



# Development of a population pharmacokinetic model to determine the optimal doses of amikacin in the treatment of neonatal sepsis

Sílvia Martínez Illamola

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

DESENVOLUPAMENT D'UN MODEL FARMACOCINÈTIC  
POBLACIONAL PER A LA DETERMINACIÓ DE LES DOSIS  
ÒPTIMES D'AMIKACINA EN EL TRACTAMENT DE LA  
SÈPSIA NEONATAL

SÍLVIA MARTÍNEZ ILLAMOLA  
2012



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT  
Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

PROGRAMA DE DOCTORAT  
Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments

BIENNI  
2012-2013

DESENVOLUPAMENT D'UN MODEL FARMACOCINÈTIC  
POBLACIONAL PER A LA DETERMINACIÓ DE LES DOSIS  
ÒPTIMES D'AMIKACINA EN EL TRACTAMENT DE LA  
SÈPSIA NEONATAL

Memòria presentada per Sílvia Martínez Illamola per optar al títol  
de doctor per la Universitat de Barcelona

DIRECTORA  
Dra. Helena Colom Codina

DOCTORANDA  
Sílvia Martínez Illamola

Sílvia Martínez Illamola  
2012



# Index

Index .....	i
Abreviatures.....	iii
Resum .....	v
1. INTRODUCCIÓ .....	1
1.1 FARMACOLOGIA DE L'AMIKACINA .....	1
1.1.1 Característiques generals.....	1
1.1.2 Mecanisme d'acció i de resistència bacteriana.....	1
1.1.3 Activitat antibacteriana .....	2
1.1.4 Característiques farmacocinètiques .....	2
1.1.5 Característiques farmacodinàmiques .....	2
1.1.6 Efectes adversos .....	3
1.1.7 Aplicacions terapèutiques i dosificació.....	3
1.2 FARMACOCINÈTICA EN EL NOUNAT .....	4
1.2.1 Procés d'absorció .....	4
1.2.2 Distribució .....	4
1.2.3 Metabolisme en els nounats .....	5
1.2.4 Excreció renal.....	5
1.2.5 Factos fisiopatològics que alteren la farmacocinètica neonatal.....	5
1.3 FARMACOMETRIA.....	6
1.3.1 Farmacocinètica individual .....	6
1.3.2 Farmacocinètica poblacional .....	7
1.3.3 Rendiment del model .....	8
2. OBJECTIUS.....	9
3. MATERIAL I MÈTODES .....	11
3.1 DISSENY DE L'ESTUDI I SELECCIÓ DE PACIENTS.....	11
3.2 RECOLLIDA DE DADES.....	11
3.3 ADMINISTRACIÓ D'AMIKACINA, OBTENCIÓ DE MOSTRES I DETERMINACIÓ ANALÍTICA.....	11
3.4 ANÀLISI FARMACOCINÈTIC POBLACIONAL .....	12
3.5 SIMULACIONS EN BASE AL MODEL DESENVOLUPAT .....	14
4. RESULTATS.....	15
4.1 CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	15
4.2 DOSIFICACIÓ D'AMIKACINA I CONCENTRACIONS SÈRIQUES ....	15
4.3 ANÀLISI FARMACOCINÈTIC POBLACIONAL .....	16
4.3.1 Exploració de dades.....	16
4.3.2 Desenvolupament del model farmacocinètic.....	18
4.3.3 Avaluació del model final.....	24
4.3.4 Simulacions basades en el model desenvolupat.....	25
5. DISCUSSIÓ .....	27
6. CONCLUSIONS.....	29
BIBLIOGRAFIA .....	31

ANNEX 1 .....	35
ANNEX 2.1 GRÀFIC DE CREIXEMENT PER A NENES .....	37
ANNEX 2.2 GRÀFIC DE CREIXEMENT PER A NENS .....	38

## Abreviatures

AIC	Aikaike criterium
AMIKA	Concentracions sèriques d'amikacina
BLQ	Dades per sota el límit de quantificació
BHGT	Alçada al néixer
BLQ	Inferior al límit de quantificació
BPC	Perímetre craneal al néixer
BS	Superfície corporal
BWGT	Pes al néixer
CL	Aclariment
CLCR	Aclariment de creatinina
Cmàx	Concentració màxima
CMI	Concentració mínima inhibidora
CREA	Concentració sèrica de creatinina
CWRES	Residuals concionals ponderats
DV	Concentracions observades
EG	Edat gestacional
EPMA	Edat postmenstrual
EPNA	Edat postnatal
ER	Error residual
FPIA	Immunoanàlisi de fluorescència polaritzada
FO	First-order estimation method
FOCE	First-order Conditional Estimation method
FOCE I	First-order Conditional Estimation method with Interaction
GAM	Models additius generalitzats
GOF	Goodness-of-fit plots
HGT	Alçada actual
HUV	Hospital Universitari Vall d'Hebron
IC	Interval de confiança
IP	Interval de predicció
IPRED	Concentracions predites individuals
IWRES	Residuals individuals ponderats
LLOQ	Valor límit de quantificació
NONMEM	NONlinear Mixed Effects Model
NPC	Numerical predictive check
NPDE	Normalised prediction distribution errors
OFV	Valor de la Funció Objectiva
PC	Perímetre cranial actual
pc-VPC	Predicted corrected Visual predictive Check
PD	Farmacodinàmic
PK	Farmacocinètic



## *Abreviatures*

---

PPC	Posterior Predictive check
PRED	Concentracions predites poblacionals
Q	Volum de distribució intercompartimental
RES	Concentracions residual
RSE	Error relatiu estàndard
TIME	Temps
UREA	Concentració sèrica d'urea
V1	Volum de distribució en el compartiment central
VII	Variabilitat interindividual
VPC	Visual Predictive Check
WGT	Pes acutal
WRES	Residuals ponderats

## Resum

L'amikacina és un antibiòtic del grup dels aminoglicòsids amb un efecte bactericida concentració depenent, inhibint la síntesi proteica, que és àmpliament utilitzat en el tractament de les sèpsies greus causades per bacils gram negatius. L'objectiu principal d'aquest estudi fou establir els paràmetres farmacocinètics de l'amikacina en nounats a partir de les dades de concentració sèrica obtingudes en la monitorització rutinària del fàrmac i identificar la influència de covariables i la variabilitat interindividual (VII) associada. Validar el model desenvolupat en una població externa, avaluar el règim de dosificació utilitzat i optimitzar les recomanacions de dosis inicials a administrar, van ser altres objectius. L'anàlisi farmacocinètic es va realitzar en una població de 149 individus utilitzant el programa NONMEM VII. La farmacocinètica de l'amikacina es va descriure amb un model bicompartimental amb entrada de fàrmac d'acord amb una cinètica d'ordre zero i eliminació de primer ordre. La VII va ser inclosa tant en l'aclariment (CL) com en el volum de distribució en el compartiment central (V1) i en el volum de distribució intercompartimental (Q), coeficient de variació (CV) del 16.39%, 25.23% i 40.08%, respectivament. El CV de l'error residual, modelitzat amb un component additiu i un proporcional, va ser del 6.97% i 15.34%, respectivament. El pes actual (WGT) i l'aclariment de creatinina (CLCR) van demostrar ser variables predictoras del CL, i el WGT també del V1. Els valors estimats finals de l'CL i del V1 venen donats per  $TVCL=0.133 \cdot (CLCR/31.97)^{0.649} \cdot x(WGT/1880)^{0.752}$  and  $TVV1=0.837 \cdot (WGT/1880)^{1.09}$ . L'avaluació del model final en una població externa, com a través de tècniques de validació internes (Bootstrap, Visual Predictive Check, prediction-corrected visual predictive check, posterior predictive check, normalised prediction distribution errors), van demostrar la seva robustesa i capacitat de predicció. Diferents simulacions basades en les estimes farmacocinètiques finals del model van posar de manifest la influència de les covariables identificades com a significatives en les concentracions sèriques d'amikacina, i van demostrar la capacitat del model per a establir dosis inicials òptimes del fàrmac pel tractament de les sèpsies neonatals. Aquest model podrà ser introduït en un programa Bayesià de farmacocinètica utilitzat en la pràctica clínica que permetrà no tan sols optimitzar les dosis inicials a administrar, sinó també realitzar ajustos de dosi durant el tractament. Addicionalment, el model permetrà ser utilitzat per investigar noves estratègies de dosificació.



# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1 FARMACOLOGIA DE L'AMIKACINA

### 1.1.1 Característiques generals

Els aminoglicòsids són un grup d'antibiòtics format per un extens nombre de compostos policatiònics naturals o semisintètics. El primer en aïllar-se va ser la estreptomina (Waksman, 1944) a partir del fong *Streptomyces griseus*. Posteriorment, de diferents soques de *Streptomyces*, es varen aïllar la neomicina (Waksman, 1957), la kanamicina (Umezawa, 1957) i la tobramicina. La gentamicina (Weinstein, 1963), netilmicina i sisomicina s'obtingueren a partir de diferents espècies del gènere *Micromonospora*. A partir d'aleshores, la investigació es va centrar en la modificació química d'aquests compostos, per tal d'augmentar-ne l'activitat i disminuir-ne la toxicitat (1). Tots ells es caracteritzen per la presència d'un anell d'aminociclitol derivat de l'inositol, al qual s'uneixen, mitjançant enllaços glucosídics, dos o més sucres amb o sense grups amino.

En general, tots els compostos que formen part del grup dels aminoglicòsids presenten unes característiques físiques, químiques i farmacològiques similars. L'amikacina pertany al grup dels aminoglicòsids semisintètics, derivat de la kanamicina, en la qual el grup amino en posició 1 de l'anell d'aminociclitol ha estat substituït per un grup hidroxiaminobutíric (2).

### 1.1.2 Mecanisme d'acció i de resistència bacteriana

El seu mecanisme d'acció es basa en un efecte bactericida concentració dependent (l'eficàcia del tractament està relacionada amb la concentració màxima obtinguda). Penetren a l'interior del bacteri mitjançant un mecanisme de transport actiu dependent d'oxigen, i s'uneixen a les subunitats 30S i 50S del ribosoma bacterià, inhibint la síntesi proteica. Com a mecanisme d'acció addicional es suggereix la modificació de la membrana citoplasmàtica (3).

El mecanisme de resistència més important és per inactivació enzimàtica mitjançada per plàsmids. La síntesi d'enzims bacterians modifica l'estructura química dels diferents aminoglicòsids, reduint-ne la seva activitat antibacteriana. Cada antibiòtic pot estar afectat per diferents enzims, a la vegada que un mateix enzim pot afectar diferents antibiòtics, la qual cosa està relacionada amb la possibilitat de resistència creuada entre antibiòtics sensibles a un mateix enzim. L'aminoglicòsid menys sensible a aquesta acció enzimàtica és l'amikacina (4).

### 1.1.3 Activitat antibacteriana

Presenten activitat antibacteriana front a bacils gram negatius aerobis, com *Pseudomonas aeruginosa*. En alguns casos és necessària l'associació amb antibiòtics betalactàmics, amb els que presenten un efecte sinèrgic (3). Els bacteris gram positius, amb excepció de *Staphylococcus aureus*, són poc sensibles. Són inactius front a gèrmens anaerobis. L'estudi de l'activitat dels aminoglicòsids in vitro demostra la seva acció bactericida, així com el seu efecte postantibiòtic. La seva eficàcia es relaciona amb la concentració postdosi o nivell pic, la qual ha d'estar situada entre 20 i 30 mg/L (1).

### 1.1.4 Característiques farmacocinètiques

L'amikacina i en general tots els aminoglicòsids són compostos grans, hidròfils i amb un caràcter marcadament bàsic, la qual cosa limita seva absorció a través del tracte gastrointestinal. Per aquest motiu les vies d'administració més freqüents són la intravenosa i la intramuscular (3).

La distribució intracel·lular de l'amikacina també està limitada per les seves característiques polars. La unió a les proteïnes plasmàtiques és molt baixa (1-10%), i degut al seu tamany i a la seva càrrega positiva, el pas a través de les membranes és limitat. El túbul renal proximal i la perilimfa en són l'excepció, ja que disposen de sistemes de transport actiu, fet que justifica la nefro i ototoxicitat associades. Les concentracions que s'assoleixen en el líquid cefaloraquidi són inferiors al 10% de les concentracions plasmàtiques (en casos de meningitis cal recórrer a l'administració intratecal o intraventricular), i el pas a través de la barrera placentària és limitat, però s'assoleixen bones concentracions en el líquid peritoneal i sinovial. El volum de distribució presenta una important variabilitat interindividual, amb un clar efecte sobre les concentracions plasmàtiques i els requeriments de dosi (1).

En general, els aminoglicòsids no són metabolitzats, i la major part (85-95%) s'elimina de forma inalterada per l'orina a través de filtració glomerular, la qual es correlaciona amb l'edat gestacional (3). En pacients dialitzats, la taxa d'extracció es situa al voltant del 50%.

### 1.1.5 Característiques farmacodinàmiques

L'eficàcia dels aminoglicòsids resulta de la combinació de la seva acció bactericida concentració-depenent, la resistència adaptativa i la presència d'efecte post-antibiòtic. El millor indicador farmacocinètic (PK)/ farmacodinàmic(PD) de l'eficàcia dels aminoglicòsids és el rati concentració màxima vs concentració mínima inhibidora ( $C_{m\grave{a}x}/MIC$ ). S'ha descrit que per obtenir una resposta clínica  $\geq 90\%$  i disminuir el risc d'aparició de resistències, el rati  $C_{m\grave{a}x}/MIC$  s'ha de situar entre 8-10 (5).

### **1.1.6 Efectes adversos**

Es tracta d'antibiòtics amb una toxicitat relativament alta, generalment associada a concentracions predosi elevades ( $> 5$  mg/L) la qual cosa constitueix una limitació important per a la seva utilització. Tot i les poques dades disponibles que han avaluat la incidència de toxicitat dels aminoglicòsids en pediatria, sembla que el risc de toxicitat en aquest grup de població és menor que en adults (6).

Els dos principals elements de toxicitat associats als aminoglicòsids són la ototoxicitat (ocasionant pèrdua de la funció auditiva i tinitus) i nefrotoxicitat. La nefrotoxicitat, la qual es correlaciona amb els nivells vall, principalment es presenta com a lesió en les cèl·lules del túbul proximal. Per aquest motiu, és imprescindible la monitorització de la funció renal a través de les concentracions sèriques de creatinina o del seu aclariment, per tal de realitzar l'ajust de dosi necessari (3).

### **1.1.7 Aplicacions terapèutiques i dosificació**

Els aminoglicòsids són els antibiòtics de primera línia en el tractament de les sèpsies greus causades per bacils gram negatius aerobis, principalment enterobacteries i *Pseudomonas aeruginosa*. S'ha demostrat un efecte sinèrgic en la combinació dels aminoglicòsids amb altres antibiòtics, com els  $\beta$ -lactàmics, arribant a ser actius front alguns bacteris gram positius (3).

Generalment, els règims de dosificació s'estableixen en base a diverses guies i protocols, d'entre els quals, un dels més utilitzats en neonatologia és la guia Neofax (7). Tot i que en neonatologia i pediatria, l'ús de la dosi única diària és molt restringit (en detriment de la pauta convencional, que divideix la dosi total a administrar en dos o més dosis), el nombre de metaanàlisis que en recolzen el seu ús segur i eficaç va augmentant (8).

Tradicionalment, la monitorització dels aminoglicòsids, l'objectiu de la qual ha estat disminuir el risc de toxicitat especialment en tractaments de més de 48 hores de durada, requereix dues mostres plasmàtiques: la concentració pic, extreta 60 minuts després de l'inici de l'administració intravenosa, i la concentració vall extreta just abans de l'administració de la següent dosi. Els estudis de toxicitat associada a l'ús d'aminoglicòsids en poblacions pediàtriques són limitats, per la qual cosa s'adopten les concentracions sèriques de referència (per a règims de dosificació convencionals) establertes per a l'adult, és a dir, concentracions pic entre 20 i 30 mg/L i vall per sota de 5 mg/L (9).

S'han desenvolupat tres tipus de mètodes de monitorització: (i) Mètodes d'una única concentració (Single-level), (ii) Mètodes d'àrea sota la corba (AUC), i (iii) Mètodes bayesians.

## 1.2 FARMACOCINÈTICA EN EL NOUNAT

El bon ús dels fàrmacs no només requereix disposar d'un bon coneixement del fàrmac en qüestió, sinó també de l'individu al qual s'administrarà, així com dels factors i condicions que poden modificar les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques. Un d'aquests factors és l'edat.

El primer any de vida és quan tenen lloc els canvis més importants en relació a l'absorció, distribució, metabolisme i excreció dels fàrmacs. Aquest fet comporta no només l'existència de diferències importants en les característiques farmacocinètiques entre l'edat pediàtrica i l'adult, sinó també entre nounats i nens de major edat. La principal causa d'aquestes diferències és la immaduresa dels òrgans relacionats amb la disposició dels fàrmacs (10).

### 1.2.1 Procés d'absorció

A nivell de l'absorció gastrointestinal, les diferències en el pH i en el temps de buidat gàstric entre els nounats i els adults expliquen gran part de les dissimilituds existents. El pH gàstric, neutre al néixer i amb valors de 1-3 durant les primeres 24 hores de vida, no s'igualava a l'adult fins aproximadament els 3 anys. En canvi, la velocitat del buidat gàstric s'equipara a l'adult entre els 6 i 8 mesos (11).

L'absorció per via intramuscular, que depèn bàsicament del flux sanguini en la zona d'administració, pot presentar canvis importants durant les primeres 2 setmanes de vida. Tanmateix, en alguns fàrmacs, com els aminoglicòsids, el temps necessari per assolir concentracions màximes en nounats és equivalent al de la resta de població pediàtrica i adulta. L'absorció cutània, inversament relacionada amb el gruix de l'epiteli però directament amb l'estat d'hidratació, està clarament augmentada en nounats i pot constituir una causa de toxicitat (12).

### 1.2.2 Distribució

La distribució dels fàrmacs en el nounat també presenta diferències importants respecte als adults. Diferents factors ocasionen que, en general, el volum de distribució dels fàrmacs en el nounat sigui superior al de l'adult (13).

Un d'aquests factors és el diferent grau d'unió quantitativa i qualitativa del fàrmac a les proteïnes plasmàtiques. En el nounat, coincideixen diferents elements que ocasionen un menor grau d'unió dels fàrmacs a les proteïnes plasmàtiques en comparació amb la resta de la població pediàtrica i amb l'adult. D'altra banda, diferències en la composició corporal del nounat respecte l'adult (major proporció de compartiment aquós) també ocasionen una diferent distribució dels fàrmacs en l'organisme, generalment dels compostos hidrosolubles (14).

### **1.2.3 Metabolisme en els nounats**

Tot i que l'activitat metabòlica en el moment del naixement es troba clarament disminuïda per raons d'inmaduresa, augmenta gradualment tant amb l'edat gestacional (EG) com amb la postnatal (EPNA). Existeix una inmaduresa tant de l'activitat metabòlica hepàtica com també de la funció biliar i de l'activitat pancreàtica, la qual cosa comporta un augment en el temps d'eliminació de la majoria dels fàrmacs (14). Com a conseqüència, per tal d'assolir concentracions sèriques equivalents a les de l'adult, es requereix una disminució de la dosi a administrar.

### **1.2.4 Excreció renal**

Existeixen varis fàrmacs, com les penicilines, cefalosporines, digoxina i aminoglicòsids, que s'eliminen de forma inalterada via renal. En el moment del naixement, la funció renal està clarament disminuïda, tant el procés de filtració glomerular (aproximadament un 30-40% respecte l'adult) com el de secreció tubular (un 30-40% respecte l'adult).

Els processos que constitueixen l'eliminació renal inicien el seu desenvolupament el moment del naixement, produint-se a diferents velocitats en funció de l'edat gestacional i postnatal, fins a igualar-se amb els de l'adult entre els 6 i 12 mesos (15).

Les implicacions clíniques més importants del procés de maduració renal es produeixen en aquells fàrmacs que s'eliminen bàsicament per aquesta via. En aquests casos, el temps d'eliminació en nounats és clarament superior, esdevenint un possible factor de risc de toxicitat, com en el cas dels aminoglicòsids. Conseqüentment, en els nounats prematurs cal considerar l'ús d'interval·ls de dosificació més prolongats i/o l'administració de menors dosis, per tal d'assolir les mateixes concentracions del fàrmac en estat d'equilibri estacionari que els nascuts a terme.

### **1.2.5 Factos fisiopatològics que alteren la farmacocinètica neonatal**

El disseny de règims de dosificació d'amikacina en nounats implica considerar aquells factors fisiològics més importants que afecten la seva farmacocinètica, com l'edat i el pes. Tanmateix, existeixen altres condicions patològiques que també cal tenir en compte i que poden afectar qualsevol dels processos farmacocinètics (16). En el cas de l'absorció, aquesta pot estar alterada per patologies com la gastroenteritis o la malaltia inflamatòria intestinal, o per un augment del trànsit gastrointestinal, estats de malnutrició i edemes, entre d'altres. Per altra banda, patologies com la enterocolitis necrotitzant, el síndrome del distrés respiratori o estats edematosos poden ocasionar alteracions en el volum de distribució. L'eliminació renal pot alterar-se per diferents estats patològics, com el shock o la sèpsia.



## 1.3 FARMACOMETRIA

El terme farmacometria va aparèixer per primera vegada al 1982 (17), i es defineix com la ciència que desenvolupa i aplica mètodes matemàtics i estadístics per tal de caracteritzar, entendre i predir el comportament PK i PD dels fàrmacs. Per a la majoria dels fàrmacs existeix una “finestra terapèutica” i règims de dosificació preestablerts per assolir-la. Malgrat tot, en determinats casos és necessària la monitorització de les concentracions sèriques per tal d’optimitzar l’eficàcia i disminuir la toxicitat del tractament. La integració de les dades PK i fisiopatològiques d’una determinada població permet obtenir una estratègia terapèutica individualitzada més racional i efectiva (18). L’estimació dels paràmetres PK es pot considerar segons la *farmacocinètica individual* o la *farmacocinètica poblacional* (19).

### 1.3.1 Farmacocinètica individual

El seu objectiu principal és estudiar el comportament cinètic d’un fàrmac en un individu en concret, mostrant poc interès per la variabilitat dels paràmetres PK obtinguts en altres individus. A partir de les concentracions sèriques del fàrmac és possible estimar els paràmetres PK i, mitjançant l’aplicació d’alguna de les tècniques matemàtiques citades a continuació, calcular un règim posològic adequat a l’individu.

**1. Regressió lineal.** Permet ajustar una sèrie de dades experimentals a l’equació d’una línia recta que permetrà predir els valors de concentració sèrica en funció del temps. La seva aplicació requereix la linealització prèvia de la funció. És tracta d’una tècnica senzilla i ràpida, de fàcil implementació i que requereix un reduït nombre de mostres de sang per a l’estimació dels paràmetres PK. Tanmateix, no sempre permet utilitzar tota la informació de concentracions existent d’un pacient, i cal tenir en compte l’error que suposa la linealització prèvia de les funcions (20).

**2. Regressió no lineal.** Per a l’estimació dels paràmetres del model s’utilitzen algorismes iteratius que parteixen d’un valor inicial i busquen la combinació que obté un valor mínim de la funció objectiva. El Mètode de *Mínims quadrats ponderats* és el més utilitzat en la clínica. En general ofereixen bones estimacions PK, no requereixen estar en estat estacionari i permeten introduir descriptors clínics que mantenen actualitzat el model. Tanmateix, són poc útils al inici del tractament, ignoren el possible coneixement del comportament PK poblacional del fàrmac, i la fiabilitat i precisió dels paràmetres obtinguts és baixa quan el nombre de dades disponible és limitat (21).

**3. Mètode Bayesià.** Basat en la teoria de Thomas Bayes (1702-1761) (22), permet calcular la versemblança d’un esdeveniment basant-se en la seva probabilitat inicial i l’aportació de noves evidències. És especialment útil quan es disposa de poques mostres de concentració del fàrmac en un individu, fent-lo especialment útil en la pràctica clínica. La seva capacitat predictiva és superior a la dels mètodes convencionals sempre que es disposi d’un bon model poblacional. La principal limitació és la necessitat de disposar d’informació PK prèvia de qualitat dels paràmetres.

### 1.3.2 Farmacocinètica poblacional

El seu objectiu principal és determinar el comportament cinètic mig d'un fàrmac i la seva variabilitat en els diferents individus que formen una població considerant les característiques de cada un d'ells. L'establiment d'un bon model de població és important per poder aplicar de manera efectiva el mètode Bayesià així com per elaborar règims de dosificació en els que no es disposa d'informació prèvia sobre els paràmetres PK individuals (23). Algunes aproximacions del mètode poblacional són:

**1. Combinació Simple de Dades (Naïve Pooled Data-NPD).**

**2. Mètode en dues etapes.**

**3. Mètodes d'efectes mixtes no lineals.** L'estimació dels paràmetres PK i la seva variabilitat es realitza en una única etapa aplicada a les dades provinents d'un gran nombre d'individus, però mantenint la seva individualitat (24). Cada paràmetre PK individual es pot expressar com la mitjana poblacional més una desviació típica per aquest individu. Existeixen dos tipus d'aproximacions:

- Paramètrica: Assumeix que el conjunt de paràmetres PK de la població en estudi s'ajusta a una distribució normal. El mètode més conegut és el "Mètode no lineal d'efectes mixtes", generalment implementat en el programa NONMEM ("NONlinear Mixed Effects Model") (25). L'avantatge més important és la possibilitat d'utilitzar dades PK de la pràctica clínica inclús quan es disposa de poques mostres per pacient i han estat obtingudes en diferents circumstàncies. El principal inconvenient és que la teoria en què es basa és complicada.

El desenvolupament d'un model amb NONMEM considera dues parts: **(i) part estructural**, que consta d'un model bàsic (descriu satisfactòriament les concentracions observades sense incloure cap covariable), que inclou un *model farmacocinètic* (un, dos o tres compartiments), i un *model estadístic* (defineix tant la variabilitat interindividual com la residual), i d'un model final, que s'obté després de la introducció de les covariables al model bàsic; **(ii) part de variabilitat aleatòria**, que quantifica la magnitud de tots els tipus de variabilitat: interindividual (diferència entre el paràmetre PK individual i el poblacional), que es pot modelar mitjançant un model additiu o un proporcional; residual (diferència entre els valors de concentració observats i els predits pel model estructural en combinació amb el model de variabilitat interindividual), inclou la mala especificació del model PK, la variabilitat en el mètode analític, desviacions de mostreig, dosis... i la variabilitat intraindividual. Es pot modelar mitjançant un model additiu, proporcional o un model combinat (additiu + proporcional).

- No-paramètrica: Es basa en la probabilitat de que una sèrie de valors dels paràmetres estudiats expliquin el procés que es pretén conèixer. Existeixen dues aproximacions: el de màxima verosimilitut "NPML" (26), i el de màxima esperança "NPEM" (27). Tenen l'inconvenient que no permeten separar les causes de variabilitat inter i intraindividual, ni calcular els límits de confiança.

### 1.3.3 Rendiment del model

L'avaluació del model desenvolupat consisteix en l'aplicació d'una sèrie de tests amb l'objectiu de verificar la credibilitat del model. Els més habituals són:

**1. Tests diagnòstics numèrics.** (i) El Valor de la Funció Objectiva (OFV) mesura la diferència entre els valors observats i els predits d'un grup de paràmetres, i pot ser minimitzada mitjançant el NONMEM utilitzant diferents mètodes d'estimació; els més utilitzats són el *FO (First-order estimation method)*, i el *FOCE (First-order Conditional Estimation method)*, amb la versió *FOCE I (Foce Interaction)*, (ii) La incertesa en els paràmetres és un indicador de fiabilitat del model, considerant que l'error estàndard dels paràmetres del model estructural i d'efectes aleatoris no ha d'excedir el 25% i 50%, respectivament (28). (iii) A partir dels errors estàndard, es poden calcular els intervalls de confiança (IC), assumint que els ICs són simètrics al voltant del punt d'estimació del paràmetre. (iv) La correlació entre els paràmetres i el nombre condicional, calculat a partir del valor de eigen, constitueixen una informació addicional útil sobre la sobre-parametrització del model.

**2. Tests diagnòstics gràfics.** Els Goodness-of-fit plots (GOF) s'utilitzen per detectar possibles biaixos o problemes en el model estructural i/o en el d'efectes aleatoris, i es basen en prediccions poblacionals (PRED) i individuals (IPRED), observacions (DV), residuals (RES), residuals ponderats (WRES) i condicionals ponderats (CWRES) i el temps (TIME). A partir d'aquests, les combinacions gràfiques utilitzades són múltiples (29).

**3. Avaluació del model.** La majoria dels mètodes d'avaluació es basen en simulacions. Es pot diferenciar entre mètodes d'avaluació (i) externa (la més estricta), consisteix en l'aplicació del model desenvolupat a un nou conjunt de dades; (ii) interna, principalment basats en tècniques de remostreig i simulacions, destaquen el bootstrapping (30), predictive check (31) (visual predictive check - *VPC*, numerical predictive check - *NPC*, predicted corrected visual predictive check - *pc-VPC*), posterior predictive check - *PPC* (32), normalised prediction distribution errors - *NPDE* (33). L'Avaluació del model és possible realitzar-la gràcies a l'ajuda d'eines específiques, com PsN (<http://psn.sourceforge.net/>), Xpose (<http://xpose.sourceforge.net/>), Census (<http://census.sourceforge.net/>) i Pirana (<http://pirana.sourceforge.net/>); o software per a la manipulació de dades, càlculs estadístics o representació gràfica, com R (<http://cran.r-project.org>) i S-PLUSR (Copyright 1988, 2002 Insightful Corp).

## 2. OBJECTIUS

Els objectius principals de l'estudi van ser:

1. Desenvolupar un model farmacocinètic poblacional per a l'amikacina en una població pediàtrica, amb edat postnatal  $\leq 90$  dies ingressada a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, a partir de les dades de concentració sèrica obtingudes durant la monitorització rutinària del fàrmac, avaluar l'efecte de diferents factors fisiopatològics sobre la farmacocinètica de l'amikacina i identificar possibles factors predictius per a la seva individualització posològica.
2. Validar el model farmacocinètic poblacional desenvolupat en un altre grup de pacients, pertanyent a la mateixa població que el grup de desenvolupament del model, per tal de verificar la capacitat predictiva del model final.
3. Avaluar el règim de dosificació actual per tal d'obtenir concentracions sèriques d'amikacina dins el rang terapèutic, evitant la infra- o sobreexposició al fàrmac de la població diana, comparant les concentracions sèriques d'amikacina obtingudes després de l'aplicació del model farmacocinètic poblacional desenvolupat.
4. Optimitzar les recomanacions de la dosi inicial a administrar, d'acord amb les característiques individuals identificades com a millors predictors de la variabilitat inter-individual de la farmacocinètica de l'amikacina, per tal d'assolir concentracions dins el marge terapèutic en la població diana.



## 3. MATERIAL I MÈTODES

### 3.1 DISSENY DE L'ESTUDI I SELECCIÓ DE PACIENTS

Es van avaluar, retrospectivament, els pacients procedents de la unitat de neonatologia i pediatria de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUV) als quals s'havien monitoritzat les concentracions sèriques d'amikacina (AMIKA) entre el Juliol 2000 i Juliol 2006 amb els següents criteris d'inclusió: disponibilitat de dades demogràfiques, de dosificació i hores d'extracció;  $\geq 2$  mostres/pacient; EPNA  $\leq 90$  dies en el moment de la determinació de AMIKA. Com a criteris d'exclusió: malaltia renal aguda o crònica que requerís tècniques de purificació extra-renals i AMIKA fora de l'estat estacionari. El conjunt de tots els pacients es va dividir de forma aleatòria en dos grups: (i) "*Grup de desenvolupament del model*", (ii) "*Grup d'avaluació externa*" (utilitzat per a l'avaluació externa del model final).

### 3.2 RECOLLIDA DE DADES

Per a cada individu es va registrar tota aquella informació que es va considerar important per a l'estudi en un formulari dissenyat específicament (Annex 1). Addicionalment, els nounats es van classificar en graus de maduresa a partir del pes al néixer i l'edat gestacional, utilitzant unes gràfiques de creixement pròpies del HUV (Annex 2.1 i 2.2). Mitjançant els nomogrames de DuBois (34) i Schwartz (35), es va calcular l'àrea de superfície corporal i l'aclariment de creatinina, respectivament.

### 3.3 ADMINISTRACIÓ D'AMIKACINA, OBTENCIÓ DE MOSTRES I DETERMINACIÓ ANALÍTICA

L'administració d'amikacina es va realitzar segons el protocol establert al HUV basat en la Guia Neofax (7) (tot i no seguir-se estrictament), tant prèvia identificació del germen responsable de la infecció com formant part d'un tractament empíric. L'amikacina es va administrar a través d'una infusió continua de 30 a 60 minuts. En cada cas es van obtenir dues mostres de sang: una just abans de l'administració de la següent dosi (concentració pre-dosi o vall) i una altra 1 hora després de l'inici de la infusió (concentració post-dosi o pic). Qualsevol desviació d'aquests temps teòrics es va registrar per tal de ser considerada en l'anàlisi PK posterior. El sèrum obtingut de cada mostra mitjançant centrifugació va ser utilitzat per a la determinació d'AMIKA.

La determinació d'amikacina es va realitzar per immunoanàlisi de fluorescència polaritzada (FPIA) (TDX; Abbot Laboratorios), amb una funcionalitat analítica de 3 a 50 mg/L, una precisió intra i interassaig  $< 5\%$  i un límit de quantificació de 0.1 mg/L (36). Les determinacions d'urea i creatinina es van realitzar mitjançant el mètode cinètic amb ureasa i glutamat deshidrogenada (37) i el mètode de Jaffé (38), respectivament.

### 3.4 ANÀLISI FARMACOCINÈTIC POBLACIONAL

Es va realitzar mitjançant l'aproximació dels models no lineals d'efectes mixtes implementada en el programa NONMEM, versió 7.2 (25). Els programes Psn 3.5.2 (pearl speak for nonmem) (39), R ver.2.14 (40) i Xpose ver. 4.2 (41), van servir de suport. Per a l'anàlisi estadístic inicial es va utilitzar el SPSS ver.19 (42). El procés de modelització va consistir en 3 etapes:

**1. Exploració de dades.** Anàlisi exploratori gràfic (histogrames, scatterplots,...) i estadístic (mitja, mitjana, mínim, màxim,...) de les dades a analitzar amb l'objectiu d'identificar possibles tendències, outliers, etc...

**2. Desenvolupament del model.** Es va utilitzar tant el mètode FOCE com el FOCEI. Va consistir en:

- Desenvolupament del model bàsic. El tractament de dades per sota el límit de quantificació (BLQ), tant pel model estructural com l'estadístic, es va realitzar seguint tres procediments: (i) inclouent les dades BLQ (reportades com a 0.09 mg/L) i tractant el conjunt com a contínues; (ii) eliminant les dades BLQ, (iii) inclouent les dades BLQ però tractant-les com a “*censored*” (Mètode 3 descrit per Bergstrand i Karlsson) (43).

Pel desenvolupament del model estructural es van assajar models d'un, dos i tres compartiments, amb eliminació lineal i entrada d'acord a una cinètica d'ordre zero. En tots els casos, la variabilitat interindividual (VII) associada als diferents paràmetres PK estimats es va modelitzar de forma exponencial, assumint una distribució log-normal. Per la modelització de l'error residual (ER) associat a les AMIKA es van provar el model additiu, proporcional i el combinat. També es va testar la modelització de la variabilitat interocasió.

L'avaluació de la bondat d'ajust dels diferents models desenvolupats es va fer considerant (i) Criteris estadístics: per a models aniuats, es va considerar un nivell de significació del 0.05 (o bé una disminució del MOFV superior a 7.879 punts), per  $n=1$  graus de llibertat. Per a la comparació de models no aniuats el criteri de selecció es va fonamentar en el mínim valor de AIC (Aikaike criterium); (ii) Plausibilitat en els paràmeters obtinguts i precisió de les estimacions dels paràmetres; (iii) Exploració de les gràfiques de bondat d'ajust: d'acord amb les recomanacions de “*European Medicines Agency (2007)*” (44), es va utilitzar la representació gràfica de DV vs PRED/IPRED, WRES/CWRES vs PRED, WRES/CWRES vs TIME, IWRES vs IPRED, entre d'altres; (iv) Reduccions en el model d'ER.

Previ a la selecció de covariables i desenvolupament del model final es va calcular el shrinkage ( $\eta$ -shrinkage i  $\varepsilon$ -shrinkage) ja que en casos amb valors  $>20\%$ , els gràfics diagnòstics de les covariables vs estimes bayesianes poden donar lloc a error

- Selecció de covariables i desenvolupament del model final. Una vegada desenvolupat el model PK poblacional bàsic es va procedir a la selecció i inclusió de covariables. Primer es va realitzar una exploració gràfica per identificar possibles correlacions entre totes les covariables. A continuació, es va analitzar estadísticament l'efecte dels factors amb rellevància fisiològica important sobre els paràmetres PK,

mitjançant: (i) Exploració gràfica dels valors individuals o bayesians dels paràmetres PK obtinguts en el model bàsic vs les diferents covariables assajades; (ii) anàlisi multivariant utilitzant els models additius generalitzats (GAM) implementat en el programa Xpose; (iii) Inclusió prospectiva (forward) dels diferents factors o covariables fisiològicament significatives en el model poblacional bàsic, tant en l'aclariment (CL), volum de distribució en el compartiment central (V1) o volum de distribució intercompartimental (Q,) amb el programa NONMEM.

Totes les covariables quantitatives contínues es van entrar en el model seguint els principis alomètrics o de forma lineal (normalitzades pel valor promig en la població estudiada). Les covariables categòriques es van entrar de forma lineal. La introducció de totes les covariables es va realitzar, en primer lloc, una a una en cadascun dels paràmetres estimats, i aquelles que resultaven estadísticament significatives, combinant-les seqüencialment en ordre descendent segons la disminució de la OFV produïda en cadascun dels paràmetres PK. Una vegada establert el model intermedi o model de covariables es va procedir a una exclusió retrospectiva (backward) de les mateixes fins arribar al model bàsic (45).

Per a la selecció del millor model, a part de valorar les gràfiques de bondat d'ajust i la precisió de les estimacions dels paràmetres, durant el procés d'introducció prospectiva es considerà un nivell de significació del 5% (o una disminució de la OFV > 3.841 punts) com a criteri d'acceptació d'una covariable com a estadísticament significativa, i en el procés d'exclusió retrospectiva el nivell de significació considerat va ser del 1% (o un augment de la OFV > 10.8 punts). D'altra banda, la inclusió d'una covariable en un determinat paràmetre havia de suposar una disminució de la VII associada. La rellevància clínica de cadascuna de les covariables es va avaluar mitjançant canvis en el paràmetre PK assajat de > 10% amb canvis en el valor de la covariable.

**3. Avaluació del model final.** El rendiment del model final seleccionat va ser sotmès a un procés d'avaluació mitjançant 2 tipus de mètodes de validació:

- Validació externa. Es van comparar les concentracions observades en el "Grup d'avaluació externa" amb les prediccions donades pel model, calculant l'exactitud (median prediction error, ME) i la precisió (root mediann squared prediction error, RMSE) d'acord amb el mètode proposat per Sheiner i Beal (46).

- Validació interna. Es van utilitzar diferents tècniques: el *Bootstrap* (47), el *Visual Predictive check (VPC)* (48), *Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC)* (49), *Posterior Predictive Check (PPC)* (50) i *Normalized Prediction Distribution Errors (NPDE)* (51). Tots ells es basen en la realització de simulacions de perfils de dades (n=1000) de les mateixes característiques que les originals a partir del model final, i comparant els resultats obtinguts amb els proporcionats pel model.



### 3.5 SIMULACIONS EN BASE AL MODEL DESENVOLUPAT

Les diferents simulacions, basades en els paràmetres PK finals estimats pretenien:

**1. Avaluar la influència de les covariables identificades com a estadísticament significatives, en les concentracions vall i pic.** Considerant diferents cutoffs de pes (WGT) i aclariment de creatinina (CLCR) de les dades originals es van realitzar simulacions de les concentracions vall i pic per a n=1000 individus amb les mateixes característiques individuals i de dosificació que els de la base original. A partir de les concentracions simulades obtingudes per a cada cutoff es va calcular el percentatge d'individus amb concentracions vall <5 mg/L (dins el marge therapeutic), <10 (el llinar considerat com a potencialment tòxic) i amb concentracions pic < 20 mg/L (marcador d'ineficàcia). Es va calcular la mitjana i els percentils 2.5% i 97.5% de les concentracions vall i pic obtingudes en cada cas. D'altra banda, es van estratificar les dades obtingudes de les simulacions en funció del grups d'edat establerts per a la guia Neofax, es van calcular els mateixos percentatges de concentracions vall i pic, i es van comparar amb els obtinguts estratificant en funció dels cutoffs de WGT i CLCR citats anteriorment.

**2. Establir recomanacions de dosificació per a la primera dosi, en funció de les concentracions vall i pic.** El model final es va utilitzar per a generar n=1000 simulacions de les concentracions d'amikacina vs temps per a diferents cutoffs de WGT i CLCR, i règims de dosificació. Inicialment, es van simular règims amb dosis entre 2.5 mg i 50 mg i intervals de dosificació de 12, 24, 36 o 48 hores, per a cada cas. En base a aquests resultats, es va seleccionar, per a cada cutoff, aquella dosi que permetia assolir concentracions pic de l'ordre de 30 mg/L i concentracions vall inferiors o entre 1.5 i 3 mg/L. A partir de les concentracions simulades obtingudes es va calcular el percentatge de pacients amb concentracions vall < 5mg/L, concentracions pic entre 20-30 mg/L i superiors al rang terapèutic (30 mg/L). Per a cada cas, també es van calcular els percentils 2.5% i 97.5% de les concentracions vall i pic obtingudes.

## 4. RESULTATS

### 4.1 CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS

Dels recent nascuts als quals se'ls hi realitzà la monitorització de nivells d'amikacina durant el període comprès entre el Juliol 2000 i el Juliol 2006, 202 (86 nens i 63 nenes) acomplien els criteris d'inclusió. Aquests 202 individus van ser distribuïts aleatòriament en dos grups, 149 es van assignar al "Grup de Desenvolupament del model poblacional", i els altres 53 (34 nens i 19 nenes) al "Grup de Validació externa". Les característiques demogràfiques i bioquímiques dels dos grups eren molt similars. Es tractava d'individus amb EG, EPNA i edats postmenstruals (EPMA) mitjanes de 31.8 setmanes, 28 dies i 248 dies pel grup de desenvolupament, i de 32.5 setmanes, 26 dies i 257 dies pel de validació. La mitjana del pes al néixer (BWGT) i pes actual (WGT), expressades en Kg van ser de 1.64 i 1.88, respectivament, pel grup de desenvolupament, i de 1.76 i 2.09 pel grup de validació. Finalment, els valors mitjos de concentració sèrica de creatinina (CREA) van ser de 0.59 i 0.54 mg/dL pel grup de desenvolupament i validació, respectivament, i de 31.97 mL/min i 36.78 mL/min pel CLCR.

### 4.2 DOSIFICACIÓ D'AMIKACINA I CONCENTRACIONS SÈRIQUES

L'arxiu final de dades va incloure un total de 2443 dosis administrades als 149 pacients del "Grup de desenvolupament del model". Degut a l'elevada heterogeneïtat en el registre del temps d'infusió, es va assumir un valor promig de 45 minuts per a tots els casos. La mediana de les dosis administrades va ser de 20 mg (mínim de 2.5 mg fins un màxim de 125 mg). El número de dosis rebudes per individu va oscil·lar entre 3 i 61. Els temps transcorreguts entre administracions van ser de 8, 12, 18, 24, 36 o 48 hores. La dosificació d'amikacina es va realitzar en funció dels grups d'edat establerts per la guia Neofax, però ni la dosi ni l'interval recomanats es van seguir de forma estricta. De tots els grups d'edat, el més immadur va ser el que la va acomplir més (22% dels casos). En la resta, el seguiment va oscil·lar entre un 2.1% i un 9.7%.

Es van analitzar simultàniament 446 valors de concentracions sèriques front el temps (203 valls i 243 pics) procedents dels 149 individus. L'extracció de les concentracions pic va variar desde 1 a 3.25 hores després des de l'inici de la infusió. De totes les concentracions analitzades, un 8.8% van correspondre a concentracions per sota del límit de quantificació (0.1 mg/L), registrades com a 0.09 mg/L. El número de valors experimentals de AMIKA per pacient va oscil·lar entre 2 i 11. El valor promig  $\pm$  desviació estàndard de les concentracions vall i pic va ser de  $3.09 \pm 3.01$  mg/L i  $23.97 \pm 11.04$  mg/L, respectivament. El 83.2% de les concentracions vall van ser  $< 5$

mg/L, i el 94.6% van ser < 10 mg/L. De les concentracions pic, el 40.7% van ser < 20 mg/L. La representació gràfica de les concentracions sèriques d'amikacina front el temps assolides juntament amb una línia de tendència, en la població estudiada es mostra a la Figura 1.

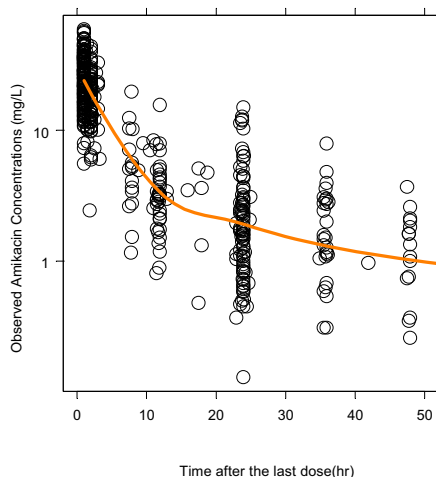


Figura 1. Concentracions sèriques d'amikacina (mg/L) front el temps després de l'administració de l'última dosi en la població estudiada. Línia taronja: línia de tendència que mostra el comportament general de les dades.

Estratificant els pacients en funció dels grups d'edat establerts per la guia Neofax, els nounats amb EG  $\leq 29$  van presentar la majoria de concentracions vall dins l'interval terapèutic (< 5 mg/L). El percentatge de concentracions vall > 5mg/L va augmentar en nounats amb EG de 30-34 o  $\geq 35$  setmanes. Tanmateix, només es van obtenir concentracions vall > 10 mg/L, tot i que percentatges molt baixos, en els grups d'EG de 30-34 setmanes i EPNA  $\geq 8$ , i el d'EG $\geq 35$ . El percentatge de concentracions pic < 20 mg/L més elevat va correspondre al grup d'EG  $\leq 29$  setmanes i EPNA  $\geq 29$  dies. Tot i que el percentatge de concentracions pic < 20 mg/L va ser lleugerament inferior en el grup de nounats dosificats seguint les recomanacions de la guia Neofax, respecte la resta, la diferència va ser molt baixa, i tampoc es van trobar diferències significatives en la resta de concentracions d'amikacina analitzades.

## 4.3 ANÀLISI FARMACOCINÈTIC POBLACIONAL

### 4.3.1 Exploració de dades

Es va realitzar una exploració (gràfica i numèrica) de les dades demogràfiques i bioquímiques, de dosificació i de les concentracions sèriques d'amikacina obtingudes. D'acord amb el test de Kolmogorov-Smirnov, la hipòtesi de normalitat es va refusar en tots els casos, excepte per a l'EG ( $p > 0.05$ ). Dels 149 individus del "Grup de desenvolupament", 112 (75.2%) eren nounats prematurs (EG < 37 setmanes), i els 37 restants (24.8%) nounats nascuts a terme. En el moment de la determinació de les

concentracions d'amikacina, 64% i 93% de les dades recollides corresponien a individus per sota els 30 i 60 dies de vida, respectivament.

S'observà una correlació lineal forta entre la EPMA i l'EG (coeficient de correlació de Pearson=0.898,  $p<0.01$ ), menys pronunciada entre la EPMA i la EPNA ( $r=0.399$ ,  $p<0.01$ ), i inexistent entre la EPNA i la EG ( $r=-0.046$ ). Totes les covariables relacionades amb el tamany corporal estaven altament correlacionades entre sí (coeficient de correlació de Pearson  $>0.840$ ,  $p<0.01$ ), igual que CREA i CLCR de forma negativa i positiva entre CREA i concentració sèrica d'urea (UREA) (coeficients de correlació de Pearson =  $-0.655$  i  $0.529$ ;  $p<0.01$ ). Entre CLCR i UREA la correlació va ser molt petita ( $r= -0,165$ ,  $p<0.01$ ).

D'altra banda, es van analitzar les relacions entre les covariables de grups diferents (edat, tamany corporal i funcionalitat renal). El coeficient de correlació de Pearson va ser significatiu ( $p<0.01$ ) en tots els casos excepte per: EPNA vs BWGT, EPNA vs alçada al néixer (BHGT), CREA vs EG, i CREA vs totes les covariables de tamany corporal. Les correlacions lineals més fortes van ser entre: EG i EPMA vs totes les covariables relacionades amb el tamany corporal (coeficient de correlació de Pearson entre  $0.83$  i  $0.92$ ), i CLCR vs EPMA (coeficient de correlació de Pearson =  $0.582$ ). En canvi, la correlació va ser petita entre EPNA vs WGT, alçada actual (HGT), perímetre cranial actual (PC) i superfície corporal (BS) (coeficient de correlació de Pearson entre  $0.18$  i  $0.29$ ), UREA vs totes les covariables relacionades amb l'edat, i CREA vs EPNA.

En general, la correlació lineal entre CLCR i UREA vs les covariables relacionades amb el tamany corporal va ser superior a les de CREA. Per aquest motiu, es van investigar els canvis de CLCR. Es va observar un augment gradual del CLCR amb l'EG, disminuint de forma inexplicable entre les setmanes 35 i 37, així com a la setmana 41, presentant una elevada variabilitat dins de cada EG, i diferenciant tres grups d'EG ( $\leq 31$  dies, 32-36 dies i  $\geq 37$  dies). L'evolució de la mitja del CLCR al llarg de la EPNA per a cada un dels tres grups d'EG mostrà que el CLCR augmentava tant amb l'EG com amb l'EPNA. El grup d'EG  $\leq 31$  dies era el que, independentment de l'EPNA presentava un CLCR inferior, excepte fins als 7 dies de vida. Els valors de CLCR del grup dels nounats nascuts a terme (EG  $\geq 37$  dies) van ser els més grans, excepte durant els primers 7 dies de vida.

## 4.3.2 Desenvolupament del model farmacocinètic

### 4.3.2.1 Desenvolupament del model bàsic

El desenvolupament del model bàsic es va realitzar en diferents etapes, començant pel model PK més senzill (monocompartimental), i avançant cap a més complexes, valorant la variabilitat interocasió en tots els casos.

L'anàlisi de dades per sota el límit de quantificació (BLQ) considerant les BLQ com a "censored" no va aconseguir un ajust de les dades de concentració a cap model; per aquest motiu, es va descartar aquest mètode. Utilitzant qualsevol dels altres dos procediments, el model que millor va descriure el comportament PK de l'amikacina en la població estudiada va ser el model bicompartimental, utilitzant el mètode d'estimació FOCE I. El millor model per explicar l'error residual va ser el model d'error combinat (additiu + proporcional). Es va poder incloure variabilitat interindividual tant al CL com al V1. La variabilitat interocasió en el CL i el V1 no va reduir significativament el valor de la funció objectiva. La part estructural del model obtingut per ambdós procediments es va avaluar través de gràfics diagnòstics de DV vs PRED, CWRES vs TIME i CWRES vs PRED. Tots ells van permetre concloure un bon ajust de les dades, amb una certa tendència del model a sobreestimar a concentracions elevades.

La discriminació entre els models obtinguts a través dels dos primers mètodes de tractament de dades BLQ es va realitzar d'acord amb criteris estadístics, de precisió dels paràmeters estimats, reduccions en el model residual d'error, i comparació dels gràfics diagnòstics. Tot i que la inclusió de dades BLQ registrades com un valor just per sota del valor límit de quantificació (LLOQ) pot suposar una sobreavaluació de les concentracions, no es van observar diferències importants entre els paràmetres estimats pels dos mètodes, excepte per l'error proporcional, que va ser lleugerament inferior quan s'eliminaven les dades BLQ. Per aquest motiu, es va considerar com a model PK bàsic definitiu l'obtingut a través del tractament de dades eliminant les dades BLQ.

La Figura 2 mostra els gràfics de bondat d'ajust corresponents al model bàsic seleccionat. Totes les dades del model PK bàsic es troben homogèniament distribuïdes al voltant de la línia d'identitat en el gràfic DV vs PRED, i centrades al voltant de la línia-zero en els gràfics CWRES vs TIME i CWRES vs PRED. D'altra banda, CWRES vs PRED presenta una lleugera tendència del model a sobreestimar a concentracions elevades, tal i com també pot observer-se en el gràfic DV vs PRED.

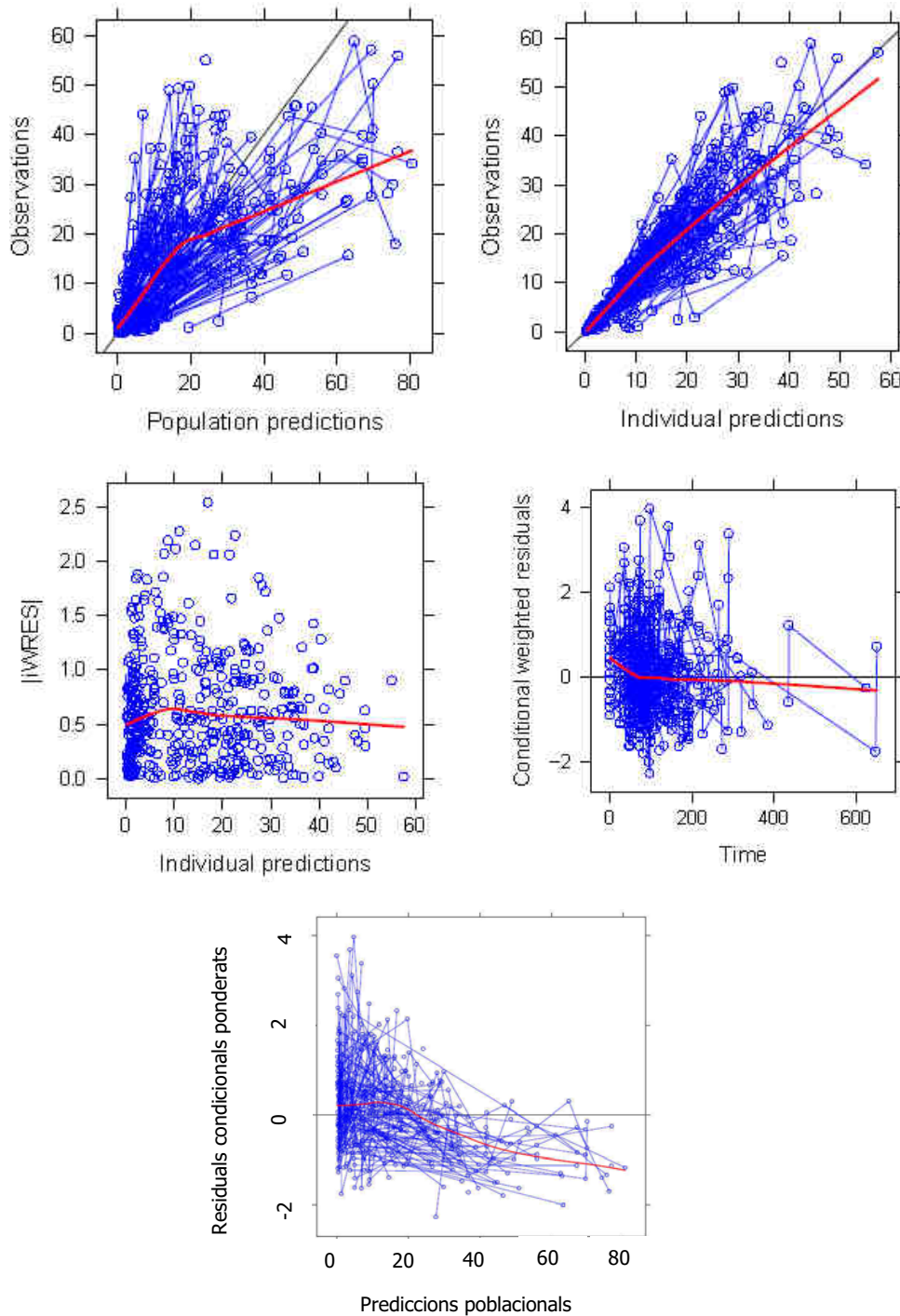


Figura 2 Gràfics d'ajust del model PK bàsic seleccionat. Gràfics superiors: DV vs PRED (esquerra) i IPRED (dreta). Gràfics intermitjos: IWRES vs IPRED (esquerra) i CWRES (calculats com PRED-DV) vs TEMPS (dreta). Gràfic inferior: CWRES (calculats com DV-PRED) vs PRED. Concentracions expressades com mg/L. Línia continua negra: línia d'identitat. Línia continua vermella: línia de tendència.

#### **4.3.2.2 Selecció de covariables i desenvolupament del model final**

A partir del model bàsic es va estudiar l'efecte de les diferents covariables en els paràmeters PK. De totes les covariables recollides, CLCR, CREA, UREA, BS, WGT, HGT, PC, BWGT, BHGT, EG, EPMA i EPNA es van considerar de primer nivell, mentre que el perímetre craneal al néixer (BPC), APG1 i APG5 de segon. També van ser considerades com a categòriques l'EG (prematur vs noutats a terme) i el BWGT (baix pes al néixer vs molt baix pes al néixer vs pes al néixer extrem). El gènere, el nombre de gestacions i la presència de gestació gemelar no van ser considerades importants per a la farmacocinètica de l'amikacina, i per tant, no es va avaluar el seu efecte.

Després d'analitzar totes les covariables es va observar que algunes d'elles mostraven col·linealitat o correlacions entre sí. Concretament, es va precebre l'existència d'una forta relació entre totes les covariables relacionades amb el tamany corporal (BWGT, BHGT, WGT, HGT, PC, BS) tant amb el CL com el V1. En relació a les covariables relacionades amb l'edat, es va detectar una forta relació entre la EPMA i EG tant amb el CL com amb el V1, i menys marcada entre EPNA i CL. També s'observà una forta relació entre totes les covariables de funcionalitat renal i el CL, així com entre CLCR i V1. Els gràfics diagnòstic dels valors bayesians o individuals dels paràmetres farmacocinètics (CL, V1, Q) obtinguts en el model bàsic front les diferents covariables amb rellevància fisiològica, per explicar la variabilitat interindividual en aquests paràmetres, van suggerir fer un anàlisi amb els models additius generalitzats (GAM), el qual va identificar com a predictors potencials dels parameters farmacocinètics: WGT, UREA i CREA en CL; BS en V1; HGT i CREA en Q. La representació gràfica de CWRES vs les covariables va mostrar una marcada tendència entre CWRES vs WGT, indicant una infraestimació de les concentracions d'amikacina a valors de WGT baixos, però una sobreestimació per pesos alts. La mateixa tendència s'observà per CWRES vs CLCR, i de forma similar vs HGT, BS, PC i EPMA. També s'observà una tendència marcada entre CWRES vs CREA, però de tipus negatiu, suggerint una sobreestimació de les concentracions d'amikacina al augmentar les concentracions de creatinina en sèrum. Aquestes tendències suggereixen que aquestes covariables poden explicar part de la variabilitat en els paràmetres PK del model estructural.

Tanmateix, per evitar possibles falses o amagades correlacions degudes a  $\eta$ - i /o  $\epsilon$ -shrinkage, totes les covariables amb sentit fisiològic van ser testejudes al NONMEM. Cap de les covariables categòriques, introduïdes en el model (gènere, prematuritat i classificació segons el BWGT) va millorar la OFV ni la precisió d'estimació dels paràmetres. En relació a les covariables quantitatives contínues, la introducció de forma univariant de totes elles en el model va provocar una disminució de la OFV estadísticament significativa, excepte per CREA en V1 i Q, i EPNA en Q. Concretament, en l'aclariment, la més significativa va ser el CLCR, seguit del WGT, en

el V1 la BS seguida del WGT, i en el Q el WGT i la BS. Tot i que totes les covariables relacionades amb el tamany corporal van resultar significatives tant en el CL, V1 i Q, degut a la relació lineal entre totes elles, només es van considerar aquelles més útils en la pràctica clínica. Per tant, BS, HGT, BHGT i PC, es van descartar, i WGT va ser considerada la covariable relacionada amb el tamany corporal més útil en la pràctica clínica. De les covariables relacionades amb l'edat, la EPMA va ser la més significativa tant en CL, V1 com Q. Algunes covariables, tot i produir una disminució significativa de la OFV, la precisió d'estimació d'alguns paràmetres era incorrecta (HGT i BWGT en V1; i CLCR en Q).

Un cop introduïdes totes les covariables de forma univariant, es va realitzar la introducció seqüencial de les covariables que havien estat significatives en el procés univariant. Es va començar amb la introducció del CLCR en el CL donat que havia estat la covariable més significativa durant l'anàlisi univariant. A continuació es va provar l'addició, al model anterior, de diferents covariables relacionades amb el tamany corporal que havien resultat significatives (WGT, HGT, BHGT i BS) al V1. Es va seleccionar WGT en base a criteris estadístics, fisiològics i clínics. Com a tercera covariable, es va testejar la EPMA en el CL, però no va donar lloc a una disminució significativa de la OFV. En canvi, l'addició de WGT en el CL va produir una disminució de la OFV, una millora de la VII\_CL i dels paràmetres PK estimats. Per aquest motiu, es va mantenir en el model com a tercera covariable, i resultant ser el model final.

L'eliminació retrospectiva de cadascuna de les covariables del model final una a una va suposar un increment en la OFV superior a 10.8 unitats en tots els casos ( $p < 0.001$ ).

#### **4.3.2.3 Model final**

Per tant, el model final que va descriure el comportament PK de l'amikacina en la població estudiada va ser el model bicompartimental considerant l'entrada del fàrmac a l'organisme d'acord amb una cinètica d'ordre zero, utilitzant el mètode d'estimació FOCE I. El millor model per explicar l'error residual va ser el model d'error combinat (additiu + proporcional). Es va poder incloure VII modelitzada de forma exponencial tant a l'aclariment (CL) com al volum de distribució en el compartiment central (V1). La Taula 1 resumeix els paràmetres PK poblacionals estimats i valors de shrinkage pel model bàsic i el model final, i els resultats de l'anàlisi del bootstrap.

El WGT i el CLCR van resultar les millors covariables predictores pel CL, i el WGT pel V1. La introducció del CLCR en l'aclariment va suposar una reducció de la VII\_CL respecte el model bàsic del 25.65%. La següent inclusió del WGT en el V1 va reduir un 37.03% la VII\_V1. Finalment, la introducció del WGT en el CL, sent aquest el model final, va significar una reducció de la VII\_CL respecte el model bàsic del 39.73%. En comparació amb el model bàsic, l'additiu va disminuir aproximadament a la meitat.



Taula 1 Paràmetres farmacocinètics poblacionals del model bàsic i final, i de l'anàlisi del bootstrap.

		Model bàsic (#33)	Model final** (#123)	Mitja del Bootstrap (95% IP)*
<b>Paràmetres farmacocinètics</b>	θ1-CL (L/h)	0.129 (6.95)	0.133 (4.23)	0.133 (0.122 – 0.145)
	θ2-CL~CLCR	-	0.649 (9.78)	0.642 (0.508 – 0.771)
	θ5-CL~WGT	-	0.752 (12.02)	0.758 (0.581 – 0.955)
	θ3-V1 (L)	0.595 (6.84)	0.837 (3.80)	0.834 (0.768 – 0.900)
	θ4-V1~WGT	-	1.09 (4.86)	1.09 (0.978 – 1.201)
	θ7-Q (L/h)	0.128 (14.84)	0.039 (28.13)	0.041 (0.020 – 0.068)
	θ6-V2 (L)	1.15 (11.39)	0.409 (23.94)	0.427 (0.251 – 0.667)
<b>Variabilitat interindividual</b>	VII-CL (%)	74.23 (15.01)	34.50 (16.39)	33.72 (27.15 – 39.64)
	VII_V1 (%)	58.48 (19.04)	21.07 (25.23)	20.92 (14.91 – 26.66)
	VII-Q (%)	80.72 (23.85)	70.29 (40.08)	68.73 (32.27 – 94.24)
<b>Variabilitat residual</b>	Aditiva (mg/L)	0.42 (4.81)	0.28 (6.97)	0.28 (0.24 – 0.32)
	Proporcional (%)	24.00 (32.88)	50.4 (15.34)	51.84 (29.8 – 97.2)
<b>η<sub>1</sub>-shrinkage</b>	%	10.34	17.82	-
<b>η<sub>2</sub>-shrinkage</b>	%	31.56	43.04	-
<b>η<sub>3</sub>-shrinkage</b>	%	55.97	74.18	-
<b>ε-shrinkage</b>	%	19.95	17.64	-

RSE%: Precisió donada per l'error standard relatiu entre parèntesi

\* A partir de 1000 remostrejos

\*\* Model final:  $TVCL = \left[ \sigma_1 \left( \frac{CLCR}{31.97} \right)^{\sigma_2} \times \left( \frac{WGT}{1880} \right)^{\sigma_5} \right]$ ;  $TVV1 = \left[ \sigma_3 \left( \frac{WGT}{1880} \right)^{\sigma_4} \right]$ ;  $TVV2 = \sigma_6$ ;  $TVQ = \sigma_7$

La introducció de les covariables en el model bàsic va suposar una millora de la part estructural. La Figura 3 mostra els gràfics de bondat d'ajust corresponents al model final. Els gràfics de bondat d'ajust que permeten l'avaluació de la part estructural del model (DV vs PRED, CWRES vs TIME i CWRES vs PRED), en el model final presenten totes les dades més properes a la línia d'identitat en el cas del DV vs PRED i a la línia de tenència en el CWRES vs TIME i CWRES vs PRED, respecte el model bàsic, indicant que la correlació DV/PRED en el model final és millor que en el bàsic. Després de la introducció de les covariables, s'elimina la tendència a la sobreestimació del model a concentracions altes observada en el gràfic CWRES vs PRED.

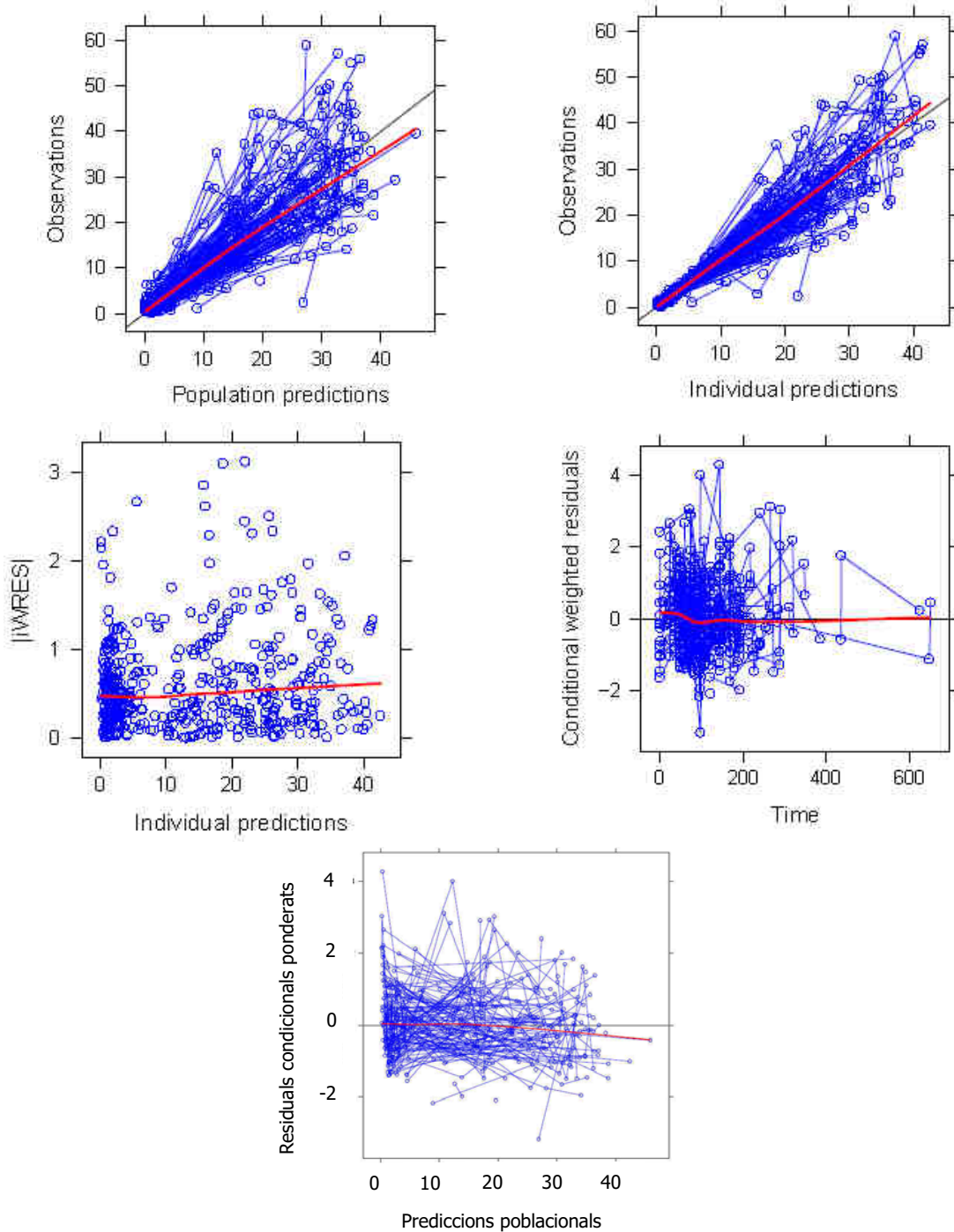


Figura 3 Gràfics d'ajust del model PK final. Gràfics superiors: DV vs PRED (esquerra) i IPRED (dreta). Gràfics intermitjos: IWRES vs IPRED (esquerra) i CWRES (calculats com PRED-DV) vs TEMPS (dreta). Gràfics inferior: CWRES (calculats com DV-PRED) vs PRED. Concentracions expressades com mg/L. Línia contínua negra: línia d'identie. Línia contínua vermella: línia de tendència.

### **4.3.3 Avaluació del model final**

#### **4.3.3.1 Tècniques de validació externa**

El “Grup de Validació externa” va incloure 53 nounats, dels quals, 34 eren nens (64%) i 19 nenes (36%). Les principals característiques demogràfiques i bioquímiques s’han descrit a l’apartat 4.1. La representació gràfica de DV vs PRED o IPRED mostra una bona relació en ambdós casos. La mitjana de l’exactitud i precisió obtingudes va ser acceptable. Els IC del 95% de l’exactitud associada tant a les concentracions vall com pic van incloure el zero, i com era d’esperar, els IC de l’exactitud i la precisió van ser menors per les IPRED que per les PRED. Tots els resultats suggereixen una bona capacitat predictiva del model

#### **4.3.3.2 Tècniques de validació interna**

##### **Bootstrap**

A la Taula 1 es comprova que la mitja de cada paràmetre queda inclosa en els intervals de predicció (IP) obtinguts pel mètode del bootstrap. La mitja del bootstrap és molt propera a la mitja poblacional de tots els paràmetres. Els percentatges de diferència entre el model final i el bootstrap són < 6% per a tots els paràmetres PK i de variabilitat interindividual. Aquests resultats indiquen que tant les estimes dels efectes fixes com aleatoris del model final són precisos i el model és estable.

##### **Visual Predictive Check (VPC) i Prediction-corrected VPC (pc-VPC)**

Tots dos es van obtenir a partir de simulacions de 1000 poblacions de característiques iguals a l’original realitzades en base a les estimes dels paràmetres del model final. En tots els casos, la mitjana i els percentils 5% i 95% de les dades observades es situen dins els IC del 95% dels corresponents percentils predits. Existeix una tendència a la infrapredicció de les concentracions predosi d’amikacina a partir de les 24 hores post-dosi, i a la sobrepredicció de les concentracions pic.

##### **Posterior Predictive Check (PPC)**

Les mitjanes de les concentracions vall i pic simulades es situen dins els percentils 5% i 95% de les concentracions vall i pic observades en tots els casos, indiquen una correcta predicció de les dades originals. Tanmateix, existeix una lleugera sobrepredicció de la mitjana de les concentracions pic, i una infrapredicció de la mitjana de les concentracions vall.

##### **Normalised prediction distribution errors (NPDE)**

D’acord amb els gràfics obtinguts, els NPDE segueixen una distribució normal sense presentar valors extrems, indicant que la variança de les prediccions és baixa. D’altra banda, els errors de discrepància de les concentracions presenten una distribució normal al voltant del NPDE=0, sense presentar una tendència clara.

#### 4.3.4 Simulacions basades en el model desenvolupat

**i Avaluar la influència de les covariables identificades com a estadísticament significatives, en les concentracions vall i pic.**

A partir de les simulacions realitzades de les concentracions vall i pic de 1000 poblacions d'individus dosificats d'acord amb la població original i distribuïts en diferents cutoffs de WGT ( $\leq 1199$  g,  $1200 - 1999$  g i  $\geq 2000$  g) i CLCR (quatre cutoffs representatius dels estadis de funcionalitat renal establerts per la Chronic Kidney Disease (52)), el règim de dosificació utilitzat permet assolir concentracions vall  $< 5$  mg/L en un 80%, i  $< 10$  mg/L en un 90% o més dels pacients, excepte pel grup de WGT  $> 2000$ g i CLCR  $< 60$  mL/min. Els percentatges de concentracions pic  $< 20$  mg/L més elevats corresponen als grups de CLCR superiors (entre el 55.1 i el 87.3%); en la resta de grups, el percentatge no supera el 54.2%. Estratificant els resultats obtinguts de les simulacions en funció dels grups d'edat establerts per la guia Neofax, el percentatge de concentracions vall  $< 5$  mg/L es situa al voltant del 80%, i és superior al 88% per concentracions vall  $< 10$  mg/L. Les concentracions pic  $< 20$  mg/L són al voltant del 50% en tots els grups, excepte en el més inmadur, amb només un 11.4%.

La classificació de les dades simulades en funció de WGT i CLCR identifica un percentatge de concentracions vall fora de l'interval terapèutic superior a la classificació de les dades en funció de les edats. Els percentatges de concentracions pic  $< 20$  mg/L són similars independentment de la classificació utilitzada.

**ii. Establir recomanacions de dosificació per a la primera dosi, en funció de les concentracions vall i pic.**

El règim de dosificació es va seleccionar per tal d'assolir concentracions pic al voltant de 30 mg/L i concentracions vall per sota o entre 1.5-3 mg/L. Es van provar diferents dosis amb intervals de dosificació de 12, 24, 36 i 48 hores. Els resultats obtinguts mostren que tant la dosi com l'interval de dosificació requerits augmenten amb el WGT, independentment del CLCR. L'interval de dosificació de 12 hores és útil per a individus amb funció renal normal ( $\geq 60$  mL/min), excepte pel grup amb CLCR de 60 mL/min i WGT 500g, que requereix un interval de 24 hores. Independentment del WGT, per valors de CLCR de 10 mL/min, l'interval més útil és el de 48 hores, i per CLCR de 20 mL/min el de 36 hores. Per CLCR entre 30 i 50 mL/min, l'interval de dosificació de 24 hores és el més adequat.

Utilitzant aquests règims de dosificació, el percentatge d'individus amb concentracions vall  $< 5$  mg/L és proper al 80% en tots els grups, i el de concentracions pic entre 20 - 30 mg/L es situa al voltant del 35%. El grup de WGT més baix (WGT de 500 g) és el que presenta el percentatge de concentracions pic  $< 20$  mg/L més elevat ( $\geq 20\%$ ).



## 5. DISCUSSIÓ

En aquest estudi s'ha desenvolupat un model farmacocinètic poblacional per l'amikacina en una població de nounats com a primer pas per a l'establiment d'un règim de dosificació inicial en base a uns valors de concentració diana i unes característiques individuals del pacient. Tot i que tots els estudis PK poblacionals d'amikacina en nounats trobats a la literatura (53(57)) utilitzen el model PK d'un compartiment per descriure les seves dades, el millor model que ha descrit el comportament PK de l'amikacina en la població estudiada ha estat un model bicompartimental amb entrada de fàrmac d'acord amb una cinètica d'ordre zero i eliminació de primer ordre. Aquesta diferència es pot explicar per la variabilitat en els temps de mostreig de les concentracions pic disponibles (de 1 a 3.25 hores després del inici de l'administració), les quals han permès una millor descripció de la fase de distribució inicial, i per tant, ajustar les dades a un model de dos compartiments.

El model poblacional desenvolupat ha inclòs variabilitat interindividual en l'aclariment (CL) (34.50%), en el volum de distribució en el compartiment central (V1) (21.07%) i en l'aclariment de distribució (Q) (70.29%). Els valors dels paràmetres farmacocinètics bàsics proporcionats han estat correctes des d'un punt de vista fisiològic i similars als obtinguts en estudis previs. L'aclariment de creatinina va ser la covariable que va explicar la major part de la variabilitat interindividual (VII) associada al CL (34.55 %). En segon lloc, el pes corporal, entrat d'acord amb una relació al·lomètrica, va produir una gran reducció de la funció objectiva (-72.45) així com de la VII\_CL respecte el model bàsic (53.59%), i amb un exponent al·lomètric estimat (0.752) d'acord amb els principis biològics (3/4 or 0.75). A diferència d'altres estudis (55(57)), l'edat no va resultar ser el millor predictor per a l'aclariment d'amikacina. Aquest fet pot ser degut a l'elevada influència del CLCR en l'aclariment de creatinina, reflectint no només diferències causades pel diferent grau de maduració (donades per l'edat) sinó també per alteracions de la funció renal degudes a toxicitat. Contràriament, aquest és l'únic estudi que ha inclòs el CLCR com a predictor del CL de l'amikacina en nounats, la qual cosa és particularment important considerant l'elevat rang de variabilitat del CLCR, confirmat en aquest estudi (de 5.87 a 121.5 mL/min), en les poblacions de nounats. El valor d'aclariment obtingut per un pacient de 1880 g de pes i un aclariment de creatinina de 31.97 mL/min, ha estat de 0.133 L/h, similar a altres estudis amb una població pediàtrica similar.

En relació al V1, la única covariable que va resultar significativa tant estadística com fisiològicament va ser el pes (WGT). La seva introducció també va seguir les lleis de l'al·lometria, amb un exponent estimat proper a 1 (1.09). La introducció del WGT en el V1 va suposar una disminució del 63.32% en la VII\_V1. El valor de V1 estimat per un individu típic de la població estudiada va ser de 0.465 L/Kg, i com era d'esperar,

clarament superior al dels adults (0.27 L/Kg). L'aclariment de distribució i el volum de distribució en compartiment perifèric van presentar valors típics de 0.039 L/h i 0.409 L, respectivament; tanmateix, no són comparables amb altres models d'amikacina en nounats, ja que no n'hi ha cap que descriu el seu comportament amb un model bicompartimental.

La validació del model, mitjançant tècniques de validació externa i interna, ha demostrat una capacitat predictiva correcta. Les simulacions realitzades amb el model han evidenciat l'efecte de les covariables WGT i CLCR sobre les concentracions vall i pic obtingudes, i per tant, dels diferents requeriments de dosi en funció de les característiques dels individus per assolir les mateixes concentracions sèriques. El model ha pogut ser utilitzat per a optimitzar la primera dosi a administrar, considerant les característiques pròpies dels individus, per tal d'assolir concentracions sèriques segures i eficaces.

Aquest model podrà ser introduït en un programa Bayesià de farmacocinètica utilitzat en la pràctica clínica que permetrà no tan sols optimitzar les dosis inicials a administrar, sinó també realitzar ajustos de dosi durant el tractament. Addicionalment, el model permetrà ser utilitzat per investigar noves estratègies de dosificació.

## 6. CONCLUSIONS

1. S'ha desenvolupat un model farmacocinètic poblacional d'amikacina en recent nascuts.
2. El model que millor ha explicat el comportament PK de l'amikacina en la població estudiada ha estat un model bicompartimental amb entrada d'acord amb una cinètica d'ordre zero i eliminació de primer ordre, parametritzat en termes d'aclariment i volum.
3. La variabilitat interindividual, modelada exponencialment, s'ha associat amb l'aclariment plasmàtic i de distribució intercompartimental, i amb el volum de distribució en compartiment central. L'error residual ha estat modelitzat amb un model combinat (additiu + proporcional).
4. El pes actual i l'aclariment de creatinina s'han identificat com els millors predictors de l'aclariment, i el pes actual pel volum de distribució en compartiment central. La inclusió del pes actual en l'aclariment i en el volum de distribució s'ha realitzat d'acord amb un model alomètric.
5. Els resultats de la validació externa amb un grup de pacients no inclosos en el desenvolupament del model, pertanyents a la mateixa població diana ha demostrat una adequada capacitat predictiva del model. La mediana de l'exactitud i la precisió de les concentracions individuals predites (IPRED) vall i pic han estat inferiors a 0.72 mg/L i 1.21 mg/L, respectivament.
6. Tècniques de validació interna com el bootstrap, visual predictive checks, Npde i PPC han confirmat la capacitat predictiva del model, coincidint amb els resultats de la validació externa.
7. Les simulacions basades en el model han permès avaluar l'efecte del canvi dels valors de WGT i CLCR en l'exposició a l'amikacina.
8. El model desenvolupat ha permès avaluar el règim de dosificació actual i realitzar recomanacions de dosis inicials a administrar per a diferents cutoffs de les covariables identificades com a millors predictors del comportament farmacocinètic, és a dir, WGT i CLCR.
9. Aquest model, implementat en un software d'optimització de dosis Bayesià, serà d'ajuda en l'ajust de dosis durant la monitorització terapèutica de l'amikacina en la població estudiada
10. Addicionalment, el model podrà ser utilitzat per a investigar amb més detall estratègies òptimes de dosificació.
11. La implementació del model en la monitorització terapèutica de la pràctica clínica permetrà una validació prospectiva del model.





## BIBLIOGRAFIA

- (1) Boehr DD, Draker K, Wright GD. 8th Edition. (2003). Aminoglycosides and aminocyclitols. Into Fich RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. Churchill Livingstone. Antibiotic & Chemotherapy (Cap 14, pp. 155-173).
- (2) Ristuccia AM, Cunha BA. An Overview of Amikacin. *Ther Drug Monit.* 1985;7(1):12-25.
- (3) Burton M, Shaw L, Schenhag J, Evans W. (2006). Aminoglycosides. Into Lippincott Williams & Wilkins. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring (Cap 14, pp 285-327).
- (4) Ristuccia AM, Cunha BA. An Overview of Amikacin. *Ther Drug Monit.* 1985;7(1):12-25.
- (5) Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimum inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-9.
- (6) Bernard PA. Freedom from ototoxicity in aminoglycoside treated neonates: a mistake notion. *Laryngoscope.* 1981;91(12):1985-94.
- (7) Thomas E. Young, Barry Mangum. 22th edition (2009). Thomas Reuters. Neofax.
- (8) Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2004;114(1):e111-8.
- (9) Smith CR, Mawell RR, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS. Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. *Johns Hopkins Med J.* 1978;142(3):85-90
- (10) Rylance GW. Prescribing for infants and children. *Br Med J.* 1988;296(6627):984-6.
- (11) Signer E. Gastric emptying in newborns and young infants. *Acta Paediatr Scand.* 1975;64(3):525-30
- (12) Morselli PL, Morselli RF, Bossi L. 1983. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Into Gibaldi M, Prescott L, eds. New York: ADIS Health Sciences Press Handbook of clinical pharmacokinetics. (Section II, pp.98-141).
- (13) Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the Infant. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Suppl 11):107-10..
- (14) Morselli PL. Clinical Pharmacokinetics in Neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1(2):81-98.
- (15) Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr.* 1978;92(5):705-12..

- (16) Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interfase (Part I). *Clin Pharmacokinet*. 1988;14(4):189-216.
- (17) Benet LZ, Rowland M. Pharmacometrics: A new journal section. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 1982;10(4):349-350
- (18) Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics. Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(5):387-401.
- (19) Calvo M, Benítez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica*. 2004;23(6):417-22.
- (20) García MJ, Fernández MM. 2007. Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia. Salamanca. Metodología de la monitorización. Into XXV Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica.
- (21) Rodríguez J. Métodos de estimación de parámetros en farmacocinética clínica. *El farmacéutico de hospitales*. 1992;33:14-16
- (22) Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;26(3):294-305.
- (23) Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics. Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(5):387-401.
- (24) Rosenbaum SE, Carter AA, Dudley MN. Population pharmacokinetics: Fundamentals, Methods and Applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1995;21(9):1115-41
- (25) Beal SL, Boeckman AJ, Sheiner LB. NONMEM: user's guides. San Francisco (CA): University of California at San Francisco, 1988-1992.
- (26) Mallet A. A Maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*. 1996;73(3):645-56.
- (27) Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Appl Math Computation*. 1991;45(2):143-57.
- (28) Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1907-15.
- (29) Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):221-34. Review.
- (30) Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat*. 1979;7(1):1-26.
- (31) Holford N. The Visual Predictive Check – Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots. PAGE 14 Abstract 738. Pamplona, Spain 2005, <http://www.page-meeting.org>.

- (32) Rubin DB. Bayesianly justifiable and relevant frequency calculations for the applied statistician. *Ann Stat.* 1984;12:1151-72.
- (33) Mentré F, Escolano S. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2006;33(3):345-67.
- (34) Du Bois D, Du Bois EF. Estimating body surface area. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-872.
- (35) Schwartz GJ, Feld LG, Langford DL. A simple estimate of glomerular filtration rate in full term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104(6):849-854.
- (36) Insert of Amikacin in TDX/ TDXFLX. Manufactured for Abbott Laboratories, Abbott Park IL by Abbott Diagnostics International, LTD. April 2007. ©1996, 2007 Abbott Laboratories.
- (37) Insert of Urea in Modular Analytics systems. Manufactured for Roche® Diagnostics.
- (38) Insert of Creatinine in Modular Analytics systems. Manufactured for Roche® Diagnostics.
- (39) Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N. PsN-Toolkit: a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modelling using NONMEM. *Comput Meth Programs Biomed.* 2005;79(3):241-57. (<http://psn.sourceforge.net>)
- (40) The R project for statistical computing, <http://cran.es.r-project.org/>
- (41) Johnsson EN, Karlsson MO. Xpose-an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 1999;58(1):51-64.
- (42) IBM SPSS Statistics version.19. <http://www.ibm.com/es/es/>
- (43) Bergstrand M, Karlsson MO. Handling Data Below the Limit of Quantification in Mixed Effect Models. *AAPS J.* 2009;11(2):371-80.
- (44) EMEA (European Medicines Agency): Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analysis. June 2007.
- (45) Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992;20(5):511-28.
- (46) Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(4):503-12.
- (47) Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat.* 1979;7(1);1-26.
- (48) Brendel K, Comets E, Laffont C, Mentré F. Evaluation of different tests based on observations for external model evaluation of population analyses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010;37(1):49-65.

- (49) Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS*. 2011;13(2):143-51.
- (50) Rubin DB. Bayesianly justifiable and relevant frequency calculations for the applied statistician. *Ann Stat*. 1984;12:1151-72.
- (51) Mentré F, Escolano S. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2006;33(3):345-67.
- (52) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137-141.
- (53) Botha JH, Pérez MJ, Miller R, Adhikari M. "Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models". *Eur J Clin Pharmacol*. 53(5). 337-341 (1998).
- (54) Bleyzac N, Varnier V, Labaune JM, Corvaisier S, Maire P, Jelliffe RW, et al. Population pharmacokinetics of amikacin at birth and interindividual variability in renal maturation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(6-7):499-504.
- (55) Tréluyer JM, Merlé Y, Tonnelier S, Rey E, Pons G. "Nonparametric Population Pharmacokinetic Analysis of Amikacin in Neonates, Infants and Children". *Antimicrob Agents Chemother*. 46(5). 1381-1387 (2002).
- (56) Allegaert K, Anderson BJ, Cossey V, Holfort NH. "Limited predictability of amikacin clearance in extreme premature neonates at birth". *Br J Clin Pharmacol*. 61(1). 39-48 (2006).
- (57) Sherwin CMT, Svahn S, Van Der Linden A, Broadbent RS, Medlicott NJ, Reith DM. "Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis". *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:705-713.

# ANNEXOS

## ANNEX 1

### DADES DEMOGRÀFIQUES:

- Inicials/ Número història clínica:
- Data de naixement:
- Sexe\*:

### DADES PERINATALS:

- Número de gestació:
- Embaràs gemelar: Sí      No
- Edat gestacional:
  
- APGAR: Apgar1 ../.../.../.../.../    Apgar5 ../.../.../.../.../
- Al néixer:      Pes:  
                            Alçada:  
                            Perímetre cranial:

\* (1)Masculí, (0)Femení

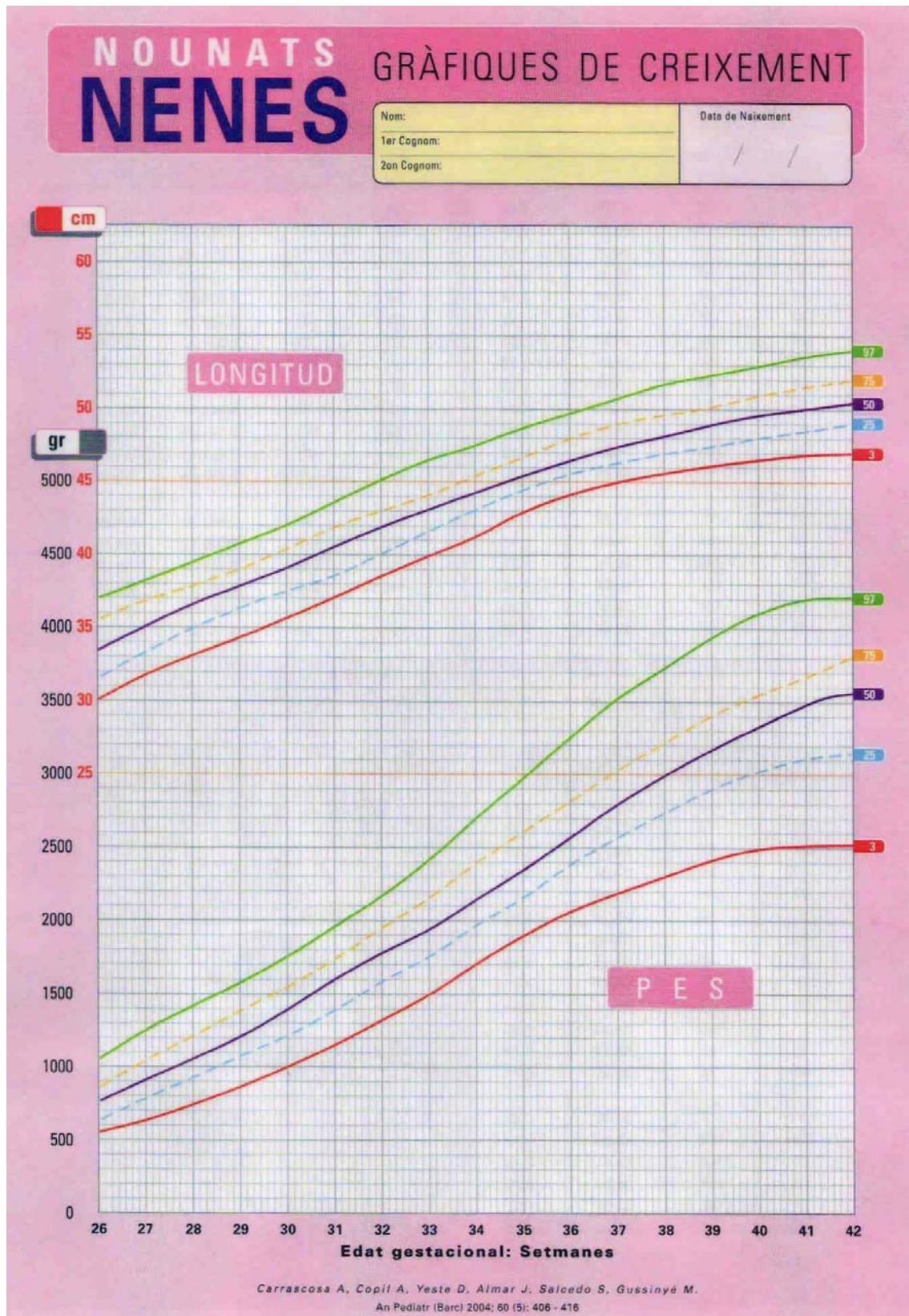
### TRACTAMENT:

- Diagnòstic principal:
- Empíric: Sí      No
- Germen identificat:

### OBSERVACIONS:



## ANNEX 2.1 GRÀFIC DE CREIXEMENT PER A NENES





## ANNEX 2.2 GRÀFIC DE CREIXEMENT PER A NENS

