

## **Modelización farmacocinética poblacional de tigeciclina en pacientes críticos cirróticos**

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

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

### **Introducción:**

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

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

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

### **Material y Métodos:**

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

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

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

## Resultados:

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

Los valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos del modelo base (error estándar relativo) fueron 13.8 L/h (16.2%), 63.27 L/h (14.1%), 36.95 L (10.8%), 158.1 L (32.5%) para CL, Q, V1 y V2. Se incluyó variabilidad interindividual en CL y V1 que fue del 60.4% (29.8%) y 107.7% (18.9%), respectivamente. El error proporcional y aditivo fue 19.6% (48.5%) y 2.89 mg/L (70%), respectivamente.

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

## Conclusiones:

En nuestros datos se observa variabilidad interindividual mayor al 60%. La inclusión de covariables y la validación posterior del modelo nos permitirá optimizar la dosificación del fármaco en esta población específica de pacientes.

## Referencias:

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