**394–397.
23. **Markou, N., S. L. Markantonis, E. Dimitrakis, D. Panidis, E. Boutzouka, S. Karatzas, P. Rafailidis, H. Apostolakos, and G. Baltopoulos.** 2008. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. Clin. Ther. **30:**143–151.
24. **Owen, R. J., J. Li, R. L. Nation, and D. Spelman.** 2007. In vitro pharmacodynamics of colistin against Acinetobacter baumannii clinical isolates. J. Antimicrob. Chemother. **59:**473–477.
25. **Reed, M. D., R. C. Stern, M. A. O'Riordan, and J. L. Blumer.** 2001. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. J. Clin. Pharmacol. **41:**645–654.
26. **Touw, D. J.** 1998. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Pharm. World Sci. **20:**149–160.
27. **Wallace, S. J., J. Li, R. L. Nation, C. R. Rayner, D. Taylor, D. Middleton, R. W. Milne, K. Coulthard, and J. D. Turnidge.** 2008. Subacute toxicity of colistin methanesulfonate in rats: comparison of various intravenous dosage regimens. Antimicrob. Agents Chemother. **52:**1159–1161.

Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes

Alberto Fica C., Ignacio Céspedes J., Macarena Gompertz G., Mauricio Jalón V., Andrea Sakurada Z. y Enzo Sáez L.

Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile
Sección de Infectología (AFC)
Departamento de Medicina (ICJ, MGG, MJV)
Laboratorio Central (ASZ)
Unidad de Pacientes Críticos (ESL)

Recibido: 3 enero 2007
Aceptado: 25 julio 2007

Correspondencia a:
Alberto Fica Cubillos
afica@redclinicauchile.cl

Intravenous colistin in the treatment of infections due to pan-resistant Gram negative bacilli

Emergence of panresistant gram negative bacilli has lead to the progressive reintroduction of intravenous colistin. *Aim:* To describe the clinical experience observed with this compound. *Methodology:* A retrospective analysis was performed for all treatments lasting > 48 hours. Medical records were analyzed to obtain clinical parameters and microbiological data, evaluate clinical response and evolution until discharge. *Main results:* 24 treatments lasting > 48 hours were applied between June 2005 and September 2006. Intravenous colistin was indicated to treat cases of ventilator-associated (VA) pneumonia (n = 10; 41.7%), abscess or collections (12.5%), bloodstream infections, non-VA pneumonia or urinary tract infections (4.2% each one, respectively). Treatment was initiated on average at 3.2 days (± 2.85) from diagnosis of infection. All courses were microbiologically-guided, and involved *P. aeruginosa* or *A. baumannii* isolates. Susceptibility was evaluated by E-test in 11 isolates (MIC_{90} 3.6 µg/mL, range 0.38 to 4 µg/mL). One isolate was resistant to colistin (9%). A favorable response was observed in 12 treatments (50%) with a relapse in 5 cases (41.7%). Being treated for pneumonia was the only factor associated to failure. (p = 0.04) Eradication was documented in 8 cases (33.3%) and persistence in 11 (45.8%). In 5 cases a microbiological follow-up was not available. Survival at time of discharge was 45.5%. (n = 10) None of the treatment courses was associated with nefrotoxicity. *Conclusions:* Intravenous colistin is a safe compound useful to treat various nosocomial infections due to pan-resistant gram negative bacilli. Nonetheless, its clinical efficacy is limited, especially among patients treated for nosocomial pneumonia.

Key words: colistin, sepsis, Gram negative bacilli, panresistance.
Palabras claves: colistín, bacilos gramnegativos, infecciones, pan-resistencia.

Introducción

Las infecciones nosocomiales son un problema frecuente y se asocian a morbilidad, aumento de los costos y letalidad atribuible. Están asociadas a microorganismos multi o pan-resistentes que limitan, seriamente, las posibilidades de mejoría clínica y obligan a utilizar costosos antimicrobianos.

Ocupan un lugar central en estas infecciones los bacilos gramnegativos del tipo enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii;* estos últimos, se caracterizan por un mayor perfil de multiresistencia y, numerosas veces, como bacterias panresistentes, es decir, sin alternativas registradas para su manejo. El ámbito de infecciones por estos microorganismos es relevante, ya que participan en bacteriemias, neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del sitio quirúrgico o infecciones del SNC, asociadas a drenajes ventriculares.

Los datos epidemiológicos sobre la frecuencia de bacilos gramnegativos multi o pan-resistentes son escasos en el país, debido a que sólo recientemente se ha creado un sistema de vigilancia activo. Se trata, sin embargo, de un hecho progresivo radicado, especialmente, en las unidades de cuidados intensivos de hospitales de la Región Metropolitana. En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, la frecuencia de aislados de *A. baumannii* o *P. aeruginosa* pan-resistentes ha aumentado en forma constante desde el año 2004, motivando la importación de colistín para el manejo de estas infecciones.

Colistín endovenoso es un fármaco de alto costo, no exento de toxicidad renal y carece de una evaluación rigurosa de su eficacia clínica. Por ejemplo, el costo diario de tratamiento con este antimicrobiano supera los 60 mil pesos chilenos (aproximadamente 120 U$). Habitualmente, los pacientes son tratados por 10 o más días.

El objetivo de esta publicación es presentar los resultados obtenidos en una serie clínica de pacientes tratados con este compuesto y analizar factores potenciales que influyen en la respuesta.

Pacientes y Métodos

Criterios de inclusión. Se incluyeron todos aquellos pacientes que presentaron infecciones por bacilos gramnegativos multi o pan-resistentes y en los que se utilizó colistín endovenoso, durante al menos 48 horas, desde junio de 2005 (primer caso tratado en el hospital) y hasta septiembre de 2006. Se incluyeron sólo pacientes en los que se trató una infección acompañada de síntomas y signos atribuibles.

Definiciones. Se consideró *multi-resistente* a aquella cepa con resistencia a cefalosporinas de tercera generación (con o sin inhibidores de β-lactamasa), quinolonas, algún aminoglucósido o carbapenémicos. Las cepas *pan-resistentes* fueron definidas como aquellas resistentes a todos los compuestos contenidos en el estudio de susceptibilidad, exceptuando el colistín.

Durante el período de estudio no se evaluó la susceptibilidad a tigeciclina ni estuvo disponible para tratamientos.

Variables clínicas y de laboratorio. Se registraron los datos biodemográficos de los pacientes, antecedentes mórbidos, cirugías experimentadas en los últimos 12 meses, fecha de ingreso, traslado desde otros centros o reingreso al hospital, fecha de diagnóstico de la infección en la que se utilizó colistín, datos microbiológicos, antibiograma, incluyendo susceptibilidad a colistín por E-test (si estaba disponible). Se consideró como nivel de corte para resistencia a colistín una CIM > 2 µg/mL, de acuerdo con el criterio de la Sociedad Francesa de Microbiología[1,2]. También se evaluó la puntuación APACHE II (*Acute Physiological Chronic Health Evaluation*)[3] al momento del ingreso a la UCI y la presencia de hemodiálisis o *shock* al comienzo del tratamiento. Asimismo, se registró si durante el uso de colistín se utilizaron otros compuestos con actividad sinérgica contra este tipo de bacterias, tales como rifampicina, amikacina y carbapenémicos[4,5]. Los sitios de infección fueron catalogados como bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica (VM) o no asociada a VM, colección o infección del sitio quirúrgico, infección urinaria asociada a catéter urinario o como infección múltiple.

Compuesto y dosis. Todos los pacientes fueron tratados con colistín, disponible en frascos de polvo liofilizado de 1.000.000 de UI, equivalentes a 80 mg de colistimetato sódico (Forest Laboratorios, Kent, Reino Unido). Los pacientes fueron tratados con rangos de dosis diarias entre 2 y 5 mg/kg de peso. En caso de falla renal, las dosis fueron ajustadas de acuerdo con el siguiente esquema: para valores de filtración glomerular de 30 a 50 mL/min: 2,5 mg/kg/día; para valores entre 10 y 30 mL/min: 1,5 mg/kg/día y para cifras < 10 mL/min: 1 mg/kg cada 1 ó 2 días.

Evaluación de la respuesta clínica y microbiológica. La respuesta al tratamiento fue catalogada como *favorable* si se observó una mejoría clínica y de laboratorio durante el uso del colistín y como *fracaso* si el paciente falleció durante el tratamiento o permaneció en condiciones clínicas estacionarias. Además, se evaluó la mortalidad hasta el egreso hospitalario. La respuesta microbiológica fue catalogada como *erradicación*, si en el mismo sitio del cultivo original, un cultivo posterior al tratamiento demostró la ausencia del bacilo resistente. En caso de que el primer cultivo posterior al término del tratamiento, demostrara la presencia del bacilo inicial, se asignó la respuesta como *persistencia*. Aquellos casos en los cuales no hubo cultivo de seguimiento, la respuesta microbiológica fue asignada como *no evaluable*. Se consideró también la existencia de un tratamiento combinado cuando colistín fue usado en forma concomitante con rifampicina, carbapenémicos o aminoglucósidos.

Evaluación de nefrotoxicidad. En este trabajo se utilizaron los mismos criterios considerados por otros autores para definir nefrotoxicidad[6]. Para aquellos pacientes con función renal previa normal, se definió como el incremento de la concentración de creatininemia en 2 mg/dL durante el uso de colistín. Para pacientes con función renal previa anormal, se consideró como nefrotoxicidad, el aumento al doble de la creatininemia inicial. Se registró también, el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (vancomicina, ciclosporina, aminoglucósidos, anfotericina B deoxicolato).

Análisis estadístico. Se aplicó la prueba del χ^2 para el análisis de potenciales factores asociados a una mala respuesta al tratamiento. Estos factores incluyeron la edad, co-morbilidad, el sitio de la infección, la presencia de múltiples sitios de infección, la gravedad al ingreso a la UCI (APACHE II), la oportunidad del tratamiento, la dosis diaria de colistín por kilo de peso y el uso de terapia combinada. Las variables continuas (puntuación Apache II, edad, etc) fueron transformadas en variables categóricas para este tipo de análisis.

Tabla 1. Características generales de los pacientes tratados con colistín ev

Condición	Frecuencia o valor promedio	Porcentaje o rango
Edad años	58,2	16-88
Sexo (M/F)	9/13	40,9/59,1%
Uso previo antimicrobianos	22	100%
VM > 48 horas	19	82,6%
IIH previa	16	69,6%
Neoplasia	7	31,8%
Diálisis al inicio	6	25%
Insuficiencia renal crónica	5	22,7%
Cirugía último año	5	22,7%
Diabetes mellitus	2	9,1%
Insuficiencia cardíaca	2	9,1%
Trasplante	2	9,1%
Shock presente al inicio	2	8,3%
Evento vascular	1	4,5%
APACHE II al ingreso a UCI		
0-9	1	5%
10-19	11	55%
20-29	4	20%
≥ 30	4	20%
Subtotal con APACHE II	20	

VM: Ventilación mecánica

Tabla 2. Infecciones tratadas con colistín ev

Condición	n	%
Neumonía asociada a VM	10	41,7
Bacilos gramnegativos resistentes en múltiples sitios	8	33,3
Colección o absceso	3	12,5
Bacteriemia	1	4,2
Neumonía no asociada a VM	1	4,2
Infección urinaria asociada a catéter urinario	1	4,2
Total	24	100

VM: Ventilación mecánica

Tabla 3. Características del tratamiento y de la susceptibilidad ante colistín

Componente	Valor promedio o frecuencia	SD o %
Oportunidad de tratamiento	3,2 días	2,85
Duración tratamiento	12 días	5
Dosis en pacientes sin diálisis	3,24 mg/Kg./día	0,88
Dosis en pacientes en diálisis	1,13 mg/Kg./día	0,75
Tratamiento combinado	20 cursos	83,3
Susceptibilidad a colistín		
CIM (μg/mL)	0,38 - 4	
CIM_{50} - CIM_{90} (μg/mL)	1,0 - 3,6	
Resistencia, n/total (%)	1/11 (9%)	

Resultados

Características generales de la población. Un total de 24 tratamientos en 22 pacientes fue identificado en los 16 meses del período bajo análisis. La edad promedio de los pacientes fue de 58,2 años (rango 16 a 88 años) con un leve predominio de pacientes de sexo femenino (n = 13; 59,1%). Casi un tercio de los pacientes (31,8%) presentaba neoplasias, 22,7% insuficiencia renal crónica y 22,7% había sido intervenido quirúrgicamente en los últimos 12 meses (Tabla 1). Otras condiciones co-mórbidas fueron infrecuentes en la población estudiada (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, trasplante o evento vascular cerebral) (Tabla 1). El promedio (DS) de la puntuación APACHE II para los 20 pacientes que ingresaron a la UCI fue de 20,45 puntos (± 8,7, rango 7 a 37 puntos). Cuarenta por ciento de los pacientes tenía un puntaje ≥ 20 (Tabla 1).

Infecciones tratadas con colistín. Este fármaco fue utilizado, mayoritariamente, en eventos de neumonía asociada a VM (n = 10; 41,7%). Otras indicaciones incluyeron colecciones o abscesos (12,5%), bacteriemias, neumonía no asociada a VM e infección urinaria (4,2% cada una, respectivamente). En términos globales, más de la mitad de los casos (n = 14; 58,3%) tenía varios focos de infección y en ocho de ellos se utilizó colistín para el tratamiento de bacilos gramnegativos pan-resistentes en diferentes sitios (33,3%) (Tabla 2). La terapia se inició con un promedio (DS) de 3,2 días (± 2,85, rango 0 a 12) desde el diagnóstico de la infección (Tabla 3). La duración promedio (DS) del tratamiento fue de 12 ± 5 días (rango 5 a 28 días). La dosis promedio utilizada en paciente sin diálisis fue de 3,24 ± 0,88 mg/kg de colistín al día y en aquellos con diálisis fue de 1,13 ± 0,75 mg/kg/día (Tabla 3). La infección que motivó el tratamiento con este compuesto se presentó en promedio (SD) 39 días ± 27,3 días después del ingreso (rango 10 a 122 días). Veinticinco por ciento de los pacientes tenían terapia dialítica al inicio del tratamiento con colistín. Sólo dos pacientes presentaban *shock* al inicio de este tratamiento (8,3%) (Tabla 1). Todos los pacientes habían recibido antimicrobianos previamente y casi 70% había presentado una infección nosocomial con anterioridad (Tabla 1). La mayoría de los pacientes recibió un tratamiento combinado con otro antimicrobiano, ya fuera rifampicina, aminoglucósidos o carbapenémicos (n = 20; 83,3%) (Tabla 3). La combinación mayoritaria fue con carbapenémicos (n = 16; 66,7%).

Datos microbiológicos. Todos los casos contaban con información microbiológica sobre el sitio de infec-

ción que justificó el uso de colistín: *P. aeruginosa* o *A. baumannii*. En total, se identificaron 30 aislados de estas dos especies provenientes de 16 casos de infecciones de un solo órgano o sitio anatómico (53,3%) y en los restantes (n = 14; 46,7%), desde múltiples focos de infección. Los aislados de *P. aeruginosa* fueron predominantes, representando 63,3% (n = 19) del total. *Acinetobacter baumannii* se asoció, con mayor frecuencia, a múltiples sitios de infección, en comparación a *P. aeruginosa;* 9 de 11 cepas de esta especie estuvieron asociadas a infecciones múltiples *versus* 5 de 19 aislados de *P. aeruginosa* (p = 0,003 por la prueba de χ^2). En ocho casos hubo otros microorganismos asociados a alguna de estas dos especies y correspondieron a: bacilos gramnegativos entéricos en un caso, cocos grampositivos en cuatro y otros microorganismos en tres casos.

Con una excepción, todas las cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* presentaron un perfil pan-resistente. La excepción la constituyó un tratamiento de un paciente con una colección abdominal por *P. aeruginosa* sólo sensible a amikacina, y en el cual se prefirió no utilizar esta alternativa.

Se pudo contar con el estudio de susceptibilidad para colistín por E-test en 11 aislados. El rango de CIM fue de 0,38 a 4 µg/mL y los valores de CIM_{50} y CIM_{90} fueron 1 µg/mL y 3,6 µg/mL, respectivamente. Sólo una cepa presentó un valor de CIM en el rango considerado resistente (4 µg/mL), la que correspondió a un caso de infección abdominal por *P. aeruginosa,* en concomitancia con una infección pulmonar por *Staphylococcus aureus* y *Stenotrophomonas maltophilia*. La paciente falleció.

Respuesta al tratamiento y búsqueda de factores asociados. La respuesta al tratamiento fue catalogada como favorable en la mitad de los casos (n = 12; 50%). En cinco de los 12 tratamientos en los cuales se observó una respuesta favorable, se observó una recaída clínica de la infección (41,7%). En ocho casos se logró la erradicación del microorganismo bajo tratamiento (33,3%) y en 11 casos se documentó la persistencia del agente causal en el mismo sitio al finalizar el tratamiento (45,8%). En cinco casos (20,8%), el resultado microbiológico no fue evaluable. En tres de los cinco casos en los cuales se observó una recaída de la infección clínica, se observó persistencia del agente, pero ello no fue estadísticamente significativo.

Una búsqueda de potenciales factores ligados al fracaso terapéutico no permitió asociar este resultado con la existencia de co-morbilidad (ya sea en general o en forma individual para neoplasia, insuficiencia renal o diálisis, por su frecuencia), cirugía en los últimos 12 meses, la edad (mayor o menor de 65 años), puntuación APACHE II (0-19 *versus* > 19), presencia de múltiples sitios de infección, diálisis al inicio del tratamiento, oportunidad de tratamiento (antes o después de las 48 horas del diagnóstico) o al uso de tratamiento combinado (p > 0,05 por prueba bilateral de Fisher). Tampoco la recepción de dosis subóptima de colistín por kilo de peso apareció ligada a fracaso terapéutico, análisis efectuado con diferentes puntos de corte ≤ 3 ó ≤ 4 mg/kg/día (p > 0,5 por prueba bilateral de Fisher).

Los fracasos sí se asociaron significativamente al tratamiento de pacientes con neumonía, con o sin VM (p = 0,04) (Tabla 4). En presencia de neumonía, sólo 27,3% presentó una respuesta favorable al tratamiento con colistín. En ausencia de neumonía, este porcentaje llegó a 69,2%. El tratamiento combinado de colistín con carbapenémicos, aminoglucósidos o rifampicina no se asoció a una mejor respuesta terapéutica.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento y su asociación con neumonía

Neumonía	Respuesta al tratamiento: Fracaso n (%)	Favorable n (%)	Total n (%)
Presente	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (100)
Ausente	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (100)
Total	12	12	24

p = 0,04 por prueba de χ^2

Evolución global. Sólo 45,5% de los pacientes sobrevivió a la hospitalización (n = 10). Seis de los doce pacientes que fallecieron (50%), tuvieron su desenlace durante el tratamiento con colistín. Para aquellos pacientes que ingresaron a la UCI, la letalidad en el tramo 0-9 puntos de la puntuación Apache II fue: 1 de 1 (100%), 6 de 11 (54,5%) en el tramo 10 a 19 puntos, 3 de 4 (75%) en el rango 20 a 29 puntos y 2 de 4 (50%) en el tramo ≥ 30.

Nefrotoxicidad. Ningún paciente desarrolló nefrotoxicidad de acuerdo con los criterios considerados. En 16 tratamientos (66,7%) se utilizaron otros fármacos potencialmente nefrotóxicos en forma concomitante. El valor promedio (DS) de la creatininemia, antes o al inicio del tratamiento con colistín, fue 1,56 ± 1,33 mg/dL y de 1,61 ± 1,03 mg/dL al finalizar el tratamiento. Otros efectos adversos no fueron evaluados.

Discusión

La emergencia de bacilos gramnegativos, multi o pan-resistentes y la casi ausencia de nuevas alternati-

vas terapéuticas, ha obligado al creciente uso de colistín endovenoso en diferentes centros del mundo[2,6,7-11]. En Chile, las primeras experiencias comunicadas datan del año 2004 (XXI Congreso Chileno de Infectología). El Hospital Clínico de la Universidad de Chile aplicó el primer tratamiento en junio de 2005. De acuerdo con nuestro conocimiento, esta sería la primera serie de casos publicada de pacientes tratados con este compuesto en el país.

Colistín (polimixina E), es un compuesto catiónico cíclico que actúa como detergente de la membrana bacteriana y que, a altas concentraciones, tiene un efecto bactericida. Este compuesto no se absorbe por vía oral. Existen dos formulaciones comerciales: colistín sulfato y colistimetato sódico (o colistín metasulfato), correspondiendo la última presentación, a la de uso endovenoso. El colistimetato sódico es, a la vez, menos potente y menos tóxico que el colistín sulfato[12]. La aplicación inicial del producto parenteral llevó a la descripción de importantes efectos adversos nefrotóxicos y neurotóxicos en los años '60 y por ello, su uso disminuyó. Luego de su distribución, el producto parenteral es hidrolizado en numerosos derivados incluyendo al colistín sulfato, propiamente tal. Este fenómeno ha impedido un conocimiento acabado de la farmacocinética de este antibacteriano[2]. Colistín posee un espectro de actividad reducido que se limita a algunos bacilos gramnegativos, tales como las enterobacterias y algunos bacilos del grupo no fermentadores. Típicamente, las especies del grupo nemotécnico PPBS son resistentes: *Proteus, Providencia*, *Burkholderia* y *Serratia*[2].

Este compuesto se ha utilizado por vía endovenosa, en nebulizaciones, en forma intratecal o tópica para tratar diferentes condiciones clínicas, tales como neumonía, bacteriemias, infecciones intra-abdominales, infecciones urinarias, meningitis o ventriculitis, entre otras[6-11,13-15].

La evaluación de la susceptibilidad al colistín requiere la aplicación de dilución en placa o dilución en caldo. La sensibilidad obtenida por difusión en disco (método Kirby-Bauer) tiene el inconveniente de que un porcentaje de los aislados con CIM elevadas caerán en la zona susceptible (≥ 11 mm). Los puntos de corte para resistencia han sido elaborados en algunos países europeos pero no en E.U.A. y utilizando colistín sulfato como el compuesto de trabajo. La Sociedad Francesa de Microbiología establece una concentración > 2 µg/mL como punto de corte para definir resistencia (susceptible ≤ 2 µg/mL). En el Reino Unido este criterio es ≥ 8 µg/mL (susceptible ≤ 4 µg/mL).[2] Nuestra institución ha incorporado el método E-test para evaluar la susceptibilidad de los aislados ante colistín, un método que permite contar con un valor de CIM y de más fácil aplicación asistencial que la microdilución en caldo[1]. La estrategia por E-test ha sido validada con un alto grado de reproducibilidad y concordancia, aunque con limitaciones en valores extremos[1].

Que la totalidad de los tratamientos con colistín haya involucrado aislados de *P. aeruginosa* o *A. baumannii*, no es discordante con la literatura científica sobre el uso de este compuesto, ya que son precisamente estas especies las que concentran un perfil de pan-resistencia[2,6-11]. Destacan en estos resultados la frecuente ocurrencia de múltiples sitios de infección (58,3%) y la asociación significativa de *A. baumannii* con múltiples sitios de infección.

Una respuesta favorable fue observada en 50% de los casos, cifra inferior al 74% reportado por Michalopoulos y cols, o al 73% de Markou y cols, en pacientes de UCI[6,11]. De la misma manera, las cifras son algo inferiores al 57% señalado por Garnacho-Montero y cols, en pacientes con NAVM o al 58% reportado por Levin y cols, para infecciones nosocomiales[8,9]. En un reporte previo, Beltrán y cols, describieron una tasa de respuesta favorable en 64,3% de 14 cursos de terapia, predominantemente en pacientes con neumonía, en dos unidades de Cuidados Intensivos (Libro de resúmenes, XXI Congreso Chileno de Infectología, 2004, Viña del Mar, Chile, CO-68). Las diferencias pueden ser explicadas por la gravedad de los pacientes incluidos, la infección bajo tratamiento, la oportunidad en el inicio del esquema, la dosis utilizada, el uso de antimicrobianos concomitantes con posible efecto sinérgico u otros factores. Por ejemplo, nuestros datos permitieron asociar significativamente una menor probabilidad de respuesta favorable en caso de neumonía (27%) al igual que los datos sugeridos por Levin y cols, donde sólo 25% de los cursos de tratamiento en esta condición estuvieron asociados a una buena respuesta[9]. El reducido número de tratamientos impidió encontrar otras asociaciones significativas.

El bajo porcentaje de respuestas favorables observado en nuestro trabajo podría estar ligado a múltiples factores; por ejemplo, al uso de dosis relativamente bajas para lograr un efecto terapéutico. La fórmula farmacéutica disponible en Chile es, en general, de origen inglés (Forest Laboratorios, Kent) y contiene 80 mg de colistimetato sódico por vial, equivalente a 33,3 mg de colistín sulfato, el principio activo. La utilización habitual de un frasco cada 8 horas no permite alcanzar las dosis recomendadas por kilo de peso que se proponen en el Reino Unido. En los pacientes sin falla renal en nuestra serie, el promedio diario de dosis utilizado fue de 3,24 mg/kg, inferior al rango 4 a 6 mg/kg propuesto en ese país[16,17]. El no alcanzar una dosis mínima, limita el efecto terapéutico, ya que no permite un efecto bactericida concentración dependiente[2,12].

Las dosis utilizadas en nuestros pacientes podrían explicar la relativa baja tasa terapéutica obtenida, la persistencia del microorganismo en ciertos casos y la aparición de resistencia en algunos aislados. Si en Chile se tuviera disponible la presentación estadounidense, las dosis podrían ajustarse entre 2 y 5 mg/kg/día, ya que la presentación de ese país indica los mg de colistín sulfato disponibles en el frasco (independiente al hecho de que venga como colistimetato sódico) y, además, el envase trae 150 mg del compuesto base[16,17]. Matthew Falagas, un experto en el área, propone que para evitar esta confusión es mejor utilizar una dosificación basada en unidades internacionales y recomienda una dosis de 50.000 a 75.000 UI/kg/día en tres dosis en pacientes con función renal normal[16]. Él y otros autores griegos utilizan habitualmente tres millones de UI cada ocho horas; el triple de la dosis utilizada en nuestros pacientes sin falla renal[6,11]. Las tasas de respuesta en sus trabajos bordean el 70%[6,11,18]. Sin embargo, explorar la importancia de las dosis de colistín o la duración del tratamiento a través de series de casos que difieren en cuanto al tipo de pacientes e infecciones, los agentes involucrados, su gravedad o el uso de terapias combinadas, es una tarea difícil y especulativa.

Un segundo factor podría estar ligado a las bajas concentraciones tisulares en la pleura o en el parénquima pulmonar reportadas para este compuesto (al igual que en hueso y SNC) y ello podría explicar, a priori, una mayor tasa de fracaso terapéutico para infecciones pulmonares[12,19]. No obstante, los datos farmacocinéticos sobre este antimicrobiano recién comienzan a ser delineados, en parte, debido a las dificultades para analizar el compuesto activo en diferentes compartimentos[2]. La existencia de cepas resistentes (con excepción de un caso) puede ser relativamente descartada como factor de fracaso terapéutico en nuestra serie, ya que la frecuencia de este fenómeno fue baja en las cepas disponibles para estudio (9%) y la cepa resistente fue detectada sólo en agosto de 2006, hacia el cierre del período en estudio.

El uso de una terapia dirigida por los resultados de los cultivos y no sobre bases empíricas, puede haber limitado el éxito terapéutico. Esta estrategia crea, necesariamente, una demora que perjudica al paciente, ya que no cubre en los momentos iniciales a los microorganismos involucrados[20]. No obstante, por ahora el uso empírico de colistín en todos los casos de infecciones nosocomiales en pacientes de unidades intensivas es inpresentable, debido al limitado éxito terapéutico observado y a las grandes dificultades logísticas que implica importar un medicamento no disponible comercialmente en Chile.

La respuesta microbiológica no fue óptima en esta serie de casos, ya que en aquellos cursos donde fue posible evaluarla, la persistencia y no la erradicación del agente fue el resultado más frecuente. La persistencia podría estar ligada a un efecto bacteriostático más que bactericida para este compuesto con las dosis utilizadas (*vide supra*) o a la participación de biopolímeros en los tubos endotraqueales de los pacientes intubados con neumonía, la infección más frecuentemente tratada. La persistencia del agente explicó tres de las cinco recaídas de la infección observadas en la serie.

Estudios *in vitro* han demostrado que las combinaciones de compuestos carbapenémicos con aminoglucósidos, polimixinas y/o rifampicina permiten, en ocasiones, una acción sinérgica en curvas de cinética de muerte bacteriana sobre aislados de *A. baumannii*. Ello ocurre a pesar de que las cepas sean resistentes a los carbapenémicos o rifampicina[4,5]. Las implicancias de esta estrategia han sido exploradas en un modelo animal de neumonía, demostrando una mayor reducción en la carga microbiana en el tejido pulmonar en ciertas combinaciones de antimicrobianos[5]. Por ejemplo, las combinaciones de imipenem con tobramicina fueron las más eficaces en casos de cepas con resistencia de baja magnitud a imipenem pero con susceptibilidad intermedia a tobramicina. En caso de cepas con alto nivel de resistencia a imipenem, la combinación de este compuesto con rifampicina resultó más ventajosa[5]. Sin embargo, la combinación de rifampicina con colistín también permitió una reducción del recuento bacteriano pulmonar en estas cepas altamente resistentes, aunque de menor magnitud a lo logrado por las combinaciones de carbapenémicos con tobramicina o rifampicina. Debido a estos antecedentes, nuestro grupo tenía expectativas fundadas para que una respuesta favorable estuviera asociada al uso combinado de colistín con amikacina, imipenem o rifampicina. Los datos observados refutaron esta expectativa, aunque se debe considerar que el número de pacientes que no recibió terapia combinada fue bajo (< 20%) y que no hubo una randomización al comienzo del tratamiento. El uso de terapias combinadas junto con colistín u otras polimixinas, ha sido una constante en la literatura científica reciente, pero no ha sido testeada en estudios de tipo caso-control[21,22]. Por ejemplo, en una serie de 14 pacientes tratados con colistín y rifampicina, Petrosillo y cols, describen una respuesta favorable en 50% de casos de neumonía asociada a VM, algunos de ellos tratados, además, con sulbactam/ampicilina[22]. Aún se requieren mayores estudios para aclarar esta posible ventaja terapéutica.

De acuerdo con los criterios utilizados, ningún paciente presentó nefrotoxicidad asociada al uso de colistín. Ello, a pesar de que en dos tercios de los casos se utilizaron otros potenciales nefrotóxicos en

forma concomitante. La ausencia de este tipo de reacción adversa es concordante con las publicaciones más recientes que señalan bajas o nulas frecuencias de toxicidad[23]. En las primeras décadas de uso (1960-1970), las frecuencias de nefrotoxicidad superaban el 20%. Luego de la reintroducción del colistín endovenoso, hacia 1995, las cifras de esta complicación han oscilado entre 0 y 10%, en general, con numerosas experiencias sin esta adversidad[23]. Las razones de este cambio son multifactoriales y parecen estar ligadas a un mejor manejo de los balances hidroelectrolíticos en unidades de cuidados intensivos, a las precauciones en el uso de otros fármacos nefrotóxicos y, posiblemente, a una mejor purificación del compuesto. En caso de ocurrencia, la nefrotoxicidad por colistín es, en la mayor parte de los casos, reversible en un plazo de varias semanas (3 a 9). Se manifiesta, principalmente, como insuficiencia renal, es de baja magnitud, dosis dependiente y rara vez requiere apoyo dialítico. El mecanismo de daño está asociado a un cambio en la permeabilidad de membrana[23]. La neurotoxicidad, expresada en forma de parestesias, bloqueo neuromuscular o apneas, fue considerada como la segunda reacción adversa en orden de importancia. Sin embargo, no se han reportado casos con este tipo de problemas desde la reintroducción de colistín, incluso a pesar de una búsqueda activa[8,23].

Este trabajo tiene varias limitaciones entre las que destaca su diseño metodológico de tipo serie de casos clínicos. Desafortunadamente, todas las experiencias publicadas hasta ahora han tenido esta característica y no se cuenta con estudios randomizados. Un estudio aleatorio comparativo es de difícil ejecución, debido a que no se cuenta con muchas alternativas activas contra estos bacilos pan-resistentes. Una de estas posibilidades, es el compuesto tigeciclina, de reciente introducción en nuestro medio, pero que, lamentablemente, no tiene actividad contra *P. aeruginosa*[24].

Las principales conclusiones de este trabajo indican que colistín endovenoso es un compuesto seguro en el tratamiento de diversas infecciones asociadas a microorganismos multi o pan-resistentes y que su eficacia es subóptima, especialmente, en pacientes con neumonía.

Resumen

La emergencia de bacilos gramnegativos pan-resistentes ha obligado a la reutilización progresiva de colistín. *Objetivo:* Describir la experiencia clínica con este compuesto. *Metodología:* Se efectuó un análisis retrospectivo de todos los tratamientos con colistín endovenoso administrados por más de 48 horas, analizando datos clínicos, microbiológicos, la respuesta terapéutica y evolución hasta el egreso. *Resultados:* Se aplicaron 24 tratamientos entre junio de 2005 y septiembre de 2006. Colistín endovenoso fue utilizado en eventos de neumonía asociada a VM (n = 10; 41,7%), colecciones o abscesos (12,5%), bacteriemias, neumonía no asociada a VM e infección urinaria (4,2% cada una, respectivamente). El tratamiento fue iniciado en promedio a 3,2 (± 2,85) días desde el diagnóstico de infección. Todos los pacientes tenían infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*. Se evaluó la susceptibilidad por E-test en once aislados (CIM_{90} 3,6 µg/mL, rango 0,38 a 4 µg/mL). Una cepa (9%) presentó resistencia. Se observó una respuesta favorable en 50% de los casos (n = 12) con recaída en cinco de estos casos (41,7%). El único factor asociado a fracaso fue la presencia de neumonía (p = 0,04). Se observó erradicación en ocho casos (33,3%) y persistencia en once (45,8%). En cinco casos el resultado microbiológico no fue evaluable. Sobrevivió a la hospitalización 45,5% de los pacientes (n = 10). No se observó nefrotoxicidad. *Conclusiones:* Colistín endovenoso es un compuesto seguro para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos pan-resistentes. Sin embargo, su eficacia terapéutica es limitada, especialmente, entre aquellos pacientes tratados por neumonía.

Referencias

1.- Arroyo L A, García-Curiel A, Pachón-Ibáñez M E, Llanos A C, Ruiz M. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2005; 43: 903-5.

2.- Li J, Nation R L, Milne R W, Turnidge J D, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 11-25.

3.- Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmerman J E. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.

4.- Yoon J, Urban C, Tercian C, Mariano N, Rahal J J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 753-7.

5.- Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1085-91.

6.- Michalopoulos A S, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas M E. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 115-21.

7.- Berlana D, Llop J M, Fort E, Badia M B, Jódar R. Use of colistin in the treatment of

multiple-drug-resistant gram-negative infections. Am J Health-Sys Pharm 2005; 62: 39-47.

8.- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A E, García-Garmendia J L, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-8.

9.- Levin A S, Barone A A, Penço J, Santos M V, Marinho I S, Arruda E A G, et al. Intravenous colistin as therapy of nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1008-11.

10.- Linden P K, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer D J, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infections due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: e154-60.

11.- Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsouku A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multi-resistant gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care 2003; 7: R78-83

12.- Falagas M E, Kasiakou S K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005; 40: 1333-41.

13.- Kwa A L H, Lo C S, Low J G H, Kurup A, Tam V H. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2005; 41: 754-7.

14.- Jiménez-Mejías M E, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas F J, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 212-4.

15.- Fernández-Viladrich P, Corbella X, Corral F, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. Clin Infect Dis 1999; 28: 916-7.

16.- Falagas M E, Kasiakou S K, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. Clin Med Res 2006; 4: 138-46.

17.- Falagas M E, Kasiakou S K. Use of internacional units when doping colistin Hill help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2274-5.

18.- Kasiokou S K, Michalopoulos A, Soteriades E S, Samonis G, Sermaides G J, Falagas M E. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3136-46.

19.- Evans M E, Feola D J, Rapp R R. Polymixin B sulfate and colistin: Old antibiotics for emerging multiresistant Gram negative bacteria. Ann Pharmacother 1999; 33: 960-7.

20.- Celis R, Torres A, Gatell J M, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-24.

21.- Sobieszczyk M E, Furuya E Y, Hay C M, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer S M, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 566-9.

22.- Petrosillo N, Chinello P, Proietti N F, Cecchini L, Masala L, Franchi C, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 682-3.

23.- Falagas M E, Kasiakou S K. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006; 10: R27 (doi:10.1186/cc3995).

24.- Livermore D M. Tigecycline: What is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005; 56: 611-4.

Simposio

Uso adecuado y racional de los antibióticos

Rational and appropiate use of antibiotics

Ciro Maguiña-Vargas[1,2], César Augusto Ugarte-Gil[2], Marco Montiel[3]

INTRODUCCIÓN

Las infecciones comunitarias y nosocomiales siguen constituyendo hoy en día una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial; si bien las vacunas y las mejores condiciones de vida han permitido mejorar la esperanza de vida en muchas regiones del mundo, la gran mayoría de ellas sigue padeciendo de males infecciosos como tuberculosis pulmonar, malaria, enfermedad diarreica aguda, enfermedad respiratoria aguda, etc. A ello se ha sumado la aparición de numerosos y nuevas enfermedades de origen bacteriano, viral y micótico, tales como las infecciones por *Legionella neumophila*, campylobacter, nuevas bartonelas (*B. henselae, B. quintana, B. elizabethae*), MRSA (estafilococo dorado meticilinorresistente), rotavirus, calcivirus, *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, micobacterias atípicas, hantavirus, ébola, lassavirus, virus guanarito, virus sabia, hafnia, edwarsiella, coronavirus (causante del SRAS), HTLV1, VIH/sida, *Balamuthia mandrilaris* y, últimamente, por la variedad del virus influenza H5N1 de la gripe aviar de humanos, en entre otros.

Desde su aparición los antibióticos han sido y son una importante arma para el tratamiento de muchas dolencias infecciosas, algunas de las cuales causaban gran mortalidad, y su uso permitió disminuir en forma importante y notable la morbimortalidad de alguno de estos males, por ello se pensó en forma equivocada que muchas de estas dolencias iban a desaparecer.

Un primer problema con su uso fue la aparición de reacciones adversas entre leves a severas, posteriormente se ha sumado la aparición cada vez más frecuente de bacterias resistentes y multirresistentes a uno o a varios antibióticos. Las bacterias gramnegativas (*E. coli, Klebsiella sp, Pseudomonas aeruginosa*) fueron una de las primeras en presentar la resistencia y luego las bacterias grampositivas, así en los últimos años se ha encontrado que la proporción de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente (MRSA) se ha incrementado de casi 0% a 70% en Japón y Corea, 40% en Bélgica, 30% en Gran Bretaña y 28% en Estados Unidos en solo 10 a 15 años. También en el Perú se han detectado en varios hospitales y clínicas cerca de un 50% de estas cepas MRSA. Estas altas tasas conllevan un alto costo para los sistemas de salud, por ejemplo en los EE UU se ha calculado en más de 7 mil millones de dólares anuales, por lo que ha sido clasificado como un riesgo de seguridad nacional.

En el caso de los países en vías de desarrollo, el gasto del presupuesto en salud en antibióticos es en un promedio de 35% debido a la creciente resistencia antibiótica y el mal uso que se le da en los centros de salud; esto incrementa el problema de la resistencia (además de la facilidad de conseguir los medicamentos sin receta médica y la venta de medicinas de dudosa procedencia).

Entre los problemas que enfrenta el médico, existen tres importantes:

- Desconocimiento y falta de confianza. Al no tener la seguridad diagnóstica, prefiere usar algún antibiótico por dos razones principales: para no perder la confianza del paciente (el paciente percibe que es tratado con un medicamento) y por la presión médico-legal de no caer en negligencia médica.
- Presión del mercado. Dada por la inseguridad y el desconocimiento; la situación actual obliga, a veces, a medicar demás, para no perder el 'cliente' (el paciente),
- Presión del paciente. En estos tiempos el paciente tiene un mayor acceso a la información (Internet, medios informativos) y exige, muchas veces, ser tratado con los medicamentos que él ve y/o lee.

1. Médico Infectólogo-Tropicalista y dermatólogo, Profesor Principal Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Hospital Nacional Cayetano Heredia.
2. Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt - UPCH.
3. Médico Infectólogo-Tropicalista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Existen otros problemas de tipo cultural, social, religioso, etc que también influyen positiva o negativamente en la terapia racional de los medicamentos. El antibiótico ideal es el que resulta más eficaz, menos tóxico, retarda el surgimiento de cepas resistentes, es de menor costo y de más fácil administración. Obvio, no existe. Pero las características de eficacia, toxicidad y costo son consideraciones básicas en la elección de la droga.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Viejos antibióticos

Desde su aparición en la década del cuarenta han surgido diversas familias y actualmente son el principal grupo terapéutico y constituyen el principal arsenal para el manejo de gran parte de las infecciones comunitarias y algunas nosocomiales. Las principales familias de antibióticos son:

- Penicilinas: penicilina V, penicilina benzatínica, penicilina procaínica, penicilina clemizol, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina, ticarcilina, mezlocilina, entre otras.
- Aminoglicósidos: estreptomicina, amikacina, netilmicina, gentamicina, kanamicina, tobramicina, entre otros.
- Cefalosporinas: de primera generación (cefadroxil, cefadrina, cefalexina), de segunda (cefuroxima, cefaclor, cefoxitina) y las de tercera (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, cefoperazona).
- Macrólidos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina.
- Lincosinamidas: lincomicina, clindamicina.
- Tetraciclinas: oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina.
- Sulfonamidas: cotrimoxazol, trimetoprim, dapsona.
- Carbapenemes: imipenem, meropenem.
- Quinolonas: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacina, lomefloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina.
- Glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina.
- Monobactam: aztreonam.
- Otras: rifampicina, macrodantina, cloranfenicol, furazolidona, fosfomicina, colistina.

Entre los diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos, destaca la producción de beta-lactamasas por las bacterias. Se ha descrito más de 300 beta-lactamasas, que pertenecen a cuatro familias. Por esta razón, se ha desarrollado inhibidores de beta-lactamasas (IBL), como el ácido clavulánico, ácido ovalínico, sulbactam y tazobactam. Los IBL han permitido volver a usar algunos antibióticos antiguos porque estos mantienen sus propiedades antimicrobianas. Las combinaciones usadas son: amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, entre otras.

Nuevos antibióticos

- Nuevas quinolonas: trovafloxacina (retirada en 1999), grepafloxacina (retirada en 1999) las llamadas 'quinolonas respiratorias' (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina), garenoxacina, gemifloxacina.
- Cefalosporinas de cuarta generación: cefepima, cefpiroma.
- Nuevos macrólidos: telitromicina.
- Nuevos glicopéptidos: daptomicina, dalbavancin, oritavancin.
- Estreptograminas: quinupristín-dalfopristín.
- Nuevas tetraciclinas: tigeciclina.
- Nuevos carbapenemes: faropenem, semfriten, doripenem
- Otra familia: linezolid.

USOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los viejos antibióticos como la penicilina (penicilina G, penicilina V, benzatínica), a pesar de tener más de 60 años de uso, son de elección para muchas infecciones como erisipela causado por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A, sífilis en pacientes VIH y no VIH, celulitis recurrente, faringoamigdalitis aguda por estreptococo, gangrena por *Clostridium perfringens* (penicilina G altas dosis), meningitis por neumococo y meningococo en adultos y niños escolares, neumonía comunitaria del adulto por neumococo (penicilinas G, V, clemizol). Es bueno recordar que en el Perú la resistencia al neumococo es todavía baja, aunque, según reportes de Ochoa, se ha incrementado hasta más de un 20%, lo que es preocupante.

De las otras penicilinas destacan las osoxazolipenicilina, por su importante actividad antiestafilocócica, de estas destacan la cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina, meticilina, nafcilina, etc., siguen siendo antibióticos de elección para el tratamiento de las infecciones leves o moderadas como las piodermitis, celulitis, artritis piógena aguda, osteomielitis aguda piógena causadas por el estafilococo dorado coagulasa positivo.

El cloranfenicol es una droga bacteriostática que sigue siendo útil en los tratamientos de enfermedad de Carrión o bartonelosis (fase aguda), fiebre tifoidea (actualmente se prefiere a las fluoroquinolonas), meningitis aguda purulenta (combinado con ampicilina) y para algunas casos de sepsis abdominal (combinada con otros antibióticos) y peste.

La clindamicina es útil en el tratamiento del acné; abscesos (pulmonar, cerebral, pélvico y abdominal), siempre combinado con otros antibióticos; también en los casos de toxoplasmosis ocular y cerebral en VIH (combinada con sulfas), piodermitis mixta por estafilococo y estreptococo, pie diabético (combinado con ciprofloxacina u otra fluoroquinolona); malaria por *Plasmodium falciparum* (combinado con quinina) y enfermedad inflamatoria pélvica (combinado con ciprofloxacina u ofloxacina).

La amoxicilina (antibiótico de amplio espectro) posee mayor absorción que la ampicilina, y el doble del nivel circulante y mayor vida media. Por ello se usa cada 8 horas e, incluso, se puede aumentar la dosis y usarla dos veces la día, con ello los gérmenes que tienen cierta resistencia (neumococos, por ejemplo) responden adecuadamente. A pesar de su amplio uso, sigue siendo un antibiótico de importancia y elección para muchas infecciones comunitarias, se le considera como droga de elección para el tratamiento de otitis media aguda, de la uretritis y forma diseminada (artritis) por gonococo purulenta, bronquitis aguda, sinusitis aguda, alternativa para fiebre tifoidea y fiebre paratífica, ITU no complicada (gestantes o no), meningitis aguda purulenta del recién nacido combinado con gentamicina y/o amikacina, infecciones abdominales con sospecha de enterococo en combinación con fluoroquinolonas o aminoglicósidos (colangitis, etc) e infecciones por listeria.

La amoxicilina-ácido clavulánico tiene las mismas indicaciones que la amoxicilina y es útil para profilaxis en cirugía y para algunas infecciones por anaerobios en mordeduras de humanos o animales, en patología odontoestomatológica y tuberculosis multidrogorresistente, entre otras.

La tetraciclina sigue siendo droga de elección en el tratamiento del acné, cólera aguda, balantidiasis, brucelosis (combinado con estreptomicina), clamidiasis, linfogranuloma venéreo, peste, neumonía comunitaria leve a moderada, enfermedad inflamatoria pélvica (combinada con metronidazol o clindamicina).

La rifampicina, droga de elección en el tratamiento de la tuberculosis (junto con otros antibióticos), es útil en la brucelosis (combinada con tetraciclina), infecciones severas por *Staphylococcus aureus*, endocarditis (combinado con oxacilina), verruga peruana (monoterapia), quimioprofilaxia del meningococo (en caso de resistencia a las sulfas). Su uso tópico no se recomienda y se prefiere siempre combinarla para evitar la resistencia.

De las sulfas, la más usada es el cotrimoxazol, antibiótico muy útil para diversas infecciones respiratorias, diarrea por shigelosis (resistencia en aumento), infección por *Pneumocystis jiroveci*, infección urinaria baja no complicada (alta resistencia), isosporidiasis, toxoplasmosis ocular y cerebral (combinado), infección por *Paracoccidioides brasiliensis* (alternativa antigua).

Los aminoglucósidos siguen siendo útiles en el tratamiento de las infecciones urinarias altas complicadas (pielonefritis aguda), sepsis (en combinación con otros antibióticos), endocarditis por *Streptococcus viridans* (junto con penicilina), meningitis tuberculosa, brucelosis (tetraciclina más estreptomicina o amikacina), meningitis del recién nacido (combinado con ampicilina o amoxicilina), infecciones en neutropénicos (especialmente la amikacina), tuberculosis multirresistente (kanamicina, estreptomicina o amikacina junto a otros antibióticos) y como complemento en infecciones estafilocócicas (asociados a beta-lactámicos) porque actúan bien contra *Staphylococcus aureus* coagulosa positivo. La amikacina es un antibiótico potente que cubre gérmenes gramnegativos usuales y contra la *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acynetobacter*. Por esto, es útil para el tratamiento (combinado) de algunas infecciones moderadas a graves nosocomiales (neumonía, sepsis, pielonefritis, infecciones abdominales, neutropenia). Una nueva ventaja farmacocinética de los aminoglucósidos es que con una sola dosis pueden tener una eficacia muy similar a las tres dosis empleadas clásicamente, así disminuye la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

Las fluoroquinolonas (norfloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina) son potentes antibióticos de amplio espectro, de fácil uso y bactericidas de gran penetración intracelular de gran éxito en el tratamiento de infecciones leves, moderadas y severas. De ellos tenemos a la ciprofloxacina, potente antibiótico que se concentra muy bien en casi todos los tejidos del cuerpo (piel, huesos, próstata, pulmón, bronquios), y muchos recomiendan la ciprofloxacina con droga de elección en fiebre tifoidea y paratífica, enfermedad de Carrión (ambas fases). Otras indicaciones de las fluoroquinolonas son: osteomielitis crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (solo ciprofloxacina y pefloxacina), ITU multirresistente, tuberculosis multidrogorresistente, pie diabético (combinado con amoxicilina-ácido clavulánico, metronidazol o clindamicina), otitis media crónica (niños y adultos) y enfermedad fibroquística pulmonar. Además, en gonorrea no complicada (dosis única), sepsis (combinada con otros), profilaxis y tratamiento en neutropénicos, cólera (de segunda elección), diarrea del viajero, prostatitis aguda y crónica (similar efecto tiene la ofloxacina y levofloxacina), enfermedad inflamatoria pélvica (combinado con otros), exacerbación aguda de bronquitis crónica bacteriana (ciprofloxacina, ofloxacina).

La eritromicina, descubierta en 1952, se ha usado como droga de elección para la tos convulsiva y como tratamiento alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina, alternativa al acné (en forma tópica), infecciones por gérmenes atípicos, como el micoplasma (poco frecuente en el Perú) e infecciones en gestantes (no la forma estolato).

Las cefalosporinas comprende una amplia gama de familias. Las cefalosporinas de primera generación de uso oral (cefadroxil, cefadrina, cefalexina) que cubren bien a gérmenes comunes de la práctica diaria y algunas infecciones hospitalarias; son útiles en infecciones de piel causadas por estafilococos y estreptococos. De las cefalosporinas orales de primera generación, el cefadroxil tiene la ventaja de usarse dos veces al día y la ingesta de alimentos no interfiere con su administración; ha

sido usado con gran éxito en faringoamigdalitis aguda (similar a la penicilina), celulitis comunitaria por *Staphylococcus aureus* y estreptococo e ITU no complicada.

Las cefalosporinas parenterales de primera generación (cefazolina, cefradina, cefacidal) son medicamentos útiles en infecciones urinarias complicadas e infecciones abdominales, pélvicas (combinadas con otros). La cefazolina sigue siendo de elección en la profilaxis en cirugía (histerectomía, cirugía valvular, cirugía cardiaca, reemplazo de articulaciones, cesárea, colecistectomía). La cefadrina también ha demostrado gran éxito en profilaxis en cirugía y en el tratamiento de muchas infecciones abdominales y ginecológicas. La cefoxitina es la única cefalosporina de segunda generación con acción contra los anaerobios y es útil en la profilaxis de la apendicitis aguda. Las cefalosporinas de segunda, tercera y otros antibióticos no son superiores a la cefazolina en quimioprofilaxia y, por tanto, no se justifica su uso.

La cefuroxima y el cefaclor (cefalosporinas de segunda generación) son útiles en las infecciones en que está implicado el *Haemophilus influenzae*. En general, en las cefalosporinas de segunda generación su efecto sobre los gérmenes grampositivos disminuye y no son superiores a los de primera generación, pero son útiles en infecciones como otitis media aguda, bronquitis aguda, neumonía no grave, infecciones urinarias.

Las cefalosporinas de tercera generación parenterales (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazima) son antibióticos para infecciones moderadas a graves. Las dos primeras son importantes en el manejo de la meningitis purulenta aguda y la ceftazidima, en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (sepsis, quemados). Lamentablemente, los dos primeros se han usado en diversas infecciones comunitarias y nosocomiales (neumonía, infecciones respiratorias, ITU, sepsis) lo que ha generado una alta resistencia de muchos gérmenes gramnegativos. El uso de las cefalosporinas de tercera generación no ha disminuido la mortalidad ni las secuelas de la meningitis aguda; lo que si se ha demostrado en la población pediátrica es que el uso precoz de corticoides disminuye algunas secuelas, como la sordera. La ceftriaxona tiene la ventaja de esterilizar rápidamente la meningitis entre 6 y 8 horas; por esto se emplea con éxito en la terapia de la meningitis bacteriana aguda; en cambio, su uso en la fiebre tifoidea no es superior al cloranfenicol ni a las quinolonas, porque produce recaídas.

Entre los antiguos antibióticos de amplio espectro que cubren gérmenes grampositivos, gramnegativos y anaerobios diversos está el imipenem, que requiere de la cilastatina para disminuir la nefrotoxicidad, y además tiene una potencial proconvulsivante. Es útil en infecciones moderadas y severas nosocomiales, en especial cuando se sospecha sepsis grave en pacientes con patología abdominal y ginecológica, en pacientes en shock séptico, cuando hay sospecha de cepas nosocomiales resistentes a las enzimas beta-lactamasas de espectro ampliado (EBLL).

El único antibiótico monobactam es el aztreonam, que cubre muy bien a los gérmenes gramnegativos comunitarios y nosocomiales, desde la *E. coli* hasta la *Pseudomonas aeruginosa*. El aztreonam se absorbe muy bien por vía endovenosa e intramuscular, no tiene nefrotoxicidad, por lo que es de utilidad en la neutropenia, neumonía intrahospitalaria, infecciones por *Pseudomonas*, infecciones urinarias severas, osteomielitis por gramnegativos. El aztreonam se puede combinar con otros antibióticos para cubrir infecciones mixtas sin ningún antagonismo; es seguro en el embarazo y, de todos los antibióticos, es uno de los que produce menos colitis pseudomembranosa.

En relación a los nuevos antibióticos, destaca la cefalosporina de cuarta generación, la cefepima, que es una auténtica cefalosporina de amplio espectro, ya que cubre muy bien gérmenes grampositivos y gramnegativos comunes y nosocomiales, pero no actúa sobre anaerobios ni MRSA. La cefepima se absorbe muy bien por vías intramuscular y endovenosa, se usa dos veces al día. Otra ventaja es su alta resistencia a las beta-lactamasas, que usualmente inhiben a las cefalosporinas de tercera. Su amplio espectro permite usarlo con éxito en celulitis complicada, neumonías comunitaria y nosocomial (muy útil en neumonía asociada a ventiladores), infecciones en neutropénicos, sepsis multimicrobiana, pielonefritis, infecciones abdominales (combinada con metronidazol o clindamicina), meningitis y otras infecciones severas tanto en niños como adultos. Muchas veces se emplea como monoterapia y se puede usar en forma combinada con vancomicina, teicoplanina, amikacina o clindamicina.

Otro nuevo glicopéptido es la teicoplanina, una excelente droga cuando el paciente es alérgico a la vancomicina, con la ventaja de poseer menos efectos adversos. Debido al aumento de la resistencia de algunos gérmenes (enterococo) a la vancomicina, la teicoplanina está siendo cada vez más usada.

Un nuevo antibiótico, que apareció en el 2001, es el linezolid, que cubre muy bien diversos gérmenes grampositivos comunitarios y nosocomiales, es de gran utilidad en neumonía por MRSA y superior a la vancomicina, dado que tiene buena concentración en el tejido pulmonar y además tiene una excelente biodisponibilidad oral. Se ha ensayado con éxito en el tratamiento de infecciones de piel, neumonías y otras infecciones causados por gérmenes grampositivos. El linezolid es poco tóxica, su indicación básica es el tratamiento de infecciones por gérmenes grampositivos multirresistentes, especialmente lo MRSA.

El meropenem, antibiótico becta-lactámico de amplio espectro, cubre igualmente los mismos gérmenes del imipenem, pero tiene la ventaja que produce menos convulsiones y se

ha empleado con excelente eficacia en pacientes con meningitis bacteriana aguda, tan igual como la cefotaxima y la ceftriaxona. Por tanto, este potente antibiótico debe reservarse para pacientes muy graves con infecciones nosocomiales que no respondan a terapias convencionales.

De los nuevos macrólidos, la claritromicina tiene la ventaja que junto con la amoxicilina y el omeprazol son las drogas de elección en el tratamiento de patología gastrointestinal (gastritis por ejemplo) producido por *Helicobacter pylori*, y también es útil en algunas infecciones respiratorias altas (sinusitis aguda, bronquitis aguda), en especial cuando se sospecha gérmenes resistentes a las penicilinas y ante la presencia de gérmenes atípicos. En algunas guías de terapia en neumonía comunitaria complicada se recomienda usar la claritromicina (o la azitromicina o la roxitromicina) junto a una cefalosporina de tercera (ceftriaxona o cefotaxima). Una ventaja de los nuevos macrólidos comparados con la vieja eritromicina es su dosis única (o dos veces al día) y sus efectos adversos menores, pero algunas son más caras. La azitromicina tiene excelente acción sobre las clamidias, por lo ha sido usada con éxito en uretritis y cervicitis no gonocócicas. Todos estos macrólidos no son drogas de elección para las infecciones comunitarias, sino son buenas alternativas para algunas infecciones urinarias y respiratorias. Últimamente la azitromicina ha sido de gran utilidad en el tratamiento de la fiebre tifoidea (no recaídas), shigelosis aguda (cepas resistentes), malaria falciparum.

Hace unos años apareció un nuevo macrólido de dosis única y de amplio espectro, la telitromicina, que cubre gérmenes típicos y atípicos, no es de elección para el tratamiento de las principales dolencias infecciosas porque es cara y tiene algunos efectos adversos severos; pero, será una futura alternativa cuando se sospeche de gérmenes (neumococo, *Haemophilus influenza)* resistentes a la penicilina y a los otros macrólidos viejos.

Entre las nuevas quinolonas están la trovafloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina. Todas tienen la ventaja de su amplio espectro que cubre gérmenes atípicos y anaerobios, aunque no son muy eficaces contra la *Pseudomonas aeruginosa*, y son de fácil posología (una vez al día). La trovafloxacina, por su amplio espectro, tuvo gran importancia, pero debido a que produjo numerosas muertes por daño hepático, tuvo que ser retirada, en 1999. La grepafloxacina también fue retirada en 1999, debido a su cardiotoxicidad (arritmias cardíacas). La gatifloxacina tiene un espectro muy similar a las otras; con excelente absorción y biodisponibilidad; se ha ensayado en vivo e *in vitro* por su excelente eficacia en diversas infecciones leves y severas y no se observó lo ocurrido con la trovafloxacina. La gatifloxacina tiene una importante acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis* y en estudios *in vitro* de las infecciones del sistema nervioso central (meningitis bacteriana aguda) ha mostrado una excelente acción contra los gérmenes usuales.

A nivel mundial, han quedado la gatifloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, se usan a dosis única y han sido ensayadas con éxito (vías oral y parenteral) en la terapia de neumonías de tipo comunitaria, infecciones urinarias, sinusitis aguda, infecciones moderadas de piel y partes blandas; además, tienen una importante acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que son actualmente recomendadas para la terapia de rescate en TBC MDR[14]. A pesar de su costo, deben ser consideradas como alternativas importantes en infecciones comunitarias.

Las estreptograminas, daptomicina y dalbavancina son nuevos antibióticos usados en casos muy especiales de cepas resistentes de algunos gérmenes grampositivos (*S. aureus*, enterococo). La daptomicina es un nuevo glicopéptido, bactericida de larga vida media (dosis única) y se administra por vía endovenosa, a 4-6 mg por kilo.

Otros nuevos antibióticos de larga vida media, rápida capacidad bactericida y que actúan sobre gérmenes grampositivos son la tigeciclina y el oritavancin, esta última en fase III de investigación clínica. La tigeciclina, una nueva tetraciclina de uso parenteral, a dosis única cubre gérmenes grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios y los estudios clínicos demuestran su gran valor terapéutico en diversas infecciones comunitarias y nosocomiales.[15]

Entre los nuevos carbapenemes, el ertapenem, a diferencia de los antiguos imipenem y meropenem, se usa una sola vez (vía endovenosa) y cubre muy bien gérmenes aeróbicos y anaeróbicos, pero no actúa sobre la *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*. El ertapenem es una buena alternativa contra infecciones moderadas a severas de tipo comunitaria, en especial cuando se sospecha gérmenes anaerobios.

CONSECUENCIAS DEL USO INCORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Una mala indicación del antibiótico, o un mal cumplimiento de la prescripción, puede provocar[16]:

1. Fracaso terapéutico.
2. Desarrollo de resistencias bacterianas.
3. Enmascaramiento de procesos infecciosos.
4. Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas.
5. Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará una recaída o una reinfección.
6. Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de que sea o no eficaz). La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición es inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco.

CONCLUSIONES

Para el manejo adecuado y racional de antibióticos se requiere de una serie de conocimientos: 1) la farmacología y farmacocinética de los diversos antibióticos; 2) las indicaciones de primer orden y las alternativas en las diversas enfermedades infecciosas; 3) los efectos adversos y las contraindicaciones.

En los establecimientos de mayor complejidad de salud que manejam pacientes hospitalizados, se debe: formar los comités de control de enfermedades infecciosas; realizar en forma obligatoria las vigilancias epidemiológicas local, regional y nacional de los gérmenes implicados en infecciones hospitalarias; efectuar estudios de sensibilidad antibiótica; y, aplicar las normas de prevención de control de las enfermedades infecciosas. Además, se requiere de campañas de educación a todo nivel, de lo contrario asistiremos al preocupante aumento de los gérmenes resistentes a uno o más antibióticos tanto en la comunidad como en los servicios de hospitalización..

Si bien el manejo de los antibióticos sigue siendo un arte, no debe ser considerado como una simple receta de cocina, el médico y el personal de salud deberán estar en constante actualización, a fin de evitar problemas de resistencia, reacciones adversas a los medicamentos, lo que permitirá un mejor manejo de las diversas patologías que afectan al ser humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Department of Health. The path of least resistance. Main report. Standing Medical Advisory Committee. Sub-group on antimicrobial resistance. Londres: Department of Health. Publication Unit PHLS. Headquarters Office; 1998.
2. Mendoza C, Velásquez R, Mercado L, y col. Susceptibilidad antimicrobiana de Staphylococcus aureus sensible, con sensibilidad '*borderline*' y resistentes a la meticilina. Rev Med Hered. 2003;14(4):181-185.
3. John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. Clin Infect Dis. 1997;24:471-485.
4. http://www.odci.gov/cia/reports/nie/report/nie99-17d.html (Visitado el 10 de mayo del 2006).
5. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. Jpn J Infect Dis. 2005; 58(6):338-343.
6. Smith R, Coast J. Antimicrobial Resistance: A global response. Bull WHO. 2002; 80;126-133.
7. Ochoa T. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina en portadores nasofaríngeos menores de 2 años. Rev Med Hered. 1998; 9(2): 56-62.
8. Bamberger DM, Boyd SE. Management of Staphylococcus aureus infections. Am Fam Physician. 2005;72(12):2474-2481.
9. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003;37:1405-1433.
10. Turner, et al. Telithromycin. Ann Intern Med 2006;144: 447-448.
11. Maguiña C, Solari L. Nuevas y viejas quinolonas. Rev Med Hered. 2002;13:153-160.
12. Hooper D. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. Clin Infecti Dis. 2000;31:S24-S28.
13. Saravolatz LD, Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 2003;37:12101215
14. Ginsburg AS, Hooper N, Parrish N, et al. Fluoroquinolone resistance in newly diagnosed tuberculosis. Clin Infect Dis. 2003;37:14481452
15. Drugs 2004. Newer Treatment Options for Skin and Soft Tissue Infections. 2004, 64(15):1621-1642
16. http://www.remediar.gov.ar/pdf/uso_racional.pdf (Visitado 10 de mayo del 2006).

Correspondencia

Dr. Ciro Maguiña-Vargas. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Av. Honorio Delgado 430. Lima 31, Perú. cirom@upch.edu.pe